

## Araştırma:

# Çekirdekli eritrositlerin hastane ölümlerinde risk belirleyici rolü\*

A.Erkin Bozdemir<sup>1</sup>, Burcu Barutçuoğlu<sup>1</sup>, Ceyda Kabaroğlu<sup>1</sup>, H.Saygın Demirel<sup>1</sup>, Sara Habir<sup>1</sup>, Mehmet Uyar<sup>2</sup>, Oya Bayındır<sup>1</sup>, Dilek Özmen<sup>1</sup>, Ali Reşat Moral<sup>2</sup>

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi <sup>1</sup>Klinik Biyokimya Bilim Dalı ve <sup>2</sup>Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İzmir

**Amaç:** Çekirdekli eritrositler (NRBC) sağlıklı erişkinlerde dolaşımda bulunmayan immatür eritrositler olup, ağır hastalık durumlarında saptanmaları, artmış mortalite ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmektedir. Bu çalışmada retrospektif olarak NRBC varlığının mortalite ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır. **Yöntem:** Hastanede yatan hastalardan 1 yıl süresince laboratuvara gelen 93833 örnekte (39522 hasta) çekirdekli eritrosit varlığı sorgulandı. Ayrıca, yoğun bakımda yatan 757 hastanın sonuçları retrospektif olarak incelendi. Bu olgulardaki çekirdekli eritrosit düzeyleri ve organ işlev bozuklukları ile ilişkili diğer laboratuvar parametreleri lökosit, trombosit, hemoglobin, CRP, düzeyleri, mortalite durumuna göre karşılaştırıldı. **Bulgular:** 93833 örneğin 4209'unda (% 4.49), 39522 hastanın 2125'inde (% 5.38) tam kan sayımında dolaşımda NRBC varlığı saptandı. Yoğun bakımda yatan ve ölüm ile sonuçlanan olgularda, hayatta kalan olgulara kıyasla, NRBC, lökosit ve CRP istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek, trombosit ve hemoglobin ise anlamlı düşük bulundu. **Sonuç:** Yoğun bakım hastalarında saptanan çekirdekli eritrositlerin mortalite ile ilişkisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak, çeşitli yayınlarda çekirdekli eritrosit varlığının şiddetli enfeksiyon, hipoksi, akut ve kronik anemi ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Bulgularımız, yoğun bakım hastalarında, çekirdekli eritrositler ile mortalite arasında bir ilişki olduğunu desteklemektedir. Ölümden önce prognostik gösterege olabilecek dolaşımdaki çekirdekli eritrositlerin yüksek riskli hastaları ayırt etmedeki rolü, daha kapsamlı çalışmalarla incelenmelidir.

Anahtar kelimeler: Çekirdekli eritrosit, mortalite, prognoz, yoğun bakım

## Indicative role of nucleated red blood cells on inhospital mortality risk

**Objective:** Nucleated red blood cells (NRBCs) are not present in circulation of healthy adults and NRBCs in severe disease states are frequently correlated with poor prognosis and mortality. Here we aimed to investigate relationship between circulatory NRBCs and mortality retrospectively. **Methods:** NRBC counts were determined in 93833 samples from 39522 inpatients in a hospital along a year. Results of 757 inpatients of ICU of a hospital were analyzed retrospectively. NRBC, leukocyte, platelet counts and CRP levels of patients who died were compared with survivors'. **Results:** NRBC was determined in 4209 (4.49%) of 93833 samples, 2125 (5.38%) of 39522 inpatients. NRBC, leukocyte counts and CRP levels were found significantly higher and platelet count and hemoglobin levels were found significantly lower in the cases resulted with death compared with the survivors. **Conclusion:** Prognostic significance of NRBC detection of ICU patients is not understood yet. But its correlation with severe infections, hypoxia, acute and chronic anemia were reported. Our results support a relationship with NRBC detection and mortality. Further studies are needed to clarify the role of NRBC screening as an early mortality indicator determining the cases at high risk of dying.

