T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİ'NDE KRİTİK HASTALARDA LÖKOSİT MORFOLOJİSİ PARAMETRELERİNİN ARDS ŞİDDETİ VE MORTALİTE İLE OLAN İLİŞKİSİ

Dr. NURAY KAMİLOVA

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2024

T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİ'NDE KRİTİK HASTALARDA LÖKOSİT MORFOLOJİSİ PARAMETRELERİNİN ARDS ŞİDDETİ VE MORTALİTE İLE OLAN İLİŞKİSİ

Dr. NURAY KAMİLOVA

UZMANLIK TEZİ

Danışman
Doç. Dr. RUSLAN ABDULLAYEV

İSTANBUL 2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimiyle bana destek olan, tecrübesiyle yol gösteren değerli hocam ve anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Alper Kararmaz başta olmak üzere,

Tez yazım sürecinde ve uzmanlık eğitimimin her aşamasında bilgisi, deneyimi, tüm samimiyeti ve sevecenliği ile yanımda olan değerli hocam Doç. Dr. Ruslan Abdullayev'e,

Yoğun bakım eğitimimin temelini oluşturan, tezimin hazırlık aşaması başta olmak üzere tüm aşamalarında desteklerini esirgemeyen kıymetli hocam ve yoğun bakım bilim dalı başkanımız Doç. Dr. Fethi Gül'e,

Kliniğimdeki değerli hocalarım Prof. Dr. Tümay Umuroğlu, Prof. Dr. Nazan Atalan Özlen, Doç. Dr. Beliz Bilgili, Doç. Dr. S. Ülgen Zengin, Doç. Dr. Meliha Orhon Ergün ve tüm uzman abla ve abilerime,

Asistanlık günlerinde omuz omuza çalıştığımız tüm asistan doktor arkadaşlarıma,

Zorlu çalışma sürecinde beraber çalıştığımız tekniker, hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Her zaman yanımda olan haklarını ödemeyeceğim canım aileme,

Sonsuz teşekkürü borç bilirim.

Dr. Nuray Kamilova

Ekim 2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
TABLOLAR LİSTESİ iii
ŞEKİLLER LİSTESİ iv
SİMGE VE KISALTMALAR v
ÖZET x
SUMMARY xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1. Akut Respiratuar Distres Sendromu (ARDS) 2
2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji 2
2.1.2. Patofizyoloji 7
2.1.3. Etiyoloji 9
2.1.4. Klinik Tablo ve Görüntüleme 11
2.1.5. Tedavi ve Prognoz 13
2.2. Beyaz Kan Hücrelerinin Hacim, İletkenlik ve Saçılım (HİS) Parametreleri 14
2.2.1. Hacim (volume) 14
2.2.2. İletkenlik (conductivity) 16
2.2.3. Saçılım (scatter) 17
2.2.4. VCS (Volume-Conductivity-Scatter) Teknolojisi 19
3. GEREÇ VE YÖNTEM 21
3.1. Çalışma Planı 21
3.2. İstatistiksel İnceleme 24
3.3. Etik Kurul Onayı 26
4. BULGULAR 27
5. TARTIŞMA 47
6. SONUÇ 53
7. KAYNAKLAR 54

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. ARDS kriterleri. 3
Tablo 2. AECC ve Berlin ARDS kriterlerinin karşılaştırılması. 4
Tablo 3. ARDS Berlin kriterleri. 5
Tablo 4. ARDS kategorileri için geçerli olan kriterler. 6
Tablo 5. ARDS etiyolojisi. 9
Tablo 6. ARDS'de predispozan faktörler ve mortalite. 14
Tablo 7. Kontrol ve ARDS hasta gruplarının demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri. 28
Tablo 8. ARDS ve kontrol gruplarına ait nötrofil HİS parametrelerinin karşılaştırması. 29
Tablo 9. ARDS ve kontrol gruplarına ait lenfosit HİS parametrelerinin karşılaştırması. 30
Tablo 10. ARDS ve kontrol gruplarına ait monosit HİS parametrelerinin karşılaştırması. 30
Tablo 11. ARDS ve kontrol gruplarına ait eozinofil HİS parametrelerinin karşılaştırması. 31
Tablo 12. ARDS ve kontrol gruplarına ait EGC, NRBC, NNRBC HİS ve diğer parametrelerin karşılaştırması. 32
Tablo 13. Klinik ve laboratuvar parametrelerinin ARDS tahmininde prognostik değerleri. 33
Tablo 14. ARDS gelişimini tahmin etmek için lojistik regresyon analizi. 39
Tablo 15. Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin ARDS şiddetine göre dağılımı. 41
Tablo 16. Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerine göre 28 günlük mortalite durumlarının tek değişkenli analizi. 43
Tablo 17. Laboratuvar parametrelerinin ARDS'ye bağlı 28 günlük mortaliteyi tahmin etmede prognostik değerleri. 45

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Coulter yönteminin temel mekanizması. 15
Şekil 2. Osiloskop ekranı ve hacim dağılım histogramı. 16
Şekil 3. DxH 800 cihazından alınan farklı kan hücre sınıflarının histogramları. 16
Şekil 4. Radyofrekans dalgalarıyla iletkenlik ölçümü. 17
Şekil 5. Lazerden çıkan ışığın hücreye çarpması ve farklı açılarda ışık saçılımları, saçılan ışıkları farklı açılarda yakalayan dedektörler. 18
Şekil 6. Her bir hücre için ölçülen farklı açılarda ışık saçılımları. 18
Şekil 7. HİS teknolojisi ile hücrenin hacim, iletkenlik ve saçılım değerlerinin ölçülmesi. HİS teknolojisi ile hücrenin hacim, iletkenlik ve saçılım değerlerinin eş zamanlı ölçümü. 19
Şekil 8. Üç boyutlu analiz sisteminde hacim, iletkenlik ve saçılım parametrelerinin oluşturduğu X, Y, Z koordinatlarına göre hücrelerin yerleştirilmesi. 20
Şekil 9. Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol grupları. 27
Şekil 10. ARDS'yi tahmin etmede klinik, laboratuvar ve EAA değerleri en yüksek çıkan HİS parametrelerinin ROC eğrileri. 38
Şekil 11. ARDS gelişimini tahmin etmek için lojistik regresyon analizinin ROC eğrisi. 41

SİMGE VE KISALTMALAR

AC: Alternatif akım

AECC: Amerikan-Avrupa Konsensus Konferansı

AIC: Akaike information criterion

ALI: Akut akciğer hasarı

APACHE: Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi

ARDS: Akut respiratuar distres sendromu

BA: Bazofil

BIC: Bayesian information criterion

BMI: Beden kitle indeksi

BT: Bilgisayarlı tomografi

BUN: Kan üre nitrojeni

CO: Karbon monoksit

COVID-19: Koronavirüs hastalığı 2019

CPAP: Sürekli pozitif havayolu basıncı

CPD: Hücre popülasyonu verileri

CRP: C-reaktif protein

DC: Doğru akım

DIC: Dissemine intravasküler koagülasyon

EAA: Eğri altındaki alan

ECMO: Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu

EGC: Erken granüllü hücre

EO: Eozinofil

FiO_2: İnspiratuar oksijen fraksiyonu

GA: Güven aralığı

HCT: Hematokrit

HFNC: Yüksek akışlı nazal kanül

HFV: Yüksek frekanslı ventilasyon

HGB: Hemoglobin

HİS: Hacim-iletkenlik-saçılım

ICU: Intensive care unit

IL: İnterlökin

İKA: İnterkuartil aralık

LHD: Düşük hemoglobin dansitesi

LY: Lenfosit

MAF: Mikrositik anemi faktörü

MCH: Ortalama eritrosit hemoglobini

MCHC: Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu

MCV: Ortalama eritrosit hacmi

MN-AL2 EGC: Erken granüllü hücre aksiyel ışık kaybı ortalaması

MN-AL2 EO: Eozinofil aksiyel ışık kaybı ortalaması

MN-AL2 LY: Lenfosit aksiyel ışık kaybı ortalaması

MN-AL2 MO: Monosit aksiyel ışık kaybı ortalaması

MN-AL2 NE: Nötrofil aksiyel ışık kaybı ortalaması

MN-AL2 NNRBC: Çekirdeksiz kırmızı kan hücresi aksiyel ışık kaybı ortalaması

MN-AL2 NRBC: Çekirdekli kırmızı kan hücresi aksiyel ışık kaybı ortalaması

MN-C EGC: Erken granüllü hücre iletkenliği ortalaması

MN-C EO: Eozinofil iletkenliği ortalaması

MN-C LY: Lenfosit iletkenliği ortalaması

MN-C MO: Monosit iletkenliği ortalaması

MN-C NE: Nötrofil iletkenliği ortalaması

MN-C NNRBC: Çekirdeksiz kırmızı kan hücresi iletkenliği ortalaması

MN-C NRBC: Çekirdekli kırmızı kan hücresi iletkenliği ortalaması

MN-LALS EGC: Erken granüllü hücre düşük açılı ışık saçılımı ortalaması

MN-LALS EO: Eozinofil düşük açılı ışık saçılımı ortalaması

MN-LALS LY: Lenfosit düşük açılı ışık saçılımı ortalaması

MN-LALS MO: Monosit düşük açılı ışık saçılımı ortalaması

MN-LALS NE: Nötrofil düşük açılı ışık saçılımı ortalaması

MN-LALS NNRBC: Çekirdeksiz kırmızı kan hücresi düşük açılı ışık saçılımı ortalaması

MN-LALS NRBC: Çekirdekli kırmızı kan hücresi düşük açılı ışık saçılımı ortalaması

MN-LMALS EGC: Erken granüllü hücre düşük-orta açılı ışık saçılımı ortalaması

MN-LMALS EO: Eozinofil düşük-orta açılı ışık saçılımı ortalaması

MN-LMALS LY: Lenfosit düşük-orta açılı ışık saçılımı ortalaması

MN-LMALS MO: Monosit düşük-orta açılı ışık saçılımı ortalaması

MN-LMALS NE: Nötrofil düşük-orta açılı ışık saçılımı ortalaması

MN-LMALS NNRBC: Çekirdeksiz kırmızı kan hücresi düşük-orta açılı ışık saçılımı ortalaması

MN-LMALS NRBC: Çekirdekli kırmızı kan hücresi düşük-orta açılı ışık saçılımı ortalaması

MN-MALS EGC: Erken granüllü hücre orta açılı ışık saçılımı ortalaması

MN-MALS EO: Eozinofil orta açılı ışık saçılımı ortalaması

MN-MALS LY: Lenfosit orta açılı ışık saçılımı ortalaması

MN-MALS MO: Monosit orta açılı ışık saçılımı ortalaması

MN-MALS NE: Nötrofil orta açılı ışık saçılımı ortalaması

MN-MALS NNRBC: Çekirdeksiz kırmızı kan hücresi orta açılı ışık saçılımı ortalaması

MN-MALS NRBC: Çekirdekli kırmızı kan hücresi orta açılı ışık saçılımı ortalaması

MN-UMALS EGC: Erken granüllü hücre üst-orta açılı ışık saçılımı ortalaması

MN-UMALS EO: Eozinofil üst-orta açılı ışık saçılımı ortalaması

MN-UMALS LY: Lenfosit üst-orta açılı ışık saçılımı ortalaması

MN-UMALS MO: Monosit üst-orta açılı ışık saçılımı ortalaması

MN-UMALS NE: Nötrofil üst-orta açılı ışık saçılımı ortalaması

MN-UMALS NNRBC: Çekirdeksiz kırmızı kan hücresi üst-orta açılı ışık saçılımı ortalaması

MN-UMALS NRBC: Çekirdekli kırmızı kan hücresi üst-orta açılı ışık saçılımı ortalaması

MN-V EGC: Erken granüllü hücre hacmi ortalaması

MN-V EO: Eozinofil hacmi ortalaması

MN-V LY: Lenfosit hacmi ortalaması

MN-V MO: Monosit hacmi ortalaması

MN-V NE: Nötrofil hacmi ortalaması

MN-V NNRBC: Çekirdeksiz kırmızı kan hücresi hacmi ortalaması

MN-V NRBC: Çekirdekli kırmızı kan hücresi hacmi ortalaması

MO: Monosit

MPV: Ortalama platelet hacmi

NEU: Nötrofil

NIV: Noninvaziv ventilasyon

NK: Natural killer

NNRBC: Çekirdeksiz eritrosit

NO: Nitrik oksit

NRBC: Çekirdekli eritrosit

Oİ: Oksijenasyon indeksi

OSİ: Oksijenasyon satürasyon indeksi

PaO_2: Arteriyel oksijen parsiyel basıncı

PAWP: Pulmoner arter kama basıncı

PCT: Prokalsitonin

PDW: Platelet dağılım genişliği

PEEP: Pozitif end ekspiratuar basınç

PLT: Platelet

RBC: Kırmızı kan hücresi

RDW: Eritrosit dağılım genişliği

RET: Retikülosit

RM: Rekrütman manevrası

ROC: Receiver operating characteristic

SD-AL2 EGC: Erken granüllü hücre aksiyel ışık kaybı standart sapması

SD-AL2 EO: Eozinofil aksiyel ışık kaybı standart sapması

SD-AL2 LY: Lenfosit aksiyel ışık kaybı standart sapması

SD-AL2 MO: Monosit aksiyel ışık kaybı standart sapması

SD-AL2 NE: Nötrofil aksiyel ışık kaybı standart sapması

SD-AL2 NNRBC: Çekirdeksiz kırmızı kan hücresi aksiyel ışık kaybı standart sapması

SD-AL2 NRBC: Çekirdekli kırmızı kan hücresi aksiyel ışık kaybı standart sapması

SD-C EGC: Erken granüllü hücre iletkenliği standart sapması

SD-C EO: Eozinofil iletkenliği standart sapması

SD-C LY: Lenfosit iletkenliği standart sapması

SD-C MO: Monosit iletkenliği standart sapması

SD-C NE: Nötrofil iletkenliği standart sapması

SD-C NNRBC: Çekirdeksiz kırmızı kan hücresi iletkenliği standart sapması

SD-C NRBC: Çekirdekli kırmızı kan hücresi iletkenliği standart sapması

SD-LALS EGC: Erken granüllü hücre düşük açılı ışık saçılımı standart sapması

SD-LALS EO: Eozinofil düşük açılı ışık saçılımı standart sapması

SD-LALS LY: Lenfosit düşük açılı ışık saçılımı standart sapması

SD-LALS MO: Monosit düşük açılı ışık saçılımı standart sapması

SD-LALS NE: Nötrofil düşük açılı ışık saçılımı standart sapması

SD-LALS NNRBC: Çekirdeksiz kırmızı kan hücresi düşük açılı ışık saçılımı standart sapması

SD-LALS NRBC: Çekirdekli kırmızı kan hücresi düşük açılı ışık saçılımı standart sapması

SD-LMALS EGC: Erken granüllü hücre düşük-orta açılı ışık saçılımı standart sapması

SD-LMALS EO: Eozinofil düşük-orta açılı ışık saçılımı standart sapması

SD-LMALS LY: Lenfosit düşük-orta açılı ışık saçılımı standart sapması

SD-LMALS MO: Monosit düşük-orta açılı ışık saçılımı standart sapması

SD-LMALS NE: Nötrofil düşük-orta açılı ışık saçılımı standart sapması

SD-LMALS NNRBC: Çekirdeksiz kırmızı kan hücresi düşük-orta açılı ışık saçılımı standart sapması

SD-LMALS NRBC: Çekirdekli kırmızı kan hücresi düşük-orta açılı ışık saçılımı standart sapması

SD-MALS EGC: Erken granüllü hücre orta açılı ışık saçılımı standart sapması

SD-MALS EO: Eozinofil orta açılı ışık saçılımı standart sapması

SD-MALS LY: Lenfosit orta açılı ışık saçılımı standart sapması

SD-MALS MO: Monosit orta açılı ışık saçılımı standart sapması

SD-MALS NE: Nötrofil orta açılı ışık saçılımı standart sapması

SD-MALS NNRBC: Çekirdeksiz kırmızı kan hücresi orta açılı ışık saçılımı standart sapması

SD-MALS NRBC: Çekirdekli kırmızı kan hücresi orta açılı ışık saçılımı standart sapması

SD-UMALS EGC: Erken granüllü hücre üst-orta açılı ışık saçılımı standart sapması

SD-UMALS EO: Eozinofil üst-orta açılı ışık saçılımı standart sapması

SD-UMALS LY: Lenfosit üst-orta açılı ışık saçılımı standart sapması

SD-UMALS MO: Monosit üst-orta açılı ışık saçılımı standart sapması

SD-UMALS NE: Nötrofil üst-orta açılı ışık saçılımı standart sapması

SD-UMALS NNRBC: Çekirdeksiz kırmızı kan hücresi üst-orta açılı ışık saçılımı standart sapması

SD-UMALS NRBC: Çekirdekli kırmızı kan hücresi üst-orta açılı ışık saçılımı standart sapması

SD-V EGC: Erken granüllü hücre hacmi standart sapması

SD-V EO: Eozinofil hacmi standart sapması

SD-V LY: Lenfosit hacmi standart sapması

SD-V MO: Monosit hacmi standart sapması

SD-V NE: Nötrofil hacmi standart sapması

SD-V NNRBC: Çekirdeksiz kırmızı kan hücresi hacmi standart sapması

SD-V NRBC: Çekirdekli kırmızı kan hücresi hacmi standart sapması

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment

SpO_2: Periferik oksijen satürasyonu

SSS: Santral sinir sistemi

VCS: Volume-conductivity-scatter

VİAH: Ventilatör ilişkili akciğer hasarı

WBC: Beyaz kan hücresi

WDOP: Diferansiyel optik kanalından düzeltilmiş lökosit sayımı

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

ÖZET

Yoğun Bakım Ünitesi'nde Kritik Hastalarda Lökosit Morfolojisi Parametrelerinin ARDS Şiddeti ve Mortalite ile Olan İlişkisi

Amaç: Akut respiratuar distres sendromu (ARDS) hipoksemi, kardiyak olmayan pulmoner ödem, düşük pulmoner kompliyans ve artan solunum yetersizliği gibi semptomlarla kendini gösteren bir klinik durumdur. Güncel kılavuzlar ARDS tanımı için klinik ve radyografik belirteçleri kullanmaktadır. Lökositlerin aktivasyonuna bağlı güçlü inflamatuar reaksiyon ARDS patogenezinde önemli bir rol oynar. Bu çalışmamızda hacim-iletkenlik-saçılım (HİS) teknolojisi ile ölçtüğümüz lökositlerin morfolojisindeki değişikliklerin ARDS hastalarında klinik sonuçları öngörmede ve tedavi stratejilerini belirlemede biyobelirteçler olarak kullanılabilirliğini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve yöntemler: Çalışmamız, Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesi'nde 2020 yılı Ocak ayına kadar yatmış ve ARDS gelişmiş olan 18 yaş ve üzeri hastaların verilerini retrospektif olarak inceleyen bir kohort çalışmasıdır. Hastaların demografik özellikleri, klinik bulguları, laboratuvar değerleri, Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) skorları, hastane ve yoğun bakım yatış süreleri, mekanik ventilasyon süreleri ile sağkalım oranları kaydedildi. Ayrıca biyokimya laboratuvarlarında saklanan kan örneklerinden elde edilen hücre popülasyonu verileri, HİS teknolojisi ile ölçülen nötrofil, lenfosit, monosit ve diğer hücrelere ait hacim, iletkenlik ve ışık saçılımı gibi parametrelerle ilgili veriler de elde edildi. Lökositlerin morfolojisindeki değişikliklerin ARDS tanısı, prognozu ve mortalite tahminindeki değerleri incelendi. İstatistiksel analizler SPSS 23 ve MedCalc istatistik programları kullanılarak yapılmıştır.

Bulgular: Çalışmamız, 71'i ARDS olan toplamda 141 hasta ile tamamlandı. ARDS hastalarında nötrofil, lenfosit, monosit ve eozinofil hücrelerine ait çeşitli HİS parametrelerinde anlamlı değişiklikler vardı. Bunlardan nötrofil hacmi standart sapması

(SD-V NE) ve aksiyel ışık kaybı standart sapması (SD-AL2 NE) ile birlikte monosit hacmi standart sapması (SD-V MO) parametrelerinin ARDS'yi tahmin etmede anlamlı tanısal değerleri vardı (eğri altındaki alan ve %95 güven aralıkları sırasıyla, 0.811 [0.734-0.888], 0.801 [0.724-0.877] ve 0.851 [0.788-0.915]). ARDS şiddetine göre nötrofil, lenfosit, monosit ve erken granüllü hücrelere ait bazı HİS parametrelerinde de farklar vardı. Çoğu lenfositlere ait olmakla birlikte, nötrofil, monosit ve erken granüllü hücrelere ait bazı HİS parametrelerinin ARDS'ye bağlı 28 günlük mortaliteyi tahmin etmede değerleri olduğu görüldü.

Sonuç: Çalışmamızda**,** lökosit morfolojisinden elde edilen HİS parametrelerinin ARDS hastalarında klinik sonuçları öngörmede önemli biyobelirteçler olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır. Bu parametrelerin ARDS hastalarında hastalığın şiddetinin öngörülmesi ve hasta yönetimi açısından klinik uygulamalarda erken müdahale ve tedavi stratejileri geliştirmek için kullanılabileceği öngörülmektedir. Bu da hasta bakımını iyileştirme ve mortalite oranlarını azaltma potansiyeline sahiptir.

Anahtar kelimeler: ARDS, kritik hasta, lökosit morfolojisi, mortalite, YBÜ

SUMMARY

Association of Leukocyte Morphology Parameters with ARDS Severity and Mortality in Critically Ill Patients in the Intensive Care Unit

Objective: Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is a clinical condition characterized by symptoms such as hypoxemia, non-cardiogenic pulmonary edema, low pulmonary compliance and progressive respiratory failure. Current guidelines use clinical and radiographic markers for the ARDS definition. A strong inflammatory reaction due to activation of leukocytes plays an important role in the pathogenesis of ARDS. In this study, we aimed to investigate whether changes in the morphology of leukocytes measured by volume-conductivity-scatter (VCS) technology can be used as biomarkers to predict clinical outcomes and determine treatment strategies in ARDS patients.

