



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN ŞEHİR
HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİNE YATAN VE ERİTROSİT
SEDİMENTASYON HIZI 100 MM/SAAT'İN ÜZERİNDE
BULUNAN HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Esen Nur HOLOĞLU
UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL
Ağustos, 2022

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN ŞEHİR
HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİNE YATAN VE ERİTROSİT
SEDİMENTASYON HIZI 100 MM/SAAT'İN ÜZERİNDE
BULUNAN HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Esen Nur HOLOĞLU
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mehmet UZUNLULU

İSTANBUL
Ağustos, 2022

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakóltesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğı hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Esen Nur HOLOĞLU'nun hazırladığı ve jüri önünde savunduğı "İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİNE YATAN VE ERİTROSİT SEDİMENTASYON HIZI 100 MM/SAAT'İN ÜZERİNDE BULUNAN HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Mehmet UZUNLULU

.....

Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi

Üyeler:

Yrd. Doç. Dr. Miraç VURAL KESKİNLER

.....

Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi

Doç. Dr. Seydahmet AKIN

.....

Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi

Tez Savunma Tarihi: __/__/2022

Yazar Bildirimi

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Esen Nur HOLOĞLU'nun hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİNE YATAN VE ERİTROSİT SEDİMENTASYON HIZI 100 MM/SAAT'İN ÜZERİNDE BULUNAN HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını "Bilgilendirme" bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları "Bilgilendirme" bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını "Bilgilendirme" bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisine alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Ağustos, 2022

İmza:

- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.

Dr. Esen Nur HOLOĞLU



Asistanlık sürecim boyunca değerli bilgi ve tecrübelerinden faydalanabilme fırsatı bulduğum saygıdeğer hocam Prof. Dr. Aytekin Oğuz'a;

Tez sürecimin her aşamasında bilgisi, hoşgörüsü ile yardım ve desteğini esirgemeyen sayın hocam Prof. Dr. Mehmet Uzunlulu ve uzmanlık eğitimime katkıları olan tüm kıymetli hocalarıma;

Koşulsuz sevgi, güven ve desteklerini her zaman hissettiğim, sevgili annem Şükran Holoğlu, sevgili babam Nihat Holoğlu ve biricik kardeşim İsmail Holoğlu'na;

Çocukluğumdan bu yana bir kız kardeş gibi hep yanımda olan sevgili kuzenim Semagül Atalar'a ve samimiyetini, dostluğunu esirgemeyen tüm arkadaşlarıma;

Benim için bir çalışma arkadaşından çok daha ötesinde, her daim bir elini omzumda hissettiğim, varlığıyla hayatıma neşe katan ebedi dostum Dr. Şehnaz Kaya'ya ve gülen yüzü, güzel yüreğiyle her zaman yanımda olan kıymetli arkadaşım Dr. Sümeyye Görüşük'e;

Bu yola beraber başladığım değerli eşkıdemlerim Dr. Cansu Yücel Kadirli, Dr. Murat Özer, Dr. Ece Arbabi'ye ve Dr. Beyza Kabayuka, Dr. Banu Çelik başta olmak üzere tüm çalışma arkadaşlarıma;

Asistanlık eğitimim boyunca kendilerinden çok şey öğrendiğim sevgili kıdemlilerim Dr. Gamze Hüner Yanaş'a, Dr. Ecem Köseoğlu'na ve Dr. Ilgın Koçak Göktürk'e,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım..

Dr. Esen Nur HOLOĞLU

Özet

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİNE YATAN VE ERİTROSİT SEDİMENTASYON HIZI 100 MM/SAAT'İN ÜZERİNDE BULUNAN HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: İç Hastalıkları Kliniğine yatan ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) 100 mm/saat'in üzerinde bulunan hastaların klinik özelliklerinin araştırılması

Materyal ve metod: Retrospektif, gözlemsel, klinik çalışmaya İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 01 Mayıs 2015 ve 01 Haziran 2021 tarihleri arasında İç Hastalıkları Kliniğine yatan ve ESH 100 mm/saat'in üzerinde bulunan 18 yaş ve üzeri toplam 441 olgu (209 erkek, 232 kadın, ortalama yaş:75, ortalama ESH: 115.1±6.5 mm/saat) ardışık olarak alındı. Hastalar en olası tanıya göre enfeksiyon hastalıkları, hematolojik/onkolojik maligniteler, renal hastalıklar, romatolojik hastalıklar, diğer nedenler ve tanı konulamayanlar olarak 6 kategoriye ayrıldı ve demografik, komorbidite, mortalite ve laboratuvar özelliklerine göre karşılaştırıldı.

Bulgular: Etyolojik dağılımı sırasıyla; enfeksiyon hastalıkları (%34), hematolojik-onkolojik maligniteler (%31.5), diğer nedenler (%16.3), renal hastalıklar (%9.8), tanı konulamayanlar (%4.5) ve romatolojik hastalıklar (%3.9) oluşturdu. Tanı kategorilerinin cinsiyete, yaşa ve ESH aralıklarına (100-120 ve >120 mm/saat) göre dağılımları farklılık göstermedi (tümü için $p>0.05$). En sık komorbiditeler hipertansiyon (%51), diabetes mellitus (%40.1) ve koroner arter hastalığı (%22.4) idi. Enfeksiyon hastalıkları içinde pnömoni (%40), hematolojik-onkolojik maligniteler içinde kolon kanseri (%10.8), renal hastalıklar içinde kronik böbrek hasarı (%51.2), diğer nedenler içinde anemi (%69.4) ve romatolojik hastalıklar içinde romatoid artrit (%64.7) ilk sırada yer aldı. Geçen 6 yıl içerisinde 284 olgunun (%63.4) exitus olduğu belirlendi. En yüksek exitus oranı hematolojik-onkolojik malignitesi olan hastalarda görüldü (%81.3). Exitus olanlarda hayatta kalanlara göre; yaş ortalaması ($p<0.001$), ≥ 65 yaş ($p<0.001$), diabetes

mellitus ($p=0.043$), kalp yetmezliği ($p=0.021$) ve malignitesi ($p<0.001$) olan hasta sıklıkları yüksekti.

Sonuç: Bu çalışmanın sonuçları hastanede yatan ve aşırı yüksek ESH değerleri saptanan hastalarda, özellikle ileri yaş hastalarda, bunun altta yatan ciddi bir hastalık göstergesi olabileceğini, literatürle uyumlu olarak enfeksiyon hastalıkları ve hemato-onkolojik malignitelerin daha ön planda düşünülmesi gerektiğini ortaya koymuştur. Öte yandan çalışmamız, her ne kadar neden-sonuç ilişkisi tam olarak kurulamasa da aşırı yüksek ESH değerlerinin yüksek mortaliteye katkısının olabileceği yönündeki literatür bilgisini de desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Eritrosit sedimentasyon hızı, yatan hasta, mortalite, klinik özellikler

Abstract

RETROSPECTIVE EVALUATION OF THE CLINICAL FEATURES OF PATIENTS ADMITTED TO THE INTERNAL MEDICINE INPATIENT CLINIC WITH AN ERYTHROCYTE SEDIMENTATION RATE (ESR) ABOVE 100 MM/HOUR

Aim: Investigation of the clinical features of patients admitted to the Internal Medicine Inpatient Clinic with an erythrocyte sedimentation rate (ESR) above 100 mm/hour

Material and methods: A total of 441 patients (232 female, 209 male, mean age: 75, mean ESR: 115.1±6.5 mm/hour) aged 18 years and over who were hospitalized in the Internal Medicine Clinic of Istanbul Medeniyet University Göztepe Training and Research Hospital between 01 May 2015 and 01 June 2021 and whose ESR was above 100 mm/hour were consecutively included in the retrospective, observational, clinical study. Patients were divided into 6 categories according to the most probable diagnosis as infectious diseases, hematological-oncological malignancies, renal diseases, rheumatologic diseases, other causes and undiagnosed, and categories were compared according to demographic, comorbidity, mortality and laboratory characteristics.

Results: Etiological distribution respectively; infectious diseases (34%), hematologic-oncologic malignancies (31.5%), other causes (16.3%), renal diseases (9.8%), undiagnosed (4.5%) and rheumatologic diseases (3.9%). The distribution of the diagnostic categories according to gender, age and ESR ranges (100-120 and >120 mm/hour) did not differ ($p>0.05$ for all). The most common comorbidities were hypertension (51%), diabetes mellitus (40.1%) and coronary artery disease (22.4%). Pneumonia (40%) in infectious diseases, colon cancer (10.8%) in hematological-oncological malignancies, chronic kidney damage (51.2%) in renal diseases, anemia (69.4%) in other causes and rheumatoid arthritis (64.7%) in rheumatological diseases ranked first. It was determined that 284 cases (63.4%) died in the last 6 years. The highest death rate was observed in patients with hematologic-oncologic malignancies (81.3%). According to the survivors of those who

died; The frequency of patients with mean age ($p<0.001$), age ≥ 65 years ($p<0.001$), diabetes mellitus ($p=0.043$), heart failure ($p=0.021$) and malignancy ($p<0.001$) was high.

Conclusions: The results of this study revealed that in hospitalized patients with extreme high ESR values, especially in elderly patients, this may be an indicator of serious underlying disease, and that infectious diseases and hemato-oncological malignancies should be considered more in line with the literature. On the other hand, our study also supports the literature knowledge that extreme high ESR values may contribute to high mortality, although the cause-effect relationship cannot be fully established.

Key words: Erythrocyte sedimentation rate, inpatient, mortality, clinical features.

İçindekiler

Şekil Listesi	x
Tablo Listesi	xi
Kısaltmalar	xii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 AKUT FAZ REAKTANLARI.....	3
2.2 ERİTROSİT SEDİMENTASYON HIZI.....	4
2.3 ERİTROSİT SEDİMENTASYON HIZININ ÖLÇÜM METODLARI	5
2.3.1 Westergren Yöntemi	5
2.3.2 Wintrobe Yöntemi	7
2.3.3 Diğer Yöntemler	7
2.4 ESH'Yİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER VE HASTALIKLAR	7
3. GEREÇ ve YÖNTEM	14
3.1 ÇALIŞMAYA ALINMA KRİTERLERİ.....	14
3.2 ÇALIŞMAYA ALINMAMA KRİTERLERİ.....	14
3.3 ÇALIŞMA TASARIMI	14
3.3.1 Veri Analizleri	14
3.3.2 Tanı Kategorileri	15
3.3.3 Karşılaştırmalar	15
3.3.4 Laboratuvar İncelemeleri.....	16
3.4 İSTATİSTİK	16
4. BULGULAR	17
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	28
5.1 TARTIŞMA.....	28
5.2 SONUÇ VE ÖNERİLER	37
Kaynaklar	39
Ek A. Etik Kurul Onay Formu	45

Şekil Listesi

2.1: Westergren cihazı	6
4.1: Tanı kategorilerinin dağılımları	18
4.2: Enfeksiyon hastalıklarının dağılımı	21
4.3: Hematolojik-Onkolojik malignitelerin dağılımı	22
4.4: Romatolojik hastalıkların dağılımı.....	22
4.5: Renal hastalıkların dağılımı	23
4.6: Diğer nedenleri içeren hastalıkların dağılımı	23
4.7: ESH >100 mm/saat yapan ilk 10 hastalığın dağılımı.....	24

Tablo Listesi

2.1:	Eritrosit sedimentasyon hızını etkileyen faktörler	10
2.2:	Eritrosit sedimentasyon hızını artıran hastalıklar	10
4.1:	Olguların cinsiyete göre yaş dağılımları	17
4.2:	Cinsiyete göre ortalama ESH değerleri (mm/saat)	17
4.3:	Cinsiyete göre tanı kategorilerinin dağılımı	19
4.4:	Yaşa göre tanı kategorilerinin dağılımı	19
4.5:	ESH aralıklarına göre tanı kategorilerinin dağılımı	19
4.6:	Exitus olanlarla hayatta olanların tanı kategorilerinin dağılımı	20
4.7:	Olguların komorbidite dağılımları	20
4.8:	Mortalite ve hayatta kalma durumuna göre olguların demografik, komorbidite ve laboratuvar özellikleri	25
4.9:	ESH aralıklarına göre laboratuvar özelliklerinin dağılımı	26
4.10:	Tanı kategorilerine göre laboratuvar verilerinin karşılaştırılması	27

ABH.....	Akut böbrek hasarı
AFR	Akut faz reaktanı
ALL.....	Akut lenfoblastik lösemi
AML.....	Akut miyeloid lösemi
CA	Kanser
CLSI	Clinical And Laboratory Standards Institute
CRP	C-reaktif protein
CT	Bilgisayarlı Tomografi
dL.....	Desilitre
ESH.....	Eritrosit sedimantasyon hızı
fL.....	Femtolitre
g.....	Gram
HIV.....	Human Immunodeficiency Virus
ICSH.....	The International Council for Standardization in Haematology
IL-1	İnterlökin-1
İYE	İdrar yolu enfeksiyonu
KBH	Kronik böbrek hasarı
KLL.....	Kronik lenfosit lösemi
L.....	Litre
mcL	Mikrolitre
MCV	Mean corpuscular volume
MDS	Miyelodisplastik sendrom
mg.....	Miligram
ml	Mililitre
mm.....	Milimetre
MRI	Manyetik Rezonans Görüntüleme
ng.....	Nanogram
NLR	Nötrofil/Lenfosit oranı
RCC.....	Renal hücreli karsinom
SAA	Serum amiloid A
SLE	Sistemik lupus eritamatozus

GİRİŞ ve AMAÇ

Enfeksiyonlar, inflamatuvar romatolojik hastalıklar, alerjik ilaç reaksiyonları, cerrahi girişim ya da travmalara karşı insan vücudunun verdiği cevaba akut faz yanıtı ve bu yanıt sırasında kanda düzeyi artan ya da azalan maddelere akut faz reaktanları (AFR) adı verilir. Eritrosit sedimantasyon hızı (ESH) da bir akut faz yanıtı belirteci olup yaygın olarak kullanılmakta olan, ucuz ve kolay laboratuvar testlerinden biridir, fakat duyarlılığı (sensitivite) ve özgüllüğü (spesifisitesi) düşüktür (1-3).

ESH'nin aşırı yüksekliği (>100 mm/saat), belirli teşhislerle ilişkilendirildiğinde yüksek pozitif öngörü değerine sahiptir. ESH'de orta dereceli yükselmeler bilinen bir neden olmaksızın da ortaya çıkabilir ancak 100 mm/saat ve daha yüksek değerler malignite, enfeksiyon veya inflamasyon ile ilişkilidir (4). Eritrositlerin yoğunluğu plazmaya göre fazla olması nedeniyle, kanın standart bir tüp içerisinde dik bir şekilde bekletilmesi durumunda eritrositler dibe doğru çökerken plazma yukarı doğru çıkmaktadır. ESH, bir saatlik süre içerisinde eritrositlerin düşme mesafesinin ölçümü olarak tanımlanmaktadır (5).