Key words: Nucleated red blood cells, mortality, prognosis, intensive care

## Genel Tıp Derg 2010;20(3):87-92

\*Bu çalışma 27-30 Nisan 2006 tarihler arasında düzenlenen VI. Ulusal Klinik Biyokimya Kongresi ve 3-7 Haziran 2007 tarihleri arasında düzenlenen 17th European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine kongrelerinde poster bildirisi olarak sunulmuştur.

Yazışma adresi: Uzm.Dr.A.Erkin Bozdemir, TC Sağlık Bakanlığı Dr. Faruk İlker Bergama Devlet Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı, Bergama İzmir

E-posta: ahmeterkin@yahoo.co.uk

Çekirdekli eritrositler, immatür eritrositler olup, fizyolojik olarak yenidoğan döneminde ve küçük bebeklerde dolaşımında bulunabilmektedirler. Çekirdekli eritrositler, dolaşımında saptandıkları diğer tüm durumlarda, şiddetli stres altındaki veya hastalıklı bir eritropoezin göstergesi olarak kabul edilmektedirler. Dolaşıma salımlarında ise birincil olarak hipoksi ve eritropoietinin rol oynadığı düşünülmektedir (1). Yetişkin yaşlarda çekirdekli eritrositler kronik miyeloproliferatif hastalıklar, solid kanserlerin kemik iliği metastazları, talassemi ve yeni doğan hastalıklarında periferik kanda görülebilmektedirler (2). Bu hastalıklarda immatür eritrositlerin dolaşımında bulunma nedeninin, ekstramedüller hematopoez, kan-kemik iliği bariyerinin bozulması, eritroid hiperplazi olabileceği belirtilmektedir (2). Periferik kandaki çekirdekli eritrositlerin patolojik önemi henüz aydınlatılmamıştır, ancak son yıllarda çekirdekli eritrositlerin ağır bir hastalık geçiren bazı hastalarda dolaşımında saptanabildikleri ve bu durumun geçici olsa bile sıklıkla kötü prognoz ile ilişkili olduğu belirtilmektedir(3,4). Bu gözlemlerde rutin çalışmalarda kullanılan otomatize tam kan sayımı cihazlarındaki teknolojik gelişmelerin, çekirdekli eritrositlerin tanımlanıp, sayılabilesine olanak sağlaması, büyük önem taşımaktadır. Günümüzde dolaşımdaki çekirdekli eritrositler hacimlerine göre ya da çekirdeği boyayan boyalar kullanılarak ölçülmektedir (5).

Alta yatan hastalıklar göz önünde bulundurulduğunda dolaşımdaki çekirdekli eritrositlerin değişik yayınlarda, kanser, konjestif kalp yetmezliği, akut ve kronik anemi, enfeksiyonlar, yanıklar ve primer hematolojik hastalıklarla ilişkili olduğu bildirilmiştir (4). Ancak dolaşımdaki çekirdekli eritrositlerin patolojik bir uyarana mı yoksa kemik iliğindeki bir hasara mı bağlı olarak ortaya çıktığı henüz tam olarak aydınlatılmamıştır (4). Ayrıca, inflamatuvar yanıtın aracıları olan sitokinlerin bu olaylarda nasıl bir rolü olduğu da henüz tam olarak açıklanmış değildir. Bu konuya açıklık getirmek amacı ile dolaşımdaki retikülosit, eritropoietin, hipoksi ve inflamasyon ile ilişkili oldukları bilinen sitokinlerden IL-3, IL-6 ve IL-12p70'in düzeyleri araştırılmıştır (4). Ek olarak kanda sitokin düzeyleri ile birlikte değerlendirildiğinde çekirdekli eritrositlerin, hipoksik

ve inflamatuvar hasarın genel bir belirleyicisi olabileceği düşünülmektedir (6). Herhangi bir hematolojik bozukluğu bulunmayan ve periferik kanlarında çekirdekli eritrosit saptanan hastalarda sitokin düzeylerinin ölçüldüğü bir çalışmada da, bu hücrelerin hipoksik ve inflamatuvar hasarın genel bir göstergesi olabileceği görüşüne varılmıştır (7). Ayrıca güncel bir yayında yoğun bakımda yatan hastalarda günlük takipte tesadüfen NRBC saptanmasının kötü prognozla ilişkili olduğu bildirilmiş, dolaşımda NRBC saptanmasının artmış mortalite riskinin erken bir göstergesi olabileceği ve bu durumun ortalama 1-3 hafta öncesinde ortaya çıktığı belirtilmiştir (6).