Materials and methods: Our study is a cohort study retrospectively analyzing the data of patients aged 18 years and older who developed ARDS and hospitalized in the Anesthesiology and Reanimation Intensive Care Unit of Marmara University Pendik Training and Research Hospital until January 2020. Demographic characteristics, clinical findings, laboratory values, Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) scores, hospital and intensive care unit length of stays, duration of mechanical ventilation and survival rates were recorded. In addition, cell population data obtained from blood samples stored in biochemistry laboratories and data on parameters such as volume, conductivity and light scattering of neutrophils, lymphocytes, monocytes and other cells measured with VCS technology were also obtained. The values of changes in the morphology of leukocytes in ARDS diagnosis, prognosis and mortality prediction were analyzed. Statistical analyses were performed using SPSS 23 and MedCalc statistical programs.

Results: Our study was completed with a total of 141 patients, 71 of whom had ARDS. There were significant changes in various VCS parameters of neutrophils, lymphocytes, monocytes and eosinophils in ARDS patients. Of these, neutrophil volume standard deviation (SD-V NE) and axial light loss standard deviation (SD-AL2 NE), as well as monocyte volume standard deviation (SD-V MO) had significant diagnostic values in

predicting ARDS (area under the curve and 95% confidence intervals were 0.811 [0.734-0.888], 0.801 [0.724-0.877] and 0.851 [0.788-0.915], respectively). There were also differences in some VCS parameters of neutrophils, lymphocytes, monocytes and early granulated cells according to ARDS severity. Although most belonging to lymphocytes, some VCS parameters of neutrophils, monocytes and early granulated cells were found to have value in predicting 28-day mortality due to ARDS.

Conclusion: In our study**,** we concluded that VCS parameters derived from leukocyte morphology can be used as important biomarkers to predict clinical outcomes in ARDS patients. These parameters can be used to predict the severity of the disease in ARDS patients and to develop early intervention and treatment strategies in clinical practice in terms of patient management. This has the potential to improve patient care and reduce mortality rates.

Key words: ARDS, critically ill patient, leukocyte morphology, mortality, ICU

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut respiratuar distres sendromu (ARDS) hipoksemi, kardiyak olmayan akciğer ödemi, düşük pulmoner kompliyans ve solunum yetersizliği gibi semptomlarla kendini gösteren bir klinik durumdur. Yoğun bakım ünitesine (YBÜ) kabul edilen hastaların yaklaşık %10'unda ve mekanik ventilasyon uygulanan hastaların ise %23'ünde görülmektedir. ARDS, hastanın oksijenasyon parametrelerine göre hafif, orta ve şiddetli olarak gruplandırılmaktadır (1). Yoğun bakım alanında son yıllarda teknolojik ilerlemeler, hasta bakımını ve tedavi olanaklarını artırmış olsa da, ARDS'ye bağlı mortalite oranları hâlâ yüksek seyretmektedir (2). Ağır ARDS'de mortalite oranları %45'e kadar çıkabilmektedir (3). ARDS hastalarının akciğerleri daha hassas hale gelip standart olarak uygulanan mekanik ventilasyondan bile hasar görebilir ve bu da ventilatör ilişkili akciğer hasarı (VİAH) olarak bilinmektedir. Bu hasarı minimalize etmek için düşük tidal hacimli ventilasyon, düşük plato basıncı hedefi, optimal pozitif end-ekspiratuar basınç (PEEP) ve pron pozisyon gibi akciğer koruyucu stratejiler geliştirilmiştir.

Lökositlerin aktivasyonuna bağlı güçlü inflamatuar reaksiyon ARDS patogenezinde önemli bir rol oynar. ARDS hastalarında lökosit ve nötrofil sayılarının anlamlı derecede daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu hastalarda nötrofil, lenfosit ve monositlerde çeşitli derecelerde morfolojik değişiklikler oluşmaktadır. Lökosit morfolojilerindeki bu değişiklikler kan biyokimya laboratuvarında hastaların tam kan sayımı örnekleri üzerinden incelenebilmektedir. Lökosit morfolojisi değişiklikleri sepsisi diğer enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz inflamatuar hastalıklardan ayırt etmek için kullanılmıştır (4). Bu çalışmamızda yoğun bakımda yatan ARDS tanılı hastalarda lökosit morfolojisini değerlendirme amacıyla, gelişmiş hemogram cihazları ile ölçülen hacim, iletkenlik ve saçılım (HİS) parametrelerinin ARDS için tanısal, prognostik, hastalık şiddetini belirleyici ve mortalite tahmini değerlerini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akut Respiratuar Distres Sendromu (ARDS)

2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

ARDS, akciğerde hem akciğer hem de akciğer dışı patolojilerin tetiklediği, artmış pulmoner damar geçirgenliği ile karakterize bir durumdur (2,5). Non-kardiyojenik pulmoner ödemin olduğu, inflamasyona bağlı akut hipoksemik solunum yetmezliğinin baskın olduğu klinik bir sendromudur (6). Hastalarda düşük oksijen seviyelerinin, akciğer grafisinde bilateral opasitelerin eşlik ettiği, kompliyansın düştüğü ve fizyolojik ölü boşlukta artışın izlendiği tablodur. Patolojik açıdan pulmoner hemorajiyle karakterize diffüz alveoler hasar ya da inflamasyon, pulmoner ödem ve hiyalin membranlar izlenmektedir (7).

ARDS, ilk olarak 1967'de tanımlanmış ve bu tanımı ve yönetimi zamanla üzerine yapılan çalışmalarla geliştirilmiştir. 1988'de tanım, akciğer hasarı skoruyla daha net hale getirilmiştir. Daha sonraki yıllarda, ARDS'nin klinik tanımı üzerine Amerikan Toraks Derneği ve Avrupa Yoğun Bakım Derneği tarafından konsensüs konferansları düzenlenmiş ve 1994'te ilk tanım yayınlanmıştır. 2012'de ise Berlin'de Avrupa Yoğun Bakım Derneği tarafından ARDS tanımı yeniden revize edilmiştir. Berlin tanımı, ARDS'yi tanımlamak için klinik ve epidemiyolojik çalışmalarda kullanılan standart bir araç olmuştur. Ancak zamanla bazı sınırlamaları ortaya çıkmıştır. COVID-19 pandemisinde özellikle, noninvaziv ventilasyon veya yüksek akışlı nazal oksijen ile tedavi edilen hastaların Berlin tanımı kriterlerini tam olarak karşılamadığı görülmüştür. Bu durum, ARDS tanımının güncellenmesi gerekliliğini ortaya koymuştur. Son yıllarda yapılan çalışmalar, ARDS tanımının gözden geçirilmesi ve güncellenmesi gerektiğini göstermiştir. Son 20 yılda noninvaziv puls oksimetrik teknoloji yöntemlerinin gelişimi ve yüksek akışlı nazal oksijen tedavilerinin kullanımının artışı da klinik farkındalığı artırmıştır. Ayrıca, akciğer ultrasonunun geleneksel göğüs radyografisine alternatif olarak kullanımı da son yıllarda yaygınlaşmıştır. Bu gelişmeler ışığında, 2021'de uluslararası bir konferans düzenlenmiş ve ARDS'nin genişletilmiş küresel tanımı üzerinde fikir birliği sağlanmıştır. Bu yeni tanım, dünya çapındaki klinik

pratiklere ve kaynak sınırlamalarına daha iyi uyum sağlayacak şekilde tasarlanmıştır. ARDS tanımının sürekli olarak revize edilmesi ve güncellenmesi, hastaların doğru tanı ve tedaviye erişimini sağlamak amacıyla klinik araştırmalar ve epidemiyolojik çalışmalar için önemlidir. Bu süreç, ARDS yönetimi ve hastalıkla mücadeledeki yeniliklerin geliştirilmesine katkıda bulunmaktadır (6).

Amerikan-Avrupa Konsensüs Konferansı (AECC) tarafından 1994'te oluşturulan akut akciğer hasarı (ALI) ve ARDS kriterleri Tablo 1'de görülmektedir. Bu kriterler çocuklar için de geçerli kılınmıştır (8).

Tablo 1. AECC, 1994 ARDS kriterleri.

Kriter	Zaman	Oksijenizasyon	Akciğer grafisi	Pulmoner arter wedge basınç
ALI	Akut başlangıç	$PaO_2/FiO_2 < 300$	Bilateral akciğer ödemi	<18 mmHg veya sol atriyal hipertansiyon klinik bulgusunun olmaması
ARDS		$PaO_2/FiO_2 < 200$		

Bu kriterler aşağıda listelenen konular üzerinden tartışılmaktadır (9).

- AECC kriterlerindeki 'akut' teriminin belirsizliği
- Kafa karışıklığı yaratan ALI/ARDS ayrımı
- Oksijenizasyon bozukluğunun değerlendirilmesindeki farklılıklar
- Akciğer grafisindeki bilateral infiltrasyonun yorumlanmasının belirsizliği ve kişisel yorumlara açık olması
- AECC kriterlerindeki PAWP ≤18 mmHg kriterinin yetersizliği ve Berlin kriterlerinde bu ölçümün önerilmemesi, bunun yerine hidrostatik basıncın farklı yöntemlerle incelenmesi gerekliliği
- Yeni klinik şiddet sınıflamasının gruplar arasında hastalarda ölüm oranları, ventilatörde kalış süreleri ve akciğer ağırlıkları gibi belirgin farklar ortaya koyması

AECC tarafından tanımlanan ARDS kriterlerinin güvenilirlik ve geçerlilik açısından sorunları başka araştırmacılar tarafından da vurgulanmıştır (1). Bu sebeple, 2011'de uzmanlar paneli bir araya gelerek Berlin tanımını yapmış; tanımın uygulanabilirliği, güvenilirliği, geçerliliği ve performansını objektif bir şekilde değerlendirmiştir. Taslak tanım, hipoksemi seviyelerine göre üç farklı ARDS kategorisi

önermiştir: hafif (PaO_2/FiO_2 oranı 200-300 mm Hg aralığında), orta (PaO_2/FiO_2 oranı 100-200 mm Hg aralığında) ve ağır (PaO_2/FiO_2 oranı 100 mm Hg'den az). Şiddetli ARDS için radyografik şiddet, solunum sistemi kompliyansı, pozitif end-ekspiratuar basınç ve dakikada düzeltilmiş ekspirasyon hacmi gibi dört yardımcı değişken önerilmiştir. Bu değişkenler, ağır ARDS'nin mortalite tahminine katkıda bulunmamış ve son tanıma dahil edilmemiştir. Berlin tanımı ile ARDS evrelerinin artmış mortalite ve hayatta kalanlarda uzamış mekanik ventilasyon süresi ile ilişkilendirildiği gözlemlenmiştir (Tablo 2). AECC tanımıyla karşılaştırıldığında, Berlin Tanımı, mortalite için daha iyi tahmin geçerliliğine sahip olarak belirlenmiştir.

Tablo 2. AECC ve Berlin ARDS kriterlerinin karşılaştırılması (10).

	Modifiye AECC Tanımı		**Berlin Tanımı**		
	ALI Non-ARDS	ARDS	Hafif	Orta	Şiddetli
Hasta sayısı (%)	66 (25)	203 (75)	66 (25)	161 (59)	42 (16)
[%95 GA]	[19-30]	[70-80]	[20-30]	[54-66]	[11-21]
Mortalite, Sayı (%)	13 (20)	84 (43)	13 (20)	62 (41)	22 (52)
[%95 GA]	[11-31]	[36-50]	[11-31]	[33-49]	[36-68]
Ventilatör kullanılmayan gün					
Medyan (İKA)	8.5 (0-23.5)	0 (0-16.0)	8.5 (0-23.5)	0 (0-16.5)	0 (0-6.5)
Kayıp	10	26	10	25	1
Sağ kalanlarda mekanik ventilasyon süresi, medyan (İKA)	6.0 (3.3-20.8)	13.0 (5.0-25.5)	6.0 (3.3-203)	12.0 (5.0-19.3)	19.0 (9.0-48.0)
Akciğer ağırlığı, mg					
Ortalama	1371	1602	1371	1556	1828
Kayıp	16	48	16	32	16
Şant, %	21	32	21	29	40

Not: AECC, American-European Consensus Conference; ARDS, Acute Respiratory Distress Syndrome; ALI, Acute Lung Injury; GA, güven aralığı; İKA, İnterkuartil aralık.

Bu doğrultuda 2012'de, ARDS için Berlin kriterleri adlı yeni tanı ölçütleri oluşturulmuştur (Tablo 3). ALI/ARDS ayrımı sonlandırılmış, ARDS hipoksemi düzeyine göre hafif, orta ve ağır şeklinde sınıflandırılmıştır (10).

Tablo 3. ARDS Berlin kriterleri.

Zamanlama	Son 7 gün içerisinde gelişen ya da kötüleşen solunum sıkıntısı
Akciğer görüntülemesi	Nodül, kollaps, efüzyon ile açıklanamayan bilateral opasite
Ödem kaynağı	Akciğer ödeminin kardiyak kaynaklı olmaması (Ekokardiyografi kullanılarak)
Oksijenizasyon	Hafif: 200 mmHg <PaO_2/FiO_2 <300 mmHg + PEEP veya CPAP >5 cm H_2O Orta: 100 mmHg <PaO_2/FiO_2 <200 mmHg + PEEP >5 cm H_2O Ağır: PaO_2/FiO_2 <100 mmHg + PEEP >5 cm H_2O

Not: ARDS, Acute Respiratory Distress Syndrome; PaO_2, parsiyel arteriyel oksijen basıncı; FiO_2, inspiratuar oksijen fraksiyonu; PEEP, pozitif ekspiryum sonu basıncı; CPAP, sürekli pozitif havayolu basıncı.

ARDS için yakın zamana kadar Berlin kriterleri (Tablo 3) kullanılarak tanı konulmaktaydı. Temel olarak, akut solunum yolu hastalığı başlangıcından itibaren bir hafta içinde görülen, hidrostatik olmayan pulmoner ödemle açıklanamayan bilateral opasiteler ve PaO_2/FiO_2 oranının 300 mm Hg veya daha düşük olması ile karakterizedir. Bu tanım, noninvaziv pozitif basınçlı ventilasyon (NIV) veya invaziv mekanik ventilasyon ile sağlanan en az 5 cm H_2O pozitif hava yolu basıncını gerektirmektedir. Son yıllarda yüksek akışlı nazal kanül (HFNC) kullanımının artışı da göz önünde bulundurulduğunda tanım değişikliğine gidilmiştir (11).

2023 yılında ARDS tanımında önemli değişiklikler yapılmıştır. Bu yeni tanım, 2012'de yayımlanan Berlin Tanımı üzerine inşa edilerek, son klinik uygulamalar ve bilimsel araştırmaları göz önünde bulundurularak yayımlanmıştır (6).

Yapılan tanım değişikliğine göre spontan solunumu olan hastalarda oksijen desteği için kullanılan yüksek akışlı nazal oksijen (HFNO) tedavisi ve non-invaziv ventilasyon (NIV) gibi yöntemler de ARDS tanısında yer almaktadır. Bu, hastaların invaziv mekanik ventilasyon kullanmaksızın da ARDS kriterlerini karşılayabileceği anlamına gelmektedir. Oksijenasyon değerlendirmesi için arteriyel kan gazı ölçümlerine ek olarak, SpO_2/FiO_2 oranının (puls oksimetre ile ölçülen oksijen satürasyonu) da kullanılabileceği yeni tanımda yer almıştır. Görüntüleme kriterleri için ARDS tanısında akciğer röntgenografisi ve tomografiye ek olarak artık ultrason ile saptanan "bilateral B çizgileri" ve konsolidasyonlar da tanımda yerini almıştır. Bu

özellikle görüntüleme imkanlarının sınırlı olduğu yerlerde büyük önem taşımaktadır (Tablo 4).

Tablo 4. 2023 tanımına göre ARDS kategorileri için geçerli olan kriterler.

Tüm ARDS Kategorileri İçin Geçerli Olan Kriterler			
Risk faktörleri ve ödemin kökeni	Pnömoni, akciğer dışı enfeksiyon, travma, transfüzyon, aspirasyon veya şok gibi akut predispozan bir risk faktörü tarafından tetiklenir. Pulmoner ödem sadece veya birincil olarak kardiyojenik pulmoner ödem/sıvı yüklenmesine bağlı değildir ve hipoksemi/gaz değişimi anormallikleri birincil olarak atelektaziye bağlı değildir. Bununla birlikte, ARDS için predispozan bir risk faktörü de mevcutsa, bu koşulların varlığında ARDS tanısı konulabilir.		
Zamanlama	Predispozan risk faktörünün tahmini başlangıcından sonraki 1 hafta içinde hipoksemik solunum yetmezliğinin akut başlangıcı veya kötüleşmesi veya yeni veya kötüleşen solunum semptomları.		
Göğüs görüntülemesi	Akciğer grafisinde ve bilgisayarlı tomografide bilateral opasiteler veya ultrasonda efüzyonlar, atelektazi veya nodüller/kitleler ile tam olarak açıklanamayan bilateral B çizgileri ve/veya konsolidasyonlar.		
Spesifik ARDS Kategorileri İçin Geçerli Olan Kriterler			
	Entübe edilmemiş ARDS	**Entübe ARDS**	**Kaynakların kısıtlı olduğu ortamlar için modifiye edilmiş tanım**
Oksijenasyon	$PaO_2:FiO_2 \leq 300$ mm Hg veya $SpO_2:FiO_2 \leq 315$ ($SpO_2 \leq 97\%$ olmak koşuluyla), ≥30 L/dk akışta HFNO ile veya en az 5 cm H_2O end-ekspiratuar basınç ile NIV/CPAP	<u>Hafif:</u> $200 < PaO_2:FiO_2 \leq 300$ mm Hg veya $235 < SpO_2:FiO_2 \leq 315$ ($SpO_2 \leq 97\%$ olmak koşuluyla) <u>Orta:</u> $100 < PaO_2:FiO_2 \leq 200$ mm Hg veya $148 < SpO_2:FiO_2 \leq 235$ ($SpO_2 \leq 97\%$ olmak koşuluyla) <u>Ağır:</u> $PaO_2:FiO_2 \leq 100$ mm Hg veya $SpO_2:FiO_2 \leq 148$ ($SpO_2 \leq 97\%$ olmak koşuluyla)	$SpO_2:FiO_2 \leq 315$ ($SpO_2 \leq 97\%$ olmak koşuluyla). Kaynakların sınırlı olduğu ortamlarda tanı için ne pozitif ekspirasyon sonu basıncı ne de minimum oksijen akış hızı gereklidir.

Not: ARDS, Akut respiratuar distres sendromu; CPAP, sürekli pozitif havayolu basıncı; HFNO, yüksek akışlı nazal oksijen; NIV, non-invaziv ventilasyon; PEEP, pozitif end-ekspiratuar basınç; SpO_2, periferik oksijen satürasyonu.

Ayrıca çocuk hasta grubunda da araştırmalar gerçekleştirilmektedir. 2015'te Pediatrik Akut Akciğer Yaralanması Konsensüs Konferansı (PALICC), P-ARDS adı altında tanı kriterleri belirlemiştir. Bu sınıflandırmada P-ARDS'de hipoksemi düzeyini değerlendirmek üzere oksijenasyon indeksi (Oİ) veya oksijenasyon satürasyon indeksi (OSİ) temel alınmıştır. Noninvaziv basınç desteği uygulanan hastalarda PaO_2/FiO_2 (P/F) değeri kullanılamadığında, SpO_2/FiO_2 (S/F) değeri buna alternatiftir. Oksijen tedavisi, SpO_2 değerini %88 ile %97 arasında tutacak şekilde ayarlanmalıdır. Ağır düzey Oİ ≥16 (OSİ ≥12.3), orta düzey Oİ = 8-16 (OSİ = 7.5-12.3), hafif düzey Oİ = 4-8 (OSİ = 5-7.5) olarak tanımlanmıştır (12). Son olarak Khemani ve ark.(8) Oİ = 16'nın üzerindeki P-ARDS vakalarında %40'lık bir ölüm oranı bildirmişlerdir.

Nadir görülmesine rağmen ARDS, hâlâ yoğun bakım ünitelerinde uzun süreli yatış ve yüksek mortalite oranı nedeniyle önemli bir sendromdur (13). YBÜ kapsamında ARDS kriterlerine sahip hastaların yaklaşık yarısında tanı atlanmaktadır (2).

2.1.2. Patofizyoloji

ARDS, akciğerdeki diffüz alveolar hasar ve kapiller geçirgenlik artışı sonucu meydana gelmektedir. Alveolar-kapiller membranın hasar görmesi, kapiller endotelyal ve alveolar epitelyal yüzeyleri etkilemektedir. Bunun sonucunda proteinden zengini sıvı alveoller arasına sızmakta, nötrofiller ve makrofajlar alveollerde birikmekte ve hiyalin membran oluşumu gerçekleşmektedir. Akciğer hasarı ve yaygın inflamasyon, proinflamatuar sitokinlerin (örn. tümör nekroz faktörü, IL-1, IL-6, IL-8) salınımı ile tetiklenmektedir (14).

Aktif nötrofiller, hücre hasarına neden olan toksik mediyatörleri salgılamaktadır. Alveoler-kapiller membranın geçirgenliğinin artması ve proteinden zengin sıvının akciğere sızması, surfaktanın işlevsizleşmesine, atelektaziye ve gaz alışverişinin bozulmasına yol açmaktadır. Klinik olarak, ARDS'nin bu erken veya eksüdatif fazı, hipoksemi ve azalmış akciğer kompliyansı ile karakterizedir (5). Bu akut aşama bazen

tamamen düzelirken, bazı durumlarda kalıcı hipoksemi, artmış ölü boşluk, akciğer kompliyans kaybı, fibrozis ve akciğerde neovaskülarizasyon ile proliferatif ve fibrotik faza ilerleyebilmektedir (14). Anlaşılacağı üzere eksüdatif faz, proliferatif faz ve fibrozis fazı şeklinde ardışık ve tipik ilerleme söz konusudur (15).