Erişkin yaş grubunda günümüze kadar yapılan çalışmalarda 100 mm/saat'in üzerindeki aşırı ESH yüksekliğinin ciddi hastalık (enfeksiyonlar, hemato-onkolojik hastalıklar, romatolojik hastalıklar, renal hastalıklar ve diğerleri) varlığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmamızda hastanemiz İç Hastalıkları Kliniğine 2015-2021 yılları arasında yatan ve ESH 100'ün üzerinde bulunan hastaların

tanısal dağılımı, komorbidite özellikleri, klinik sonuçları (mortalite, taburcu, Yoğun bakım ünite sevk gibi) ve tanısal dağılımları ile akut faz reaktanlarındaki arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlandı.



GENEL BİLGİLER

2.1 AKUT FAZ REAKTANLARI

İnflamasyon tanım olarak doku hasarına yanıt anlamına gelmektedir. Doku hasarı sıklıkla metabolik bozulma ve sitokinlerin lokal ekspresyonuna neden olur fakat doku hasarı direk hücre ölümü anlamına gelmez. Hafif streslere yanıt olarak; sub-inflamatuar, nekrotik olmayan değişikliklerden, büyük bir doku hasarı sonucu aşikar inflamasyona kadar geniş bir yanıt çeşidi bulunmaktadır (6).

İnflamasyon durumlarında, inflamasyona yanıt olarak kandaki düzeyi artan akut faz reaktanlarına pozitif AFR, kandaki düzeyi azalanlara negatif AFR denmektedir. Pozitif AFR'lere örnek olarak; fibrinojen, alfa-1 antitripsin, haptoglobin, ferritin, prokalsitonin, seruloplazmin, C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimantasyon hızı (ESH) ve serum amiloid A (SAA) sayılabilir (1,7,8).

Akut faz reaktanlarından ESH ve CRP çeşitli enfeksiyöz, travma, neoplazm, inflamatuvar artrit, sistemik otoimmün hastalık, enfarktüs gibi inflamatuvar durumların teşhisi ve izleminde klinik olarak kullanılan yardımcı parametrelerdir. Ancak yüksek klinik hastalık şüphesi olan bir hasta için düşük ESH ve/veya CRP ölçümü klinisyenin hastalık şüphesini tedavinin seyrini değiştirecek kadar değiştirmez. CRP 4 ila 6 saat içerisinde 100 mg/L'ye kadar yükselebilir. CRP seviyeleri her 8 saatte bir ikiye katlanır ve iltahaplanmanın başlamasından 36-50 saat sonra pik yapar. CRP'de 2 mg/L ile 10 mg/L arasındaki hafif yükselişler metabolik enflamasyon olarak değerlendirilmekle birlikte bariz yükselmiş CRP seviyelerinin (>100-500 mg/L), bakteriyel enfeksiyonlarla güçlü bir bağı bulunmaktadır. CRP değeri

tedavi ile birlikte hızlı düşme eğilimindedir. ESH ise inflamasyonun başlamasından sonraki 24 ila 48 saat içinde yükselmeye başlar ve CRP'nin aksine inflamasyon düzeldikçe yavaş yavaş azalır, düzelmesi haftalar alabilir. Ayrıca bazı durumlarda CRP ve ESH birbiriyle uyumsuz sonuçlar gösterebilmektedir (9).

Akut faz reaktanlarının inflamasyon esnasında yükseliş hızlarının farklılığına başka bir örnek olarak SAA'nın hızlı yükselirken seruloplazminin daha yavaş yükselmesi de gösterilebilir. Kandaki granülosit sayısının artışı da akut faz yanıtı olarak değerlendirilmektedir. Operasyon sonrası ve bazı inflamasyon durumlarında trombosit sayısında da hafif bir artış görülebilir (7).

2.2 ERİTROSİT SEDİMENTASYON HIZI

Venöz kan uygun dik bir tüpte bekletildiğinde eritrositlerin yoğunluğunun plazmadan fazla olması nedeniyle eritrositler düştükçe plazma yukarı doğru çıkmaktadır. ESH, eritrositlerin bir saatlik süreçte düşme mesafesinin milimetre cinsinden ölçümü (mm/saat) olarak tanımlanır (10). Yüksek ESH değerleri, hafif hastalıklardan malignite gibi ciddi hastalıklara kadar çeşitli etyolojilere bağlı olabilir. Ancak, aşırı yüksek ESH tespiti hızlı bir tanı ve tedaviye ihtiyaç duyar. Yüksek ESH değerinin oluşmasına bağlanacak neden bulmak zordur ve tüm dünyada hekimlere önemli tanısal kararsızlık oluşturmaktadır (11).

ESH, çeşitli hastalıkların tanı ve takibinde kullanılan yardımcı bir laboratuvar testidir (12). ESH yükselişi vücutta oluşan inflamasyonun yerinin tam olarak nerede olduğunu veya sebebini belirtmez. İnflamasyon dışında başka durumlardan da etkilenebileceği için nonspesifiktir. Bu sebeple genellikle diğer tetkiklerle beraber kullanılır (13).

Plazmaya oranla eritrositlerin yoğunluğunun daha fazla olması sebebiyle eritrositler in-vitro ortamda çöker ve öncelikle rulo formasyonunu ortaya çıkarır. Normal şartlarda eritrositlerin yüzeyleri negatif yüklüdür ve birbirlerini iterler, bu sebeple birleşemezler. Bu duruma zeta potansiyeli denir. Plazma proteinlerinin çoğu pozitif yüklüdür, bu da eritrositlerin negatif kuvvetini baskılar ve dolayısıyla itme gücünü azaltır. Sonuç olarak

eritrositlerin agregasyon ve rulo formasyonu oluşumunu, dolayısıyla da düşme hızını artırır. ESH oluşum aşaması sırasıyla şu şekildedir; ilk dakikalarda eritrositler agrege olur ve rulo formasyonunu oluşturur. Daha sonraki yaklaşık 40 dk süren çökme aşamasında çökme hızı sabit kalmaktadır. Son aşama olan paketleme fazında ise tüpün alt kısmında biriken eritrosit kütlesi çökme hızını azaltır ve bu durum ESH'yi yavaşlatır. Son aşama 10 dakika sürmektedir (10,14-18).

2.3 ERİTROSİT SEDİMENTASYON HIZININ ÖLÇÜM METODLARI

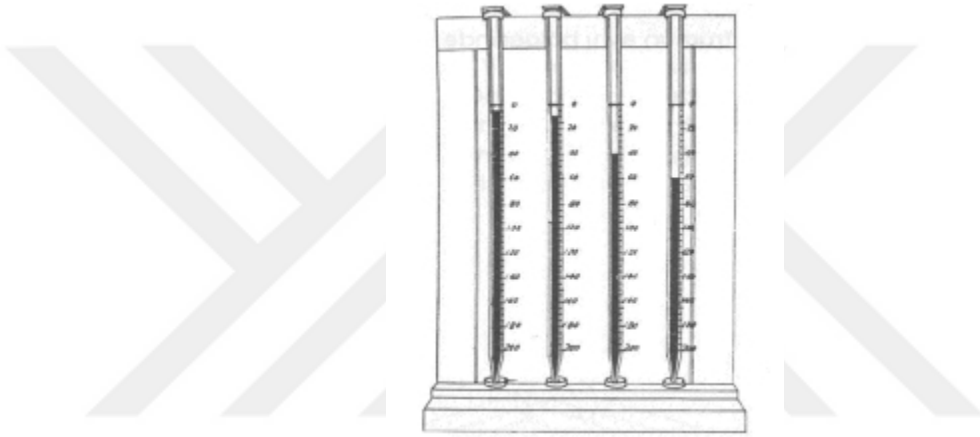
İlk olarak 1894'te Dr. Edmund Biernacki ESH ölçümü için bir yöntem geliştirdi. Daha sonra 1918'de Dr. Fåhræus ve 1921'de Dr. Westergren tarafından benzer yöntemler bildirildi (19-21). 1921'de Dr. Alf Vilhelm Albertsson Westergren, akciğer tüberkülozu olan hastaların prognozunda laboratuvar göstergesi olarak ESH'yi kullandı. Dr Westergren, antikoagülan olarak sodyum sitrat kullanılarak günümüzde hala yaygın olarak kullanılan ESH testi için ölçüm standartlarını tanımladı (9). İlk uzman Uluslararası Hematoloji Standardizasyon Konseyi (ICSH) ESH paneli 1965 yılında kuruldu. Dr. A. Westergren vakıf üyesi olarak dahil edildi ve referans yöntemin açıklaması 1973'te yayınlandı (ICSH, 1973). ICSH tarafından referans yönteminin daha ileri revizyonları farklı yıllar içerisinde yayınlandı (ICSH, 1977, 1988, 1993). 1991 yılından beri, alternatif ESH analizlerinin farklı yöntemlerle yapılan çok sayıda değerlendirmesi yayınlandı fakat çoğu değerlendirme, ölçümlerini en yeni ICSH kurallarına uygun olarak kalibre etmeyi başaramadı (ICSH, 1993). Sonuç olarak uluslararası standardizasyon ve ESH karşılaştırılabilirliği azalmıştır (22).

2.3.1 Westergren Yöntemi

Yapılan bir çalışmada Westergren yönteminin Wintrobe yöntemine göre daha duyarlı ve daha güvenilir olduğu belirtilmiştir (23). Westergren yöntemi Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'ndeki standart komiteleri tarafından onaylanmış ve ICSH tarafından 1977 yılında altın standart yöntem olarak seçilmiştir (24,25). Bu yöntem yaklaşık 1 saat sürer. Günümüzde kullanılan bazı otomatik makineler 5 dakika kadar kısa sürede sonuç verebilir. Kullanılan bu makinelerin ortaya çıkmasından sonra bile,

Westergren yöntemi 2011'de hem ICSH hem de Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI) tarafından tekrar altın standart olarak onaylanmıştır (26).

Westergren yönteminde iki mililitrelik bir enjektöre 0,4 mililitre sodyum sitrat eriyiği çekilir ve kalan 1.6 mililitreye venöz kan eklenir. Enjektördeki venöz kan ile antikoagulanın yeterince karışması sağlanır, daha sonra 200 mm işaretli Westergren pipetine konulup dik olarak yerleştirilir (Şekil 2.1). Bir saatlik süre sonunda çöken eritrositlerin üzerinde kalan plazma sütununun uzunluğu mm cinsinden okunup kayıt edilir (12).



Şekil 2.1: Westergren cihazı (12)

Westergren yöntemi, sıvı esaslı bir antikoagülan olan sitratı kullanır ve bu da yanlışlıkla ESH'yi önemli ölçüde etkilemekte olan kan seyreltimine neden olur. Modifiye Westergren yöntemi olarak da isimlendirilen referans yönteminin modifikasyonları da yaygın olarak kullanılmaktadır ve antikoagülan olarak sitrat yerine EDTA kullanılmaktadır. EDTA ise önemli seyreltmeye (<%1) neden olmayan katı esaslı bir antikoagülandır. ICSH ve CLSI geleneksel sodyum sitrattan daha güvenilir olması nedeniyle tripotasyum (K3) EDTA ile seyreltilmemiş kan kullanılarak yapılan örneklemeyi önermektedir (27-29). Sonucun doğruluğu için antikoagülan ve kanın yeterince karıştırılması, testin iki saat içinde oda ısısında yapılması, tüpün sarsıntıya uğramaması gereklidir (30).

Yaş ve cinsiyet ESH'yi etkilemektedir. Kadınlar erkeklere göre daha yüksek ESH değerine sahiptir. ESH, yaş ilerledikçe fizyolojik olarak artış göstermektedir. Yaygın olarak kabul gören referans değerler erişkinler için:

50 yaş altında, erkeklerde 15 mm/saat, kadınlarda 20 mm/saat; 50-85 yaş aralığında, erkeklerde 20 mm/saat , kadınlarda 30 mm/saat, 85 yaş üzeri erkeklerde 30, kadınlarda 42 mm/saat olarak belirlenmiştir (5,31,32). Westergren metodu ile ölçülen ESH'nin yaşa göre maksimum değeri kabaca Erkek: Yaş / 2 mm/saat, Kadın: (yaş + 10) / 2 mm/saat olarak da hesaplanabilir (33).

2.3.2 Wintrobe Yöntemi

ESH ölçümü için ikinci yaygın kullanılan bu yöntem, dilüsyon gerektirmeyen ve hafif- orta derecede sedimantasyon yükseklikleri için daha spesifiktir. Antikoagülan olarak oksalat içeren 100 mm'lik tüp kullanılır. Daha büyük değerlerde küçük tüp daha hızlı paketlenme safhasına neden olur ve bu sebeple asimetric makromoleküllerin belirgin arttığı durumlarda daha az duyarlıdır ve yanıltıcı olarak daha düşük sonuçlar ortaya çıkabilir (12,30). Kadınlar için Wintrobe yönteminde normal değerler 16 mm/saat'in altında, erkekler için ise 6.5 mm/saat'in altındadır (34).

2.3.3 Diğer Yöntemler

Bu yöntemlere ek olarak; Linzenmeier yöntemi (1920), Cutler yöntemi (1926), Rourke Ernstene yöntemi (1930), Adam yöntemi ve Lindow yöntemi dahil olmak üzere birçok ek yöntem bulunmaktadır (10). Ayrıca hastanın kanının direkt olarak antikoagülan içeren silikonlu bir tübe alındığı Mühürlü vakum ekstrasyon metodu, çocuk hastalarda az miktarda kan ile çalışılabilmesi bakımından kullanışlı bir yöntem olan Mikro ESH metodu ve sadece 0.1 ml kan gerektirmesi ve anemi için düzeltme olanağı sağlaması açısından avantajlı olan zeta sedimantasyon hızı yöntemleri de mevcuttur, günümüzde otomatik cihazlar da yaygın olarak kullanılmaktadır (35).

2.4 ESH'Yİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER VE HASTALIKLAR

ESH, eritrositlerin aglütinasyonu ve rulo formasyonundan etkilenmektedir. Rulo formasyonunu etkileyen unsurlar ise plazma viskozitesi, eritrositlerin şekli, sayısı, büyüklüğü gibi özellikleri ve makromoleküllerin bağlayıcı kuvvetidir (10). Fibrinojen veya globulinler gibi artan protein seviyelerinin varlığında, eritrositlerin agregasyonu kolaylaşır (36). Plazma proteinleri

içerisinde ESH'ye etkisi en az olan albümindir. ESH'ye katkıları oransal olarak sırasıyla fibrinojen'in %55, alfa 2 makroglobulin'in %27, immünglobulinler'in %11 ve albuminin %7'dir (18). Bundan dolayı immünoglobulin üreten proliferatif hastalıklarda (myelom, makroglobulinemi vb.) ESH çoğunlukla yükselir (17).

Fibrinojenin inflamasyon esnasında düzeyinin yavaşça yükselmesi nedeniyle ESH de geç artmaya başlar ve fibrinojen yarılanma ömrünün uzun olmasından dolayı inflamatuvar durum bittikten sonra bile bir süre yüksek kalabilir (12).

Yapılan bir çalışmada serum kolesterol seviyesinin artışı yaşlı hastalarda ESH yüksekliği ile ilişkilendirilmiştir (37). Kadınlarda erkeklere göre ESH'nın yüksek olması androjenlerden kaynaklıdır, sebebi ise androjenlerin in vitro olarak ESH'yi yavaşlatmasıdır (38,39).