Bu ön bilgilerin ışığında, bu çalışmada, rutin tam kan sayımı sırasında periferik kanda bir hesaplama işlemi ile saptanabilen çekirdekli eritrositlerin mortalite ile ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

## Yöntem

Bir yıllık bir süreçte Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde yatarak tedavi gören 39522 hastadan elde edilen 93833 örnekte, tam kan sayımı sonuçları taranarak, dolaşımlarında çekirdekli eritrosit bulunan örneklerin miktarı literatür verilerinde yer alan oranlarla karşılaştırıldı. Ayrıca Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Yoğun Bakım Biriminde yatarak tedavi gören ve 317'si ölümlü sonuçlanan 705 olguda, çekirdekli eritrosit varlığının mortalite öngörüsü ile olan ilişkisi incelendi. Bu amaçla ölümlü sonuçlanan ve sağ kalan olgular arasındaki, çekirdekli eritrositler ile diğer organların işlevlerine yönelik olarak ölçümü yapılan laboratuvar parametrelerinden, lökosit, trombosit, hemoglobin, C-reaktif protein düzeyleri ve alanin aminotransferaz aktivitesi arasındaki farklılıklar araştırıldı.

Lökosit, trombosit, hemoglobin ve çekirdekli eritrosit sayımları tam otomatik LH 750 (Beckman Coulter, Inc., CA, USA) kan sayım cihazında, C-reaktif protein (CRP) düzeyleri ise rutin yöntemler ile Olympus AU2700 (Olympus Medical Systems Corp., Tokyo, Japan) cihazında ölçüldü. Çekirdekli eritrositlerin ölçümünde lökosit sayımı için bir düzeltmenin yapıldığı bilgisayar algoritması ile birlikte, impedans, hacim farkı, iletkenlik, ışık saçılımı gibi özellikler bir arada kullanıldı. Bu işlem sırasında tam kan sayımı için kullanılan çözeltiler dışında ek bir çözelti kullanılmadı.

Veriler, SPSS v13.0 (Chicago, IL, USA) programı kullanılarak değerlendirildi. İlk olarak tüm parametreler için tanımlayıcı istatistik çalışması yapıldı. Parametreler arasındaki karşılaştırmada Independent Samples t-test kullanıldı. Sensitivite, spesifite, dolaşımlarında çekirdekli eritrosit bulunan hastalarda mortalite oranı, dolaşımlarında çekirdekli eritrosit bulunmayan hastalarda sağ kalım oranı ve rölatif risk hesaplamaları aşağıda yer alan formüllere göre yapıldı:

**Sensitivite (%)** =  $100 \times \frac{\text{NRBC pozitif, ölümle sonuçlanan}}{\text{NRBC pozitif, ölümle sonuçlanan} + \text{NRBC negatif, ölümle sonuçlanan}}$

**Spesifite (%)** =  $100 \times \frac{\text{NRBC negatif, sağ kalan}}{\text{NRBC negatif, sağ kalan} + \text{NRBC pozitif, sağ kalan}}$

**NRBC pozitif hastalarda Mortalite (Pozitif prediktif değer) (%)** =  $100 \times \frac{\text{NRBC pozitif, ölümle sonuçlanan}}{\text{NRBC pozitif, ölümle sonuçlanan} + \text{NRBC pozitif, sağ kalan}}$

**NRBC negatif hastalarda Sağ kalım olasılığı (Negatif prediktif değer) (%)** =  $100 \times \frac{\text{NRBC negatif, sağ kalan}}{\text{NRBC negatif, sağ kalan} + \text{NRBC negatif, ölümle sonuçlanan}}$