Eksüdatif fazda alveol duvarındaki hasar, ödem oluşumunu artırır ve alveoller proteinden zengin bir sıvı ile dolar. Bu durum, alveollerin bazı bölgelerinde çökme meydana getirirken, diğer bölgelerde ise surfaktanın etkisiyle alveolar yüzey geriliminde artış oluşturur (16). Koagülasyon kaskadı aktive olur ve oluşan fibrin tıkaçları ve kapiller mikrotrombüsler gaz değişimini engelleyebilir. Bu dönemde trombositopeni de gözlemlenebilir (17). Yüksek irtifa akciğer ödemi, yağ embolisi, akut ilaç reaksiyonları gibi bazı akut pulmoner hasar türleri, ARDS'nin eksüdatif fazından sonra hızlı ve tam bir iyileşme gösterebilir. Bu durumda, prognoz genellikle tüm fazların gözlendiği olgulardan daha iyi olabilir. Bu nedenle, bu tür vakaların ARDS tanımına dahil edilip edilmemesi konusunda bazı tartışmalar mevcuttur (15).

ARDS'nin ikinci evresi olan proliferatif fazda, hastanın akciğerindeki hasar sonrasında üç ila dört gün içinde değişiklikler gözlenmeye başlar. Bu dönemde, alveollerin epitelyal yüzeyinde oluşan tip I pnömositlerin kaybı, tip II pnömositlerin artışı ile doldurulmaya başlar. Ayrıca interstisyuma yakın bölgelerdeki fibroblastlar artarak, ekstrasellüler alanda bağ dokusu oluşmaya başlar. Bazı fibroblastlar alveoler yüzeye doğru hareket eder, çoğalır ve granülasyon dokusu oluşturur (18). Onarım aşamasına geçiş sağlanabilirse, erken dönemdeki proliferatif değişiklikler alveoler-kapiller membranın hasarını tamir etmeye yardımcı olur. Ancak, eğer bu proliferatif cevap onarım aşamasını tamamlayamazsa, alveollerin ilerleyici kapanmasına yol açabilir ve alveol yüzeyi granülasyon dokusuyla kaplanır. Bu durumda, etkili bir gaz değişimi gerçekleşemez ve alveolo-kapiller membranın fibrotik bir dönüşümü başlayabilir (15).

Fibrozis fazı, solunum yetmezliğinin başlamasından yaklaşık 8 ila 10 gün sonra gözlenmeye başlar. Ardından, günler ve hatta haftalar süren bir süreçte farklı büyüklüklerde fibrozis gelişir. İleri düzeyde fibrozis olan hastalarda alveolo-kapiller membranlar zarar görür ve alveoler keselerin yüzeyi kalın, düzensiz bantlardan oluşan fibröz doku ile kaplanır. Üç ila dört hafta sonra, ciddi hasar gören bölgelerde hava

kistleri oluşarak akciğerlerde süngerimsi bir yapı meydana getirir. Bu süreçte, genişlemiş bronşiyoller kalın fibrozis duvarlarıyla birbirinden ayrılır. Kadavraların incelenmesi, akciğerlerin grimsi bir renk aldığını, hacim kaybettiğini ve sertleştiğini göstermiştir. Ayrıca akciğer zarlarında kanama şeklinde odaklar meydana geldiği gösterilmiştir (19).

2.1.3. Etiyoloji

ARDS, çeşitli akciğer ve akciğer dışı etkenlerden kaynaklanabilir. Bu tetikleyiciler, akciğerlere doğrudan veya sistemik inflamasyon sonucu zarar verebilir (2). En yaygın pulmoner nedenler arasında pnömoni, non-pulmoner nedenlerden ise sepsis öne çıkmaktadır (20). Sepsis, çeşitli patojenlerden kaynaklanan pulmoner sepsis ve pulmoner olmayan sepsis şeklindedir (2). Pujari ve ark.(21) özellikle pnömonili çocuklarda septik şok geliştiğinde, pulmoner veya ekstrapulmoner tetikleyicilerin kesin olarak sınıflandırılmasının zor olduğunu belirtmektedir. Pankreatit, maligniteler, zehirlenmeler, boğulma, transfüzyona bağlı akut akciğer hasarı, masif kan transfüzyonu, pulmoner kontüzyon, yanıklar, majör travma, aspirasyon pnömonisi diğer yaygın etiyolojiler arasında yer almaktadır (5). Enfeksiyöz olmayan nedenler arasında, pankreatit, mide içeriğinin aspirasyonu, şok ve çoklu transfüzyon ile birlikte ciddi travmatik yaralanmalar en yaygın olanlardır (2). Ventilatör ilişkili akciğer hasarı (VİAH) da ARDS gelişimi için bir risk faktörüdür (22). Acil serviste en sık karşılaşılan ARDS nedenleri arasında sepsis, pnömoni, aspirasyon, pankreatit, kan transfüzyonu, travma ve yanıklar bulunmaktadır (23). Sigara kullanımı, alkol kullanımı ve ortam havasını kirleten maddelere maruz kalma gibi bazı maruziyetler de ARDS için tetikleyici olabilmektedir (24). Kan ürünü transfüzyonu ARDS'ye neden olabilmekte ve tetikleyici bir faktörün varlığında riski artırabilmektedir (25).

Tablo 5. ARDS etiyolojisi (26).

	Pulmoner (Primer) Direkt	**Ekstrapulmoner (Sekonder) İndirekt**
Etyolojik ajan	Hava yoluyla gelir	Dolaşımla gelir
Radyolojik görünüm	Heterojen	Homojen

Hakim etmen	Konsolidasyon	İnterstisyel ödem, atelektaziler
Kompliyans (azalan)	Akciğer kompliansı	Göğüs duvarı kompliansı
Karın içi basınç	Genelde normaldir	Genelde artmıştır
Pron pozisyon	Yararlı değildir	Yararlıdır
RM	Zararlı olabilir	Yararlıdır
Yüksek PEEP	Zararlı olabilir	Yararlıdır, hemodinamiyi bozar
	• Pnömoniler Viral Bakteriyel Fungal Mikoplazma Radyasyon Lejyonella • Miliyer tüberküloz • Akciğer kontüzyonu • Mide içeriği aspirasyonu • Boğulma • Hidrokarbon aspirasyonu • Duman inhalasyonu • Kimyasal duman inhalasyonu • Oksijen toksisitesi	• Şok • Sepsis • Toraks dışı travmalar • Yağ embolisi • Kafa travması • SSS kanamaları • İntoksikasyonlar • Pankreatit • DIC • Masif transfüzyon • Kardiyopulmoner baypas • Miyokard enfarktüsü • Salisilat zehirlenmesi • CO zehirlenmesi • Lenfoma • Malarya • Üremi • Hava embolisi • Aşı

Not: ARDS, Akur Respiratuar Distres Sendromu; PEEP, pozitif ekspiryum sonu basıncı; RM, rekrütman manevrası; SSS, santral sinir sistemi; DIC, dissemine intravasküler koagülasyon; CO, karbon monoksit.

Tablo 5, bu iki durumun farklı etyolojik faktörlerle ilişkili olduğunu göstermektedir. Pulmoner hasarın kökenine göre, çeşitli nedenlerden kaynaklanan direkt ve indirekt etkilerle değişik morfolojik özellikler sergileyebilir. Direkt akciğer

lezyonları, travma, aspirasyon, yanık gibi durumlar sonucunda oluşabilirken, indirekt akciğer harabiyeti aşırı sıvı ve kan yüklenmesi gibi durumlarda benzer morfolojik değişikliklere yol açabilir. İndirekt akciğer lezyonları, travma, endotoksinler veya sepsis gibi durumlar sonucunda ortaya çıkan şok ve sitolojik mediyatörlerin salınımıyla ilgilidir. Kafa travmaları kaynaklı akciğer ödemi ve ARDS de bu kategoride yer alır ve bu durumların başlangıç mekanizması genellikle sempatik-adrenal deşarjlarla ilişkilendirilir (27).

Genetik çeşitlilik de riski artırabilir, ancak tanımlanan genetik farklılıklar genellikle nadirdir ve riskin neden olduğu etki küçüktür. Bazı daha yaygın genetik varyantlar, özellikle Avrupa kökenli bireylerde sıkça görülen haptoglobin varyantı Hp-2, sepsis durumunda ARDS riski ile ilişkilendirilmiştir ve alel sıklığı yaklaşık olarak %60'tır (28). Araştırmalar genellikle yüksek gelirli ülkelerdeki Avrupa kökenli hastalar üzerinde yapılmıştır; bu durum, diğer bölgelerdeki farklı nedenlerin ARDS insidansına etkisini belirsizleştirmektedir (24). Buna rağmen bilindiği haliyle ARDS'nin predispozan faktörleri aşağıda listelenmektedir:

- Akciğer kontüzyonu
- Amniyotik sıvı embolisi
- Bakteriyel pnömoni
- Bleomisin toksisitesi
- DIC (Dissemine intravasküler koagulasyon)
- Eklampsi
- Kemik fraktürleri (uzun kemik veya pelvis)
- Etilklorvinol aşırı dozajı
- Hipertermi ve hipotermi
- Gaz inhalasyonu
- Mide içeriği aspirasyonu
- Çoklu transfüzyonlar
- Narkotik aşırı dozajı
- Pankreatit
- Oksijen toksisitesi
- Pnömosistis pnömonisi
- Sepsis
- Salisilat aşırı dozajı
- Uzamış kardiyopulmoner baypas
- Trisiklik aşırı dozajı
- Yanıklar
- Viral pnömoni

2.1.4. Klinik Tablo ve Görüntüleme

ARDS'nin başlangıç döneminde, temel patoloji ve diffüz alveoler hasarın oluşturduğu tablo ortaya çıkmaktadır. Akut solunum sıkıntısı genellikle hızla, 12 ila 48 saat içinde gelişmektedir (29). Bu süre zarfında giderek artan nefes darlığı, dispne ve oksijen desteğine yanıt vermeyen siyanoz gözlenebilir. Siyanoz pozitif basınçlı ventilasyona da dirençli olabilir. Öksürük, göğüs ağrısı, anksiyete gibi semptomlar ortaya çıkabilir. Oskültasyonda yaygın raller duyulabilir veya belirgin bir dinleme bulgusu olmayabilir. Klinik tablo, etkilenen sistemlere ve hastalığın şiddetine bağlı olarak değişebilir. Örneğin, karın ağrısı, anüri, şok ve koagülasyon bozuklukları görülebilir. Laboratuvar bulgularında lökositoz, laktik asidoz, respiratuar alkaloz ve hipoksi tespit edilebilir. Akciğer grafisinde bilateral infiltrasyonlar yaygın ve yoğun olabilir, ancak bazen daha az yaygın tutulum görülebilir. Hipokseminin derecesi ile radyolojik bulgular arasında korelasyon olmayabilir. Ölüm, başlangıçta hipoksemiye ve daha sonra çoklu organ yetmezliğine bağlı olarak gelişebilir (13).

Bir hastayı ARDS açısından değerlendirmek için akciğer grafisi genellikle yeterlidir. ARDS tanısını koymak için mutlaka toraks bilgisayarlı tomografi (BT) gerekmese de akciğer parankiminin daha iyi karakterize edilmesine ve muhtemelen altta yatan bir nedenin belirlenmesine yardımcı olabilir. Ayrıca kontrastlı BT taraması, muhtemelen tedaviyi değiştirecek olan komorbid pulmoner embolileri tanımlayabilir. Küçük serilerde hastalarda eş zamanlı pulmoner emboli görülme oranı %17-39 olarak bildirilmiştir (30).

ARDS tanısında hem akciğer ultrasonu hem de ekokardiyografi yatak başı uygulanabilir. ARDS, akciğer ultrasonografisi ile aşağıdakileri içeren bir pulmoner interstisyel paternin tanınması yoluyla tespit edilebilir: Homojen olmayan ve yerçekiminden bağımsız dağılıma sahip B çizgileri, korunmuş alanlar, azalmış akciğer kaymasıyla birlikte plevral çizgi kalınlaşması ve subplevral konsolidasyonlar (23). Akciğer ultrasonu, göğüs BT'si ile karşılaştırıldığında ARDS'de duyarlılık ve özgüllük açısından (sırasıyla %82.7 ile %92.3 ve %90.2 ile %98.6) oldukça iyi performans gösterir (31). Ayrıca yaygın olarak kullanılmasa da, PEEP titrasyonu gibi ventilatör ayarlarındaki değişikliklerin gerçek zamanlı olarak izlenmesini sağlar.

Kardiyak ultrason, ARDS'nin sağ ventrikül üzerindeki etkisini izlemenin yanı sıra tanıyı koymak (kardiyojenik pulmoner ödemi dışlamak) için de kullanılabilir.

ARDS'li hastaların %22-27'sinde sağ ventrikül disfonksiyonu görülebilir (32). Pulmoner vasküler direnç artışına bağlı sağ kalp yetmezliği ekokardiyografide sağ ventrikül dilatasyonu ve septal diskinezi ile karakterizedir (23). Ayrıca ARDS'li hastaların yaklaşık %20'sinde şantla birlikte patent foramen ovale bulunabilir ve bu durum daha yüksek oranda dirençli hipoksemiden ve ventilatöre bağımlı gün sayısındaki artıştan sorumlu olabilir (33). ARDS'li hastada bir şantın keşfedilmesi tedaviyi de değiştirebilir; bu nedenle şant fraksiyonunu azaltmak için pulmoner vasküler direnç mümkün olduğunca düşürülmelidir.

2.1.5. Tedavi ve Prognoz

Kanıta dayalı tedavilerin gecikmeden uygulanabilmesini sağlamak için erken teşhis kritik öneme sahiptir (23). ARDS yönetiminde altta yatan nedenin tedavisi en temel adımdır. Ancak belirli tanı ve tedavi yaklaşımları acil bir şekilde takip edilmelidir. Bu müdahaleler sadece zaman açısından kritik değil, aynı zamanda hastanın acil serviste ilk müdahalesinden başlayarak yoğun bakım ünitesine taşınmasına kadar olan süreci de etkilemektedir (34).

ARDS tedavi stratejileri arasında nedene yönelik tedavi, ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu (ECMO), inhale nitrik oksit (NO), pron pozisyon, surfaktan replasman tedavisi, aktive protein C, steroid, sedasyon/nöromusküler blokaj, transfüzyon, uygun sıvı tedavisi, vazopressör desteği, beslenme, akciğer koruyucu mekanik ventilasyon stratejileri, yüksek frekanslı ventilasyon (HFV) şeklindedir (35). Buna rağmen tedavide etkinliği kesinleşen bir yöntem mevcut değildir. Ayrıca akciğer hasarına yönelik hedef tedavi, kardiyopulmoner destek ve akut akciğer hasarı yaratan sebebin tedavisi temel amacı oluşturmaktadır. Gaz değişiminin yeterliliğini sağlamak için yapılan mekanik ventilasyon tedavileri ve destekleyici farmakolojik müdahaleler, ARDS tedavisinin temel unsurları arasında yer almaktadır (26).

ARDS, solunum yetmezliği ve hipokseminin baskın olduğu yoğun bakımda önemli bir ölüm nedenidir. Araştırmalar, bu hastalığın sağkalım oranlarının ALI'ye göre daha düşük olduğunu göstermektedir. Sepsis hastalarında görülen ölüm oranı %43 olarak tespit edilirken, pnömoniye bağlı olanlarda %36, aspirasyona bağlı olanlarda ise %37 gibi farklı oranlar raporlanmıştır. Travmaya ikincil olarak gelişen ARDS

hastalarında ise en düşük oran %11 olarak belirlenmiştir (36). ALIVE çalışmasında ALI için mortalite oranı %32.7 iken ARDS'de %57.9 olarak raporlanmıştır (37). Rubenfeld ve ark. ise bu oranları sırasıyla %32-38 ve %41-60 olarak bildirmiştir (38).

Akut akciğer hasarının şiddeti, PaO_2/FiO_2 oranının düşmesiyle artan bir mortalite riskiyle ilişkilendirilmiştir. Mekanik ventilatör kullanımı ve yoğun bakımda kalış süreleri, akut akciğer hasarının kökenine göre farklılık gösterebilmektedir. Örneğin, sekonder hasara oranla primer akut akciğer hasarında daha yüksek mortalite oranı söz konusudur (37).

2011'de gerçekleştirilen ALIEN araştırmasında %42.3 olarak saptanan maksimum mortalite düzeyi pnömoniye bağlı ağır sepsis ve şok durumu olan primer ARDS'li hastalarda kaydedilmiştir (39). Yüksek riskli durumların ARDS insidansını, yatkınlık faktörleri ve mortalite oranlarını gösteren bilgiler Tablo 6'da sunulmuştur.

Tablo 6. ARDS'de predispozan faktörler ve mortalite (26).

Predispozan Faktörler	**ARDS insidansı (%)**		
	Mortalite	ARDS	Non-ARDS
Sepsis	50	41	69
Çoklu transfüzyon	35	36	70
Gastrik içerik aspirasyonu	21	22	48
Tüm yüksek riskli durumlar	19	26	62
Pnömoni (pulmoner kontüzyon)	12	22	49
Çoklu kırıklar	9	11	49
İlaç aşırı dozu	4	9	35

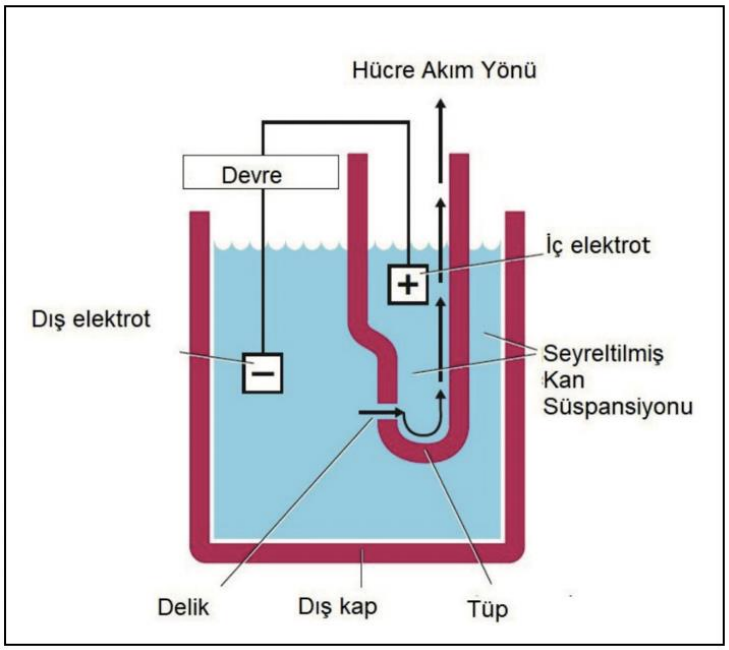
Not: ARDS, Akut Respiratuar Distres Sendromu.

2.2. Beyaz Kan Hücrelerinin Hacim, İletkenlik ve Saçılım (HİS) Parametreleri

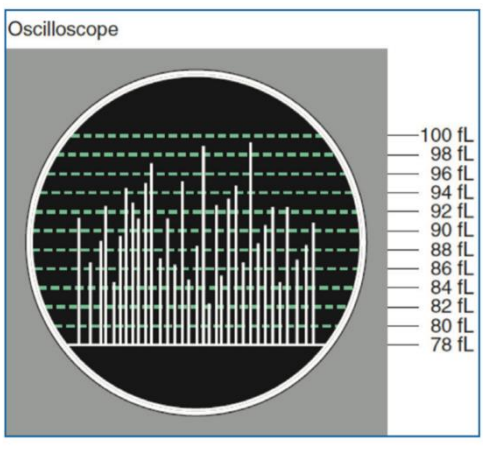
2.2.1. Hacim (volume)

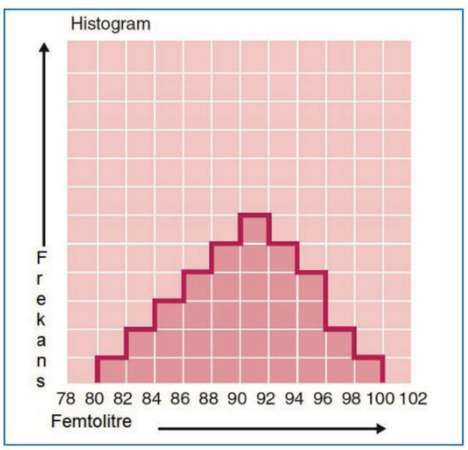
Otomatik hemogram analizörlerinin çoğu Coulter empedans prensibi ile çalışmaktadır. Bu yöntem 1950'lerde Wallace H. Coulter tarafından tanımlanmıştır (40,41).

Bir Coulter sayım cihazında, düşük konsantrasyonlu bir elektrolit içinde asılı parçacıkların bulunduğu bir beherin içine küçük bir açıklığa sahip bir tüp yerleştirilir (Şekil 1). Bu tüpte biri tüpün içinde, diğeri ise tüpün dışında fakat beherin içinde olmak üzere iki elektrot bulunur. Elektrotlar arasında düşük frekansta bir elektrik akımı geçerek bir elektrik alanı oluşturulur ve bu, elektrolit boyunca bir akım yolu sağlar. Bu akım yolu üzerinden ölçülen empedans, parçacıkların açıklıktan geçişini algılamak için kullanılır. Parçacıklar açıklıktan geçerken, süspansiyon içindeki hacimlerine eşdeğer bir elektrolit hacmi algılama bölgesinden yer değiştirir ve bu, açıklık boyunca kısa süreli bir empedans değişikliğine yol açar. Bu empedans değişikliği, bir voltaj atımına dönüşür ve osiloskop ekranlarında görüntülenir (Şekil 2). Atımın yüksekliği parçacığın hacmiyle, atım sayısı ise parçacık sayısıyla orantılıdır (42,43).