ESH, kullanılan antikoagülan, tüpün eğimi, kanın alınması ve testin yapılması arasındaki süre, oda sıcaklığındaki mevsimsel değişiklikler gibi pek çok teknik faktörden etkilenmektedir (40). Fibrinojenin arttığı durumlar, kadınlarda menstruasyon dönemi, bazı ilaçlara bağlı (Metil dopa, Vitamin A, Heparin, Oral kontraseptifler vs), obezite, teknik uygunsuzluk (tüpün eğik tutulması, ölçüm yapılan odanın ısısının fazla olması, heparin ile antikoagüle edilmesi, pipetine konulmadan önce kanın yeteri kadar çalkalanmaması vs.) durumlarında ESH normalden yüksek bulunabilmektedir (5,41).

Pıhtılaşmış bir kan numunesi, rulo oluşumunu engelleyerek ESH'de azalmaya sebep olmaktadır. İkterik kan örneklerinin doğrudan incelemede koyu sarı bir plazma oluşturması nedeniyle çökelmiş eritrositlerden ayırt edilmesi zor olabilmektedir. Hemoliz (hasarlı eritrositler) hemoglobinin plazmaya sızmasına ve ardından plazmayı kırmızıya çevirmesine neden olarak çökelmiş eritrositlerden ayırt edilmesini zorlaştırmaktadır (26).

Yüksek beyaz küre sayısı varlığında, polisitemide, orak hücreli anemide ve sferositoz, akantositoz, mikrositoz, anizositoz, gibi eritrosit anomalilerinde ESH azalmaktadır (Tablo 2.1). Orak hücreli anemide ESH'nın düşük olması tipik olmakla birlikte yüksek bulunması durumu başta osteomyelit olmak üzere gizli enfeksiyon olasılığını artırmaktadır (10,42).

Anoreksiya nervozalı hastalarda yapılan bir çalışmada hastalarda düşük ESH değerleri saptanmış olup sebebi ise malnutrisyon sonucu fibrinojen düzeyinde azalma ile ilişkilendirilmiştir (43).

Bunun yanı sıra ilaç tedavilerinden; nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, valproik asit, statinler, yüksek dozda steroid ve salisilat tedavisi ESH'yi düşürebilir (10,17,32,44,45).

Düzenli şekilde az ve orta miktarda alkol kullananlar, alkol kullanmayan ve ara sıra içenlere kıyasla daha düşük bir ESH seviyesi göstermektedir. Fakat ağır alkol kullanımına bağlı alkolik hepatit gelişmesi durumunda aşırı alkol tüketiminin proinflamatuvar etkisiyle ilişkili olarak ESH'de artış olmaktadır. Ayrıca yüksek düzeyde düzenli fiziksel egzersiz, düşük fiziksel aktiviteye sahip kişilere kıyasla daha düşük ESH değeri ile ilişkilendirilmiştir. Fiziksel egzersizin genel bir antiinflamatuvar etkisi mevcuttur (46-48).

Tablo 2.1 ve Tablo 2.2'de ESH'yi etkileyen başlıca faktörler ve hastalıklar verilmiştir (5,10,17,32,33,41,44-49).

Tablo 2.1: Eritrosit sedimentasyon hızını etkileyen faktörler

ESH'yi artıran faktörler	ESH'yi azaltan faktörler
Fibrinojen artışı	Hipogammoglobulinemi
Makrositoz	Lökositoz
Hiperkolesterolemi	Hipofibrinojenemi: Dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) Masif hepatik nekroz
İlaçlar: Oral kontraseptifler Metil dopa Penisilamin Teofilin Vitamin A	İlaçlar: Valproik asit Statinler Salisilatlar Yüksek doz steroidler
Gebelik, Menstrasyon	Düzenli olarak hafif düzeyde alkol tüketimi
Obezite	Düzenli yüksek düzey fiziksel egzersiz
Sigara	Polisitemi
Yaşlanma	Eritrosit bozuklukları (Sferositoz, Mikrositoz, Akantositoz) Orak hücreli anemi
Teknik nedenler: Tüpün eğimli olması Yüksek oda sıcaklığında ölçüm Antikoagülan olarak heparin kullanılması Numunenin yeteri kadar karıştırılmaması	Teknik nedenler: ESH tüpünün boyutunun yetersiz olması Oda sıcaklığının düşük olması Numunenin iki saatten fazla bekletilmesi Antikoagülan miktarının fazla olması

Tablo 2.2: Eritrosit sedimentasyon hızını artıran hastalıklar

- Enfeksiyonlar (viral, bakteriyel, paraziter, tbc vs) - İnflamatuar barsak hastalıkları - Hematolojik/onkolojik maligniteler - Akut romatizmal ateş - Miyokard enfaktüsü - Subakut tiroidit - Romatolojik hastalıklar (Polimiyalji romatika, Temporal arterit, SLE, Romatoid artrit) - Anemi - Hipotiroidi - Kronik böbrek hasarı - Nefrotik Sendrom - Glomerulonefritler - Multipl myelom - Obezite - Diyabetes Mellitus
--

ESH'nin aşırı yüksekliği (>100 mm/saat), altta yatan önemli bir hastalık için düşük yanlış pozitif oranı ile ilişkilidir (50). Yüksek ESH seviyesi çeşitli kanser türlerinde (örn: kolorektal, meme, prostat, Hodgkin hastalığı ve kronik lenfositik lösemi) kötü prognozla ilişkilidir (26). Solid tümörü bulunan hastalarda ise ESH'nin 100 mm/saat'ten yüksek bulunması metastatik hastalık düşündürmektedir (35).

Yapılan bir çalışmada 45 ila 64 yaş arasındaki beyaz erkeklerde ESH'de hafif bir artışın, 15 yıllık takipten sonra koroner arter hastalığı için yüksek risk gösterdiği ve bu bulgunun diğer risk faktörlerinden bağımsız olduğu saptanmıştır. Bu durumun yüksek ESH mevcut olmasının aterogenezi kolaylaştırabilecek yüksek kan fibrinojen seviyeleri ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (51). Obezite ve bununla ilgili metabolik sendrom gibi yaygın metabolik anormallikler, proinflatuar etki nedeniyle ESH değerinde artış ile ilişkili olabilen durumlardır (46).

Yapılan pek çok çalışma kronik böbrek hasarı, glomerulonefritler ve nefrotik sendromun ESH'nin yükselmesine neden olan hastalıklar olduğunu göstermiştir (30,52).

ESH çeşitli enfeksiyöz hastalıklar (tüberküloz, osteomyelit), lupus, romatoid artrit, Hodgkin lenfoma gibi hastalıklarda hastalığın gidişatı ve tedaviye cevabın izlenmesi açısından kullanılabilir (12,26).

Anemide eritrosit kitlesinin azalmasıyla birlikte eritrositlerin agregasyonu kolaylaşmakta ve çökme hızı artmaktadır. Sonuç olarak plazma protein miktarından bağımsız bir şekilde ESH'de artış görülür (35).

ESH, troiditi olan bir hasta için subakut troiditin lenfositik troiditten ayrımında yardımcı olabilir. Hipotroidide de ESH yüksekliği görülebilir. Bunun sebebinin tüm globülinlerdeki ve kolesteroldeki artıştan kaynaklı olduğu düşünülmektedir (10).

Pozitif yüklü molekül olan paraproteinler, multipl miyelomda veya Waldenstrom makroglobulinemisinde çok miktarda olması nedeniyle rulo oluşumunu ve plazma viskozitesini arttırarak ESH düzeyini yükseltmektedir (17,53,54).

ESH, polimiyaljia romatika ve temporal arteritte çoğunlukla yüksektir. Temporal arteritte ESH 100 mm/saat'i geçebilir. Ancak semptomları temporal arterit ya da polimiyaljia romatika düşündüren hastalarda ESH'nin normal bulunmasının tanıyı dışlamaması gerekmektedir. Temporal arteritin klinik özellikleri olması halinde ESH normal olsa bile temporal arter biyopsisi önerilmektedir (55).

Kalp yetmezliği olan hastalarda yapılan bir çalışmada hastaların yalnızca yüzde 10'unda ESH'nin 5 mm/saat ve altında olduğu, hastaların yarısında ESH'nin 25 mm/saatin üzerinde olduğu saptanmıştır. Sol ventrikül disfonksiyonuna bağlı kronik kalp yetmezliği olan hastaların birçoğunda kronik olarak yüksek fibrinojen seviyeleri olmasına bağlı ESH seviyelerinde yükseklik görülmektedir. Bu hastalarda fibrinojen yüksekliği olması ise yaşlılık ve ek komorbiditeler ile ilişkilendirilmiştir. Ancak uzun süredir devam eden sol ventrikül yetmezliği olan hastalarda sağ kalp yetmezliği klinik sendromu ortaya çıktığında, oluşan hepatik konjesyon ve eşlik eden volüm genişlemesi sonucu oluşan fibrinojen konsantrasyonundaki seyrelme veya artan intrahepatik sinüzoidal basınca bağlı fibrinojen yapımının bozulması sebebiyle ESH azalabilir (56).

Romatoid artrit ESH tanıda yardımcı olabilir, ama teşhis için tek başına kullanılamaz. ESH, romatoid artrit hastalarının tanı ve izleminde American College of Rheumatology kılavuzlarında belirtilen diğer parametrelerle beraber kullanıldığında yararlıdır (55).

Belirgin etyolojisi ve semptomu olmayan hafif-orta derecede artmış ESH saptanması durumunda kapsamlı araştırma yerine birkaç ay sonra test tekrarlanmalıdır (26,57). ESH asemptomatik kişilerde tarama amaçlı kullanılmamalıdır (58). Yapılan bir çalışmada normal vücut kitle indeksine sahip, sigara içmeyen, diyabet, aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı ve malignitesi olmayan yaşlı hasta grubunda orta derecede artmış ESH'nin, ESH değeri < 20 mm/saat olanlara oranla daha yüksek mortalite riskine sahip olduğu saptanmış ve bu hastaların takibi önerilmiştir (36).

ESH değerinin aşırı yüksek (>100 mm/saat) bulunduğu hastalarda; etyolojiyi belirlemek için hastanın semptomları ayrıntılı sorgulanmalı, fizik muayene yapılmalı, kronik hastalıkları sorgulanmalı, tam kan sayımı, idrar

tahlili, kan biyokimyası, CRP, Antinükleer antikor, Romatoid Faktör, idrar ve serum protein elektroforezi, gaitada gizli kan, PPD testi, akciğer röntgeni, elektrokardiyografi, batin görüntülemesi açısından ultrasonografi istenmeli ve herhangi bir hastalık bulunamadığında ise hastaların periyodik olarak kontrol edilmesi gerekmektedir. ESH değerinde giderek artış olması durumu daha da kapsamlı araştırmaları gerektirmektedir (17,26,35,57).



GEREÇ ve YÖNTEM

Retrospektif, gözlemsel, klinik çalışmaya İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 01 Mayıs 2015 ve 01 Haziran 2021 tarihleri arasında İç Hastalıkları Kliniğine yatan ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) 100 mm/saat'in üzerinde bulunan 18 yaş ve üzeri olgular ardışık olarak dahil edildi. Çalışma İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Komisyonu tarafından 08.12.2022 tarihinde onaylandı (karar no:2021/0620). Çalışma süresince Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uyuldu.

3.1 ÇALIŞMAYA ALINMA KRİTERLERİ

Yatışında ESH ölçümü olan 18 yaş ve üzeri tüm olgular çalışmaya dahil edildi.

3.2 ÇALIŞMAYA ALINMAMA KRİTERLERİ

Epikrizi bulunmayanlar, tanı açısından klinik, laboratuvar ve görüntüleme veri eksikliği olanlar, mükerrer yatışı olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

3.3 ÇALIŞMA TASARIMI

3.3.1 Veri Analizleri

01 Mayıs 2015 ve 01 Haziran 2021 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi'nde iç hastalıkları kliniğine yatmış ve ESH ölçümü yapılmış olan 8082 hastadan ESH'si 100 mm/saat ve üzerinde bulunan 441 hasta; hastane elektronik kayıt sisteminden başvuru tarihi ve protokol numarasına göre epikrizlerine

ulaşılarak çalışmaya dahil edildi. Eğer ölçümler sırasında birden fazla 100 mm/saat'i geçen ESH değeri varsa içerisindeki en yüksek olan değer kaydedildi. Mükerrer yatışı olanlarda ESH yüksekliğine neden olan tanının konulmuş olduğu yatış tarihli veriler baz alındı. Olguların demografik, komorbidite (diabetes mellitus, hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı, kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), malignite ve serebrovasküler hastalık), laboratuvar (C-reaktif protein, ferritin, hemoglobin, lökosit, trombosit, nötrofil, lenfosit, nötrofil/lenfosit oranı) ve hastane içi mortalite özellikleri hasta epikrizlerine ve elektronik veri sistemine göre kaydedildi. Taburculuk sonrası mortalite ise Ulusal Veri Tabanlarından belirlendi.

3.3.2 Tanı Kategorileri

Hastane elektronik veri sisteminden tam kan sayımı, biyokimya, idrar tahlili, histopatoloji verileri, mikrobiyoloji sonuçları, seroloji, protein elektroforezi, özel boyama veya akım sitometrisi, düz röntgen, endoskopik çalışmalar ve CT veya MRI tarama sonuçları kontrol edilerek değerlendirildi. Hasta kayıtları ESH yüksekliği ile ilişkili tanıları belirlemek için 2 bağımsız gözden geçiren tarafından incelendi. Epikrizlerden ve diğer tıbbi dökümanlardan elde edilen veriler doğrultusunda, hastalar en olası tanıya göre enfeksiyon hastalıkları, hematolojik/onkolojik maligniteler, renal hastalıklar, romatolojik hastalıklar, diğer nedenler ve tanı konulamayanlar (Tetkik-tedavi red, yetersiz inceleme, mortalite gibi nedenler) olmak üzere 6 kategoriye ayrıldı. Eğer birden fazla tanı mevcutsa ESH'yi yükseltecek en olası tanı dikkate alındı. Tanı kategorilerini oluşturan hastalıkların dağılımı ve sıklık sırasına göre ESH>100 mm/saat yapan ilk 10 hastalık belirlendi.

3.3.3 Karşılaştırmalar

Tanı kategorileri; cinsiyete, yaş gruplarına (<65 ve ≥65 yaş), klinik sonlanımlarına (exitus olanlar ve halen hayatta olanlar), ESH hızı aralıklarına göre (100-120 ve >120 mm/saat) ve laboratuvar özelliklerine göre karşılaştırıldı. Mortalite ve hayatta kalma durumuna göre olguların demografik, komorbidite ve laboratuvar özellikleri belirlendi.