**Rölatif Risk (%)** =  $\frac{\text{NRBC pozitif, ölümle sonuçlanan} \times \text{NRBC negatif hastalar}}{\text{NRBC negatif, ölümle sonuçlanan} \times \text{NRBC pozitif hastalar}}$

## Bulgular

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde yatarak tedavi gören hastalardan bir yıl süresince Klinik Biyokimya Bilim Dalı Laboratuvarına tam kan sayımı için gönderilen 93833 örneğin 4209'unda (% 4.49); 39522 hastanın ise 2125'inde (% 5.38) çekirdekli eritrosit varlığı saptandı (Tablo 1). ARYB birimine 1 yıl içinde yatırılan 757 hastanın laboratuvar verileri incelendi. Bunlar arasında, sağ kalanlardan 2 mortalite ile sonuçlanarlardan 50 olmak üzere toplam 52 hastadan kan sayımı analizi istenmediği görüldü, bu nedenle bu hastalar araştırma dışında bırakıldı. Ölüm ile sonuçlanan 317 olgu, yatış tanılarına göre ayrıldığında, 80 (% 25.34) olgunun cerrahi, 79 (% 24.8) olgunun travma ve 158 (%49.86) olgunun dahili hastalıklar nedeni ile yoğun bakıma alındığı görüldü (Tablo 2). Ölüm ile sonlanan olguların klinik tanıları incelendiğinde 98 (% 31.06)

olgunun enfeksiyon, 68 (% 21.53) olgunun GIS hastalıkları, 87 (% 27.52) olgunun kardiyovasküler hastalıklar, 46 (% 14.44) olgunun travma, 42 (% 13.08) olgunun kanser, 23 (% 7.36) olgunun böbrek yetmezliği, 22 (% 6.81) olgunun KOAH, 19 (% 5.99) olgunun SSS hastalıkları, 14 (% 4.36) olgunun DM tanısı aldığı belirlendi (Tablo 3). ARYB biriminde 1 yıl süresince tedavi gören ve ölüm ile sonuçlanan 317 hastanın 59'unda (% 18.6), tedavi sonucu hayatta kalan 388 hastanın 16'sında (% 4.1) çekirdekli eritrosit saptandı (Tablo 4). Mortalite öngörüsünde, NRBC'nin sensitivitesi % 18.4, spesifitesi % 95.88 iken, NRBC pozitif hastalarda mortalite yüzdesi (pozitif prediktif değer) % 78.67, NRBC negatif hastalarda sağ kalım yüzdesi (negatif prediktif değer) % 59.0 idi. NRBC pozitif hastaların mortalite açısından rölatif riski ise 1.92 olarak hesaplandı (CI % 95). ARYB biriminde yatarak tedavi gören ve ölüm ile sonuçlanan olgularda, hayatta kalan olgulara kıyasla, NRBC, lökosit ve CRP düzeyleri istatistiksel olarak yüksek (sırası ile p=0.011, p=0.001, p=0.002), hemoglobin ve trombosit düzeyleri ise düşük bulundu (sırası ile p=0.000, p=0.000).

Tablo 1. Yatarak tedavi gören hastalarda periferik kanda NRBC görülme sıklığı

Kan Örnekleri		Hastalar	
n	NRBC pozitif (%)	n	NRBC pozitif (%)
93833	4209 (4.49)	39522	2125 (5.38)

Tablo 2. ARYB'de ölüm ile sonlanan olguların etiyojik sınıflaması

	n	%
Cerrahi	80	25,34
Travma	79	24,8
Dahili	158	49,86

Tablo 3. ARYB'de ölüm ile sonlanan olguların klinik tanıları

	n	%
Enfeksiyon	98	31,06
GIS Hastalıkları	68	21,53
Kardiyovasküler Hastalıklar	87	27,52
Travma	46	14,44
Kanser	42	13,08
Böbrek Yetmezliği	23	7,36
KOAH	22	6,81
SSS Hastalıkları	19	5,99
DM	14	4,36

*Tablo 4. ARYB’de ölüm ile sonlanan olgularda periferik kanda NRBC insidansı*

Olgular	n	NRBC pozitif (%)
Sağ kalım	310	16 (5.2)
Ölüm	317	59 (18.6)