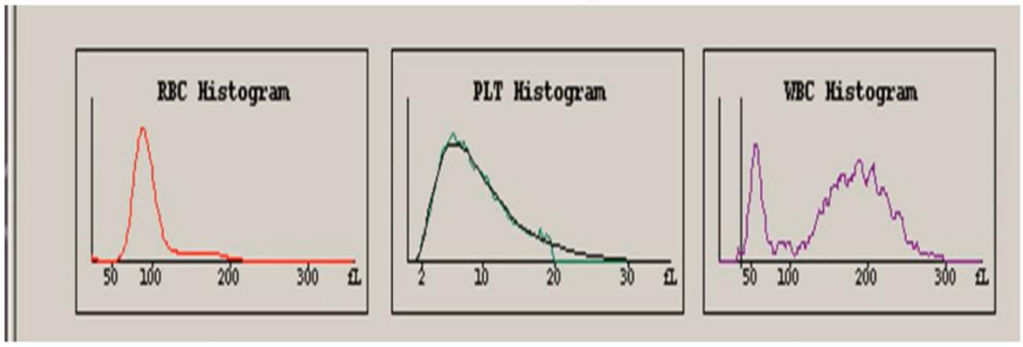
Şekil 1. Coulter yönteminin temel mekanizması (43).





Şekil 2. Osiloskop ekranı ve hacim dağılım histogramı (43).

Osiloskoptaki pikler toplanır ve amplitüdlerine göre analiz edilerek gruplanır. Bu veriler, y ekseninde rölatif sayı ve x ekseninde hacim (belirli bir hacme karşılık gelen kanal numarası) ile bir frekans dağılım grafiği veya hacim dağılım histogramı üzerinde işaretlenir. Elde edilen histogram, sayılan hücrelerin hacim dağılımını gösterir (Şekil 2 ve 3). Hacim eşikleri, histogramdaki hücre popülasyonlarını ayırır ve her bir popülasyon, alt ve üst eşikler arasında sayılan hücrelerle temsil edilir. Histogramlar, hücre popülasyonlarını veya bir popülasyondaki alt grupları değerlendirmek için kullanılabilir (43).

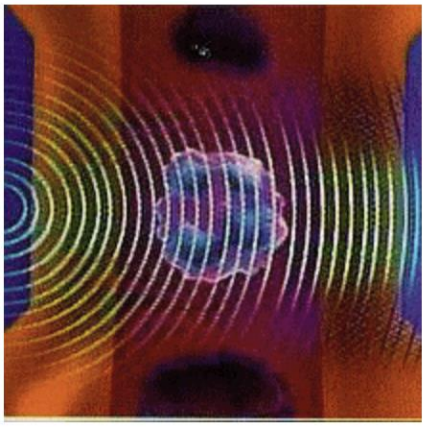


Şekil 3. DxH 800 cihazından alınan farklı kan hücre sınıflarının histogramları (43).

2.2.2. İletkenlik (conductivity)

Radyofrekans iletkenliği, hücrelerin iç yapısı ve kompleksliği hakkında bilgi edinmek amacıyla kullanılır. Bu yöntem, düşük voltajlı doğru akım (DC) yerine yüksek frekanslı bir elektromanyetik alternatif akım (AC) kullanarak ölçüm yapar (Şekil 4). Hücreler açıklıktan geçerken, bu yüksek frekanslı akım hücre zarından geçer ve bu süreçte oluşan voltaj değişiklikleri, sitoplazmik yapılar, hücrenin iç yapısının kimyasal

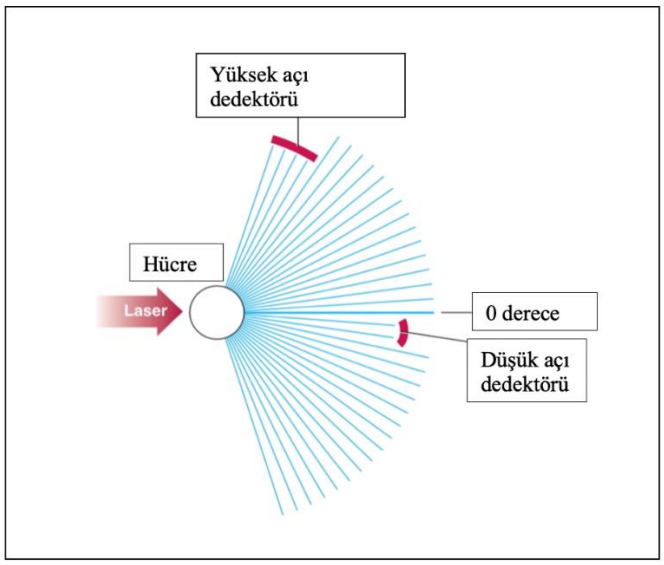
bileşimi, nükleer boyut ve yoğunluk hakkında bilgi sağlar. Elde edilen veriler, hücre tiplerini daha hassas bir şekilde sınıflandırmak için elektriksel empedans verileriyle birleştirilir (43).



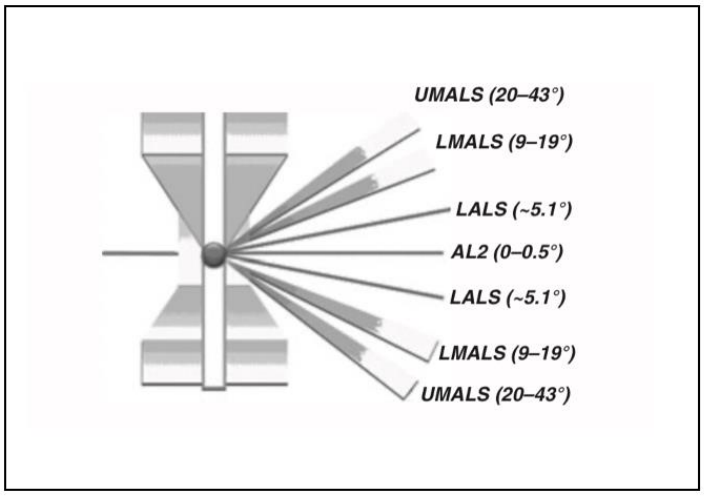
Şekil 4. Radyofrekans dalgalarıyla iletkenlik ölçümü (43).

2.2.3. Saçılım (scatter)

Lökositler, hidrodinamik olarak odaklanmış akış hücresinde bir lazer ışık kaynağının önünden geçirilir. Hücreye çarpan lazer ışığı çeşitli yönlere dağılır. Işık saçılması, soğurma, kırınım, kırılma ve yansıma gibi süreçlerin etkileşiminden kaynaklanır. Saçılan ışığın tespiti ve elektrik sinyallerine dönüştürülmesi, belirli açılarda yerleştirilmiş fotodedektörler (fotodiyotlar ve fotoçoğaltıcı tüpler) tarafından yapılır (Şekil 5 ve 6). İleri (0°) saçılma, hücrenin boyutuyla ilişkilidir, yan saçılma ise hücrenin iç kompleksliğini gösterir. Ayrıca, 90°'lik yan saçılma, sitoplazmanın granülaritesine işaret eder ve bu da lobülarite olarak adlandırılır. Saçılan ışığın polaritesi de analiz edilebilir; örneğin, eozinofiller, büyük kristalin sitoplazmik granüllerine sahip olduğu ve 90°'lik polarize olmayan saçılımı gösterdiği için bu yöntemle güvenilir şekilde ayırt edilebilirler. Olgunlaşmamış hücreler de genellikle saçılma özellikleri ile farklılaştırılabilir. Işık kaynağı olarak genellikle bir tungsten halojen lamba veya bir helyum-neon lazer kullanılır. Lazer ışığı, monokromatik (tek dalga boyunda) ışık olarak adlandırılır ve bu, yoğunluk, koherans ve düşük diverjans açısından "brightfield light"tan farklıdır. Bu özellikler, lazer ışığındaki parazitlerin tespit edilmesine ve hücre tiplerinin sayılması ve farklılaştırılmasına olanak tanır (43).



Şekil 5. Lazerden çıkan ışığın hücreye çarpması, farklı açılarda ışık saçılımları ve saçılan ışıkları farklı açılarda yakalayan dedektörler (43).

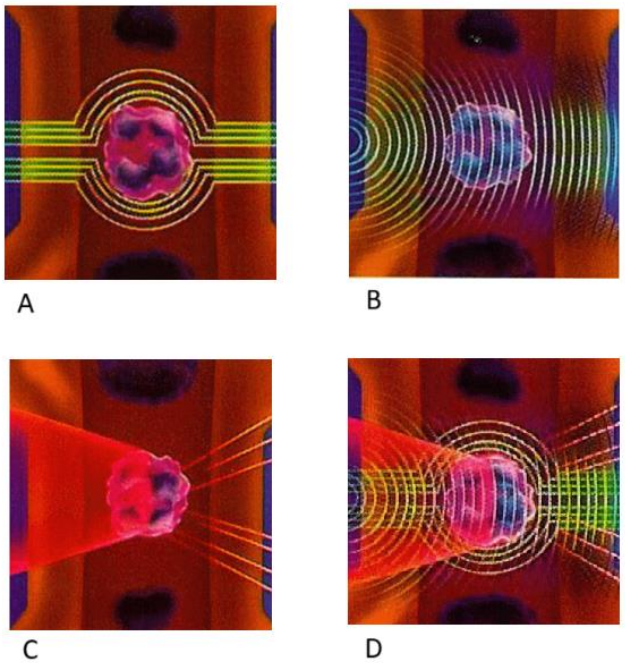


Şekil 6. Her bir hücre için ölçülen farklı açılarda ışık saçılımları (44).

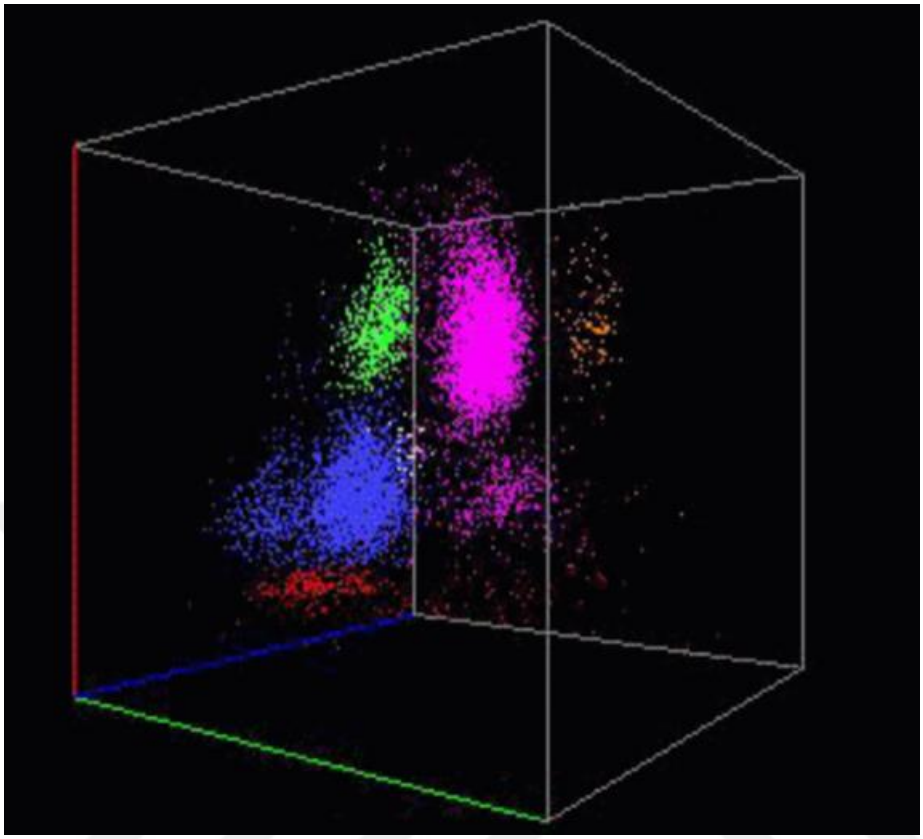
UMALS: upper median angle light scatter; LMALS: low median angle light scatter; LALS: low angle light scatter; AL2: axial light loss.

2.2.4. VCS (Volume-Conductivity-Scatter) Teknolojisi

Hacim, iletkenlik ve saçılımı (HİS) ölçen bu tescilli teknoloji, günümüzün en hassas, özgül ve verimli hücre analiz sistemini sunmaktadır. 8.000'den fazla lökosit, her biri için hacim, iletkenlik ve saçılım ölçümleri yapılarak HİS teknolojisi ile analiz edilir. Eş zamanlı ölçümler, üç bağımsız enerji kaynağı kullanılarak gerçekleştirilir. Her hücreye, hacim, iletkenlik ve saçılım verileri kullanılarak üç boyutlu bir analiz sisteminde koordinatlar atanır ve nokta kümeleri oluşturulur. Gelişmiş bilgisayar yazılım sistemleri, bu kümeleri miktar (her hücre türü için yüzde olarak), konum (morfoloji göstergesi) ve yoğunluk (ana hücre sınıflandırmasındaki alt popülasyonların saptanmasında kullanışlı) açısından analiz eder. Elde edilen veriler, her hücrenin nötrofil, lenfosit, monosit, eozinofil veya bazofil olarak tanımlanmasına yardımcı olur ve otomatik bir diferansiyel sayım sağlar (Şekil 7 ve 8).



Şekil 7. HİS teknolojisi ile hücrenin hacim (A), iletkenlik (B) ve saçılım (C) değerlerinin ölçülmesi. HİS teknolojisi ile hücrenin hacim, iletkenlik ve saçılım değerlerinin eş zamanlı ölçümü (D) (43).



Şekil 8. Üç boyutlu analiz sisteminde hacim, iletkenlik ve saçılım parametrelerinin oluşturduğu X, Y, Z koordinatlarına göre hücrelerin yerleştirilmesi (43).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Planı

Çalışmamız Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Ocak 2017 ile Ocak 2020 tarihleri arasında Anesteziyoloji ve Reanimasyon YBÜ'de yatmış olan ARDS tanılı hastalar üzerinde yapılmış olan retrospektif kohort bir çalışmadır.

Çalışma grubumuz YBÜ'de ARDS tanısı ile yatmış olan 18 yaş ve üzeri erişkin hastalardan oluşmaktadır. Pediatrik hastalar, hasta dosyalarından incelenecek verilere ulaşılamayan hastalar, lösemi-lenfoma gibi hematolojik hastalık tanısı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların demografik ve klinik özellikleri, kan laboratuvar değerleri, yatış ve ARDS'nin geliştiği günkü SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) skorları, hastane ve yoğun bakım yatış süreleri, mekanik ventilasyon süreleri ile 28 günlük mortalite oranları kaydedildi. Hemogram ve HİS parametreleri DxH 800 (Beckman Coulter, Inc, USA) hematoloji cihazıyla ölçüldü. Biyokimya laboratuvarlarında saklanan kan örneklerinden hücre popülasyonu verileri (cell population data, CPD) kaydedildi. CPD, nötrofil, lenfosit ve monosit gibi kan hücrelerine ait hacim, iletkenlik ve ışık saçılımı ölçümü gibi parametrelerden oluşmakta olup HİS teknolojisi ile ölçülmektedir. Hemogram ve HİS değerleri sonuçları retrospektif olarak laboratuvar bilgi sisteminden elde edildi.

HİS parametreleri nötrofil, lenfosit, monosit, eozinofil, erken granüllü hücre, çekirdekli kırmızı kan hücresi ve çekirdeksiz kırmızı kan hücresi olmak üzere yedi hücre türünden elde edilmiştir. Hacim ve iletkenlik ile birlikte her bir hücre için farklı açılarda ışık saçılımları ölçüldü ve değerleri ortalama ve standart sapma olarak kaydedildi. Her bir hücre için ayrıntılı olarak ölçülen HİS parametreleri aşağıda verilmiştir:

Nötrofil

V NE - Nötrofil hacmi

C NE - Nötrofil iletkenliği

UMALS NE - Nötrofil üst-orta açılı ışık saçılımı

MALS NE - Nötrofil orta açılı ışık saçılımı

LMALS NE - Nötrofil düşük-orta açılı ışık saçılımı

LALS NE - Nötrofil düşük açılı ışık saçılımı

AL2 NE - Nötrofil aksiyel ışık kaybı

Lenfosit

V LY - Lenfosit hacmi

C LY - Lenfosit iletkenliği

UMALS LY - Lenfosit üst-orta açılı ışık saçılımı

MALS LY - Lenfosit orta açılı ışık saçılımı

LMALS LY - Lenfosit düşük-orta açılı ışık saçılımı

LALS LY - Lenfosit düşük açılı ışık saçılımı

AL2 LY - Lenfosit aksiyel ışık kaybı

Monosit

V MO - Monosit hacmi

C MO - Monosit iletkenliği

UMALS MO - Monosit üst-orta açılı ışık saçılımı

MALS MO - Monosit orta açılı ışık saçılımı

LMALS MO - Monosit düşük-orta açılı ışık saçılımı

LALS MO - Monosit düşük açılı ışık saçılımı

AL2 MO - Monosit aksiyel ışık kaybı

Eozinofil

V EO - Eozinofil hacmi

C EO - Eozinofil iletkenliği

UMALS EO - Eozinofil üst-orta açılı ışık saçılımı

MALS EO - Eozinofil orta açılı ışık saçılımı

LMALS EO - Eozinofil düşük-orta açılı ışık saçılımı

LALS EO - Eozinofil düşük açılı ışık saçılımı

AL2 EO - Eozinofil aksiyel ışık kaybı

Erken granüllü hücre

V EGC - Erken granüllü hücre hacmi

C EGC - Erken granüllü hücre iletkenliği

UMALS EGC - Erken granüllü hücre üst-orta açılı ışık saçılımı

MALS EGC - Erken granüllü hücre orta açılı ışık saçılımı

LMALS EGC - Erken granüllü hücre düşük-orta açılı ışık saçılımı

LALS EGC - Erken granüllü hücre düşük açılı ışık saçılımı

AL2 EGC - Erken granüllü hücre aksiyel ışık kaybı

Çekirdekli kırmızı kan hücresi

V NRBC - Çekirdekli kırmızı kan hücresi hacmi

C NRBC - Çekirdekli kırmızı kan hücresi iletkenliği

UMALS NRBC - Çekirdekli kırmızı kan hücresi üst-orta açılı ışık saçılımı

MALS NRBC - Çekirdekli kırmızı kan hücresi orta açılı ışık saçılımı

LMALS NRBC - Çekirdekli kırmızı kan hücresi düşük-orta açılı ışık saçılımı

LALS NRBC - Çekirdekli kırmızı kan hücresi düşük açılı ışık saçılımı

AL2 NRBC - Çekirdekli kırmızı kan hücresi aksiyel ışık kaybı

Çekirdeksiz kırmızı kan hücresi

V NNRBC - Çekirdeksiz kırmızı kan hücresi hacmi

C NNRBC - Çekirdeksiz kırmızı kan hücresi iletkenliği

UMALS NNRBC - Çekirdeksiz kırmızı kan hücresi üst-orta açılı ışık saçılımı

MALS NNRBC - Çekirdeksiz kırmızı kan hücresi orta açılı ışık saçılımı

LMALS NNRBC - Çekirdeksiz kırmızı kan hücresi düşük-orta açılı ışık saçılımı

LALS NNRBC - Çekirdeksiz kırmızı kan hücresi düşük açılı ışık saçılımı

AL2 NNRBC - Çekirdeksiz kırmızı kan hücresi aksiyel ışık kaybı

Her bir parametre için ortalama ve standart sapma değerleri ölçüldü. Bu değerler ifade edilirken de kısaltmanın başına yazıldı. Örn., nötrofil hacmi ortalaması **MN**-V NE

şeklinde, standart sapması ise **SD**-V NE şeklinde yazıldı. Burada MN, ortalama (mean); SD, standart sapma (standard deviation) anlamına gelmektedir.

Ayrıca, bunlara ek olarak, erken granüllü hücre (EGC), mikrositik anemi faktörü (MAF), düşük hemoglobin dansitesi (LHD) ve diferansiyel optik kanalından düzeltilmiş lökosit sayımı (WDOP) gibi parametrelere de bakıldı.

ARDS olan ve olmayan hastaların demografik, kinik, laboratuvar özellikleri ve hemogram parametreleri karşılaştırıldı. Buna ek olarak bu iki hasta grubunun nötrofil, lenfosit, monosit, eozinofil, erken granüllü hücre, çekirdekli kırmızı kan hücresi ve çekirdeksiz kırmızı kan hücresi HİS parametreleri karşılaştırıldı.

Klinik, laboratuvar ve HİS parametrelerinin ARDS'yi tahmin etmede prognostik değerleri araştırıldı. ARDS için tanısal değeri yüksek olan parametreler ile lojistik regresyon analizi yapıldı.

ARDS şiddeti ile demografik, klinik, laboratuvar ve HİS parametreleri arasındaki ilişki incelendi. Ayrıca, hastaların demografik, klinik, laboratuvar ve HİS parametreleri ile 28 günlük mortalite durumları arasındaki ilişki incelendi, bu parametrelerin mortalite açısından tanısal değerlerine bakıldı.

3.2. İstatistiksel İnceleme

Çalışma retrospektif kohort çalışması olarak planlandı. Tüm analizler SPSS 23 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA), MedCalc (DeLong) ve Jamovi (The jamovi project (2022). jamovi. (Version 2.3) [Computer Software]. Retrieved from https://www.jamovi.org.) istatistik programları ile yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu açısından değerlendirilmesi için görsel (olasılık grafikleri ve histogram) ve analitik yöntemler (Kolmogorov Smirnov/Shapiro-Wilk testi) kullanıldı. Veriler, dağılım normal ise ortalama ve standart sapma, eğer dağılım normal değilse ortanca ve %25-%75 diliminde verildi. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesi için Fisher'in kesin testi ya da Pearson ki kare test uygulandı. Sürekli değişkenler için t-testi ya da Mann-Whitney U testi uygulandı. P <0.05 anlamlı kabul edildi. Üç grubun karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Lojistik regresyon yapılarak parametrelerin kombine ROC (Receiver Operating Characteristic) eğrileri çizildi.