3.3.4 Laboratuvar İncelemeleri

C-reaktif protein immunoturbidometrik yöntem kullanılarak Roche Cobas c 501, ferritin kemilüminesans yöntem kullanılarak Roche Cobas e 601 analizöründe çalışıldı. Tam kan sayımı parametreleri (Hemoglobin, lökosit, trombosit, nötrofil ve lenfosit sayısı) Mindray BC 6200 kan sayım cihazında çalışıldı. Kırmızı seri kan hücreleri ve trombosit ölçümünde impedans yöntemi kullanıldı. Beyaz seri kan hücreleri ve WBC formülü optik sistem, flow sitometre ve ışık saçılımı teknikleri ile ölçüldü. ESH tam kan örneklerinde ALİFAX Test 1 cihazı kullanılarak Fotometrik Kapiller Akış Kinetik Analiz prensibi ile çalışıldı. Eritrositlerin agregasyon kapasitesi ölçülerek ESH kinetiği hesaplandı.

3.4 İSTATİSTİK

Verilerin analizi SPSS 25 paket programı ile gerçekleştirilmiştir. Nitel değişkenler için frekans ve yüzde değerleri sunulmuştur. Verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ile sınanmıştır. Nicel değişkenler için normal dağılıma uygunluk varsayımı sağlanması durumunda aritmetik ortalama ve standart sapma değerleri, normal dağılıma uygunluk varsayımı sağlanmaması durumunda medyan, minimum ve maksimum değerleri sunulmuştur. İki nitel değişken arasındaki karşılaştırmalarda ki-kare testi ve Fisher exact test kullanılmıştır. İki kategorili nitel değişkenlerle nicel değişkenler arasındaki karşılaştırmalarda; normal dağılıma uygunluk varsayımı sağlanması durumunda bağımsız örneklem t testi, normal dağılıma uygunluk varsayımı sağlanmaması durumunda Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. İki den çok kategorili nitel değişkenlerle nicel değişkenler arasındaki karşılaştırmalarda veriler normal dağılıma uygunluk göstermediği için Kruskal-Wallis H testi kullanılmıştır. Kruskal-Wallis H testi sonucunda anlamlı farklılık bulunması durumunda kategoriler Mann-Whitney U testi ile ikişerli olarak karşılaştırılmıştır. Araştırmada tip I hata oranı 0,05 olarak alınmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya 01 Mayıs 2015 ve 01 Haziran 2021 tarihleri arasında İç Hastalıkları Kliniğine yatan ve ESH ölçülmüş olan toplam 8082 (3590 erkek, 4492 kadın) hastadan ESH'si 100 mm/saat üzerinde bulunan 20-100 yaş arası 441 olgu (209 erkek, 232 kadın, ortalama yaş: 75) dahil edildi. Cinsiyetler arası yaş ortalamaları anlamlı farklılık göstermedi ($p>0.264$) (Tablo 4.1). Olguların %72.6'sı 65 yaş ve üzerindeydi.

Tablo 4.1: Olguların cinsiyete göre yaş dağılımları

	Erkek	Kadın	Toplam	p
Ortalama Yaş (Min-Maks)	74 (25-100)	75 (20-100)	75 (20-100)	0.264

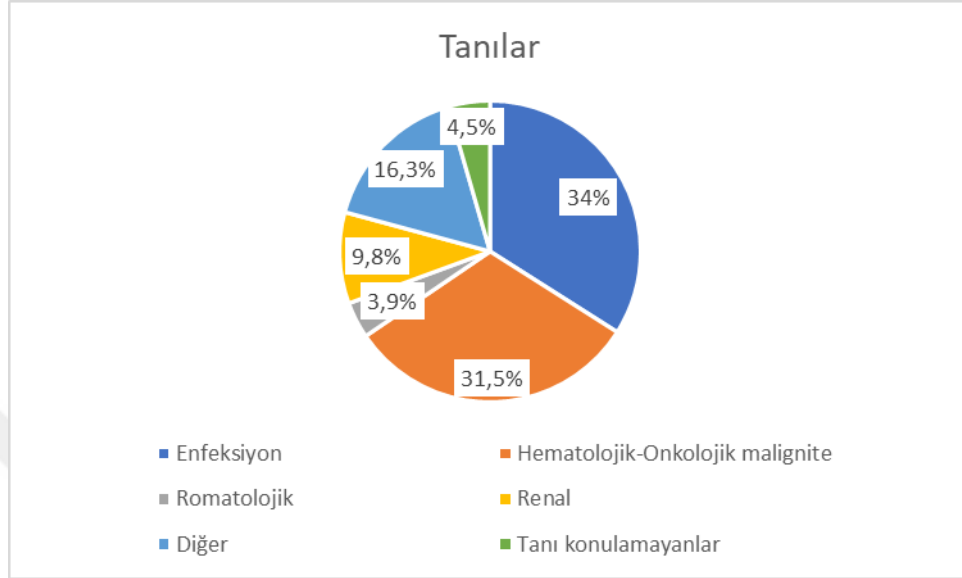
Toplamda 441 hastanın ortalama ESH değeri 115.05 ± 6.49 iken kadınlarda ortalama ESH değeri 115, erkeklerde ortalama ESH değeri 117 idi (Tablo 4.2). Cinsiyete göre ESH değerleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0.183$).

Tablo 4.2: Cinsiyete göre ortalama ESH değerleri (mm/saat)

	Hasta sayısı	Ortalama ESH değeri (Min-Maks)	p
Erkek	209	117 (100-140)	0.183
Kadın	232	115 (100-140)	
Toplam	441	116 (100-140)	

Tüm olgulardaki tanı kategorilerinin dağılımları Şekil 4.1'de verilmiştir. Sıklık sırasına göre tanı kategorilerindeki dağılımın %34'ünü ($n=150$) enfeksiyon hastalıkları, %31.5'ünü ($n=139$) hematolojik-onkolojik maligniteler, %16.3'ünü

(n=72) diğer nedenler, %9.8'ini (n=43) renal hastalıklar, %4.5'ini (n=20) tanı konulamayanlar ve %3.9'unu (n=17) romatolojik hastalıklar oluşturdu.



Şekil 4.1: Tanı kategorilerinin dağılımları

Tanı kategorilerinin cinsiyete, yaş aralıklarına (<65 ve ≥65), ESH aralıklarına ve mortaliteye göre dağılımları tablo 4.3, 4.4, 4.5 ve 4.6'da verilmiştir. Tanı kategorilerinin cinsiyete ($p=0.100$), yaşa ($p=0.206$) ve ESH aralıklarına ($p=0.140$) göre dağılımları anlamlı farklılık göstermedi. Exitus olanlar yaşayanlara göre karşılaştırıldığında; hematolojik-onkolojik malignite tanılı hastalarda en yüksek exitus oranları gözlenirken (%81.3), romatolojik hastalıklar (%41.2) ve tanı konulamayan hastalarda ise en düşük (%40) exitus oranları gözlemlendi. Enfeksiyon hastalıkları (%60.7), renal hastalıklar (%62.8) ve diğer nedenler kategorisindeki hastalarda (%52.8) mortalite, hematolojik-onkolojik malignite tanılı hastalardan (%81.3) düşük, romatolojik hastalığı (%41.2) ve tanı konulamayan hastalardan (%40) ise yüksekti ($p<0,001$).

Tablo 4.3: Cinsiyete göre tanı kategorilerinin dağılımı

	Erkek (n=209)	Kadın (n=232)	Toplam (n=441)	p
Enfeksiyon hastalıkları (n,%)	67 (32,1)	83 (35,8)	150 (34)	0,100
Hematolojik-onkolojik maligniteler (n,%)	78 (37,3)	61 (26,3)	139 (31,5)	
Romatolojik hastalıklar (n,%)	7 (3,3)	10 (4,3)	17 (3,9)	
Renal hastalıklar (n,%)	19 (9,1)	24 (10,3)	43 (9,8)	
Diğer nedenler (n,%)	33 (15,8)	39 (16,8)	72 (16,3)	
Tanı konulamayanlar (n,%)	5 (2,4)	15 (6,5)	20 (4,5)	

Tablo 4.4: Yaşa göre tanı kategorilerinin dağılımı

	<65 Yaş (n=121)	>=65 Yaş (n=320)	Toplam (n=441)	p
Enfeksiyon hastalıkları (n,%)	34 (28,1)	116 (36,3)	150 (34)	0,206
Hematolojik-onkolojik maligniteler (n,%)	41 (33,9)	98 (30,6)	139 (31,5)	
Romatolojik hastalıklar (n,%)	8 (6,6)	9 (2,8)	17 (3,9)	
Renal hastalıklar (n,%)	9 (7,4)	34 (10,6)	43 (9,8)	
Diğer nedenler (n,%)	22 (18,2)	50 (15,6)	72 (16,3)	
Tanı konulamayanlar (n,%)	7 (5,8)	13 (4,1)	20 (4,5)	

Tablo 4.5: ESH aralıklarına göre tanı kategorilerinin dağılımı

	ESH 100-120 mm/saat (n=365)	ESH >120 mm/saat (n=76)	Toplam (n=441)	p
Enfeksiyon hastalıkları (n,%)	130 (35,6)	20 (26,3)	150 (34)	0,140
Hematolojik-onkolojik maligniteler (n,%)	109 (29,9)	30 (39,5)	139 (31,5)	
Romatolojik hastalıklar (n,%)	14 (3,8)	3 (3,9)	17 (3,9)	
Renal hastalıklar (n,%)	34 (9,3)	9 (11,8)	43 (9,8)	
Diğer nedenler (n,%)	58 (15,9)	14 (18,4)	72 (16,3)	
Tanı konulamayanlar (n,%)	20 (5,5)	0 (0)	20 (4,5)	

Tablo 4.6: Exitus olanlarla hayatta olanların tanı kategorilerinin dağılımı

	Exitus olanlar (n=284)	Hayatta olanlar (n=157)	Toplam (n=441)	p
Enfeksiyon hastalıkları (n,%)	91 (60,7)	59 (39,3)	150 (100)	<0,001
Hematolojik-onkolojik maligniteler (n,%)	113 (81,3)	26 (18,7)	139 (100)	
Romatolojik hastalıklar (n,%)	7 (41,2)	10 (58,8)	17 (100)	
Renal hastalıklar (n,%)	27 (62,8)	16 (37,2)	43 (100)	
Diğer nedenler (n,%)	38 (52,8)	34 (47,2)	72 (100)	
Tanı konulamayanlar (n,%)	8 (40)	12 (60)	20 (100)	

Olguların komorbidite dağılımları tablo 4.7’ de verilmiştir. En sık eşlik eden komorbiditeler sırasıyla hipertansiyon (%51), diabetes mellitus (%40.1), koroner arter hastalığı (%22.4), kronik böbrek hastalığı (%20.9), maligniteler (%19.5), kalp yetmezliği (%11.8), serebrovasküler hastalık (%10.7) ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (%9.3) idi. Yaş gruplarına göre karşılaştırıldığında ≥ 65 yaş olanlarda hipertansiyon ($p < 0.001$), koroner arter hastalığı ($p = 0.009$), kronik böbrek hastalığı ($p = 0.030$), kalp yetmezliği ($p = 0.002$) ve serebrovasküler hastalık ($p < 0.001$) sıklıkları < 65 yaş olanlara göre yüksekti.

Tablo 4.7: Olguların komorbidite dağılımları

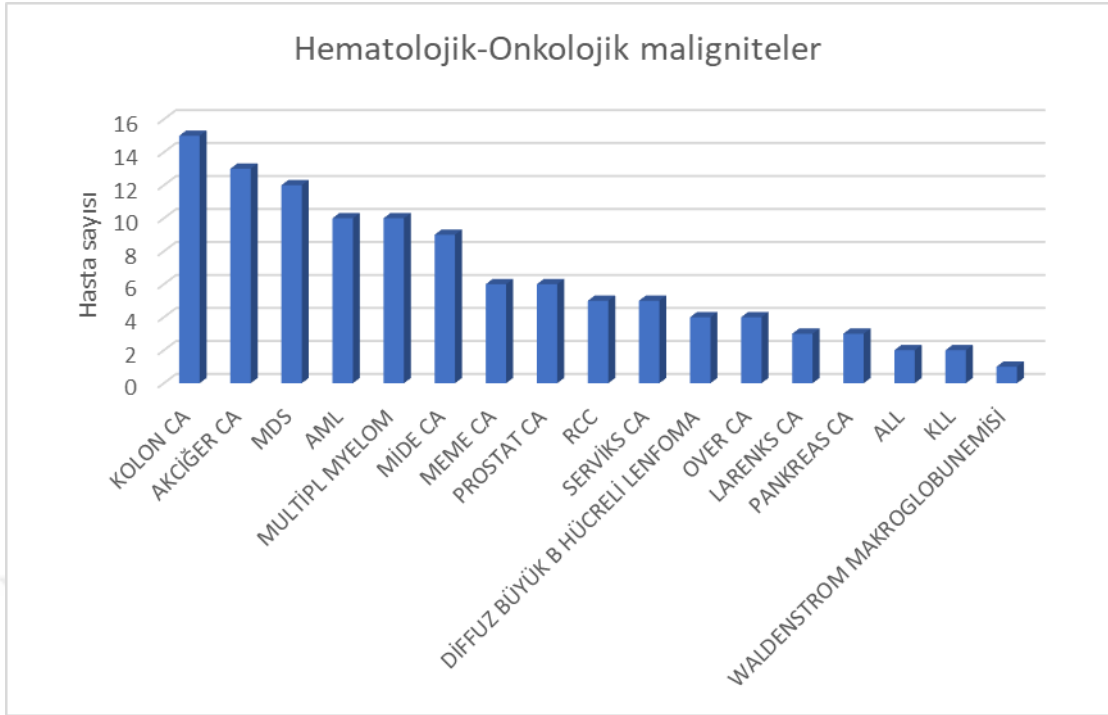
	Toplam n (%)	<65 yaş n (%)	≥ 65 yaş n (%)	p
Hipertansiyon	225 (51)	38 (31,4)	187 (58,4)	<0,001
Diabetes mellitus	177 (40,1)	52 (43)	125 (39,1)	0,454
Koroner arter hastalığı	99 (22,4)	17 (14)	82 (25,6)	0,009
Kronik böbrek hastalığı	92 (20,9)	17 (14)	75 (23,4)	0,030
Malignite	86 (19,5)	26 (21,5)	60 (18,8)	0,517
Kalp yetmezliği	52 (11,8)	5 (4,1)	47 (14,7)	0,002
Serebrovasküler hastalık	47 (10,7)	2 (1,7)	45 (14,1)	<0,001
KOAH	41 (9,3)	7 (5,8)	34 (10,6)	0,118

Tanı kategorilerini oluşturan hastalıkların dağılımları şekil 4.2, 4.3, 4.4, 4.5 ve 4.6’da, verilmiştir. Sıklık sırasına göre ilk 3 hastalık göz önüne alındığında; enfeksiyon hastalıkları içinde 60 hastada pnömoni (%40), 38 hastada idrar yolu enfeksiyonu (%25.3) ve 12 hastada diyabetik ayak enfeksiyonu (%8), hematolojik-onkolojik maligniteler içinde 15 hastada kolon kanseri (%10.8), 13 hastada akciğer kanseri (%9.3) ve 12 hastada miyelodisplastik sendrom (%8.6), diğer nedenler içinde 50 hastada anemi (%69.4), 7 hastada kalp