## **Tartışma**

Çekirdekli eritrositlerin dolaşımında saptanması ile ilgili çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Ancak bu çalışmaların büyük bir bölümü yenidoğan dönemi ile ilişkili olup, miyeloproliferatif hastalıklar ve solid kanser metastazları dışında, farklı hastalık gruplarında erişkinlerde yapılan araştırmaların sayısı oldukça azdır. Bu durumun nedeni muhtemelen kısa bir süre öncesine kadar çekirdekli eritrositlerin dolaşımında ancak göreceli olarak zahmetli bir teknik olan periferik yayma ile saptanabilmesi ve bu tetkikin her hasta için rutin olarak uygulanmamış olmasıdır. Ancak gelişmiş tam kan sayım cihazlarında bu hücrelerin hiç bir ek işlem ve masraf gerektirmeden hesaplanarak rapor edilmesi, bu hücrelerin değişik hastalıklar nedeni ile tedavi gören erişkin hastalarda da varlığına dikkat çekmiştir. Bu çalışmada Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde yatan tüm hastalar ve Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı Yoğun Bakım ünitesinde tedavi gören hastaların dolaşımlarında çekirdekli eritrosit varlığı ve bu hücrelerin prognoz öngörüsündeki olası rolü araştırıldı. Bu amaçla hastane genelinde yatarak tedavi gören hastaların NRBC saptanma oranları ve ARYB biriminde yatan hastalarda ölümle sonuçlanan ve sağ kalan olguların NRBC saptanma oranları ile sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değer hesaplamaları kullanıldı. Bu olgularda NRBC pozitif hastaların mortalite açısından 1.92 kat rölatif riske sahip oldukları belirlendi.

Hastanede yatarak tedavi gören hastalardan gelen örneklerin % 4.49; hastaların ise % 5.38’unun tam kan sayımında dolaşımında çekirdekli eritrosit varlığı saptandı. Stachon ve ark. da genel ve kardiyotorasik cerrahi, nöroloji ve dahiliye birimlerinde yatan hastalardan alınan örneklerde, bu oranları sırası ile % 7.6 ve % 7.5 olarak bildirmektedirler (8). Çalışmamızda hastane genelindeki tüm servislerden gelen hastaların dahil edilmesi NRBC saptanma oranlarındaki düşüklüğün seçilen hasta popülasyonundaki farklılıktan ve tüm olgular arasında kritik derecede hasta olanların sayısının

daha düşük olmasından kaynaklanabileceği şeklinde yorumlandı.

Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı yoğun bakım ünitesinde tedavi gören hastalarda ise, ölüm ile sonuçlanan 317 hastanın 59’unun (% 18.6), hayatta kalan 388 hastanın ise 16’sının (% 4.1) dolaşımında NRBC saptandı (Tablo 4). Gruplar arasındaki bu anlamlı farklılık ( $p=0.011$ ) dolaşımlarında NRBC saptanan hastaların mortalite yönünden daha yüksek bir riske sahip olduğunu görüşünü desteklemekte olup, erişkin hastalarda yapılan diğer çalışmalarda da bulgularımızla benzer sonuçlar elde edilmiştir (3,8,9). Bu çalışmaların birinde, dolaşımdaki NRBC varlığının yüksek mortaliteye sahip olan hastalarda erken bir gösterge olabileceği ve NRBC’lerin ölümden ortalama 13 gün önce dolaşımında saptandığı bildirilmiştir. Ayrıca, dolaşımında NRBC varlığının, hastaların yoğun bakımdan çıkarılma kararı verilirken faydalı olabileceği belirtilmiştir (3). Diğer bir çalışmada hastanede yatan hastalarda görülen ölümlerde NRBC saptanmasının tanısal değeri ölçülmüş ve NRBC saptanması ile mortalite arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur (8). Satchon ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, cerrahi yoğun bakım servisinde yatan hastalarda, dolaşımında NRBC saptananlarda mortalite oranı % 44 iken, saptanmayanlarda bu oran % 4 olarak hesaplanmış ve yoğun bakımdan servise alındıkları gün dolaşımlarında NRBC saptanan hastalarda, saptanmayanlara kıyasla mortalite 3 kat yüksek bulunmuştur (10,11).