Kontrol ve ARDS grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı (P <0.05) bulunan parametrelerin çeşitli kesme değerlerinde ARDS'yi ARDS olmayan hastalardan ayırt etmede tanısal değerleri olup olmadığını görmek için ROC eğrileri oluşturuldu ve her parametre için eğri altındaki alanları (EAA) hesaplandı. Her parametre için Youden indeksi en yüksek olan değer kesme değer (eşik değer) olarak alındı ve bu değerin tanı koymadaki duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değerleri hesaplandı. EAA değeri 0.800 ve üzeri olan parametrelerin tanısal değerleri iyi olarak nitelendirildi. EAA 0.600-0.800 arasında ise tanısal değer orta derecede, <0.600 ise kötü olarak nitelendirildi.

Tek değişkenli analizde hastalarda ARDS gelişme açısından istatistiksel anlamlı olan değişkenler ile istatistiksel anlamlı olmayıp ancak klinik anlamlı olabilecek değişkenler kullanılarak lojistik regresyon analizi yapıldı ve 8 değişkenin (yaş, kreatinin, BUN, prokalsitonin, CRP, SD-V NE, SD-AL2 NE ve SD-V MO) potansiyel olarak çok değişkenli lojistik regresyon modeline dahil edilebileceğine karar verildi. SD-AL2 NE değişkeni, SD-V NE ile kolinearitesi olduğu için ($r = 0.793$, $P < 0.01$); ve ayrıca BUN değişkeni, kreatinin ile kolinearitesi olduğu için ($r = 0.771$, $P < 0.001$) modelden çıkarıldı. Hiyerarşik blok yöntemi ile modele dahil edilen 6 değişkenin her birinin modele katkıları Akaike information criterion (AIC), Bayesian information criterion (BIC) ve Nagelkerke R^2 ile değerlendirildi tüm değişkenlerin model fitliğine anlamlı katkı sunduğu görüldü. Multikolinearite açısından tüm değişkenler VIF ve tolerans değerleri ile değerlendirildi ancak yüksek korelasyon gösteren herhangi bir değişken yoktu. Rezidü ve Cook's distance değerleri kontrol edildi. Rezidü değerleri >3 olan az sayıda vaka olsa da hiçbirinde Cook's distance değeri >1 olmadığı için herhangi bir vaka veri setinden çıkarılmadı. Nihai olarak 6 değişken (yaş, kreatinin, prokalsitonin, CRP, SD-V NE ve SD-V MO) modele dahil edildi. Modelin genel fitliği Omnibus testi ile teyit edildi (P <0.001).

ARDS pozitif olan hastalarda şiddete göre (hafif-orta-ağır) gruplar arasında karşılaştırmalar Kruskal-Wallis testi ile yapıldı. Sonrasında gruplar arasında post-hoc ikili karşılaştırmalar Tukey testi ile yapıldı. P değeri için Bonferroni düzeltmesi yapıldı. ARDS hastalarında eksitus olan ve hayatta kalan hastaların demografik, klinik ve laboratuvar değerleri de karşılaştırıldı.

Son olarak da ARDS hastalarında eksitus olan ve hayatta kalan hasta grupları arasında bazı laboratuvar parametrelerinin çeşitli kesme değerlerinde mortaliteyi tahmin etmede tanısal değerleri olup olmadığını görmek için ROC eğrileri oluşturuldu ve her parametre için EAA hesaplandı. Her parametre için Youden indeksi en yüksek olan değer kesme değer (eşik değer) olarak alındı ve bu değerin tanı koymadaki duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değerleri hesaplandı.

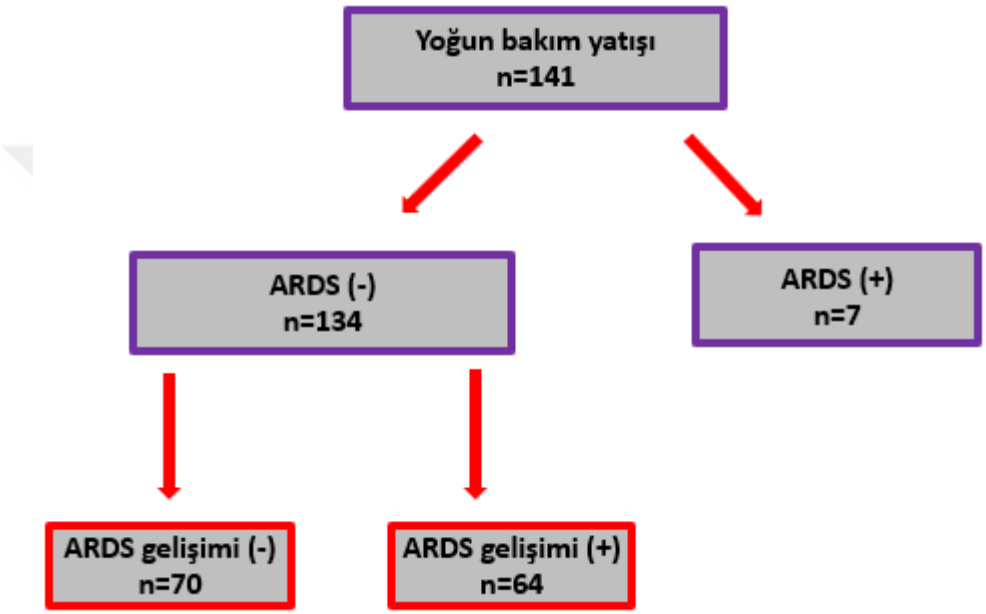
Örneklem ve güç hesabı G*Power (Version 3.1.9.7, Universitat Kiel, Almanya) programı ile yapıldı. Daha önce yapmış olduğumuz bir çalışmamızdaki SD-AL2 NE parametresi referans olarak kullanıldı. Bu parametrede beklenen %11'lik farklılık (etki gücü 0.63), α değeri 0.05 ve %95 güç için her grupta 69 hasta alınması gerektiği hesaplandı.

3.3. Etik Kurul Onayı

Bu çalışma Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 07.04.2023 tarihinde onaylanmıştır (Protokol No: 09.2023.567).

4. BULGULAR

Çalışmaya hastanemizde Anesteziyoloji ve Reanimasyon YBÜ'de Ocak 2017 ile Ocak 2020 arasında izlenen 141 hasta dahil edildi. Başlangıçta yoğun bakım ünitesine ilk yatışta ARDS tanılı 7 hasta varken, takiplerinde ARDS gelişen 64 hasta daha eklendi. Kontrol grubu olarak ARDS tanılı olmayan 70 hasta alındı (Şekil 9).



Şekil 9. Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol grupları.

Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 7'de verilmiştir. ARDS grubundaki hastalar kontrol grubuna göre daha yaşlıydı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (P = 0.004). Klinik skorlama sistemlerinden olan SOFA ve APACHE II puanları ARDS grubundaki hastalarda anlamlı bir şekilde daha yüksekti (her ikisi için de P <0.001). Prokalsitonin, CRP, BUN ve kreatinin de benzer şekilde ARDS grubunda daha yüksekti (hepsi için P <0.001). Hemogram parametrelerinden ARDS hastalarında LY, RBC, HGB, HCT, PLT anlamlı şekilde daha düşük, EO% anlamlı şekilde daha yüksekti.

Tablo 7. Kontrol ve ARDS hasta gruplarının demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri.

Değişkenler	**Kontrol (n=70)**	**ARDS (n=64)**	**P**
Yaş (yıl)	59.0 (41-72)	68.0 (56-76)	**0.004***
Cinsiyet			
Kadın (n,%)	25.0 (35.7)	21.0 (32.8)	0.724
Erkek (n,%)	45.0 (64.3)	43.0 (67.2)	
SOFA skoru	2.0 (1.0-3.0)	4.0 (3.0-5.0)	**<0.001***
APACHE II skoru	12.0 (8.0-16.0)	21.0 (18.0-25.0)	**<0.001***
Prokalsitonin (ng/mL)	0.13 (0.06-0.38)	1.03 (0.27-6.09)	**<0.001***
CRP (mg/L)	21.0 (4.91-43.3)	121 (53.0-215)	**<0.001***
BUN (mg/dL)	16.0 (10.7-21.0)	30.0 (18.2-53.2)	**<0.001***
Kreatinin (mg/dL)	0.79 (0.59-0.97)	1.29 (0.84-2.23)	**<0.001***
Hemogram parametreleri			
WBC (10^3/µL)	13.5 (10.6-17.3)	12.3 (7.55-19.9)	0.402
NEU (10^3/µL)	11.7 (8.6-15.0)	10.2 (5.7-16.7)	0.252
LY (10^3/µL)	1.0 (0.67-1.32)	0.8 (0.5-1.10)	**0.032***
MON (10^3/µL)	0.65 (0.5-0.9)	0.7 (0.22-1.07)	0.433
EO (10^3/µL)	0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-0.1)	0.084
BAS (10^3/µL)	0.0 (0.0-0.1)	0.0 (0.0-0.0)	0.674
NEU (%)	86.2 (81.9-90.2)	85.6 (80.6-89.7)	0.494
LY (%)	7.1 (4.7-10.4)	7.25 (4.72-11.5)	0.871
MON (%)	5.25 (3.67-7.02)	5.2 (3.05-7.55)	0.646
EO (%)	0.1 (0.0-0.32)	0.2 (0.0-1.0)	**0.021***
BAS (%)	0.3 (0.17-0.4)	0.25 (0.1-0.37)	0.608
RBC (10^6/µL)	4.0 (3.6-4.32)	3.43 (3.0-3.89)	**<0.001***
HGB (g/dL)	11.3 (10.2-12.6)	9.9 (8.3-11.1)	**<0.001***
HCT (%)	33.4 (31.4-37.5)	29.8 (26 -33)	**<0.001***
PLT (10^3/µL)	229 (193-291)	199 (106-257)	**0.002***
PDW (%)	17.1 (16.7-17.5)	17.2 (16.9-17.8)	0.097

Not: Sürekli veriler ortanca (25-75. yüzdelikler), kategorik veriler ise sayı (yüzde) olarak verilmiştir. ARDS, Acute Respiratory Distress Syndrome; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment; APACHE, Acute Physiology and Chronic Health

Evaluation; CRP, C-reaktif protein; BUN, blood urea nitrogen. Hemogram parametreleri kısaltmaları için metne bakınız. *P <0.05.

Kontrol ve ARDS gruplarındaki hastaların YBÜ'ye ilk yatışlarına ait nötrofil HİS ölçümlerine ait bazı parametreler Tablo 8'de verilmiştir. Yalnızca iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı parametreler sunulmuştur. Nötrofillerin hacimlerinin ortalama ve standart sapması ile iletkenliklerinin standart sapması ARDS grubunda anlamlı şekilde daha yüksek iken saçılım parametrelerinden açıya bağlı olmakla birlikte ARDS grubunda hem düşük hem de yüksek değerler gözlemlendi.

Tablo 8. ARDS ve kontrol gruplarına ait nötrofil HİS parametrelerinin karşılaştırması.

Değişkenler	**Kontrol (n=70)**	**ARDS (n=64)**	**P**
MN-V NE (au)	151 (146-155)	157 (149-169)	**0.001***
SD-V NE (au)	18.4 (17.5-19.5)	21.5 (19.4-24.9)	**<0.001***
SD-C NE (au)	4.97 (4.64-5.35)	5.27 (4.78-6.04)	**0.020***
MN-MALS NE (au)	138±6.16	132±9.08	**<0.001***
SD-MALS NE (au)	10.8 (9.5-12.1)	11.6 (10.2-14.1)	**0.014***
MN-UMALS NE (au)	141 (135-144)	135 (128-142)	**0.001***
MN-LMALS NE (au)	131±8.28	125±12.7	**0.004***
SD-AL2 NE (au)	11.0 (10.1-12.0)	13.8 (11.6-17.1)	**<0.001***

Not: Normal dağılan veriler ortalama ± SD, normal dağılmayan veriler ortanca (25-75. yüzdelikler) olarak ifade edilmiştir. HİS, hacim, iletkenlik ve saçılım; ARDS, Acute Respiratory Distress Syndrome; NE, nötrofil; au, arbitrary units. HİS parametreleri kısaltmaları için metne bakınız. *P <0.05.

Kontrol ve ARDS gruplarındaki hastaların YBÜ'ye ilk yatışlarına ait lenfosit HİS ölçümlerine ait bazı parametreler Tablo 9'da verilmiştir. Yalnızca iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı parametreler sunulmuştur. Lenfositlerin hacim ve iletkenliklerinin standart sapmaları ARDS grubunda anlamlı şekilde daha yüksekti. Ayrıca tüm açılardaki saçılım parametrelerinin standart sapmaları ARDS grubunda anlamlı şekilde daha yüksekti.

Tablo 9. ARDS ve kontrol gruplarına ait lenfosit HİS parametrelerinin karşılaştırması.

Değişkenler	Kontrol (n=70)	ARDS (n=64)	P
SD-V LY (au)	13.4 (12.5-14.8)	15.8 (14.0-18.6)	**<0.001***
SD-C LY (au)	8.54 (7.07-11.1)	10.0 (7.51-14.3)	**0.021***
SD-LALS LY (au)	11.7 (10.3-14.1)	13.5 (11.4-16.9)	**0.001***
SD-MALS LY (au)	16.5 (15.2-18.2)	17.8 (16.4-21.5)	**<0.001***
SD-UMALS LY (au)	19.9 (18.2-22.2)	22.4 (20.1-25.7)	**<0.001***
SD-LMALS LY(au)	18.4 (17.2-20.1)	19.9 (18.1-23.2)	**0.001***
SD-AL2 LY (au)	9.9 (8.7-11.3)	11.1 (9.6-13.9)	**<0.001***

Not: Veriler ortanca (25-75. yüzdelikler) olarak ifade edilmiştir. HİS, hacim, iletkenlik ve saçılım; ARDS, Acute Respiratory Distress Syndrome; LY, lenfosit; au, arbitrary units. HİS parametreleri kısaltmaları için metne bakınız. *P <0.05.

Kontrol ve ARDS gruplarındaki hastaların YBÜ'ye ilk yatışlarına ait monosit HİS ölçümlerine ait bazı parametreler Tablo 10'da verilmiştir. Yalnızca iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı parametreler sunulmuştur. Monositlerin hacimlerinin ortalama ve standart sapması ile iletkenliklerinin standart sapması ARDS grubunda anlamlı şekilde daha yüksek iken saçılım parametrelerinden açıya bağlı olmakla birlikte ARDS grubunda hem düşük hem de yüksek değerler gözlemlendi.

Tablo 10. ARDS ve kontrol gruplarına ait monosit HİS parametrelerinin karşılaştırması.

Değişkenler	Kontrol (n=70)	ARDS (n=64)	P
Monosit HİS parametreleri			
MN-V MO (au)	169±8.45	180±14.1	**<0.001***
SD-V MO (au)	18.9 (17.1-20.8)	23.3 (21.1-28.2)	**<0.001***
SD-C MO (au)	4.65 (4.27-6.14)	5.46 (4.57-8.53)	**0.026***
SD-MALS MO (au)	10.9 (9.97-12.2)	11.9 (10.2-13.8)	**0.009***
MN-UMALS MO (au)	97 (93.7-102)	94 (85.2-99.0)	**0.006***
SD-UMALS MO (au)	12.8 (11.5-15.2)	15.2 (13.1-17.4)	**<0.001***
SD-AL2 MO (au)	12.4 (10.8-13.8)	15.8 (13.4-20.3)	**<0.001***

Not: Normal dağılan veriler ortalama ± SD, normal dağılmayan veriler ortanca (25-75. yüzdelikler) olarak ifade edilmiştir. HİS, hacim, iletkenlik ve saçılım; ARDS, Acute Respiratory Distress Syndrome; MO, monosit; au, arbitrary units. HİS parametreleri kısaltmaları için metne bakınız. *P <0.05.

Kontrol ve ARDS gruplarındaki hastaların YBÜ'ye ilk yatışlarına ait eozinofil HİS ölçümlerine ait bazı parametreler Tablo 11'de verilmiştir. Yalnızca iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı parametreler sunulmuştur. Eozinofillerin hacimlerinin ortalaması ARDS grubunda daha düşük iken hacimlerinin standart sapması, iletkenliklerinin ortalama ve standart sapması ARDS grubunda anlamlı şekilde daha yüksekti. Saçılım parametrelerinden açıya bağlı olmakla birlikte ARDS grubunda hem düşük hem de yüksek değerler gözlemlendi.

Tablo 11. ARDS ve kontrol gruplarına ait eozinofil HİS parametrelerinin karşılaştırması.

Değişkenler	**Kontrol (n=70)**	**ARDS (n=64)**	**P**
Eozinofil HİS parametreleri			
MN-V EO (au)	153 (148-163)	149 (142-157)	**0.009***
SD-V EO (au)	16.6 (9.81-20.4)	18.4 (12.1-27.1)	**0.026***
MN-C EO (au)	149 (145-156)	153 (148-177)	**0.025***
SD-C EO (au)	4.06 (2.27-16.4)	5.3 (3.46-37.8)	**0.023***
MN-MALS EO (au)	202 (197-208)	197 (185-206)	**0.019***
SD-MALS EO (au)	7.96 (4.16-11.3)	10.4 (7.0-16.8)	**0.005***
MN-UMALS EO (au)	213 (206-218)	204 (187-215)	**0.011***
SD-UMALS EO (au)	9.49 (5.92-15.3)	13.1 (8.56-21.4)	**0.007***
MN-LMALS EO (au)	189 (183-195)	185 (175-194)	**0.045***
SD-LMALS EO (au)	9.82 (5.12-13.1)	11.1 (7.66-18.9)	**0.018***
SD-AL2 EO (au)	9.46 (2.37-13.5)	12.2 (9.78-17.0)	**0.005***
MN-AL2 EO (au)	119 (109-124)	123 (117-131)	**0.005***

Not: Veriler ortanca (25-75. yüzdelikler) olarak ifade edilmiştir. HİS, hacim, iletkenlik ve saçılım; ARDS, Acute Respiratory Distress Syndrome; EO, eozinofil; au, arbitrary units. HİS parametreleri kısaltmaları için metne bakınız. *P <0.05.

Kontrol ve ARDS gruplarındaki hastaların YBÜ'ye ilk yatışlarına ait EGC, NRBC ve NNRBC HİS ölçümlerine ait bazı parametreler, ayrıca MAF, LHD ve EGC değerleri Tablo 12'de verilmiştir. Yalnızca iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı parametreler sunulmuştur. ARDS grubunda MAF daha düşük, LHD ve EGC değerleri

daha yüksek olarak gözlemlenmiştir. EGC'lerin hacimlerinin ortalama ve standart sapması ile iletkenliklerinin standart sapması ARDS grubunda daha yüksek iken, saçılım parametrelerinden açıya bağlı olmakla birlikte ARDS grubunda hem düşük hem de yüksek değerler gözlemlendi. NRBC parametrelerinden sadece iletkenlik ortalaması iki grup arasında farklıydı ve bu değer ARDS grubunda anlamlı şekilde daha düşüktü (P = 0.04). NNRBC'lerin hacimlerinin ortalama ve standart sapması ile iletkenliklerinin standart sapması ARDS grubunda daha düşük iken, iletkenliklerinin ortalaması daha yüksekti. Yine NNRBC saçılım parametrelerinden açıya bağlı olmakla birlikte ARDS grubunda hem düşük hem de yüksek değerler gözlemlendi.

Tablo 12. ARDS ve kontrol gruplarına ait EGC, NRBC, NNRBC HİS ve diğer parametrelerin karşılaştırması.

Değişkenler	**Kontrol (n=70)**	**ARDS (n=64)**	**P**
Hemogram HİS parametreleri			
MAF (au)	9.8 (8.47-11.37)	8.35 (7.42-9.47)	**<0.001***
LHD (au)	4.05 (1.6-7.65)	6.5 (3.02-14.6)	**0.001***
EGC (au)	0.3 (0.2-0.6)	0.5 (0.3-0.85)	**0.005***
MN-V EGC (au)	162 (154-168)	172 (160-185)	**<0.001***
SD-V EGC (au)	23.5 (18.3-29.6)	29.4 (24.6-33.5)	**<0.001***
SD-C EGC (au)	1.89 (1.56-2.51)	2.44 (2.08-2.82)	**0.001***
MN-MALS EGC (au)	143±5.65	138±8.9	**<0.001***
MN-UMALS EGC (au)	153 (147-157)	149 (140-154)	**0.009***
MN-LMALS EGC (au)	130±8.3	124±10.5	**0.002***
SD-LALS EGC (au)	20.53±4.96	24.6±6.3	**<0.001***
SD-AL2 EGC (au)	14.6 (11.7-19.0)	19.5 (16.3-22.6)	**<0.001***
MN-C NRBC	64.0 (44.0-94.5)	54.5 (34.5-76.0)	**0.040***
MN-V NNRBC	168 (148-178)	152 (129-168)	**0.010***
SD-V NNRBC	45.4 (41.8-49.7)	42.4 (39.1-47.6)	**0.025***
MN-C NNRBC	123±26	132±23	**0.035***
SD-C NNRBC	38.2 (36.5-40.5)	36.3 (33.3-39.3)	**0.008***
MN-UMALS NNRBC	213±19	204±25	**0.021***
SD-LMALS NNRBC	34.7 (31.2-37.0)	36.2 (34.1-38.1)	**0.027***
SD-LALS NNRBC	30.8 (26.6-34.3)	35.6 (30.1-40.6)	**0.002***

Not: Normal dağılan veriler ortalama ± SD, normal dağılmayan veriler ortanca (25-75. yüzdelikler) olarak ifade edilmiştir. HİS, hacim, iletkenlik ve saçılım; ARDS, Acute

Respiratory Distress Syndrome; EGC, erken granüllü hücre; NRBC, çekirdekli eritrosit; NNRBC, çekirdeksiz eritrosit; MAF, mikrositik anemi faktörü, LHD, düşük hemoglobin dansitesi; au, arbitrary units. HİS parametreleri kısaltmaları için metne bakınız. *P <0.05.