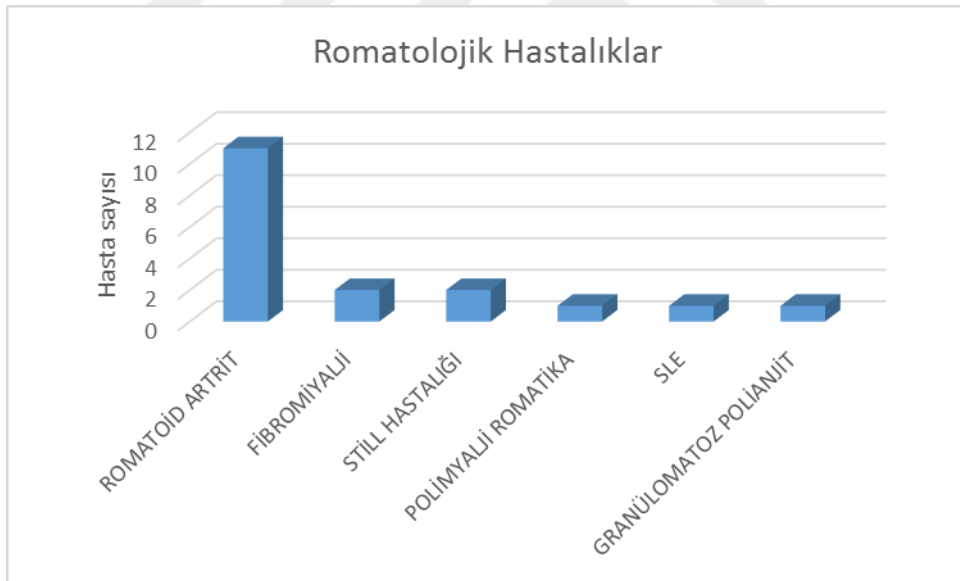
yetmezliği (%9.7) ve 4 hastada kumadin doz aşımı (%5.6), renal hastalıklar içinde 22 hastada kronik böbrek hasarı (%51.2), 12 hastada akut böbrek hasarı (%27.9), 6 hastada glomerulonefrit (%14), romatolojik hastalıklar içinde ise 11 hastada romatoid artrit (%64.7), ikişer hastada erişkin Still hastalığı (%11.8) ve fibromiyalji (%11.8) bulunmaktaydı.



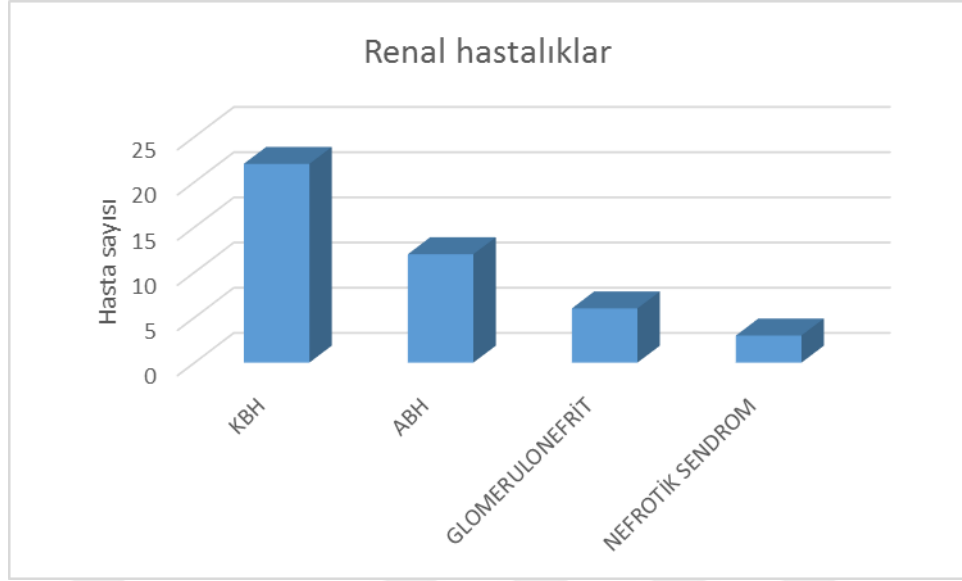
Şekil 4.2: Enfeksiyon hastalıklarının dağılımı



Şekil 4.3: Hematolojik-Onkolojik malignitelerin dağılımı



Şekil 4.4: Romatolojik hastalıkların dağılımı

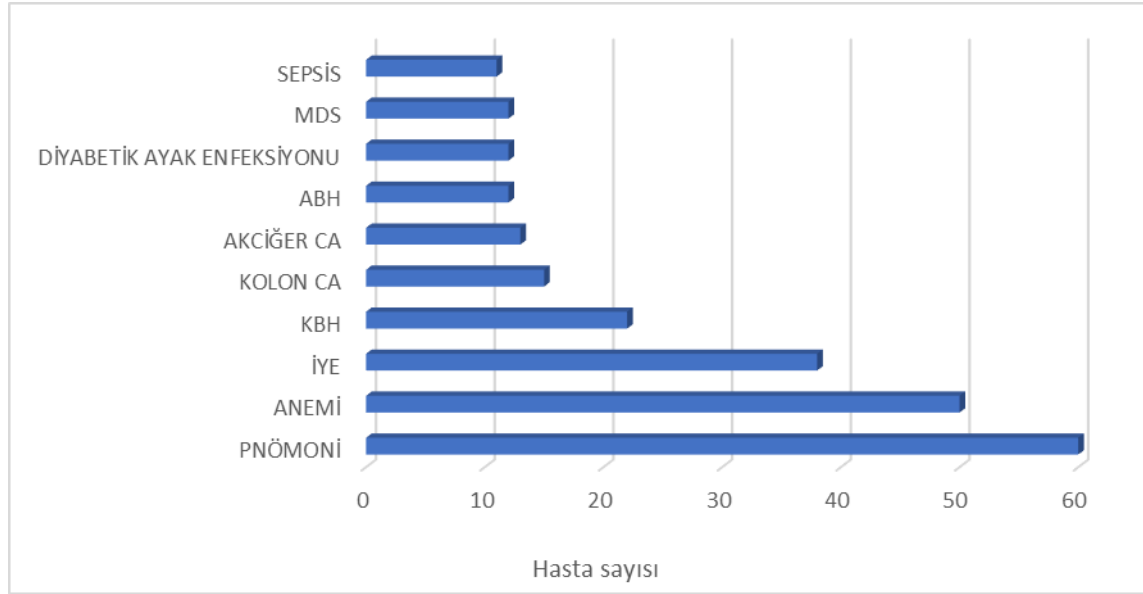


Şekil 4.5: Renal hastalıkların dağılımı



Şekil 4.6: Diğer nedenleri içeren hastalıkların dağılımı

ESH>100 mm/saat yapan ilk 10 hastalığını dağılımı şekil 4.7’de verilmiştir. İlk 10 hastalık içerisinde sıklık sırasına göre 60 hastada pnömoni (%13.6), 50 hastada anemi (%11.3), 38 hastada idrar yolu enfeksiyonu (%8.6), 22 hastada kronik böbrek hasarı (%5), 15 hastada kolon kanseri (%3.4), 13 hastada akciğer kanseri (%2.9), 12 hasta akut böbrek hasarı (%2.7), 12 hastada diyabetik ayak enfeksiyonu (%2.7), 12 hastada miyelodisplastik sendrom (%2.7) ve 11 hastada sepsis (%2.5) tespit edildi.



Şekil 4.7: ESH >100 mm/saat yapan ilk 10 hastalığın dağılımı

Çalışmaya dahil edilen toplam 441 hastanın 16'sının (%3.6) yatış sırasında exitus olduğu, 56'sının (%12.7) yoğun bakım ünitesine sevk edildiği, 369'unun (%83.7) ise taburcu olduğu gözlemlendi. Altı yıllık süre içinde başlangıçta yoğun bakım ünitesine sevk edilenlerin 54'ünün (%96.4), taburcu olanların ise 212'sinin (%57.5) exitus olduğu anlaşıldı. Sonuç olarak toplam mortalite saptanan olgu sayısı 284 (%63.4) idi.

Mortalite ve hayatta kalma durumuna göre olguların demografik, komorbidite ve laboratuvar özellikleri tablo 4.8'de verilmiştir. Exitus olanlarda hayatta kalanlara göre yaş ortalaması (78'e karşılık 68, $p<0.001$), ≥ 65 yaş olan hasta sıklığı (%70.9'a karşılık %29.1, $p<0.001$), diyabetes mellitus (%58.8'e karşılık %41.2, $p=0.043$), kalp yetmezliği (%78.8'e karşılık %21.2, $p=0.021$) ve malignite (%88.4'e karşılık %11.6, $p<0.001$) sıklıkları ile ferritin (447.5 $\mu\text{g/L}$ 'ye karşılık 283 $\mu\text{g/L}$, $p=0.002$) düzeyleri yüksek, hemoglobin (8.86 $\pm$ 1.97 g/dL'ye karşılık 9.68 $\pm$ 2.23 g/dL, $p<0.001$) ve lenfosit (1200 $10^3/\text{uL}$ 'ye karşılık 1400 $10^3/\text{uL}$, $p=0.021$) düzeyleri düşüktü.

Tablo 4.8: Mortalite ve hayatta kalma durumuna göre olguların demografik, komorbidite ve laboratuvar özellikleri

		Exitus olanlar (n=284)	Hayatta olanlar (n=157)	Toplam (N=441)	p
Yaş					
Medyan (min-maks)		78 (27-100)	68 (20-92)	75 (20-100)	<0,001
Yaş	>65 (n,%)	227 (70,9)	93 (29,1)	320 (100)	<0,001
	<65 (n,%)	57 (47,1)	64 (52,9)	121 (100)	
Cinsiyet	Erkek (n,%)	141 (67,5)	68 (32,5)	209 (100)	0,232
	Kadın (n,%)	143 (61,6)	89 (38,4)	232 (100)	
Komorbiditeler (n,%)					
Diabetes mellitus		104 (58,8)	73 (41,2)	177 (100)	0,043
Hipertansiyon		141 (62,7)	84 (37,3)	225 (100)	0,438
Kronik böbrek hastalığı		63 (68,5)	29 (31,5)	92 (100)	0,358
Kalp yetmezliği		41 (78,8)	11 (21,2)	52 (100)	0,021
Koroner arter hastalığı		70 (70,7)	29 (29,3)	99 (100)	0,155
KOAH		30 (73,2)	11 (26,8)	41 (100)	0,218
Malignite		76 (88,4)	10 (11,6)	86 (100)	<0,001
Serebrovasküler hastalık		34 (72,3)	13 (27,7)	47 (100)	0,229
Laboratuvar özellikleri					
Hemoglobin (g/dL)					
Ortalama±SS		8,86±1,97	9,68±2,23	9,14±2,1	<0,001
MCV (fL)					
Ortalama±SS		85,35±9,43	85,8±9,97	85,49±9,59	0,638
CRP (mg/dL)					
Ortalama±SS		12,54±9,09	13,91±12,76	13,08±10,55	0,242
Ferritin (ng/ml)					
Medyan (min-maks)		447,5 (4,8-40000)	283 (2-13980)	402 (2-40000)	0,002
Lökosit (mcL)					
Medyan (min-maks)		10000 (200-102000)	10650 (500-80200)	10250 (200-102000)	0,056
Nötrofil (mcL)					
Medyan (min-maks)		7330 (0-36960)	7950 (0-35020)	7530 (0-36960)	0,053
Lenfosit (mcL)					
Medyan (min-maks)		1200 (0-87300)	1400 (0-74700)	1200 (0-87300)	0,021
NLR					
Medyan (min-maks)		5,47 (0,02-90)	5,83 (0,01-116,73)	5,65 (0,01-116,73)	0,707
Trombosit (mcL)					
Medyan (min-maks)		253500 (2200-1004000)	283000 (16800-764000)	263000 (2200-1004000)	0,093

ESH aralıklarına göre laboratuvar özelliklerinin dağılımı tablo 4.9'da verilmiştir. ESH >120 mm/saat olanlarda ESH 100-120 mm/saat olanlara göre hemoglobin (8.33 ± 1.84 g/dL'ye karşılık 9.31 ± 2.11 g/dL, $p < 0.001$), NLR (4.02 'ye karşılık 6.03 , $p = 0.003$) düzeyleri düşük bulundu.

Tablo 4.9: ESH aralıklarına göre laboratuvar özelliklerinin dağılımı

	100-120 mm/saat	>120 mm/saat	p
Ferritin (ng/ml)	391 (2-40000)	449 (7,4-4219)	0,589
Medyan (min-maks)			
Hemoglobin (g/dL)	$9,31 \pm 2,11$	$8,33 \pm 1,84$	<0,001
Ortalama $\pm$ SS			
MCV (fL)	86 (58-113)	87 (19-124)	0,104
Medyan (min-maks)			
Lökosit (mcL)	10600 (200-93600)	9350 (300-102000)	0,063
Medyan (min-maks)			
Nötrofil (mcL)	7920 (0-36960)	6110 (0-29100)	0,007
Medyan (min-maks)			
Lenfosit (mcL)	1200 (0-87300)	1385 (0-15800)	0,365
Medyan (min-maks)			
NLR	$6,03$ ($0,01-116,73$)	$4,02$ ($0,02-77$)	0,003
Medyan (min-maks)			
Trombosit (mcL)	272000 (3200-1004000)	214500 (2200-627000)	0,034
Medyan (min-maks)			
CRP (mg/dL)	$11,7$ ($0-96$)	$9,55$ ($0-32$)	0,115
Medyan (min-maks)			

Tanı kategorilerine göre laboratuvar verilerinin karşılaştırılması tablo 4.10'da verilmiştir. Ferritin düzeyleri diğer nedenler tanılı hastalarda enfeksiyon hastalıkları ve hematolojik-onkolojik malignitesi olan hastalara göre daha düşük bulundu ($p < 0,001$). Hemoglobin düzeyleri diğer nedenler tanılı hastalarda enfeksiyon, romatolojik ve renal tanılı hastalara göre düşüktü ($p < 0,001$). Lökosit düzeyleri hematolojik-onkolojik malignitesi olanlarda enfeksiyon ve diğer nedenler tanılı hastalara göre düşük, enfeksiyon tanılı hastalarda hematolojik-onkolojik malignite ve diğer nedenler tanılı hastalara göre daha yüksek bulundu ($p = 0,002$). Nötrofil düzeyleri ve NLR oranı enfeksiyon tanısı olanlarda hematolojik-onkolojik malignitesi olanlardan, diğer nedenler tanılı hastalardan ve tanısı konulamayanlardan yüksekti ($p < 0,001$).

Enfeksiyonu olanlarda CRP düzeyleri hematolojik-onkolojik malignite ve diğer tanıli hastalardan yüksek bulundu ($p<0,001$).