Mortalite öngörüsünde, NRBC varlığının sensitivitesi % 18.4, spesifitesi % 95.88, NRBC pozitif hastalarda mortalite (pozitif prediktif değer) % 78.67, NRBC negatif hastalarda sağ kalım (negatif prediktif değer) % 59.0, NRBC pozitif hastaların mortalite açısından rölatif riski ise 1.92 olarak hesaplandı. Çalışmaya dahil edilen hastaların trafik kazaları ve travma hastalarının yoğunlukta olduğu bilinen bir yoğun bakım biriminden seçilmiş olması (Tablo 2), sensitivitenin düşük ve negatif prediktif değer görece yüksek olmasını kısmen açıklamaktadır. Benzer bir çalışmada trafik kazası ve travma hastalarında NRBC negatif hastaların mortalite oranlarının dahiliye yoğun bakım ve kardiyotorasik cerrahi hastaları gibi diğer hastalık gruplarına kıyasla daha yüksek olduğu belirtilmektedir (3).

Anestezi ve Reanimasyon A.D. yoğun bakım biriminde tedavi gören ve ölüm ile sonuçlanan olgularda, hayatta kalan olgulara kıyasla, çekirdekli eritrositlerin varlığı yanı sıra, lökosit ve CRP düzeyleri yüksek (sırası ile  $p=0.011$ ,  $p=0.001$ ,  $p=0.002$ ), hemoglobin ve trombosit düzeyleri ise düşüktü (sırası ile  $p=0.000$ ,  $p=0.000$ ). Stachon ve arkadaşlarının yaptığı benzer çalışmalarda (3,12) lökosit, CRP, hemoglobin ve trombosit düzeylerinde saptanan farklılıklar, lojistik regresyon analizi ile incelenmiş ve bu verilerin NRBC varlığının prognostik değerini desteklediği belirtilmiştir.

Bu bulgular çekirdekli eritrositlerin bazı ağır hastalıklarda, hastaların risk altında olduğunu göstermesi yönünden değerli olarak yorumlanmıştır. Çalışmamızda, ölüm riski incelenen hastaların, ölüm oranlarının oldukça yüksek olduğu, en kritik olguların takip edildiği bir yoğun bakım biriminden seçilmiş olması, çekirdekli eritrositlerin hastane ölümlerinde risk belirleme açısından düşük sensitiviteye sahip olmasını bir miktar açıklayabilir. İncelenen hasta grubunun, diğer yoğun bakım birimlerinin dahil edilerek genişletilmesi ve hastaların hastaneye yatırılma etiolojisine yönelik sınıflama ile daha yüksek sensitivite değerleri elde edebileceğimiz görüşündeyiz.

Yoğun bakım hastalarında dolaşımda saptanan NRBC'nin mortalite ile ilişkisinin mekanizması tam olarak anlaşılammıştır. Ancak çeşitli yayınlarda bu durumun şiddetli enfeksiyonlar, hipoksi, akut ve kronik anemi ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (6). Bilindiği gibi eritropoez, eritropoietin (EPO) yanı sıra, granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF), interlökinler (IL), tümör nekroz faktör (TNF), glukokortikoidler gibi çeşitli faktörlerin etkisi ile düzenlenmektedir. Eritropoietinin temel kaynağı böbrek olup, hipoksi ile üretimi uyarılmaktadır. EPO kemik iliği hücrel elemanlarının erken salınımında da etkili olmaktadır (9). Akut hipoksi 1,5 saat içinde bir eritropoietin yanıtı oluşturabilmektedir. Değişik çalışmalarda, sepsis ve septik şoku olan çocuklarda plazma EPO ve IL-6 düzeylerini yüksek olduğu bildirilmiştir (13,14). Ayrıca erişkin septik hastalarda anemiye yanıt olarak eritropoietin yanıtının da köreldiği bildirilmiştir (9).