Klinik ve laboratuvar parametrelerinin belli kesme değerlerinde ARDS'yi ARDS olmayan hastalardan ayırt etmede tanısal değerlerini gösteren ROC analizi sonuçları Tablo 13'te verilmiştir. Buna göre klinik parametrelerden SOFA ve APACHE II skorları ARDS'li hastaları ARDS olmayanlardan ayırt etmede iyi tanısal değere sahiptiler. Kan laboratuvar değerlerinden prokalsitonin ve CRP'nin de ARDS'li hastaları ARDS olmayanlardan ayırt etmede iyi tanısal değere sahip oldukları görüldü. Hemogram parametrelerinin bu bağlamda tanısal değerleri iyi değildi. Nötrofil HİS değerlerinden SD-V NE ve SD-AL2 NE parametrelerinin iyi tanısal değerleri vardı. SD-V NE >19.92 olması ARDS olması açısından tanısal değere sahipti (duyarlılık %64, özgüllük %90, EAA: 0.811, %95 GA: 0.734-0.888). SD-AL2 NE >13.33 olması ARDS olması açısından tanısal değere sahipti (duyarlılık %59, özgüllük %90, EAA: 0.801, %95 GA: 0.724-0.877). Monosit HİS değerlerinden SD-V MO parametresinin iyi tanısal değeri vardı. Buna göre SD-V MO >21.38 olması ARDS olması açısından tanısal değere sahipti (duyarlılık %72, özgüllük %86, EAA: 0.851, %95 GA: 0.788-0.915). Bu üç parametrenin ARDS tanısı için tanısal değerini gösteren ROC eğrileri ve karşılaştırma amaçlı klinik ve laboratuvar parametrelerininkiler ile birlikte Şekil 10'da verilmiştir. Lenfosit, eozinofil, EGC, NRBC ve NNRBC HİS değerlerinden hiçbir parametrenin tanısal değeri iyi değildi.

Tablo 13. Klinik ve laboratuvar parametrelerinin ARDS tahmininde prognostik değerleri.

Parametre	**Eşik değer**	**Duyarlılık** (%)	**Özgüllük** (%)	**Pozitif prediktif değer** (%)	**Negatif prediktif değer** (%)	**EAA**	**EAA %95 GA**
SOFA skoru	>4	82.81	68.57	70.7	81.4	**0.832***	0.758-0.891

APACHE II skoru	>15	96.87	80.00	81.6	96.6	**0.953***	0.924-0.983
Prokalsitonin (ng/mL)	>0.38	71.87	75.71	73.0	74.6	**0.817***	0.741-0.878
CRP (mg/L)	>69.7	71.87	85.71	82.1	76.9	**0.844***	0.771-0.901
BUN (mg/dL)	>25	62.50	91.43	87.0	72.7	0.796	0.718-0.861
Kreatinin (mg/dL)	>1.06	64.06	82.86	77.4	71.6	0.731	0.648-0.804
Hemogram parametreleri							
LY (10^3/μL)	≤0.5	29.69	88.57	70.4	57.9	0.607	0.510-0.705
EO (%)	>0.2	48.44	71.43	60.80	60.2	0.613	0.519-0.707
RBC (10^6/μL)	≤3.44	51.56	82.86	73.30	65.2	0.695	0.603-0.786
HGB (g/dL)	≤10.6	70.31	68.57	67.20	71.6	0.719	0.632-0.807
HCT (%)	≤30.9	64.06	80.00	74.50	70.9	0.710	0.620-0.801
PLT (10^3/μL)	≤161	43.75	88.57	77.80	63.3	0.652	0.556-0.747
PDW (%)	>17.4	45.31	74.29	61.70	59.8	0.583	0.486-0.680
Nötrofil HİS parametreleri							
MN-V NE (au)	>157	48.44	91.43	83.8	66.0	0.666	0.568-0.763
SD-V NE (au)	>19.92	64.06	90.00	85.4	73.3	**0.811***	0.734-0.888
SD-C NE (au)	>5.68	39.06	88.57	75.8	61.4	0.617	0.520-0.714
MN-MALS NE (au)	≤135	65.62	62.86	61.8	66.7	0.674	0.582-0.765
SD-MALS NE (au)	>13.25	34.38	88.57	73.3	59.6	0.623	0.528-0.719

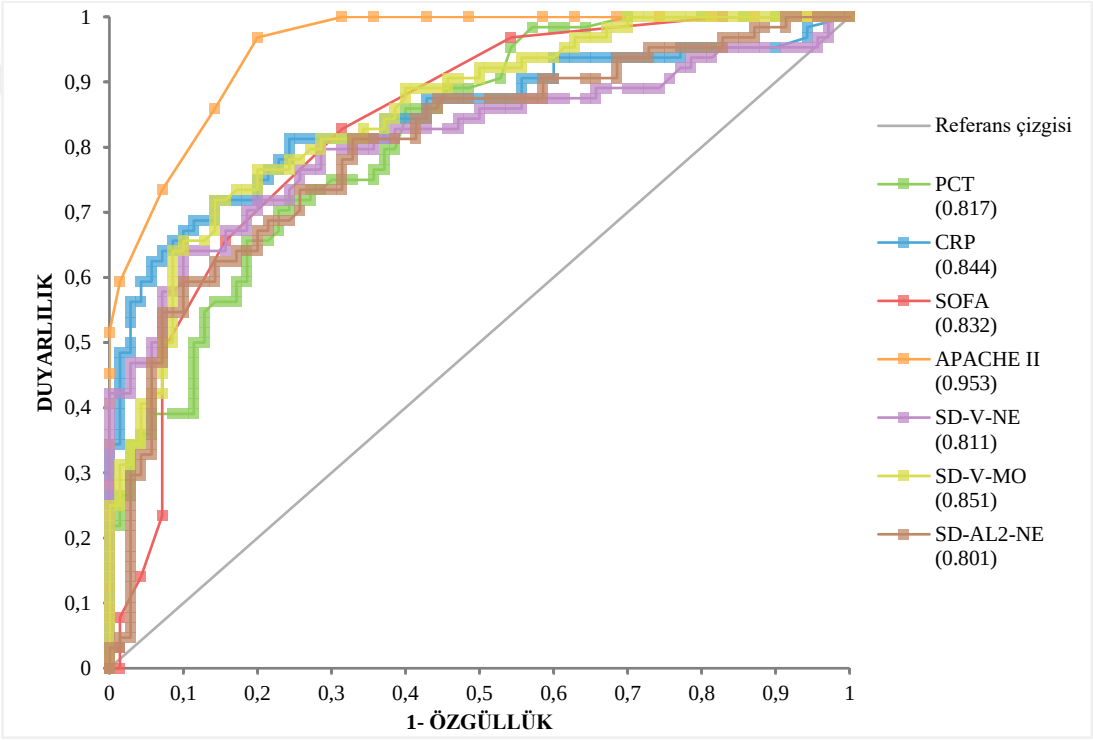
MN-UMALS NE (au)	≤138	67.19	64.29	63.2	68.2	0.664	0.570-0.758
MN-LMALS NE (au)	≤124	43.75	81.43	68.3	61.3	0.643	0.549-0.737
SD-AL2 NE (au)	>13.33	59.38	90.00	84.4	70.8	**0.801***	0.724-0.877
Lenfosit HİS parametreleri							
SD-V LY (au)	>14.82	68.75	75.71	72.1	72.6	0.742	0.657-0.827
SD-C LY (au)	>10.08	50.00	71.43	61.5	61.0	0.616	0.519-0.712
SD-LALS LY (au)	>13.03	62.50	65.71	62.5	65.7	0.662	0.570-0.754
SD-MALS LY (au)	>16.94	70.31	64.29	64.3	70.3	0.688	0.598-0.779
SD-UMALS LY (au)	>22.53	50.00	82.86	72.7	64.4	0.708	0.620-0.797
SD-LMALS LY(au)	>21.17	39.06	88.57	75.8	61.4	0.665	0.573-0.756
SD-AL2 LY (au)	>12.46	35.94	95.71	88.5	62.0	0.679	0.588-0.770
Monosit HİS parametreleri							
MN-V MO (au)	>174	67.19	75.71	71.7	71.6	0.749	0.664-0.835
SD-V MO (au)	>21.38	71.87	85.71	82.1	76.9	**0.851***	0.788-0.915
SD-C MO (au)	>4.81	68.75	58.57	60.3	67.2	0.612	0.514-0.710
SD-MALS MO (au)	>11.59	62.50	68.57	64.5	66.7	0.632	0.536-0.728
MN-UMALS MO (au)	≤94	51.56	72.86	63.5	62.2	0.636	0.542-0.731

SD-UMALS MO (au)	>12.95	82.81	54.29	62.4	77.6	0.693	0.603-0.783
SD-AL2 MO (au)	>13.98	68.75	81.43	77.2	74.0	0.795	0.719-0.872
Eozinofil HİS parametreleri							
MN-V EO (au)	≤150	57.38	70.00	66.0	61.8	0.637	0.538-0.737
SD-V EO (au)	>21.08	42.62	81.67	70.3	58.3	0.617	0.516-0.718
MN-C EO (au)	>150	62.30	60.00	61.3	61.0	0.618	0.517-0.719
SD-C EO (au)	>35.41	27.87	91.67	77.3	55.6	0.620	0.520-0.719
MN-MALS EO (au)	≤199	62.30	66.67	65.5	63.5	0.623	0.521-0.726
SD-MALS EO (au)	>9.78	54.10	70.00	64.7	60.0	0.647	0.549-0.745
MN-UMALS EO (au)	≤204	50.82	80.00	72.1	61.5	0.635	0.533-0.737
SD-UMALS EO (au)	>11.75	57.38	66.67	63.6	60.6	0.642	0.543-0.740
MN-LMALS EO (au)	≤182	45.90	81.67	71.8	59.8	0.606	0.502-0.709
SD-LMALS EO (au)	>6.37	88.52	31.67	56.8	73.1	0.625	0.526-0.724
SD-AL2 EO (au)	>9.29	81.97	50.00	62.5	73.2	0.647	0.547-0.746
MN-AL2 EO (au)	>120	68.85	58.33	62.7	64.8	0.649	0.551-0.748
Diğer HİS parametreleri							
MAF (au)	≤9.7	79.69	54.29	61.4	74.5	0.701	0.611-0.790

LHD (au)	>2.6	85.94	41.43	57.3	76.3	0.663	0.572-0.755
EGC (au)	>0.3	64.15	58.82	54.8	67.8	0.647	0.549-0.745
MN-V EGC (au)	>170	55.00	87.30	80.5	67.1	0.712	0.618-0.806
SD-V EGC (au)	>27.31	68.33	66.67	66.1	68.9	0.685	0.589-0.780
SD-C EGC (au)	>1.89	81.67	50.79	61.3	74.4	0.674	0.578-0.769
MN-MALS EGC (au)	≤139	53.33	77.78	69.6	63.6	0.662	0.564-0.760
MN-UMALS EGC (au)	≤144	40.00	92.06	82.8	61.7	0.636	0.536-0.736
MN-LMALS EGC (au)	≤128	63.33	65.08	63.3	65.1	0.672	0.576-0.768
SD-LALS EGC (au)	>24.89	56.67	80.95	73.9	66.2	0.703	0.609-0.796
SD-AL2 EGC (au)	>15.72	80.00	61.90	66.7	76.5	0.724	0.633-0.815
MN-C NRBC (au)	≤77	81.03	43.86	59.5	69.4	0.611	0.507-0.714
MN-V NNRBC (au)	≤165	74.19	54.55	60.5	69.2	0.632	0.535-0.729
SD-V NNRBC (au)	≤42.54	51.61	72.73	64.0	61.5	0.614	0.516-0.713
MN-C NNRBC (au)	>122	70.97	54.55	59.5	66.7	0.638	0.541-0.734
SD-C NNRBC (au)	≤36.61	54.84	75.76	68.0	64.1	0.637	0.539-0.735
MN-UMALS NNRBC (au)	≤217	74.19	48.48	57.5	66.7	0.610	0.512-0.709
SD-LMALS NNRBC (au)	>33.36	79.03	43.94	57.0	69.0	0.614	0.515-0.712

SD-LALS NNRBC (au)	>35.24	54.84	80.30	72.3	65.4	0.659	0.563-0.756

Not: ARDS, Acute Respiratory Distress Syndrome; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment; APACHE, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; CRP, C-reaktif protein; BUN, blood urea nitrogen; au, arbitrary units; HİS, hacim, iletkenlik ve saçılım. EAA, eğri altındaki alan. GA, güven aralığı. Hemogram ve HİS parametreleri kısaltmaları için metne bakınız. *EAA ≥0.800 olanlar (P <0.001).



Şekil 10. ARDS'yi tahmin etmede klinik, laboratuvar ve EAA değerleri en yüksek çıkan HİS parametrelerinin ROC eğrileri.

Not: EAA değerleri parantez içinde verilmiştir. ARDS, Acute Respiratory Distress Syndrome; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment; APACHE, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; CRP, C-reaktif protein; PCT, prokalsitonin; SD-V-NE, nötrofil hacim standart sapması; SD-V-MO, monosit hacim standart sapması; SD-AL2-NE, nötrofil aksiyel ışık kaybının standart sapması.

Hastalarda ARDS gelişimini tahmin etmek için lojistik regresyon analizi uygulandı. Altı değişkenin (yaş, kreatinin, prokalsitonin, CRP, SD-V NE ve SD-V MO) dahil edilmesiyle oluşturulan çok değişkenli lojistik regresyon modelinin fit olduğu

Omnibus testi ile teyit edildi (P <0.001). Modelin, varyansın %67'sini açıkladığı görüldü (Nagelkerke R^2=0.6728). Lojistik regresyon modeline dahil edilen 6 değişkenden üçünün (kreatinin, CRP ve SD-V MO) hastaların ARDS geliştirme açısından bağımsız prediktörler oldukları tespit edildi. Likelihood ratio (LR) analizine göre modele en çok katkıyı CRP sunarken, en az katkıyı yaş sunmaktaydı (LR testi X^2 değerleri sırasıyla, 14.41 ve 1.08; sırasıyla P <0.001 ve P = 0.3), Tablo 14. Modelin tanısal performansına bakıldığında EAA'nın 0.918 olduğu, sensitivite ve spesifisitesinin de sırasıyla %78 ve %94 olduğu görüldü. Doğruluğu %86.6 olan modelin ARDS gelişimi açısından istatistiksel anlamlı bir şekilde katkısı olduğu görüldü. Modelin tanısal performansı Şekil 11'de sunulmuştur.

Tablo 14. ARDS gelişimini tahmin etmek için lojistik regresyon analizi.

Model Fitlik Ölçütleri

					Genel Model Testi		
Model	**Devians**	**AIC**	**BIC**	**R^2_N**	**χ^2**	**df**	**p**
1	175.3	179	185	0.0974	10.2	1	0.001
2	119.4	125	134	0.5196	66.1	2	< .001
3	107.6	116	127	0.5880	77.9	3	< .001
4	98.8	109	123	0.6355	86.7	4	< .001
5	96.6	109	126	0.6471	88.9	5	< .001
6	91.5	105	126	0.6728	94.0	6	< .001

Omnibus Olabilirlik Oranı Testleri

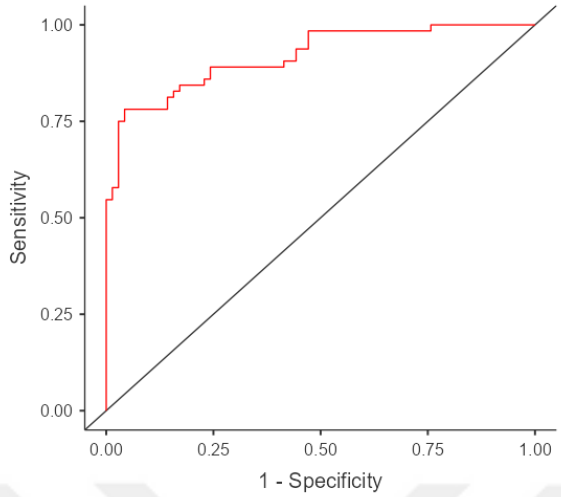
Prediktör	**χ^2**	**df**	**p**
Yaş	1.08	1	0.300

Model Fitlik Ölçütleri

					Genel Model Testi		
Model	**Devians**	**AIC**	**BIC**	**R^2_N**	**χ^2**	**df**	**p**
CRP	14.41	1	< .001				
SD-V NE	1.56	1	0.212				
SD-V MO	6.56	1	0.010				
Prokalsitonin	1.31	1	0.252				
Kreatinin	5.11	1	0.024				

Model Katsayıları - ARDS var/yok

						95% Güven Aralıkları	
Prediktör	**b**	**SE**	**Z**	**p**	**Odds oranı**	**Alt**	**Üst**
Intercept	-11.7963	2.97789	-3.961	< .001	7.53e-6	2.20e-8	0.00258
Yaş	0.0185	0.01801	1.026	0.305	1.02	0.983	1.05525
CRP	0.0153	0.00477	3.198	0.001	1.02	1.006	1.02490
SD-V NE	0.1608	0.14100	1.141	0.254	1.17	0.891	1.54836
SD-V MO	0.2472	0.09930	2.490	0.013	1.28	1.054	1.55560
Prokalsitonin	0.0613	0.10741	0.570	0.568	1.06	0.861	1.31230
Kreatinin	0.8894	0.41842	2.126	0.034	2.43	1.072	5.52596



Şekil 11. ARDS gelişimini tahmin etmek için lojistik regresyon analizinin ROC eğrisi.

Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin ARDS şiddetine göre dağılımının tek değişkenli karşılaştırması Tablo 15'te verilmiştir. Buna göre klinik parametrelerden SOFA skoru ARDS grupları arasında anlamlı şekilde farklıydı (P = 0.002). Gruplar arası ikili karşılaştırmada bu farkın hafif-orta ve hafif-ağır ARDS arasında olduğu görüldü (sırasıyla P = 0.01 ve 0.001). Hemogram HİS parametrelerinden SD-UMALS NE, SD-LALS NE, MN-AL2 LY, MN-V MO, SD-UMALS MO, MN-AL2 MO, SD-LMALS EGC ve MN-AL2 EGC ARDS grupları arasında anlamlı şekilde farklıydı. Gruplar arası ikili karşılaştırmada hafif ile orta ARDS arasında anlamlı fark yoktu. Orta ile ağır ARDS arasında sözü geçen tüm parametreler anlamlı şekilde farklıydı. Hafif ile ağır ARDS grupları arasında ise MN-V MO ve SD-LMALS EGC hariç sözü geçen tüm diğer parametreler anlamlı şekilde farklıydı.

Tablo 15. Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin ARDS şiddetine göre dağılımı.