Tablo 4.10: Tanı kategorilerine göre laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

	Enfeksiyon hastalıkları	Hematolojik-Onkolojik Maligniteler	Romatolojik hastalıklar	Renal hastalıklar	Diğer nedenler	Tanı konulamayanlar	P
Ferritin (ng/ml)	398,5 (32-40000)	611 (4,8-9155)	422 (99-13980)	352 (45-3595)	172,5 (2-40000)	282 (9,7-11835)	<0,001
Hg (g/dL)	9,8 (5,2-15,5)	8,6 (4,3-15,8)	9,9 (6-12,1)	9,2 (5-13,5)	7,3 (3,7-13)	9,25 (7,2-13,2)	<0,001
MCV (fL)	86 (62-112)	86 (19-106)	85 (76-102)	87 (72-109)	85 (58-124)	83 (64-99)	0,214
Lökosit (mcL)	11500 (400-93600)	9210 (200-102000)	7800 (340-26500)	10900 (3800-28100)	9450 (2000-31900)	9150 (300-14000)	0,002
Nötrofil (mcL)	9310 (10-32730)	6170 (0-36960)	6120 (150-24300)	8690 (2750-23400)	6855 (690-25010)	6155 (10-11200)	<0,001
Lenfosit (mcL)	1200 (200-87300)	1100 (0-74700)	1200 (170-2600)	1200 (500-4200)	1350 (100-4900)	1850 (300-2710)	0,142
NLR	7,47 (0,03-90)	4,515 (0,01-116,73)	5,1 (0,88-23,61)	6,22 (1,38-39,8)	4,565 (0,69-48,5)	3,165 (0,03-25,1)	<0,001
Trombosit (mcL)	260000 (20400-818000)	231000 (2200-1004000)	269000 (9000-548000)	286000 (45000-635000)	273500 (33900-880000)	354000 (3200-668000)	0,050
CRP (mg/dL)	14 (0,3-45)	10,7 (0,1-42)	13 (4,7-38)	8,6 (0,2-96)	5,8 (0-35)	8,5 (1,4-32)	<0,001

*Veriler ortalama ve minimum-maksimum değerler olarak verilmiştir.

TARTIŞMA ve SONUÇ

5.1 TARTIŞMA

Bu çalışmanın sonuçları, hastanede yatan ve ESH değeri 100 mm/saatin üzerinde bulunan hastaların yaş ortalamasının yüksek ve yaklaşık 4'te üçünün 65 yaş ve üzerinde bulunduğunu, en sık etyolojik nedenleri sırasıyla; enfeksiyon hastalıkları, hematolojik-onkolojik maligniteler, diğer nedenler, renal hastalıklar, tanı konulamayanlar ve romatolojik hastalıkların, en sık komorbiditeleri sırasıyla; hipertansiyon, diabetes mellitus ve koroner arter hastalıklarının oluşturduğunu göstermiştir. Öte yandan her ne kadar yatış sırasında mortalite oranları düşük (%3.6) bulunmuş olsa da taburculuk sonrası 6 yıllık zaman diliminde mortalite oranlarının çok yüksek bulunması (%63.4) çalışmanın ilginç bulgularından birisidir. Mortalite gözlenen olguların çoğunluğunun 65 yaş ve üzerinde olduğu ve etyolojik dağılım açısından en çok mortalite gözlenen grubun hematolojik-onkolojik malignitesi olan hastalar olduğu saptanmıştır.

ESH, çeşitli hastalıkların tanı ve takibinde yardımcı bir parametre olarak eskiden beri kullanılan bir laboratuvar testidir.

ESH düzeyi kadınlarda erkeklere göre daha yüksektir (31,32). Alende-Castro ve arkadaşlarının İspanya'da yapmış olduğu 2012-2015 tarihleri arasındaki rastgele seçilen 655'i erkek, 817'si kadın ve 18-91 yaş arası kişilerin alındığı ve ESH'yi etkileyen faktörlerin incelendiği bir çalışmada, ESH değerinin kadınlarda erkeklere göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır (46). Bizim çalışmamızda ise ESH değerleri cinsiyete göre anlamlı farklılık göstermemiştir. Bu durum çalışmamıza sadece ESH değeri yüksek (100 mm/saat ve üzeri) hastaların alınmasından kaynaklanmış olabilir.

ESH>100 mm/saat neden olan hastalıkların literatürde genel olarak enfeksiyon hastalıkları, maligniteler veya hematolojik-onkolojik hastalıklar, romatolojik hastalıklar veya konnektif doku hastalıkları veya oto-inflamatuvar hastalıklar, renal hastalıklar, diğer (çeşitli) nedenler ve tanı konulamayanlar olarak kategorize edildiği gözlenmektedir. Bizim çalışmamızda ise tanı kategorileri enfeksiyon hastalıkları, hematolojik-onkolojik maligniteler, renal hastalıklar, romatolojik hastalıklar, diğer nedenler ve tanı konulamayanlar olarak 6 kategori olarak analiz edilmiştir ve birden çok tanısı olan hastalarda ESH'yi belirgin yükseltecek en olası tanı alınmıştır. Öte yandan ESH>100 mm/saat neden olan sebeplerin araştırıldığı çalışmalarda çalışmaların tasarımı (retrospektif, prospektif, kohort vs), popülasyon özellikleri (coğrafi özellikler, hasta sayısı, yaş grubu, yatan hasta ve/veya poliklinik hastası olması, başvuru bölümü vs) ve tanı kategorilerindeki farklılıklar nedeniyle etyolojik faktörlerin dağılımı önemli değişiklik göstermektedir.

Levay ve arkadaşlarının Güney Afrika'da yapmış olduğu 2001-2002 yılları arasında hastanede yatan hastalarda yüksek ESH nedenlerinin incelendiği ve 419 hastanın alındığı prospektif gözlemsel bir çalışmada, ESH>100 mm/saat yapan nedenler sırasıyla enfeksiyon hastalıkları (%91,65), çeşitli nedenler (%4.9) ve maligniteler (%3.8) olarak belirtilmiş, kalanları ise renal hastalıklar (%3.1), inflamatuvar hastalıklar (%2.9) ve idiyopatik nedenler (%0.2) oluşturmuştur. Enfeksiyon hastalıklarının oranının yüksek çıkmasının sebebinin çalışmanın yapıldığı bölgede HIV prevalansının yüksek olması ve HIV ile enfekte hastaların klinik bulgu olup olmadığına bağlı olmaksızın yüksek ESH değerlerine sahip olması olarak düşünülmüştür (59). Sarı ve arkadaşlarının yatan hastalarda ESH>100 mm/saat yapan nedenlerin analiz edildiği Türkiye'den bildirilen retrospektif bir gözlemsel çalışmada (erkeklerin yaş ortalaması 40.1, kadınların yaş ortalaması 61.6) etyolojik dağılımları sırasıyla romatizmal hastalıklar (%30), hematolojik-onkolojik hastalıklar (%20.7), endokrin nedenler (%10.3), renal hastalıklar (%10.2), enfeksiyon hastalıkları (%8), gastrointestinal sistem hastalıkları (%7.8), akciğer hastalıkları (%7.2), kardiyovasküler hastalıklar (%3), bilinmeyenler oluşturmuştur (%2.9). Romatolojik hastalıkların ilk sırada olmasının sebebi çalışmanın iç

hastalıkları kliniğinde yapılması ve o dönemde romatolojik hastalık tanısı olan hastaların da iç hastalıkları kliniğinde takip edilmesi olarak gösterilmiş ve tüm yaş grupları arasında genç hastaların (20-22 yaş) çoğunlukta olduğu belirtilmiştir. Enfeksiyon hastalıklarının son sırada olmasının da enfeksiyon hastalığı olan hastaların ilgili kliniklerce takip edilmesi sebebiyle olduğu belirtilmiştir (14). Cankurtaran M. ve arkadaşlarının 16-89 yaş aralığında hastanede yatan 139 hastada yapmış olduğu ve yüksek ESH nedenlerinin araştırıldığı, retrospektif, gözlemsel bir çalışmada olguların etyolojik dağılımında ilginç bir şekilde tanı konamayanların (%57.6) ilk sırada yer aldığı, bunu sırasıyla malignite (%21.6) ve enfeksiyon hastalıklarının (%10) izlediği görülmüştür (60). Bizim çalışmamızda ise bu çalışmalardan farklı olarak erkeklerde yaş ortalaması 74, kadınlarda 75 olarak saptanmıştır ve etyolojik nedenler arasında romatolojik hastalıklar %3.9 ile son sırada bulunmaktadır.

Poliklinik hastalarının incelendiği çalışmaların da farklı sonuçlar içerdiği literatürde gözlenmektedir. Örneğin; Erişmiş ve arkadaşlarının yapmış olduğu, Türkiye’den bildirilen, 2016-2018 yılları arasında, ESH 100 mm/saat üzeri olan, 160 erkek ve 237 kadın, 20-87 yaş arası toplam 397 ayaktan hastanın alındığı ve yetişkin hastalardaki etyolojik değerlendirmeyi araştıran retrospektif gözlemsel çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde hastalarda birden fazla tanı mevcutsa ESH’yi yükseltecek en olası tanı dikkate alındığı belirtilmiştir. Fakat etyolojik dağılım incelendiğinde bizim çalışmamızdan oldukça farklılık gösterdiği gözlenmiştir. Tanısal dağılımda diğer nedenler %34.5 ile birinci sırada, malignite %25,1 ile ikinci sırada bulunmaktayken, kalanları sırasıyla enfeksiyon hastalıkları, renal hastalıklar ve inflamatuvar/konnektif doku hastalıklarının oluşturduğu görülmektedir (61). Cengiz ve arkadaşlarının geriatri polikliniğinde yapmış olduğu, 65 yaş üzeri ESH’si 80 mm/saat ve üzeri olan 110 hastayı kapsayan yaşlılarda yüksek ESH değerinin klinik öneminin araştırıldığı çalışmada olguların tanı gruplarına göre dağılımında bizim çalışmamıza benzer şekilde en fazla enfeksiyon hastalıkları (%48.2), ikinci sırada ise onkolojik hastalıklar (%17.3) olduğu görülmektedir (62). Yousuf ve arkadaşlarının Arabistan’da yapmış olduğu 2007-2008 yılları arasında polikliniğe başvuran ve yatarak izlenen ESH değeri 100 mm/saat ve üzeri

olan 508 hastanın incelendiği araştırmada en sık etyolojik neden bizim çalışmamızla benzer şekilde ilk sırada %38,6 ile enfeksiyon hastalıkları olarak görülmüştür. Devamında ikinci sırada %15,9 ile otoimmün hastalıklar, üçüncü sırada %15,4 ile malignite, dördüncü sırada %10,2 ile idiyopatik, beşinci sırada ise %8,7 ile doku iskemisi veya travma etyolojik neden olarak tespit edilmiştir (63).

Literatürde ayaktan ve yatan hastaların alındığı çalışmaların birbirinden farklı sonuçlar içerdiği görülmesine ve ESH 100 mm/saat üzerinde olan hastalardaki etyolojik dağılım sıklığı değişiklik göstermesine rağmen genel olarak en sık iki nedeni enfeksiyon hastalıkları ve malignitelerin oluşturduğu görülmektedir. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak ESH'nin en yüksek bulunduğu iki etyolojik neden sırasıyla; enfeksiyon hastalıkları (%34) ve hematolojik-onkolojik maligniteler (%31.5) olarak saptanmıştır. Renal hastalıklar ve diğer nedenlerin ve tanı konulamayanların dağılımı da genel olarak benzerlik göstermekte olup literatürden farklı olarak romatolojik hastalıkların düşük oranda izlendiği saptanmıştır. Bu farklılığın çalışmamızın iç hastalıkları kliniğinde yapılmış olması, romatolojik hastalık tanısı olan hastaların çoğunun takip ve tedavisinin romatoloji kliniğinde yapılması ve tetkik edilen hastalarda tesadüfi olarak az oranda romatolojik hastalığa rastlanmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda etyolojik değerlendirmede ilk sırada enfeksiyon hastalıkları bulunmaktadır. Bu kategori içerisinde en sık görülen 4 hastalık sırasıyla pnömoni (n=60), idrar yolu enfeksiyonu (n=38), diyabetik ayak enfeksiyonu (n=12) ve sepsis (n=11) olarak bulunmuştur. Daniels ve arkadaşlarının yapmış olduğu 2002-2011 yılları arasında, 18 yaş ve üzeri toplam 4087 hastanın alındığı aşırı yüksek eritrosit sedimantasyon hızı olan hastalarda hasta tanıları, demografik özellikler ve komorbiditelerinin incelendiği çalışmada bizim çalışmamıza benzer olarak enfeksiyon hastalıkları kategorisinde en sık olarak pnömoni (n=399) gözlenmekle birlikte bunu sırasıyla selülit (n=328), bakteriyemi (n=324), abse (n=262) ve osteomyelit (n=258) izlemiştir (64). Yine bizim çalışmamıza benzer bir şekilde Levay ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada da enfeksiyon hastalıkları kategorisindeki hastalarda %70.6 ile ilk sırada pnömoni olduğu

görülmektedir (59). ESH her çeşit enfeksiyonda yükselir ancak bakteriyel enfeksiyonlarda viral enfeksiyonlara göre daha sık görülmektedir. ESH'yi yükselttiği bilinen enfeksiyon hastalıklarına pelvik inflamatuvar hastalık, pnömoni, bakteriyemi, tüberküloz, infektif endokardit, osteomyelit örnek olarak verilebilir. Osteomyelit takibinde ve tedaviye yanıtın izleminde ESH kullanımı yararlı olabilir (10,26,64). Çalışmamızda enfeksiyon hastalıkları kategorisindeki hasta grubunda 11 hastada sepsis, 5 hastada osteomyelit, 1 hastada infektif endokardit saptanmış, tüberküloz ve pelvik inflamatuvar hastalığa sahip hastaya ise rastlanmamıştır. Ek olarak 5 hastada COVID-19 enfeksiyonu saptanmıştır.