## Sonuç

Bu çalışmada, ölümle sonuçlanan olgularda akut faz yanıtının erken göstergeleri arasında yer alan CRP düzeylerinin ayrıca lökosit sayısının yüksek, hemoglobin ve trombosit düzeylerinin düşük saptanması inflamatuvar mediatörlerin çekirdekli eritrositlerin üretim ve salınımındaki rolünü destekler nitelikte olup, ayrıca çoklu organ işlev bozukluğu ile dolaşımdaki çekirdekli eritrosit varlığının ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Ölümden önce erken bir bulgu olarak gösterilen dolaşımda NRBC saptanmasının yüksek riskli hastaları ayırıcı rolünü ortaya koyacak ve bunun olası mekanizmalarını aydınlatacak daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## Kaynaklar

1. Dulay AT, Buhimschi IA, Zhao G ve ark. Nucleated red blood cells are direct response to mediators of inflammation in newborns with early-onset neonatal sepsis. Am J Obstet Gynecol 2008;198:4261-9
2. Otsubo H, Kaito K, Asai O, Usui N, Kobayashi M, Hoshi Y. Persistent nucleated red blood cells in peripheral blood is a poor prognostic factor in patients undergoing stem cell transplantation. Clin Lab Haematol. 2005;27:242-6.
3. Stachon A, Holland-Letz T, Krieg M. High in-hospital mortality of intensive care patients with nucleated red blood cell in blood. Clin Chem Lab Med 2004;42:933-8.
4. Stachon A, Bolulu O, Holland-Letz T, Krieg M. Association between nucleated red blood cells in blood and the levels of erythropoietin, Interleukin 3, Interleukin 6, and Interleukin 12p70. Shock 2005;24:34-9.
5. Ian Chin-Yee, Wendy Brown, Kathleen Johnson, Michael Keeney, Bernard Steele, Nancy Wolfe, Sandra Kaplan. Enumeration of Nucleated Red Blood Cells on the Coulter LH 750. Laboratory Hematology 2002;8: 210-7.
6. Stachon A, Kempf R, Holland-Letz T, Friese J, Becker A, Krieg M. Daily monitoring of nucleated red blood cells in the blood of surgical intensive care patients. Clin Chim Acta. 2006;366:329-35.
7. Stachon A, Holland-Letz T, Kempf R, Becker A, Friese J, Krieg M. Poor prognosis indicated by nucleated red blood cells in peripheral blood is not associated with organ failure of the liver or kidney. Clin Chem Lab Med 2006;44(8):955-61.
8. Stachon A, Sondermann N, Imohl M, Krieg M. Nucleated red blood cells indicate high risk of in-hospital mortality. J Lab Clin Med 2002;140:407-12.
9. Frey B, Duke T, Horton SB. Nucleated red blood cells after cardiopulmonary bypass in infants and children: is there a relationship to the systemic inflammatory response syndrome? Perfusion. 1999;14:173-80.
10. Stachon A, Segbers E, Holland-Letz T, Kempf R, Hering S, Krieg M. Nucleated red blood cells in the blood of medical intensive care patients indicate increased mortality risk: a prospective cohort study. Crit Care 2007;11:62.
11. Stachon A, Becker A, Kempf R, Holland-Letz T, Friese J, Krieg M. Re-evaluation of established risk scores by

- measurement of nucleated red blood cells in blood of surgical intensive care patients. *J Trauma* 2008;65:666-73.
12. Stachon A, Böning A, Krismann, Wiesser H, Lackovics A, Skipka G, Krieg M. Prognostic significance of the presence of erythroblasts in blood after cardiothoracic surgery. *Clin Chem Lab Med* 2001;39:239-43.
  13. Casey LC. Role of cytokines in the pathogenesis of cardiopulmonary-induced multisystem organ failure. *Ann Thorac Surg.* 1993;56:92-6.
  14. I.Krafte-Jacobs B, Bock GH. Circulating erythropoietin and interleukin-6 concentrations increase in critically ill children with sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 1996;24:1455-9.