Değişkenler	**Hafif ARDS (n=22)**	**Orta ARDS (n=35)**	**Ağır ARDS (n=14)**	**P**	**P_1**	**P_2**	**P_3**
Yaş (yıl)	71.5 (61.3-79.3)	67.0 (59.0-75.0)	64.5 (39.3- 77.0)	0.330	NS	NS	NS
Cinsiyet							
Kadın (n,%)	10.0 (45.5)	6.0 (17.1)	7.0 (50)	0.025			
Erkek (n,%)	12.0 (54.5)	29.0 (82.9)	7.0 (50)				

Etiyoloji							
Primer (n,%)	20.0 (90.9)	28.0 (80)	12.0(85.7)	0.536			
Sekonder (n,%)	2.0 (9.1)	7.0 (20)	2.0 (14.3)				
Yoğun bakımda kalma süresi (gün)	26.5 (11.7-38.5)	26.0 (12-38)	13.0 (8.0-27.7)	0.119	NS	NS	NS
Mekanik ventilatör süresi (gün)	23.0 (5-32)	18.0 (8-42)	8.0 (4.75-15.7)	0.080	NS	NS	NS
Toplam hastanede kalma süresi (gün)	32.0 (19.7-45.2)	30.0 (18-58)	20.0 (13.5-42.5)	0.122	NS	NS	NS
SOFA skoru	5.0 (4.0-6.0)	6.0 (5.0-9.0)	8.0 (6.0-10.0)	**0.002***	**0.01***	0.114	**0.001***
APACHE II skoru	19.0 (18.0-21.2)	22.0 (18.0-26.0)	21.5 (18.0-26.7)	0.067	NS	NS	NS
Prokalsitonin (ng/mL)	0.8 (0.33-3.16)	1.31 (0.41-4.85)	2.37 (1.14-16.5)	0.084	NS	NS	NS
CRP (mg/L)	137 (74.3-183)	119 (65.2-182)	188 (94.6-251)	0.253	NS	NS	NS
BUN (mg/dL)	32.5 (21.5-52.7)	32.0 (16.0-45.0)	35 (25.5-49.7)	0.675	NS	NS	NS
Kreatinin (mg/dL)	1.08 (0.65-2.09)	1.16 (0.67-1.58)	1.34 (0.7-1.88)	0.775	NS	NS	NS
Hemogram parametreleri							
WBC (10^3/µL)	11.0 (6.95-15.5)	11.5 (6.6-16.3)	17.6 (9.55-23.9)	0.182	NS	NS	NS
NEU (10^3/µL)	8.9 (6.1-13.5)	7.5 (4.6-13.3)	15.1 (8.4-22.6)	0.088	NS	NS	NS
LY (10^3/µL)	0.85 (0.4-1.22)	0.8 (0.5-1.5)	0.75 (0.57-1.32)	0.901	NS	NS	NS
MON (10^3/µL)	0.55 (0.37-0.75)	0.5 (0.3-0.8)	0.35 (0.27-0.9)	0.727	NS	NS	NS
EO (10^3/µL)	0.0 (0.0-0.12)	0.1 (0.0-0.2)	0.0 (0.0-0.12)	0.606	NS	NS	NS
BAS (10^3/µL)	0.0 (0.0-0.1)	0.0 (0.0-0.1)	0.0 (0.0-0.1)	0.798	NS	NS	NS
RBC (10^6/µL)	3.2 (3.0-3.45)	3.11 (2.8-3.5)	3.11 (2.89-3.5)	0.890	NS	NS	NS
HGB (g/dL)	9.15 (8.52-9.8)	9.1 (8.2-10.0)	8.75 (8.32-9.9)	0.843	NS	NS	NS
HCT (%)	27.5 (25.9-29.0)	27.4 (25.1-30.6)	26.9 (24.8-29.6)	0.253	NS	NS	NS
PLT (10^3/µL)	157 (96.5-216)	122 (58.0-183)	129 (78.7-277)	0.308	NS	NS	NS
Hemogram HİS parametreleri							
SD-UMALS NE (au)	12.4 (11.3-13.5)	12.5 (10.8 -15.5)	14.4 (12.8 -16.5)	**0.026***	0.658	**0.032***	**0.004***
SD-LALS NE (au)	34.2 (30.8-38.1)	33.1 (30.6-39.5)	39.5 (35.0-46.1)	**0.019***	0.935	**0.011***	**0.009***
MN-AL2 LY (au)	73.0 (64.0-83.5)	73.0 (65.0-79.0)	67.5 (62.7-68.2)	**0.024***	0.812	**0.008***	**0.027***
MN-V MO (au)	185 (174-193)	177 (173-185)	183 (178-184)	**0.049***	0.068	**0.027***	0.860
SD-UMALS MO (au)	14.0 (13.2-16.4)	13.6 (11.9-17.2)	20.8 (15.2-23.4)	**0.001***	0.814	**<0.001***	**0.001***
MN-AL2 MO (au)	133 (127-149)	133 (122-143)	121 (112-128)	**0.002***	0.374	**0.005***	**<0.001***
SD-LMALS EGC (au)	8.91 (7.61-10.8)	8.42 (7.29-9.74)	10.6 (8.64-12.1)	**0.027***	0.166	**0.008***	0.205
MN-AL2 EGC (au)	153 (145-169)	154 (145-171)	144 (137-152)	**0.045***	0.880	**0.016***	**0.039***

Not: Veriler ortanca (25-75. yüzdelikler) olarak verilmiştir. ARDS, Acute Respiratory Distress Syndrome; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment; APACHE, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; CRP, C-reaktif protein; BUN, Blood Urea Nitrogen; HİS, hacim, iletkenlik ve saçılım; au, arbitrary units. Hemogram ve HİS parametreleri kısaltmaları için metne bakınız. P, üç grup arasında; P1, hafif-orta ARDS; P2, orta-ağır ARDS; P3, hafif-ağır ARDS grupları arasındaki karşılaştırmaya ait istatistiksel anlamlılığı ifade etmektedir. NS, anlamlı değil. *P <0.05.

ARDS olup 28 gün sonunda ölen ve sağ kalan hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 16'da verilmiştir. Sonradan ARDS gelişen 7 hasta daha kohorta eklenerek toplamda 71 hasta üzerinden değerlendirme yapılmıştır. Eksitus olan ve yaşayan hasta grupları arasında demografik veriler

benzerken, yoğun bakım yatışı sonrası ARDS gelişme süresi, mekanik ventilasyon süresi, yoğun bakımda kalma süresi ve hastanede kalma süresi eksitus olan hastalarda anlamlı bir şekilde daha azdı (hepsi için P <0.001). Hemogram parametrelerinden WBC, NEU, NEU%, EO% ve PDW değerleri eksitus olan hasta grubunda anlamlı bir şekilde daha yüksekti (P değerleri tabloda). Hemogram HİS parametrelerinden WDOP, SD-LMALS EGC, MN-AL2 LY, MN-V LY, SD-C LY, SD-MALS LY, SD-UMALS LY, SD-LMALS LY, SD-V NE, SD-UMALS MO değerleri iki grup arasında anlamlı bir şekilde farklıydı. Bunlardan MN-AL2 LY ile MN-V LY eksitus olan grupta anlamlı şekilde düşük iken, diğerleri anlamlı şekilde daha yüksekti (P değerleri tabloda). Yalnızca iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı HİS parametreleri sunulmuştur.

Tablo 16. Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerine göre 28 günlük mortalite durumlarının tek değişkenli analizi.

Değişkenler	**28 günlük mortalite**		**P**
	Eksitus (n=22)	**Sağ (n=49)**	
Yaş (yıl)	66 (52.7-78.2)	69 (59.0-76.0)	0.370
Cinsiyet			
Kadın (n,%)	7 (31.8)	16 (32.7)	0.945[K]
Erkek (n,%)	15 (68.2)	33 (67.3)	
Etiyoloji			
Primer (n,%)	19 (86.4)	41 (83.7)	>0.950[F]
Sekonder (n,%)	3 (13.6)	8 (16.3)	
Mekanik ventilatör süresi (gün)	8.0 (4.0-12.0)	27 (10.0-42.5)	**<0.001***
Yoğun bakımda kalma süresi (gün)	12.0 (9.0-18.0)	29.0 (15.0-42.5)	**<0.001***
Toplam hastanede kalma süresi (gün)	16.0 (12.0-22.3)	40.0 (28.0-57.5)	**<0.001***
YB yatış sonrası ARDS gelişme süresi (gün)	6.0 (2.25-9.75)	8.0 (3.0-20.0)	0.063
SOFA skoru	7.0 (5.0-9.5)	6.0 (5.0-8.0)	0.211
APACHE II skoru	20.0 (18.0-25.0)	20.0 (18.0-25.2)	0.955
Prokalsitonin (ng/mL)	2.69 (1.13-11.9)	1.06 (0.38-3.86)	0.055
CRP (mg/L)	133 (101-194)	137 (73-188)	0.641
BUN (mg/dL)	33.5 (26.3-50.5)	29 (15.5-45)	0.232
Kreatinin (mg/dL)	1.41 (0.87-1.72)	1.06 (0.64-1.65)	0.263

Hemogram parametreleri			
WBC (10^3/μL)	15.9 (11.4-21.8)	9.8 (6.5-15.1)	**0.005***
NEU (10^3/μL)	14.5 (9.92-19.4)	7.0 (4.7-12.5)	**0.001***
LY (10^3/μL)	0.9 (0.55-1.32)	0.8 (0.45-1.35)	0.676
MON (10^3/μL)	0.55 (0.3-0.92)	0.5 (0.2-0.75)	0.382
BAS (10^3/μL)	0.0 (0.0-0.1)	0.1 (0.0-0.1)	0.836
NEU (%)	88.0 (82.0-94.0)	82.9 (74.8-89.6)	**0.040***
LY (%)	6.45 (2.7-12.65)	8 (4.85-12.4)	0.293
MON (%)	4.3 (1.7-7.1)	5.1 (2.8-7.8)	0.546
EO (%)	0.15 (0.0-0.32)	0.9 (0.1-1:9)	**0.004***
BAS (%)	0.2 (0.1-0.6)	0.3 (0.1-0.55)	0.589
RBC (10^6/μL)	3.14 (2.89-3.53)	3.2 (2.9-3.49)	0.931
HGB (g/dL)	8.8 (8.25-9.9)	9.2 (8.4-9.9)	0.467
HCT (%)	26.9 (24.8-29.7)	27.3 (25.1-29.6)	0.780
PLT (10^3/μL)	124 (62.2-177)	144 (77.5-205)	0.494
PDW (%)	17.9 (17.6-18.7)	17.3 (16.8-18.2)	**0.016***
Hemogram HİS parametreleri			
WDOP (au)	14.7 (10.8-17.6)	8.09 (5.31-12.6)	**0.001***
SD-LMALS EGC (au)	10.2 (8.39-11.5)	8.52 (7.49-10.0)	**0.032***
MN-AL2 LY (au)	67.5 (63.5-72.0)	73.0 (64.5-80)	**0.031***
MN-V LY (au)	85.6±9.46	91.0±7.03	**0.009*^{t}**
SD-C LY (au)	11.3 (8.96-14.9)	9.0 (7.04-10.66)	**0.011***
SD-MALS LY (au)	19.9 (18.1-22.7)	17.9 (16.7-19.6)	**0.017***
SD-UMALS LY (au)	23.9 (21.4-29.1)	21.7 (20.1-23.3)	**0.017***
SD-LMALS LY (au)	21.3 (19.36-23.9)	20.0 (18.4-21.5)	**0.021***
SD-V NE (au)	23.4 (21.7-27.8)	20.6 (18.9-23.0)	**0.012***
SD-UMALS MO (au)	16.9 (13.6-18.9)	13.9 (12.1-16.9)	**0.025***

Not: Bu tabloda hastaların ARDS tanısı aldığı gündeki dataları kullanılmıştır. Sürekli veriler ortanca (25-75. yüzdelikler) ve normal dağılanlar için ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. Kategorik veriler sayı (%) olarak verilmiştir. ARDS, Acute Respiratory Distress Syndrome; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment; APACHE, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; CRP, C-reaktif protein; BUN, Blood Urea Nitrogen; HİS, hacim, iletkenlik ve saçılım; au, arbitrary units. Hemogram ve HİS parametreleri kısaltmaları için metne bakınız. ^{K}Ki-kare testi, ^{F}Fisher exact testi, ^{t}Student t testi. MN-V LY hariç, diğer tüm sürekli veriler için Mann Whitney U testi kullanıldı. *P <0.05.

Hastalarda 28 günlük mortaliteyi öngörme açısından belli hemogram ve HİS parametrelerinin tanısal değeri olup olmadığını görmek için ROC analizi yapıldı (Tablo 17). Bu parametrelerin orta derecede tanısal değerleri olduğu görüldü.

Tablo 17. Laboratuvar parametrelerinin ARDS'ye bağlı 28 günlük mortaliteyi tahmin etmede prognostik değerleri.

Parametre	**Eşik değer**	**Duyarlılık** (%)	**Özgüllük** (%)	**Pozitif prediktif değer** (%)	**Negatif prediktif değer** (%)	**EAA**	**EAA %95 GA**
Hemogram parametreleri							
WBC ($10^3/\mu L$)	>14	72.73	73.5	55.2	85.7	0.707	0.587-0.809
NEU ($10^3/\mu L$)	>13.3	68.18	81.63	62.5	85.1	0.744	0.657-0.840
NEU (%)	>80.5	86.4	40.8	39.6	87.0	0.653	0.531-0.762
PDW (%)	>17.6	86.4	59.2	48.7	90.6	0.680	0.559-0.786
Hemogram HİS parametreleri							
WDOP (au)	>13.29	72.7	81.6	64.0	87.0	0.746	0.629-0.842
SD-LMALS EGC (au)	>9.93	57.1	76.1	52.2	79.5	0.664	0.538-0.775
MN-AL2 LY (au)	≤72	81.8	55.1	45.0	87.0	0.661	0.539-0.769
MN-V LY (au)	≤87	59.1	71.4	48.1	79.5	0.682	0.561-0.787
SD-C LY (au)	>10.67	59.1	77.6	54.2	80.9	0.689	0.568-0.793
SD-MALS LY(au)	>19.7	54.5	81.6	57.1	80.0	0.678	0.557-0.784
SD-UMALS LY(au)	>23.25	63.6	73.5	51.9	81.8	0.679	0.557-0.785

SD-LMALSLY (au)	>19.7	54.5	83.6	57.1	80.0	0.673	0.557-0.784
SD-V NE (au)	>21.63	77.3	63.3	48.6	86.1	0.687	0.566-0.792
SD-UMALSMO (au)	>14.74	68.2	62.5	45.5	81.1	0.668	0.545-0.776

Not: Bu tabloda hastaların ARDS tanısı aldığı gündeki dataları kullanılmıştır. ARDS, Acute Respiratory Distress Syndrome; HİS, hacim, iletkenlik ve saçılım. EAA, eğri altındaki alan. GA, güven aralığı. Hemogram ve HİS parametreleri kısaltmaları için metne bakınız.

5. TARTIŞMA

ARDS hastalarında HİS parametrelerindeki değişimleri incelediğimiz bu çalışmayı 71'i ARDS olan toplamda 141 hasta ile tamamladık. Çalışmamızın esas sonucu ARDS hastalarında HİS parametrelerinde önemli değişiklikler olduğuydu. Nötrofillerin hacimlerinin ortalama ve standart sapması ile iletkenliklerinin standart sapması ARDS grubunda daha yüksek, saçılım parametrelerinden açıya bağlı olmakla birlikte ARDS grubunda hem düşük hem de yüksek değerler gözlemlendi. Örmen ve ark.(45) COVID-19 hastalarında lökosit HİS parametrelerini inceledikleri çalışmalarında, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, MN-V NE ve SD-V NE parametrelerinde artış olduğunu göstermişler. Bu çalışmalarında nötrofil iletkenliği iki grup arasında benzerken, saçılım parametreleri farklıydı. Hangi açıda saçılıma bakıldığı anlaşılmamış olmakla birlikte nötrofil saçılım ortalaması COVID-19 hastalarında daha yüksek, standart sapması daha düşüktü. Lökositlerin hacimlerinin artışı enfeksiyona karşı immün yanıtın bir göstergesidir. Nötrofillerin erken salınımının nükleer bölünme olmasına müsaade etmediği ve dolayısıyla bunun, nötrofillerin hacimlerinin artışı ile sonuçlandığı düşünülmektedir (46,47). Çalışmamızda elde ettiğimiz MN-V NE, SD-V NE, MN-C NE ile ilgili sonuçlar Örmen ve ark.'nın bulguları ile uyumlu, SD-C NE ile ilgili sonuçlar ise tam tersiydi. Çalışmamızda nötrofil saçılımı ile ilgili parametrelerden MN-MALS NE, MN-UMALS NE, MN-LMALS NE, ARDS hastalarında daha düşüktü. Bu bağlamda ARDS hastalarında yüksek olan parametreler SD-MALS NE ve SD-AL2 NE idi. Saçılımla ilgili bu parametreleri Örmen ve ark.'nın çalışması ile bire bir kıyaslamak mümkün olmamakla birlikte, nötrofil saçılımı ile ilgili elde ettiğimiz bulgular bu çalışmanın sonuçları ile zıttır. İnflamatuar süreç immatür ve bant nötrofillerin ortaya çıkmasına yol açar ve bunların ışık saçılımı daha düşüktür (48). Çalışmamızda da anlamlı olan nötrofil saçılım parametrelerinin çoğu ARDS hastalarında daha düşüktü.

Lenfosit HİS parametreleri ile ilgili elde ettiğimiz sonuçlarda hacim, iletkenlik ve tüm açılarda ışık saçılımı değerlerinin standart sapmaları ARDS hastalarında anlamlı şekilde daha yüksekti. İlginç bir şekilde bahsi geçen bu parametrelerin hepsinin ortalaması iki grup arasında benzerdi. SD-V LY ve MN-C LY Örmen ve ark.(45)'nın çalışması ile uyumluydu. Lenfosit iletkenliği ile ilgili literatürde hem arttığını hem de

azaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur (49,50). Yine saçılım açılarına göre bire bir karşılaştırma yapamıyor olmakla birlikte lenfosit saçılımı ortalaması ile ilgili sonucumuz bu çalışmadaki ile zıt, standart sapması ile ilgili sonucumuz ise uyumluydu. Monosit HİS parametrelerine baktığımızda ise MN-V MO ve SD-V MO Örmen ve ark.(45)'nın bulgularıyla uyumluydu. Farklı olarak, bu çalışmada monosit iletkenliğinin ortalaması ARDS hastalarında yüksekken, bizim çalışmamızda standart sapması yüksekti. Yine çalışmalarında monosit saçılımı ARDS hastalarında daha yüksekti ve bizim bulgularımızdan SD-MALS MO, SD-UMALS MO ve SD-AL2 MO bununla uyumluydu. Bazı çalışmalarda viral kökenli bir etiyoloji ile birlikte lenfopeni ve lenfosit HİS parametrelerinde değişiklikler gözlemlenmiş (51,52). Lenfositlerin iletkenlik ve saçılım parametrelerinde artış, NK ve CD8 hücrelerinde artışı yansıtabilir. Farklı hücre türlerindeki bu parametrelerin farklı olmasının nedeni etiyolojik faktöre bağlı olabilir. Örmen ve ark.(45)'nın çalışmalarındaki etiyolojik faktör virüsken, bizim çalışmamızda viral, bakteriyel veya başka kökenli de olabilir. Chen ve ark.(52) bakteriyel ve viral enfeksiyonları ayırt etmede MN-V LY, MALS LY ve UMALS LY parametrelerinin anlamlı olduğunu gözlemlemişler. HİS parametrelerindeki değişiklikler viral veya bakteriyel etiyoloji konusunda yol gösterebilir ancak bu konuda daha çok veriye ihtiyaç vardır.

Kala ve ark. COVID-19 enfeksiyonu ile sağlıklı kontrolleri HİS parametreleri açısından karşılaştırdıkları çalışmalarında, MN-V NE, MN-C NE, MN-AL2 NE, MN-C LY, MN-MALS LY, MN-UMALS LY, MN-LMALS LY, MN-V MO, MN-MALS MO, MN-UMALS MO, MN-LALS MO değerlerinin anlamlı şekilde farklı olduğunu gözlemlemişlerdir (53). Bizim çalışmamızdaki MN-V NE ve MN-V MO değerleri bu çalışmanın bulguları ile uyumlu, MN-UMALS MO değerleri ise tam tersi şeklindeydi. Bu çalışmada ayrıca COVID-19 enfeksiyonu ile influenza benzeri hastalık da HİS parametreleri açısından karşılaştırılmış ve birçok parametrede anlamlı değişiklikler saptanmıştır.

ARDS'nin tanısı günümüzde klinik ve radyografik görüntülere ek olarak oksijenasyon parametrelerinin ölçülmesi ile konulmaktadır. Tanısal, prognostik ve mortaliteyi öngören biyobelirteçlerin arayışı devam etmektedir. Yatak başı uygulanan testlerin geliştirilmesi için de çalışmalar devam etmektedir. Epitelyal ve endotelyal

hasar, koagülasyon ve inflamasyon ile ilgili belirteçler üzerinde çalışmalar yapılmıştır (54). Bunlar içerisinde sistemik ve lokal biyobelirteçler, ekshale edilen soluk belirteçleri, mikroRNA ve ekstrasellüler veziküller vardır. Yine de hastalığın heterojenitesi, etiyolojik faktörleri, farklı fazları ve fenotipleri bu belirteçlerin kullanışlı olmasının önüne geçmektedir. Tek başına bir biyobelirtecin diagnostik, prognostik ve mortaliteyi tahmin etmede mükemmel bir değeri olmadığı için daha çok birkaç belirtecin kombinasyonu veya biyobelirteçlerle klinik parametrelerin kombinasyonu ile oluşturulan kompozit skorların kullanılması önerilmiştir. Biyobelirteçlerle ilgili bu konunun daha fazla ayrıntısı Ceccato ve ark.'nın çalışmasında mevcuttur (54). Bizim çalışmamızda klinik parametrelerden SOFA ve APACHE II skorlarının, laboratuvar değerlerinden prokalsitonin ve CRP'nin ARDS'yi tahmin etmede tanısal değerleri iyiydi. Bu bağlamda HİS parametrelerinden sadece üçünün tanısal değeri iyiydi: (1) SD-V NE (duyarlılık %64, özgüllük %90, EAA: 0.811, %95 GA: 0.734-0.888); (2) SD-AL2 NE (duyarlılık %59, özgüllük %90, EAA: 0.801, %95 GA: 0.724-0.877); (3) SD-V MO (duyarlılık %72, özgüllük %86, EAA: 0.851, %95 GA: 0.788-0.915). Örmen ve ark.(45) lökosit HİS parametrelerini inceledikleri ARDS hastalarında SD-V MO parametresinin COVID-19 olan hastaları olmayanlardan %91.6 duyarlılık ve %63 özgüllükle ayırt edebildiğini göstermişler. Kala ve ark.(53) COVID-19 hastaları ile ilgili yaptıkları çalışmalarında, COVID-19 ile sağlıklı kontrolleri ayırdetmede nötrofil sayısı (%76 duyarlılık, %70 özgüllük, EAA: 0.816, %95 GA: 0.796-0.863) ve MN-V MO (%75 duyarlılık, %74 özgüllük, EAA: 0.798, %95 GA: 0.749-0.846) parametrelerinin iyi tanısal değerşeri olduğunu gözlemlemişler. Bizim SD-V MO ile ilgili elde ettiğimiz sonuç, her ne kadar farklı duyarlılık ve özgüllüğe sahipse de, bu çalışmalarla uyumludur. ARDS hastalarında HİS parametrelerinin ölçümü ve bunların tanısal değerleri ile ilgili çalışmalar COVID-19 hastaları ile sınırlıdır. Literatürde HİS parametrelerinin tanısal değerleri birçok alanda incelenmiştir. Zhu ve ark. lökosit, eritrosit ve trombositlere ait HİS parametrelerinin miyelodisplastik sendrom tanısı için değerli oldukları sonucuna varmışlardır(55). Kalra ve ark. tropikal enfeksiyonlarda lökosit HİS parametrelerinde önemli değişiklikler olduğunu ve bu değişikliklerin bu enfeksiyonların alt tipleri konusunda yönlendirici olabileceğini göstermişlerdir (56). Bu çalışmanın devamı niteliğinde yapılan bir diğer çalışmada Shrivastava ve ark. bu

değişiklikleri desteklemiş ve HİS teknolojisinden tam olarak faydalanmak için formül ve algoritmaların oluşturulabileceğini belirtmişlerdir (57). Muthunatarajan ve ark. tarafından 2021 yılında yapılmış olan çalışma tropikal hastalıklar ile ilgili benzer bulguları göstermiştir (58).