Çalışmamızda etyolojik dağılımda ikinci sırada hematolojik-onkolojik malignitesi olan hastalar bulunmaktadır. Yüksek ESH seviyeleri çeşitli kanser türleri için (kolorektal kanser, meme kanseri, prostat kanseri, renal hücreli karsinom, Hodgkin lenfoma ve kronik lenfositik lösemi) kötü prognoz belirtisidir (26,58). Kocabaş ve arkadaşlarının yapmış olduğu ESH değeri 100 mm/saat ve üzeri ve erişkinlerde yapılmış olan çalışmada non-hematolojik malignitesi olan 108 hasta bulunmuş, bu hastaların çoğunda metastaz saptanmıştır. Sonuç olarak solid tümörü olan hastalarda ESH'nin aşırı yüksek bulunması (100 mm/saat üzeri) halinde metastaz ihtimali akla gelmesi önerilmiş ve primer tanıya eşlik eden diğer hastalıkların da ESH yükselmesinde rolü olduğu düşünülmüştür (65). Uğuz ve arkadaşlarının 2012 yılında yapmış olduğu yüksek ESH'nin nedenlerinin incelendiği, 65 yaş üstü 115 kadın, 90 erkek hastanın dahil edildiği çalışmada ise ESH'yi 100 mm/saatin üzerine yükselten hastalık kategorilerinin dağılımı incelendiğinde, malignite kategorisindeki hastalar içerisinde sıklık sırasına göre ilk 3 hastalık; akut myeloid lösemi (n=10), multiple myelom (n=7), akciğer kanseri (n=6) olarak saptanmıştır (52). Literatürde maligniteler içerisinde ESH'yi aşırı yükselten hastalıkların sıklığı değişiklik gösterse de en sık hastalıkların başında multipl myelom ve akut lösemiler bulunmaktadır. Çalışmamızda hematolojik-onkolojik malignite kategorisindeki ilk 3 hastalık sıklık sırasına göre incelendiğinde; 15 hastada kolon kanseri (%10.8), 13 hastada akciğer kanseri (%9.3) ve 12 hastada miyelodisplastik sendrom (%8.6) görülmektedir. Onkolojik maligniteler içerisinde sırasıyla en çok kolon kanseri (n=15), akciğer kanseri (n=13), mide

kanseri (n=9), hematolojik maligniteler kategorisinde literatürden farklı olarak ilk sırada MDS (n=12) bulunmakla beraber, literatüre benzer şekilde en sık diğer iki hastalık Multipl miyelom (n=10) ve AML (n=10) olarak bulunmuştur. Ayrıca hematolojik-onkolojik malignitesi olan hastaların 52'sinde (%37.4) maligniteye eşlik eden enfeksiyon veya renal hastalık olduğu gözlenmiştir. Çalışmamızda malignite sıklığının yüksek bulunmasında birden çok tanısı olan hastalarda ESH'yi yükselten en olası sebep olarak öncelikli olarak hematolojik-onkolojik malignitenin alınmasının payı olduğunu düşünmekle birlikte Kocabaş ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmanın (65) sonucunu destekler şekilde hematolojik-onkolojik malignitesi olan hastalarda eşlik eden diğer hastalıkların da ESH'nin yükselmesine katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda etyolojik değerlendirmede üçüncü sırada diğer nedenleri içeren hastalıklar bulunmaktadır. Bu grup içinde de en sık gözlenen 3 hastalık sırasıyla anemi (n=50), kalp yetmezliği (n=7) ve kumadin doz aşımıdır (n=4). Kumadin doz aşımının ESH yükselmesi ile ilgili literatürde benzer sonuç bulunamamış olup, bu durumun tesadüfi saptandığı ve/veya hastaların mevcut komorbiditeleriyle ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Anemiler içerisinde 17 hastada demir eksikliği anemisi, 9 hastada kronik hastalık anemisi, 6 hastada ise megaloblastik anemi saptanmıştır. Anemide eritrosit kitlesinin azalmasıyla birlikte eritrositlerin agregasyonu kolaylaşmaktadır. Eritrositin miktarının plazmaya göre azalması nedeniyle çökme hızı artmakta ve ESH'de artış görülmektedir (35). Çalışmamızda bu gruptaki diğer hastalıkları ise başlıca, ikişer hastada diyabetik ketoasidoz, karaciğer sirozu ve multi organ disfonksiyonu, birer hastada ise akut perfore apandisit, Crohn hastalığı, nonspesifik artrit, otoimmün troidit ve talasemi oluşturmaktadır. ESH, troiditi olan bir hasta için subakut troiditin lenfositik troiditten ayrımında yardımcı olabilir (10). Çalışmamızda ise subakut troidit hastasına rastlanmamıştır.

Renal hastalıklar ESH yüksekliğine neden olan önemli bir hastalık grubudur. Çalışmamızda renal hastalık grubu dördüncü sırada bulunmaktadır. Renal hastalıklar içerisinde en sık kronik böbrek hasarı (n=22) devamında ise sırasıyla akut böbrek hasarı (n=12), glomerulonefrit (n=6) ve nefrotik sendrom (n=3) saptanmıştır. Glomerulonefrit, akut ve

kronik böbrek hasarı ve nefrotik sendrom hastalıkları aşırı ESH yüksekliğine sebep olabilen hastalıklardır (52,64). Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda yapılan bir çalışmada hastaların %93'ünde ESH değerinin 25 mm/saatin üzerinde olduğu ve %20'sinde ise 100 mm/saat'i geçen ESH değeri tespit edilmiştir. Ek olarak fibrinojen düzeyi ile ESH pozitif korelasyon göstermiş, gama globulinlerle ise ilişki saptanmamıştır (66). Daniels ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde renal hastalıklar içerisinde en sık iki hastalık sırasıyla kronik böbrek hasarı ve akut böbrek hasarı olarak saptanmış bunu sırasıyla nefrotik sendrom, son dönem böbrek yetmezliği ve glomerulonefrit izlemiştir (64).

Çalışmamızda etyolojik değerlendirmede son sırada romatolojik hastalıklar bulunmaktadır. ESH, polimiyalja romatika ve temporal arteritte çoğunlukla yüksektir ve bu hastalıklarda ESH yüksekliği tanı kriterleri arasındadır (55,58). Bunun yanı sıra romatoid artrit, SLE gibi diğer romatolojik hastalıklarda da ESH yüksekliği görülebilir (Tablo 2.2). Uğuz ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde inflamatuvar ve konnektif doku hastalıkları etyolojik sıralamada en son sırada bulunmakla birlikte toplam 8 hastanın ikisinde romatoid artrit, ikisinde poliartrit, birer hastada ise ankilozan spondilit, ülseratif kolit, polimiyalja romatika ve tanımlanmamış bağ dokusu hastalığı saptanmıştır (52). Yine Daniels ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada inflamatuvar/otoimmün hastalıklar kategorisinde en sık saptanan hastalık romatoid artrit (n=267) olarak bulunmuştur (64). Çalışmamızda ESH'yi 100 ve üzeri yapan romatolojik hastalıklar içerisinde sadece 1 hastada polimiyalja romatika tanısı bulunmuş, temporal arterit hastasına rastlanmamıştır. Bunun yanı sıra bu çalışmalara benzer şekilde 11 hasta ile romatoid artrit en sık görülen romatolojik hastalık olarak saptanmıştır.

Literatür incelendiğinde ESH yüksekliğini araştıran çalışmalarda komorbidite dağılımının benzerlik gösterdiği gözlenmektedir. Çalışmamızda hastaların komorbidite sıklığı incelendiğinde en sık eşlik eden komorbiditeler sırasıyla hipertansiyon (%51), diabetes mellitus (%40.1), koroner arter hastalığı (%22.4), kronik böbrek hastalığı (%20.9), maligniteler (%19.5), kalp yetmezliği (%11.8), serebrovasküler hastalık

(%10.7) ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (%9.3) olarak saptanmıştır. Hastaların komorbidite dağılımı yaş gruplarına göre karşılaştırıldığında 65 yaş ve üzerinde hastalarda hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kronik böbrek hastalığı, kalp yetmezliği ve serebrovasküler hastalık sıklıkları <65 yaş olanlara göre yüksek bulunmuştur. Cankurtaran ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada da bizim çalışmamıza benzer şekilde en sık görülen 3 komorbiditenin sırasıyla hipertansiyon, diabetes mellitus ve koroner kalp hastalığı olduğu ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı dışındaki tüm komorbiditeler yaşlı hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha sık görüldüğü belirtilmiştir (60).

Literatürde ESH'nin yüksek olduğu ve mortalite takibinin yapıldığı çalışmalar incelendiğinde aşırı yüksek ESH değerinin mortalite ile ilişkili olduğu görülmektedir. Fest ve arkadaşlarının yapmış olduğu, 1990-2014 yılları arasında 5226 katılımcının (ortalama yaş: 70.3) dahil edildiği prospektif, popülasyona dayalı Rotterdam kohort çalışmasında; ortalama 14.9 yıllık bir izlemde 3749 katılımcının öldüğü (%71), başlangıçta ESH değerinin 20 mm/saatin altında olanlara göre mortalite riskinde, başlangıçta ESH 20-50 mm/saat arasında bulunanlarda %23 (HR: 1.23, 95% CI 1.12–1.35) ve ESH>50 mm/saat olanlarda %89'luk (HR: 1.89, 95% CI 1.38–2.60) bir risk artışı saptanmıştır. Ayrıca normal vücut kitle indeksine sahip, sigara içmeyen, komorbiditesi olmayan yaşlı hasta grubunda orta derecede artmış ESH'nin, ESH değeri < 20 mm/saat olanlara oranla daha yüksek mortalite riskine sahip olduğu görülmüş ve bu hastaların takibi önerilmiştir. Sonuç olarak ESH yüksekliğinin sadece orta derecede artmış olsa bile mortalite için bağımsız bir prognostik faktör olduğu belirtilmiştir (36). Kılıç ve arkadaşlarının yapmış olduğu, ESH değeri 100 mm/saat üzerindeki 18 yaş ve üzeri, ayaktan ve yatan toplam 746 hastanın alındığı çalışmada ESH seviyeleri yüksek olan hastalar zamana dayalı ölüm oranları açısından değerlendirilmiştir. İlk altı ayda ölüm oranları %32,2 bulunmuş ve altı ay ile bir yıl arasında ve sonrasındaki her yıl için %0.05-8.0 oranında artış saptamıştır. Ölümün çoğu hematolojik/onkolojik hastalarda (n=170) meydana geldiği, 4 yıl içerisinde toplam 235 erkek ve 160 kadın hastanın öldüğü ve ESH 100 mm/saatin üzerinde olmasının mortalite üzerinde ilişkili olabileceği belirtilmiştir (67).

Bizim çalışmamızda ise yatış sırasında mortalite oranının düşük (%3.6) bulunmasına rağmen taburculuk sonrası 6 yıllık zaman diliminde literatürle benzer şekilde mortalite oranlarının yüksek bulunduğunu (%63.4) gözlenmiştir. Ölüm oranı en yüksek olduğu grup ise beklendiği gibi hematolojik-onkolojik malignitesi olan hasta grubu olarak saptanmıştır. Exitus olanlarda hayatta kalanlara göre yaş ortalamasının yüksek ve yine exitus olanlarda hayatta kalanlara göre diabetes mellitus, kalp yetmezliği ve malignite sıklıklarının yüksek olduğu, 65 yaş ve üzeri hastalarda ise hipertansiyon , koroner arter hastalığı, kronik böbrek hastalığı, kalp yetmezliği ve serebrovasküler hastalık sıklıkları yüksek olduğu görülmüştür. Ölen hastaların çoğunluğunun taburculuk sonrası ölmesi ve ölüm sebeplerine veri tabanından ulaşamamamız sebebiyle hastaların ölüm sebebinin saptanan esas hastalığa mı, komorbiditelerine mi ya da başka bir sebebe mi bağlı olduğu net olarak açıklanamamaktadır. Ayrıca çalışmaya sadece 100 mm/saat ve üzeri ESH değeri olan hastaların alınmıştır. Tüm bu sebeplerden dolayı ESH artışının mortalite üzerinde bağımsız prognostik faktör olduğu sonucuna varamamaktayız. Ancak çalışmamızda edilen sonuçlar ve literatür bilgileri neticesinde altta yatan ciddi hastalık ve eşlik eden hastalıklar ve komorbiditelerin ESH değerinin 100 mm/saatin üzerine çıkmasına katkıda bulunduğunu ve bunun da yüksek mortalite ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

Hastaların laboratuvar özellikleri incelendiğinde, ESH >120 mm/saat olanlarda ESH 100-120 mm/saat olanlara göre hemoglobin düzeyleri (8.33 ± 1.84 g/dL'ye karşılık 9.31 ± 2.11 g/dL, $p < 0.001$) düşük bulunmuştur. Burada literatürle uyumlu olarak hemoglobin ile ESH arasında ters ilişki olduğu söylenebilir. Tanı kategorilerine göre laboratuvar verilerinin karşılaştırılmasında; ferritin düzeyleri enfeksiyon hastalıkları ve hematolojik-onkolojik malignitesi olanlarda diğer nedenler kategorisindeki hastalara göre daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$). Hemoglobin düzeyleri diğer nedenler kategorisindeki hastalarda enfeksiyon, romatolojik ve renal tanılı hastalara göre düşük bulunmuştur ($p < 0,001$). Diğer nedenler kategorisindeki hastaların büyük çoğunluğunda anemi tanısı olması ve hemoglobin ile ESH arasındaki ters ilişki düşünüldüğünde bu durum beklenilebilir bir sonuç olarak karşımıza çıkmaktadır. ESH ve CRP pozitif

akut faz reaktanları olarak genellikle inflamasyon sırasında yükselir. Ancak bu her hastalıkta pozitif korelasyon göstereceği anlamına gelmemektedir. Yatan hastalarda bazı durumlarda CRP ve ESH arasında diskordans görülebilir. Örneğin; kemik enfeksiyonları, konnektif doku hastalıkları, renal hastalıklar, inme, geçici iskemik atak ve malignitelerde yüksek ESH'ye karşılık daha düşük CRP görülebilmekle birlikte, venöz tromboemboli, miyokard enfarktüsü, üriner sistem, gastrointestinal sistem, akciğer enfeksiyonlarda ise yüksek CRP'ye karşılık daha düşük ESH seviyeleri görülebilmektedir (9,68). Çalışmamızda CRP düzeyleri, enfeksiyon hastalıkları kategorisindeki hastalarda hemato-onkolojik malignite kategorisindeki hastalara göre daha yüksek bulunmuştur. Ek olarak hastaların lökosit, NLR, nötrofil değerleri de enfeksiyon hastalıkları grubundaki hastalarda hematolojik-onkolojik malignitesi olan ve diğer nedenler grubundaki hastalara göre daha yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar bulunmaktadır. Öncelikle çalışmanın retrospektif ve tek merkezli bir çalışma olması, ESH değeri sadece 100 mm/saat ve üzeri hastaların alınmış olması ve kontrol grubunun bulunmaması bu çalışmanın en önemli kısıtlılıklarını oluşturmaktadır. Tanı kategorilerinin belirlenmesinde ESH yüksekliğine neden olabilecek en olası tanının kabul edilmesi de bir kısıtlılık olarak değerlendirilebilir. Öte yandan hastaların büyük çoğunluğunun taburcu olduktan sonra exitus olduklarının gözlenmiş olmasına karşın Ulusal Veri Tabanında ölüm nedeni bilgisine erişemememiz nedeniyle bu çalışmanın sonuçlarına dayanarak mortalite ve ESH yüksekliği arasında bir neden-sonuç ilişkisinden bahsedilemez.

5.2 SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmanın sonuçları hastanede yatan hastalarda aşırı yüksek ESH değerleri saptanmasının, özellikle ileri yaş hastalarda, altta yatan ciddi bir hastalık göstergesi olabileceğini, literatürle uyumlu olarak enfeksiyon hastalıkları ve hemato-onkolojik malignitelerin daha ön planda düşünülmesi gerektiğini ve primer tanıya eşlik eden diğer hastalıkların da ESH'nin yüksek bulunmasında bir katkısının olabileceğini göstermiştir. Öte

yandan bu çalışma, her ne kadar neden-sonuç ilişkisi tam olarak kurulamasa da aşırı yüksek ESH değerlerinin yüksek mortaliteye katkısının olabileceği yönündeki literatür bilgisini desteklemiştir.