Yine de HİS parametrelerinin tanısal değerleri en fazla sepsis hastalarında çalışılmıştır. Mammen ve ark. MN-V NE, MN-V MO, MN-AL2 NE ve MN-AL2 MO parametrelerinin sepsis hastalarında kontrole göre daha yüksek olduğunu gözlemlemişlerdir (59). Bunların arasından en iyi tanısal değere sahip parametre MN-V MO olup tanısal değeri orta düzeydeydi (duyarlılık %66, özgüllük %80, EAA: 0.740). HİS parametreleri ve diğer akut faz reaktanlarının kombine değerleri daha yüksek tanısal değere sahipti. Bu çalışmada, ilginç bir şekilde, başlangıçta septik olmayan, fakat daha sonra 72 saat içinde sepsis gelişen hasta grubunda HİS değerleri septik hastalarınkine benzerdi. Bu durumu yazarlar, sepsisin subklinik döneminde hücrelerdeki morfolojik değişikliklerin biyokimyasal değişikliklerden önce ortaya çıkabileceği şeklinde yorumlamışlardır. Bir başka çalışmada Çevlik ve ark.(4) lokalize enfeksiyon, kronik inflamasyon ve enfeksiyöz olmayan inflamasyon durumlarına göre sepsis hastalarında MN-V NE ve SD-V NE parametrelerinin daha yüksek olduğunu gözlemlemişlerdir. Yine HİS parametrelerinden oluşan kombinasyonun sepsiste tanısal değerinin konvansiyonel yaklaşıma göre daha yüksek olduğunu vurgulamışlardır. Literatürde MN-V NE parametresinin sepsis tanısında değeri ile ilgili benzer çalışmalar da vardır (60,61). Abiramalatha ve ark. neonatal sepsis tanısında HİS parametrelerinin değişimini ve tanısal değerini ölçmüşlerdir (62). HİS parametrelerinin tek başına neonatal sepsis tanısını koymak veya dışlamak için yeterli olmadığı, bunların diğer testlerle desteklenmesi gerektiğini önermişlerdir. Diğer testlere eklendiği zaman, özellikle MN-V NE ve MN-LMALS NE parametrelerinin tanısal değerlerinin yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Bizim çalışmamızda yapmış olduğumuz lojistik regresyon analizi sonucunda kreatinin, CRP ve SD-V MO değerlerinin hastaların ARDS geliştirme açısından bağımsız prediktörler olduklarını saptadık (Tablo 14, Şekil 11).

Çalışmamızda ARDS grupları arasında klinik ölçeklerden sadece SOFA skoru farklıyken, hemogram parametreleri benzerdi. Bununla birlikte nötrofil, lenfosit, monosit ve EGC hücrelerine ait toplamda sekiz HİS parametresi ARDS grupları

arasında farklıydı (Tablo 15). Örmen ve ark. çalışmalarında SD-V NE, SD-C NE, MN-V LY, SD-V LY, MN-C LY, SD-C LY, MN-V MO, SD-V MO ve SD-C MO parametrelerinin ARDS'nin şiddetiyle birlikte arttığını gözlemlemişlerdir (45). Bu çalışmalarında nötrofil saçılımı gruplar arasında benzer bulunmuş. Bizim çalışmamızda, farklı olarak, nötrofillere ait hacim ve iletkenlik parametreleri gruplar arasında benzerken, saçılım parametrelerinden SD-UMALS NE ve SD-LALS NE parametreleri orta ile ağır ARDS ve hafif ile ağır ARDS grupları arasında farklıydı. Yine, Örmen ve ark.(45) çalışmalarında lenfosit hacim ve iletkenliklerinin ortalama ve standart sapmasının hastalığın şiddeti ile paralel bir şekilde arttığını gözlemlemiş. Bizim çalışmamızda lenfositlere ait hacim ve iletkenlik parametreleri gruplar arasında benzerken, saçılım parametrelerinden MN-AL2 LY değerleri ağır ARDS grubunda daha düşüktü. Bu sonuçlarımız Örmen ve ark.'nın bulgularından farklydı. Monositler ile ilgili ise Örmen ve ark.'nın çalışmalarında monosit hacminin ortalama ve standart sapmasında artış ARDS şiddeti ile paraleldi. Bizim çalışmamızda MN-V MO sadece orta (en düşük değer) ile ağır ARDS arasında farklıyken; saçılım parametrelerinden SD-UMALS MO ağır ARDS'de daha yüksek, MN-AL2 MO ise ağır ARDS'de daha düşüktü. MN-V MO ile ilgili sonuçlarımız Örmen ve ark.'nın bulgularından farklıydı.

Son olarak, ARDS hastalarından sağ kalanlarla ölenleri karşılaştırdığımızda, çoğu lenfositlere ait olmakla birlikte, on tane HİS parametresinin gruplar arasında farklı olduğunu gözlemledik. Bu parametrelerin prognostik değerini incelemek için ROC analizi yapıldı ve bu parametrelerin orta derecede tanısal değerleri olduğu görüldü (Tablo 16 ve 17). Birçok faktöre bağlı olabilecek olan mortalitenin tek başına HİS parametreleri ile tahmin edilmesi oldukça zordur. Homojen gruplar arasında yapılabilecek deneysel çalışmalar belli HİS parametrelerini prognostik değerleri açısından daha anlamlı kılabilir.

Çalışmanın majör limitasyonu, HİS parametrelerinin ARDS hastalarında tanısal değerini karşılaştıracak günümüzde kullanılan altın standart bir biyobelirtecin olmayışıdır. Çalışılan biyobelirteçlerin tanısal değeri sınırlı olup, çalışmamızda öne çıkan HİS parametrelerinin ARDS tanısı, şiddeti ve prognozu belirlemede etkinliği ilerleyen zaman diliminde prospektif olarak çalışılabilir. İkincisi, hasta kohortumuzda enfeksiyöz patojenlerin kökeni ile ilgili bilgi elde edememiş olmamızdı. Viral,

bakteriyel veya diğer patojenlere bağlı ARDS'lerin hücre popülasyonlarında farklı değişikliklere yol açabileceği muhtemeldir. Son olarak, çalışmamızda kullanmış olduğumuz DxH 800 hemogram cihazının monosit ölçümlerinde sınırlı bilgi vermesi olup, DxH 900 cihazı ile bu eksiklik günümüzde giderilmiş gibi görünmektedir.

6. SONUÇ

ARDS'nin tiplendirilmesinde son yıllarda biyobelirteçler ile ilgili çalışmalar hız kazansa da ideal biyobelirteç arayışı sürmektedir. ARDS fenotiplendirilmesinde hipo ve hiperinflamatuar fenotiplendirme yoluna gidilse de son tanımda buna yer verilmemiştir. Çalışılan biyobelirteçler için yeterli randomize kontrollü çalışmanın olmayışı tanımda biyobelirteçlerin oluşunu engellemiştir.

Otomatik hücre analizörlerinden elde edilen hücre popülasyon verileri çok hızlı, ucuz ve kolay sonuç vermektedir. Çalışmamızın sonuçları, nötrofil, lenfosit, monosit HİS parametrelerinin yoğun bakımda ARDS gelişen hastaları predikte edebildiği, ARDS şiddetini saptayabildiği ve mortaliteyi öngörebildiği yönündedir. Bulgularımız hücre popülasyon verilerinin ARDS'de biyobelirteç olarak kullanılabileceği yönündedir. Verilerimiz ARDS patofizyoloji/felsefesine uygun çok hassas davranılarak maliyeti çok az parametrelerden yararlanılarak biyobelirteçlerin ARDS tanısında kullanımının önemli olduğunu göstermektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Angus DC. The Acute Respiratory Distress Syndrome: What's in a Name? JAMA [Internet]. 20 Haziran 2012 [a.yer 30 Eylül 2024];307(23). Erişim adresi: http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2012.6761

2. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, vd. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. JAMA. 23 Şubat 2016;315(8):788.

3. Grasselli G, Calfee CS, Camporota L, Poole D, Amato MBP, Antonelli M, vd. ESICM guidelines on acute respiratory distress syndrome: definition, phenotyping and respiratory support strategies. Intensive Care Med. Temmuz 2023;49(7):727-59.

4. Çevlik T, Kaya Ö, Gül F, Turkal R, İnanç N, Direskeneli H, vd. Evaluation of the Diagnostic Value of Cell Population Data in Sepsis in Comparison to Localized Infection, Chronic Inflammation, and Noninfectious Inflammation Cases. J Intensive Care Med. Nisan 2023;38(4):382-90.

5. Meyer NJ, Gattinoni L, Calfee CS. Acute respiratory distress syndrome. The Lancet. Ağustos 2021;398(10300):622-37.

6. Matthay MA, Arabi Y, Arroliga AC, Bernard G, Bersten AD, Brochard LJ, vd. A New Global Definition of Acute Respiratory Distress Syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 01 Ocak 2024;209(1):37-47.

7. Phua J, Badia JR, Adhikari NKJ, Friedrich JO, Fowler RA, Singh JM, vd. Has Mortality from Acute Respiratory Distress Syndrome Decreased over Time?: A Systematic Review. Am J Respir Crit Care Med. 01 Şubat 2009;179(3):220-7.

8. Khemani RG, Smith LS, Zimmerman JJ, Erickson S. Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: Definition, Incidence, and Epidemiology. Pediatric Critical Care Medicine. Haziran 2015;16:S23-40.

9. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, vd. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. JAMA. 20 Haziran 2012;307(23):2526-33.

10. Ferguson ND, Fan E, Camporota L, Antonelli M, Anzueto A, Beale R, vd. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. Intensive Care Med. Ekim 2012;38(10):1573-82.

11. Matthay MA, Thompson BT, Ware LB. The Berlin definition of acute respiratory distress syndrome: should patients receiving high-flow nasal oxygen be included? The Lancet Respiratory Medicine. Ağustos 2021;9(8):933-6.

12. Cheifetz IM. Pediatric ARDS. Respir Care. Haziran 2017;62(6):718-31.

13. Wong JJM, Jit M, Sultana R, Mok YH, Yeo JG, Koh JWJC, vd. Mortality in Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Intensive Care Med. Temmuz 2019;34(7):563-71.

14. Kaku S, Nguyen CD, Htet NN, Tutera D, Barr J, Paintal HS, vd. Acute Respiratory Distress Syndrome: Etiology, Pathogenesis, and Summary on Management. J Intensive Care Med. Ağustos 2020;35(8):723-37.

15. Ware L. Pathophysiology of Acute Lung Injury and the Acute Respiratory Distress Syndrome. Semin Respir Crit Care Med. Ağustos 2006;27(4):337-49.

16. Angeles Montero-Fernandez M, Pardo-Garcia R. Histopathology features of the lung in COVID-19 patients. Diagnostic Histopathology. Mart 2021;27(3):123-7.

17. Chang JC. Acute Respiratory Distress Syndrome as an Organ Phenotype of Vascular Microthrombotic Disease: Based on Hemostatic Theory and Endothelial Molecular Pathogenesis. Clin Appl Thromb Hemost. 01 Ocak 2019;25:107602961988743.

18. Meduri GU, Eltorky MA. Understanding ARDS-associated fibroproliferation. Intensive Care Med. Mart 2015;41(3):517-20.

19. Rodriguez RJ. Management of respiratory distress syndrome: an update. Respir Care. Mart 2003;48(3):279-86; discussion 286-287.

20. Solomon R. Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome in India: Time for Collaborative Study? Indian J Crit Care Med. Ağustos 2022;26(8):896-7.

21. Pujari CG, Lalitha AV, Raj JM, Kavilapurapu A. Epidemiology of Acute Respiratory Distress Syndrome in Pediatric Intensive Care Unit: Single-center Experience. Indian J Crit Care Med. Ağustos 2022;26(8):949-55.

22. Serpa Neto A. Lung-protective ventilation in intensive care unit and operation room: Tidal volume size, level of positive end-expiratory pressure and driving pressure [Internet]. 2017 [a.yer 30 Eylül 2024]. Erişim adresi: https://dare.uva.nl/search?identifier=35660734-9d32-4127-8608-68207d9d5d28

23. Gragossian A, Siuba MT. Acute Respiratory Distress Syndrome. Emergency Medicine Clinics of North America. Ağustos 2022;40(3):459-72.

24. Ware LB, Zhao Z, Koyama T, May AK, Matthay MA, Lurmann FW, vd. Long-Term Ozone Exposure Increases the Risk of Developing the Acute Respiratory Distress Syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 15 Mayıs 2016;193(10):1143-50.

25. Bos LDJ, Ware LB. Acute respiratory distress syndrome: causes, pathophysiology, and phenotypes. The Lancet. Ekim 2022;400(10358):1145-56.

26. Kubat Ö. Yoğun Bakım Ünitesinde akut solunum sıkıntısı sendromu tanısıyla takip edilen hastaların retrospektif analizi [İnternet]. 2013 [a.yer 30 Eylül 2024]. Erişim adresi: https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/tezDetay.jsp?id=QNWnZ6Pal86TWFf0Ze0VUA&no=_FrbG2Yqvhd3drZAFWO0hw

27. Niesler U, Palmer A, Radermacher P, Huber-Lang MS. Role of Alveolar Macrophages in the Inflammatory Response After Trauma. Shock. Temmuz 2014;42(1):3-10.

28. Kerchberger VE, Bastarache JA, Shaver CM, Nagata H, McNeil JB, Landstreet SR, vd. Haptoglobin-2 variant increases susceptibility to acute respiratory distress syndrome during sepsis. JCI Insight. 01 Kasım 2019;4(21):e131206.

29. De Luca D, Piastra M, Chidini G, Tissieres P, Calderini E, Essouri S, vd. The use of the Berlin definition for acute respiratory distress syndrome during infancy and early childhood: multicenter evaluation and expert consensus. Intensive Care Med. Aralık 2013;39(12):2083-91.

30. Soumagne T, Winiszewski H, Besch G, Mahr N, Senot T, Costa P, vd. Pulmonary embolism among critically ill patients with ARDS due to COVID-19. Respiratory Medicine and Research. Kasım 2020;78:100789.

31. Chiumello D, Umbrello M, Sferrazza Papa GF, Angileri A, Gurgitano M, Formenti P, vd. Global and Regional Diagnostic Accuracy of Lung Ultrasound Compared to CT in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome*. Critical Care Medicine. Kasım 2019;47(11):1599-606.

32. Mekontso Dessap A, Boissier F, Charron C, Bégot E, Repessé X, Legras A, vd. Acute cor pulmonale during protective ventilation for acute respiratory distress syndrome: prevalence, predictors, and clinical impact. Intensive Care Med. Mayıs 2016;42(5):862-70.

33. Pelosi P, Ball L, Barbas CSV, Bellomo R, Burns KEA, Einav S, vd. Personalized mechanical ventilation in acute respiratory distress syndrome. Crit Care. Aralık 2021;25(1):250.

34. Fuller BM, Ferguson IT, Mohr NM, Drewry AM, Palmer C, Wessman BT, vd. Lung-Protective Ventilation Initiated in the Emergency Department (LOV-ED): A Quasi-Experimental, Before-After Trial. Annals of Emergency Medicine. Eylül 2017;70(3):406-418.e4.

35. Rotta AT, Piva JP. Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: Much More Than Little Acute Respiratory Distress Syndrome*. Pediatric Critical Care Medicine. Haziran 2015;16(5):483-4.

36. Eisner MD, Thompson T, Hudson LD, Luce JM, Hayden D, Schoenfeld D, vd. Efficacy of Low Tidal Volume Ventilation in Patients with Different Clinical Risk Factors for Acute Lung Injury and the Acute Respiratory Distress Syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 15 Temmuz 2001;164(2):231-6.

37. Brun-Buisson C, Minelli C, Bertolini G, Brazzi L, Pimentel J, Lewandowski K, vd. Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units: Results from the ALIVE study. Intensive Care Med. Ocak 2004;30(1):51-61.

38. Rubenfeld GD, Herridge MS. Epidemiology and Outcomes of Acute Lung Injury. Chest. Şubat 2007;131(2):554-62.

39. Villar J, Blanco J, Añón JM, Santos-Bouza A, Blanch L, Ambrós A, vd. The ALIEN

study: incidence and outcome of acute respiratory distress syndrome in the era of lung protective ventilation. Intensive Care Med. Aralık 2011;37(12):1932-41.

40. Don M. The Coulter Principle: Foundation of an Industry. JALA: Journal of the Association for Laboratory Automation. 01 Aralık 2003;8(6):72-81.

41. Coulter WH. High Speed Automatic Blood Cell Counter and Cell Size Analyzer. 1956;(12):1034-42.

42. Beckman Coulter [İnternet]. Erişim adresi: https://www.beckmancoulter.com/en

43. Longanbach S, Miers MK. Automated Blood Cell Analysis. İçinde: Rodak's Hematology: Clinical Principles and Applications. 5. bs 2016. s. 208-34.

44. Jean A, Boutet C, Lenormand B, Callat MP, Buchonnet G, Barbay V, vd. The new haematology analyzer DxH 800: an evaluation of the analytical performances and leucocyte flags, comparison with the LH 755: EVALUATION OF THE DXH 800 HAEMATOLOGY ANALYZER. International Journal of Laboratory Hematology. Nisan 2011;33(2):138-45.

45. Örmen M, Doruk Ö, Gözgöz H, Kutlu A, Nurcan G, Sevinç C, vd. Leucocyte Volume, Conductivity, and Scatter at Presentation in COVID-19 Patients. Nigerian Journal of Clinical Practice. Haziran 2023;26(6):771-8.

46. Arora P, Gupta PK, Lingaiah R, Mukhopadhyay AK. Volume, conductivity, and scatter parameters of leukocytes as early markers of sepsis and treatment response. J Lab Physicians. 2019;11(1):29-33.

47. Manley HR, Keightley MC, Lieschke GJ. The Neutrophil Nucleus: An Important Influence on Neutrophil Migration and Function. Front Immunol. 2018;9:2867.

48. Kwiecień I, Rutkowska E, Kulik K, Kłos K, Plewka K, Raniszewska A, vd. Neutrophil Maturation, Reactivity and Granularity Research Parameters to Characterize and Differentiate Convalescent Patients from Active SARS-CoV-2 Infection. Cells. 06 Eylül 2021;10(9):2332.

49. Naoum FA, Ruiz ALZ, Martin FHDO, Brito THG, Hassem V, Oliveira MGDL. Diagnostic and prognostic utility of WBC counts and cell population data in patients with COVID-19. Int J Lab Hematology. Temmuz 2021;43(S1):124-8.

50. Lapić I, Brenčić T, Rogić D, Lukić M, Lukić I, Kovačić M, vd. Cell population data: Could a routine hematology analyzer aid in the differential diagnosis of COVID-19? Int J Lab Hematology [Internet]. Nisan 2021 [a.yer 13 Ekim 2024];43(2). Erişim adresi: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ijlh.13368

51. Guo Z, Zhang Z, Prajapati M, Li Y. Lymphopenia Caused by Virus Infections and the Mechanisms Beyond. Viruses. 20 Eylül 2021;13(9):1876.

52. Chen L, Liao D, Jiang J, Sun T, Deng S. The VCS Parameters of Lymphocytes may Improve Discrimination between Bacterial Infection and Viral Infection. Clin Lab. 01 Kasım 2021;67(11).

53. Kala M, Ahmad S, Dhebane M, Das K, Raturi M, Tyagi M, vd. A Cross-Sectional Comparative Characterization of Hematological Changes in Patients with COVID-19 Infection, Non-COVID Influenza-like Illnesses and Healthy Controls. Viruses. 31 Aralık 2022;15(1):134.

54. Ceccato AA, Areny-Balagueró A, Camprubí-Rimblas M, Camprubi-Rimblas M, Duel EC, Blanch L, vd. Biomarkers for ARDS What is New? 2023;23(1):5-9.

55. Zhu J, Clauser S, Freynet N, Bardet V. Automated Detection of Dysplasia: Data Mining from Our Hematology Analyzers. Diagnostics (Basel). 26 Haziran 2022;12(7):1556.

56. Kalra V, Ahmad S, Shrivastava V, Mittal G. Quantitative and volume, conductivity and scatter changes in leucocytes of patients with acute undifferentiated febrile illness: a pilot study: Table 1. Trans R Soc Trop Med Hyg. Mayıs 2016;110(5):281-5.

57. Shrivastava V, Ahmad S, Mittal G, Gupta V, Shirazi N, Kalra V. Evaluation of haematological and volume, conductivity and scatter parameters of leucocytes for aetiological diagnosis of undifferentiated fevers. Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. 01 Aralık 2017;111(12):546-54.

58. Muthunatarajan S, Basavaiah SH, Shenoy SM, Natarajan A, Mithra P, Suresh PK, vd. Discriminant value of automated leucocyte VCS parameters in the detection of tropical infections. Clinical Laboratory Analysis. Nisan 2021;35(4):e23723.

59. Mammen J, Choudhuri J, Paul J, Sudarsan TI, Josephine T, Mahasampath G, vd. Cytomorphometric Neutrophil and Monocyte Markers May Strengthen the Diagnosis of Sepsis. J Intensive Care Med. Aralık 2018;33(12):656-62.

60. Purohit AHL, Kumar P, Sharma S, Kapil A, Gupta A, Mukhopadhyay AK. Volume, conductivity, and scatter parameters as diagnostic aid to bacterial sepsis: A tertiary care experience. Indian J Pathol Microbiol. 2015;58(4):459-63.

61. Nesargi P, Niranjan HS, Bandiya P, Benakappa N. Neutrophil Volume, conductivity and scatter (VCS) as a screening tool in neonatal sepsis. Sci Rep. 10 Mart 2020;10(1):4457.

62. Abiramalatha T, Santhanam S, Mammen JJ, Rebekah G, Shabeer MP, Choudhury J, vd. Utility of neutrophil volume conductivity scatter (VCS) parameter changes as sepsis screen in neonates. J Perinatol. Eylül 2016;36(9):733-8.