Kaynaklar

1. Bitik B., *Romatoloji pratiğinde kullanılan akut faz belirteçleri*. RAED Dergisi/RAED Dergisi , 2019. 11(1): 33–37.
2. Reinhart W., *Erythrocyte sedimentation rate--more than an old fashion?* Therapeutische Umschau. Revue therapeutique, 2006. 63(1): 108-112.
3. Piva E, Sanzari MC, Servidio G, Plebani M., *Length of reaction in undiluted blood (erythrocyte sedimentation rate): variations with sex and age and reference limits*. Clin Chem Lab Med, 2001. 39: 451-4.
4. Fincher R.M.E., Page M.I., *Clinical significance of extreme elevation of the erythrocyte sedimentation rate*. Archives of internal medicine, 1986. 146(8): 1581-1583.
5. Yıldırım M., Yüce Yıldırım D., Akar H., *İç hastalıkları klinik izleminde eritrosit sedimentasyon hızı yüz milimetre/saatten yüksek olan olguların retrospektif incelenmesi*. FNG & Bilim Tıp Dergisi, 2016. 2(2): 113–20.
6. Kushner I., Rzewnicki D., Samols D., *What does minor elevation of C-reactive protein signify?* Am J Med, 2006. 119(2): 166.e17-28.
7. Kushner I., *The phenomenon of the acute phase response*. Ann N Y Acad Sci, 1982. 389(1): 39-48.
8. Hacımustafaoğlu M., *Akut Faz Reaktanları (Eritrosit Sedimentasyon Hızı, CRP)*. Çocuk Enfeksiyon Dergisi, 2017. 11(1): 53-55.
9. Bray C., et al., *Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein measurements and their relevance in clinical medicine*. Wmj, 2016. 115(6): 317-21.
10. Bedell S.E., Bush B.T., *Erythrocyte sedimentation rate. From folklore to facts*. Am J Med, 1985. 78(6 Pt 1): 1001-9.
11. Haque M.Z., et al., *Clinical study on patients with grossly elevated erythrocyte sedimentation rate*. Journal of Medicine, 2007. 8(2): 64-68.

12. Öztürk T., Egemen A., *Birinci Basamakta Bir Laboratuvar Testi: Eritrosit Sedimentasyon Hızı*. Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi (STED), 2003. 12(10): 383-385.
13. Ibrahim A.E., et al., *Sedimentation levels of red blood cells (ESR) and its effect on viscosity of blood cells (PVC) and glucose in elderly people*. Al-Nahrain Journal of Science, 2014. 17(2): 9-12.
14. Sarı O., Sağlam K., Tanoğlu A., Korucu AR., Bulucu F., Erikçi S., *Eritrosit sedimentasyon hızının 100 mm/saat'i geçtiği hastalıkların geriye dönük incelenmesi*. Gülhane Tıp Dergisi, 2007. 49(3): 163-7.
15. Fabry T.L., *Mechanism of erythrocyte aggregation and sedimentation*. Blood, 1987. 70(5): 1572-6.
16. Lascari A.D., *The erythrocyte sedimentation rate*. Pediatr Clin North Am, 1972. 19(4): 1113-21.
17. Sox Jr, H.C., Liang M.H., *The erythrocyte sedimentation rate. Guidelines for rational use*. Annals of internal medicine, 1986. 104(4): 515-523.
18. Stuart J., Whicher J., *Tests for detecting and monitoring the acute phase response*. Archives of disease in childhood, 1988. 63(2): 115-117.
19. Alsomaili M.I., et al., *Erythrocyte sedimentation rate in stable patients on chronic hemodialysis*. Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation, 2015. 26(6): 1149-1153.
20. Grzybowski A., Sak J., *A short history of the discovery of the erythrocyte sedimentation rate*. International Journal of Laboratory Hematology, 2012. 34(4): p. 442- 444.
21. Zhbanov A., Yang S., *Effects of aggregation on blood sedimentation and conductivity*. PLoS One, 2015. 10(6): e0129337.
22. Jou J., et al., *ICSH review of the measurement of the erythrocyte sedimentation rate*. International journal of laboratory hematology, 2011. 33(2): 125-132.
23. Gilmour D., Sykes A.J., *Westergren and Wintrobe methods of estimating ESR compared*. Br Med J, 1951. 2(4746): 1496-7.
24. Bull B.S., et al., *An evaluation of the relative merits of the Wintrobe and Westergren sedimentation methods, including hematocrit correction*. American Journal of Clinical Pathology, 1974. 62(4): 502-510.

25. Akalın N., Arıkan S., Türkeli N., Turan S., *Eritrosit sedimentasyon hızının ölçümünde farklı otomasyon sistemlerinin referans yöntem ile karşılaştırılması*. Türk Klinik Biyokimya Derg, 2004. 2(2): 77-82.
26. Tishkowski K., Gupta V., *Erythrocyte sedimentation rate (ESR)*. In: StatPearl (Internet). Treasure Island (FL): State Pearl Publishing, 2022.
27. Vennapusa B., et al., *Erythrocyte sedimentation rate (ESR) measured by the Streck ESR-Auto Plus is higher than with the Sediplast Westergren method: a validation study*. American journal of clinical pathology, 2011. 135(3): 386-390.
28. Bull B.S., et al., *ICSH recommendations for measurement of erythrocyte sedimentation-rate*. Journal of Clinical Pathology, 1993. 46(3): 198-203.
29. Plebani M., Piva E., *Erythrocyte sedimentation rate: use of fresh blood for quality control*. American journal of clinical pathology, 2002. 117(4): 621-626.
30. Çam H., Özkan H.Ç., *Eritrosit sedimentasyon hızı Derleme*. Türk Pediatri Arşivi, 2002. 37(4): 194-200.
31. Böttiger L., Svedberg C., *Normal erythrocyte sedimentation rate and age*. British medical journal, 1967. 2(5544): 85-87.
32. Bridgen M., *The erythrocyte sedimentation rate. Still a helpful test when used judiciously*. Postgrad Med, 1998. 103(5): 257-62, 272-4.
33. Wallach J., *Interpretation of Diagnostic Tests*. Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins, 2000. 55-7.
34. Olshaker J.S., Jerrard D.A., *The erythrocyte sedimentation rate*. J Emerg Med, 1997. 15(6): 869-74.
35. Kutlucan A., *Eritrosit Sedimentasyon Hızı ve Klinik Kullanımı*. Konuralp Medical Journal. 4(3): 73-76.
36. Fest J., et al., *Erythrocyte sedimentation rate as an independent prognostic marker for mortality: a prospective population-based cohort study*. Journal of internal medicine, 2019. 285(3): 341-348.
37. Choi J.W., Pai S.H., *Influences of hypercholesterolemia on red cell indices and erythrocyte sedimentation rate in elderly persons*. Clinica chimica acta, 2004. 341(1-2): 117-121.

38. Koçar İ., Erikçi S., Ünübol M., *Eritrosit sedimentasyon hızı ve klinik değeri*. Türkiye Klinikleri J Med Sci, 1989. 9: 174-181.
39. Shearn M. and Kang I., *Effect of age and sex on the erythrocyte sedimentation rate*. The Journal of Rheumatology, 1986. 13(2): 297-298.
40. Lawrence JS., *Sources of error in the erythrocyte sedimentation rate*. Ann Rheum Dis, 1953. 12(3):206-11.
41. Hameed M.A., Waqas S., *Physiological basis and clinical utility of erythrocyte sedimentation rate*. Pak J Med Sci, 2006. 22(2): 214-218.
42. Keeley K., Buchanan G.R., *Acute infarction of long bones in children with sickle cell anemia*. The Journal of pediatrics, 1982. 101(2): 170-175.
43. Anyan Jr., Walter R., *Changes in erythrocyte sedimentation rate and fibrinogen during anorexia nervosa*. The Journal of Pediatrics, 1974. 85(4): 525-527.
44. Hegg R., et al., *Statin or nonsteroidal anti-inflammatory drug use is associated with lower erythrocyte sedimentation rate in patients with giant cell arteritis*. Journal of Neuro-Ophthalmology, 2011. 31(2): 135-138.
45. Nutt J., Neophytides A., Lodish J., *Lowered erythrocyte-sedimentation rate with sodium valproate*. The Lancet, 1978. 312(8090): 636.
46. Alende-Castro V., et al., *Factors influencing erythrocyte sedimentation rate in adults: new evidence for an old test*. Medicine, 2019. 98(34): e16816.
47. Myrhed M., Berglund L., Böttiger L.E., *Alcohol consumption and hematology*. Acta Medica Scandinavica, 1977. 202(1-6): 11-15.
48. Pinto A., et al., *Effects of physical exercise on inflammatory markers of atherosclerosis*. Current pharmaceutical design, 2012. 18(28): 4326-4349.
49. Miao G., *Reference values of erythrocyte sedimentation rate of adult healthy subjects*. Archives of Medical Research, 2002. 33(5): 506-509.
50. Lluberas-Acosta G., Schumacher Jr, H.R., *Markedly elevated erythrocyte sedimentation rates: consideration of clinical implications in a hospital population*. The British journal of clinical practice, 1996. 50(3): 138-142.

51. Gillum R.F., Mussolino M.E., Makuc D.M., *Erythrocyte sedimentation rate and coronary heart disease: the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study*. Journal of clinical epidemiology, 1995. 48(3): 353-361.
52. Uğuz N., Çelik T., Torun Güngör O., Bal C., Bakır F., Kazancı F. ve ark., *Yaşlı hastalarda yüksek eritrosit sedimentasyon hızının nedenlerinin incelenmesi*. Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi, 2013. 70(3): 135-140.
53. Ballou S. and Kushner I., *Laboratory evaluation of inflammation. Textbook of Rheumatology. Kelly W, Harris E, Ruddy S, et al.* Philadelphia, Pa, WB Saunders Co, 1996. p. 799-805.
54. Smith E. and Samadian S., *Use of the erythrocyte sedimentation rate in the elderly*. British journal of hospital medicine, 1994. 51(8): 394-397.
55. Saadeh C., *The erythrocyte sedimentation rate: old and new clinical applications*. Southern Medical Journal-Birmingham Alabama, 1998. 91(3): 220-225.
56. Haber H.L., et al., *The erythrocyte sedimentation rate in congestive heart failure*. New England Journal of Medicine, 1991. 324(6): 353-358.
57. Brigden M.L., *Clinical utility of the erythrocyte sedimentation rate*. American family physician, 1999. 60(5): 1443-1450.
58. Aysalar U., Sandıkçı S., Akpınar E., Saatçi E., *Eritrosit Sedimentasyon hızı ve C-Reaktif Protein: Hala Değerli mi?* Türk Aile Hekimliği Dergisi, 2007. 11(4): 154-162.
59. Levay P. F., Retief J. H., *Causes of high erythrocyte sedimentation rates in an inpatient population*. South African Medical Journal, 2005. 95(1): 45-46.
60. Cankurtaran M, et al., *How to assess high erythrocyte sedimentation rate (ESR) in elderly?*. Archives of gerontology and geriatrics, 2010. 50(3): 323-326.
61. Erişmiş B., Şişman M., Sever N., Yılmaz D., Şirinoğlu Demiriz I., *Yüksek eritrosit sedimentasyon hızı ile başvuran yetişkin hastalarda etiyolojik değerlendirme*. Ortadoğu Tıp Dergisi, 2019. 11(2): 119-124.

62. Cengiz O., Esmen S., Varli M., Yalçın A., Aras S., Atmış V., *Markedly elevated erythrocyte sedimentation rate in older adults. How significant clinically?* Eur Geriatr Med, 2013. 4(1): 28-31.
63. Yousuf M., et al., *Extremely elevated erythrocyte sedimentation rate.* Saudi Med J, 2010. 31(11): 1227-1231.
64. Daniels L.M., et al., *Extremely elevated erythrocyte sedimentation rates: associations with Patients' diagnoses, demographic characteristics, and comorbidities.* In: Mayo Clinic Proceedings. Elsevier, 2017. 92(11): 1636-1643.
65. Kocabaş C, et al., *The Value of High Sedimentation Rate To Show Metastasis of Solid Malignities.* The Journal of Tepecik Education and Research Hospital, 1996. 6(2): 217-220.
66. Bathon J, Graves J, Jens P, Hamrick R, Mayes M., *The erythrocyte sedimentation rate in end-stage renal failure.* Am J Kidney Dis, 1987. 10(1): 34-40.
67. Kılıç M., Kadagöl Kılıç K., Topaloğlu U.S., Eser B., *Eritrosit Sedimentasyon Hızı 100 mm/Saat Yüksek Hastaların Tanılarının Araştırılması ve Cinsiyet, Yaş Grupları, Komorbidite ve Mortalite Oranlarındaki Farklılıklar.* Türkiye Klinikleri. Tıp Bilimleri Dergisi, 2020. 40(2): 168-174.
68. Feldman M., et al., *C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate discordance: frequency and causes in adults.* Translational Research, 2013. 161(1): 37-43.

EK A. Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 08.12.2021

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	İç Hastalıkları Kliniğine son 6 yıl içinde yatan ve eritrosit sedimantasyon hızı 100'ün üzerinde bulunan hastaların klinik özelliklerinin ve diğer akut faz reaktanları ile ilişkisinin retrospektif değerlendirilmesi
ETİK KURULU BİLGİLERİ	ETİK KURULU ADI: S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	PROTOKOL KODU: 2021/0620
AÇIK ADRESİ	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
TELEFON	216 570 91 90
FAKS	216 565 55 26
E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof Dr Mehmet Uzunlulu- Dr Esen Nur Hologlu							
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İç Hastalıkları							
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi							
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI								
	DESTEKLEYİCİ								
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)								
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ								
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐	FAZ 2	☐				
		FAZ 3	☐	FAZ 4	☐				
		Gözetimsel ilaç çalışması	☐	Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐				
	In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐	İlaç dışı klinik araştırma	☐					
	Retrospektif	☒							
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ	☒	ÇOK MERKEZLİ	☐	ULUSAL	☐	ULUSLARARASI	☐	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili					
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe	☐	İngilizce	☐	Diğer	☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe	☐	İngilizce	☐	Diğer	☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe	☐	İngilizce	☐	Diğer	☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe	☐	İngilizce	☐	Diğer	☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama							
	SİGORTA	☐							
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐							
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐							
	İLAN	☐							
	YILLIK BİLDİRİM	☐							
	SONUÇ RAPORU	☐							
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐							
DİĞER:	☐								
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2021/0620	Tarih: 08.12.2021							
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekeceği, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.								

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER
İmza:

EK A. Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI: _____ Tarih: 08.12.2021

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	İç Hastalıkları Kliniğine son 6 yıl içinde yatan ve eritrosit sedimentasyon hızı 100'ün üzerinde bulunan hastaların klinik özelliklerinin ve diğer akut faz reaktanları ile ilişkisinin retrospektif değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki	Katılım *	İmza
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Öroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Süleyman Daydağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Uzm. Dr. Ergül Demirçivi Bör	Kadın Hastalıkları ve Doğum	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Hukuk Bürosu	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Salihu Şahin	İşçi		E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI: İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İy Klinik Uygulama Yönergesi

BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI: _____

*:Toplantıda Bulunma

Kararı: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi