



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE AKUT SOLUNUM SIKINTISI SENDROMU
TANISIYLA TAKİP EDİLEN HASTALARIN RETROSPEKTİF ANALİZİ

Dr. ÖMER KUBAT

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2013



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE AKUT SOLUNUM SIKINTISI SENDROMU
TANISIYLA TAKİP EDİLEN HASTALARIN RETROSPEKTİF ANALİZİ

Dr. ÖMER KUBAT

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Yrd.Doç.Dr. Orhan TOKGÖZ

TEZ DANIŞMANI

DİYARBAKIR-2013

İÇİNDEKİLER

İçindekiler.....	i
Teşekkür.....	iii
Özet.....	iv
Abstract.....	v
Tablo ve Şekiller Listesi	vi
Kısaltmalar Listesi.....	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. ALI-ARDS Tanımı ve Tarihçesi.....	3
2.2. AECC (Amerika ve Avrupa Konsensus Konferansı).....	3
2.3. Patogenez	7
2.3.1. Eksudatif evre.....	7
2.3.2 Proliferatif evre.....	8
2.3.3. Fibrotik evre.....	9
2.3.4. Pulmoner vasküler yeniden şekillenme.....	9
2.4. Patofizyoloji.....	11
2.5. Etiyoloji	12
2.6. İnsidans ve Prevelans.....	13
2.7. Prognoz	14
2.8. Klinik ve Laboratuar Bulguları	16
2.9. Tedavi.....	17
2.9.1. Altta yatan hastalığın tedavisi.....	17
2.9.2. Uygun sıvı replasmanı, Vazopressör desteği, Kan transfüzyonu.....	18
2.9.3. Mekanik ventilasyon.....	19
2.9.4. HFV (Yüksek frekanslı ventilasyon).....	22
2.9.5. Kortikosteroidler.....	23
2.9.6. Sürfaktan replasman tedavisi.....	23
2.9.7. Prone pozisyonu.....	23
2.9.8. Recruitment (Atelektazileri açma) manevraları.....	24
2.9.9. İn hale Nitrik Oksit.....	24
2.9.10. Ekstrakorporeal yaşam tedavisi (ECLS).....	24
2.9.11. Likit ventilasyon.....	25
2.9.12. Aktive Protein C.....	25

2.9.13. Nöromusküler blokaj.....	25
2.9.14. Diğer farmakolojik tedaviler.....	26
2.10. Yoğun Bakımda Kullanılan Skorlama Sistemleri.....	26
2.10.1. APACHE skorlama sistemleri.....	26
2.10.2. Glasgow koma skalası.....	27
2.10.3. Akciğer hasar skoru (AHS), Lung injury score (LİS).....	28
2.10.4. SOFA (Sequential Organ Failure Assessment Score).....	29
3. YÖNTEM VE GEREÇLER.....	30
3.1. Hastalar.....	30
3.2.Hasta Yönetimi.....	31
3.3. Sonlanım.....	31
3.4. İstatistiksel Analiz.....	31
4. BULGULAR.....	33
4.1. Hastaların Demografik Verileri ve Tedavi Öncesi Parametreler.....	33
5. TARTIŞMA.....	38
6. SONUÇ.....	42
7. KAYNAKLAR.....	44

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın hazırlanmasında katkıları olan tez hocam Yrd. Doç. Dr. Orhan TOKGÖZ, her zaman hoşgörü ile sorunlarımızı çözümleyen Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD. Başkanı Prof. Dr. Gönül ÖLMEZ KAVAK'a ve asistanlık eğitimim boyunca her türlü katkıyı yapan ablamız Doç. Dr. Zeynep BAYSAL YILDIRIM'a, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım hocalarım; Doç. Dr. Haktan KARAMAN, Yrd. Doç. Dr. Mustafa Uğur YÜKSEL, Yrd. Doç. Dr. Adnan TÜFEK, Yrd. Doç. Dr. Erdal DOĞAN, Yrd. Doç. Dr. Feyzi ÇELİK, Yrd. Doç. Dr. Taner ÇİFTÇİ, Yrd. Doç. Dr. Abdülmenap GÜZEL ve Yrd. Doç. Dr. İlker Öngüç AYCAN'a,

Asistanlığım süresince birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma ve özellikle bana desteklerinden dolayı değerli meslektaşım Uzm. Dr. Mehmet Beşir YILDIRIM'a, çokça katkılarını gördüğüm anestezi teknikerleri arkadaşlarıma, yoğun bakım hemşireleri ve personeline,

Eğitim ve öğrenim hayatım boyunca hiçbir fedakârlıktan kaçınmayarak bugünlere gelmemde en büyük katkıları olan canım anneme, bana her zaman destek olan kardeşlerime, ablalarıma, abilerime ve özellikle Sinan abime,

Asistanlık eğitimim sürecinde her zaman yanımda olan ve bana her türlü desteği veren eşim Gülnaz'a, küçücük yaşlarına rağmen anlayışları için oğlum Robin ve kızım Asel Dicle'ye

Ender dostluklarından dolayı Dr. Hilmi ÇELİK ve Dr. Hasan ŞIK'a

En içten duygularıyla teşekkür ederim.

Dr. Ömer KUBAT

2013

ÖZET

Amaç: ARDS yoğun bakımlarda morbidite ve mortaliteye yol açan ciddi bir restriktif sendromdur. Yapılan çalışmalarda yaş, akut akciğer hasarı, kronik komorbid hastalıklar, akut organ yetmezlikleri, ağır sepsis/şok birlikteliği, arteriyel kan gazı değerleri, GKS, SOFA, APACHE II, LİS skoru gibi parametrelerin akciğer hasarı prognoz ve sağkalımı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitemizdeki ARDS hastalarında mortalite üzerine etkili olabileceğini düşündüğümüz faktörleri paylaşmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmamızda Ocak 2009 ile Ocak 2013 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon kliniği Yoğun Bakım Ünitesinde ARDS tanısı alan hastaların genel özellikleri, etiyolojik ve prognostik faktörleri, mekanik ventilasyon uygulamaları, laboratuvar değerleri, mortalite ve multiorgan disfonksiyonu oranları, APACHE II, LİS, GKS, SOFA skoru, Arteriyel kan gazı değerleri, PaO₂/FiO₂ oranı değerleri mortalite üzerine etkileri ile ölen ve sağ kalan hastaların karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Bulgular: İncelemeye alınan ARDS tanısı alan hastaların 61'i erkek,39'u kadın idi. ARDS olan hastaların etiyolojik nedenleri incelendiğinde; Pnömoni 37 hasta, travma(araç içi, araç dışı ve diğer kazalar) 14 hasta, sepsis 19 hasta, akciğer kontüzyonu 9 hasta, akciğer dışı enfeksiyon 6 hasta, intoksikasyon 5 hasta, çoklu kan transfüzyonu 4 hasta, ateşli silah yaralanması 4 hasta ve akut pankreatit 2 hasta olarak bulundu. Hastalardan 44'ü ölmüştür. Ölen hastalarda yaş ortalaması anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Ölen hastaların APACHE II, SOFA, LİS skorları anlamlı olarak daha yüksek bulundu. GKS anlamlı olarak daha düşük bulundu. Kan gazı değerlerinden PO₂/FİO₂ ve PCO₂ değerleri anlamlı bulundu. Mekanik ventilatör süresi ve yoğun bakımda kalış süresi ölen hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu. Organ yetmezliği ve septik şok varlığında mortalite anlamlı olarak yüksek bulundu. Kardiyak hastalık ile birlikte solunum yetmezliği olanlarda ve diyabet ile birlikte böbrek yetmezliği olanlarda mortalite diğer komorbid durumlara göre çok anlamlı oranda yüksek bulundu.

Sonuç: ARDS yoğun bakımlarda sık karşılaşılan önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Erken tanı ve yoğun bakım desteği, akciğer koruyucu mekanik ventilasyon stratejisi ve permisif hiperkapni sağ kalımı artırmaktadır. ARDS hastalarında yaş, kronik komorbid hastalıklar, akut organ yetmezlikleri, ağır sepsis/septik şok birlikteliği mortalite oranlarını artırmaktadır. Tanı sırasındaki PaO₂/FiO₂ oranı azaldıkça akut akciğer hasarının ciddiyeti ve şiddetinin prognostik önemini destekler şekilde mortalite oranları artmaktadır.

ABSTRACT

Objective: ARDS is a serious restrictive syndrome, which leads to significant morbidity and mortality in intensive care. In studies, age, acute lung injury, chronic comorbid diseases, acute organ failure, severe sepsis / shock association, arterial blood gas values, GCS, SOFA, APACHE II, parameters such as LIS score was associated with prognosis and survival of the lung injury. In this study, we aimed to share the factors thought to be effective on mortality, in patients with ARDS in reanimation ICU.

Materials and Methods: In this study, we aimed to compare of general characteristics, effects of etiologic and prognostic factors (mechanical ventilation applications, laboratory values, rates of mortality and multiorgan dysfunction, APACHE II, LIS, GCS, SOFA score, arterial blood gas values, PaO₂/FiO₂ ratio values) of patients with ARDS who diagnosed at Dicle University Clinic of Anesthesiology Intensive Care Unit between January 2009 and January 2013 on mortality and compare of patients who died and survived.

Results: 61 patients with ARDS in our study male and 39 were female. When etiological factors of patients with ARDS investigated, 37 patients with pneumonia, 14 patients with trauma (inside the vehicle and outside the vehicle and other accidents) , 19 patients with sepsis, 9 patients with pulmonary contusion, 6 patients with extrapulmonary infection, 5 patients with intoxication, 4 patients with multiple blood transfusions, 4 patients with Firearms weapon injuries, 2 patients with acute pancreatitis were found in. 44 of patients died. The mean age of the patients who died was significantly higher. APACHE II, SOFA, LIS scores were significantly higher in patients who died, GCS were significantly lower . PO₂/F_iO₂ and PCO₂ of blood gas values were significant. Duration of mechanical ventilation and length of stay in intensive care unit were significantly higher in patients who died. Organ failure and mortality was significantly higher in the presence of septic shock. Respiratory failure in patients with cardiac disease and diabetes mortality in patients with renal failure were significantly higher than the other comorbid conditions.

Conclusion: ARDS is a common cause of significant morbidity and mortality in intensive care units. Early diagnosis and intensive care support, lung-protective mechanical ventilation and permissive hypercapnia strategy improve survival. In ARDS patients, age, chronic comorbid diseases, acute organ failure, association of severe sepsis / septic shock increases the mortality rate . Decreases of PaO₂/FiO₂ rate during diagnosis, in support of the prognostic significance of seriousness and severity of acute lung injury, increase mortality rates.

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: AECC (1994) tanımlamasına göre ALI/ARDS Kriterleri

Tablo 2: Akut solunum sıkıntısı sendromu, AECC tanımı ile ilgili problemler

Tablo 3: Önerilen yeni ARDS sınıflaması

Tablo 4: ALI/ARDS Etiyolojisi

Tablo 5: Pulmoner ve ekstrapulmoner ARDS arasındaki farklar

Tablo 6: ALIVE çalışması ARDS etiyolojisi oranları

Tablo 7: ARDS’de predispozan faktörler ve mortalite

Tablo 8: ARDS’de akut organ yetmezliği sıklığı

Tablo 9: ARDS’ de önerilen akciğer koruyucu ventilatör stratejisi

Tablo 10: APACHE II skorum sistemi değerlendirme kriterleri

Tablo 11: Erişkinler İçin Kullanılan GKS Değerlendirme Kriterleri

Tablo 12: (LIS) AHS kriterleri

Tablo 13: SOFA

Tablo 14: ARDS hastalarında etiyolojik nedenler

Tablo 15: ARDS hastalarında tanı sırasında var olan Kronik organ yetmezliği
ve Komorbid hastalıklar

Tablo 16: ARDS’li hastaların kan gazı değerleri

Tablo 17: ARDS hastalarında ilk 24 saatte gelişen Akut organ yetmezlikleri sayı ve oranları

Tablo 18: ARDS Tanısı alan hastaların tedavi öncesi parametreleri

ŞEKİL LİSTESİ

ŞEKİL 1: ARDS radyoloji bulguları 24 saat içinde hızlı progresyon ve bilateral akciğere yayılım gösteren radyoopasiteler.

BT kesitlerinde buzlu cam ve konsolidasyon alanları

ŞEKİL 2: ALI/ARDS Patogenez (15).

ŞEKİL 3: ALI/ARDS Patogenez (15).

KISALTMALAR

ABY: Akut Böbrek Yetersizliği

AECC: Amerika ve Avrupa Konsensus Konferansı

ALI: Akut Lung Injury-Akut Akciğer Hasarı

ALIVE: Acute Lung Injury Verification of Epidemiology

ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome-Akut Sıkıntılı Solunum Sendromu

ARMA: Acute Respiratory Management in ARDS

ARDSnet: ARDS Network

APACHE II: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II Score- Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Durumu Değerlendirmesi Skoru

BAL: Bronko Alveoler Lavaj

COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease

CRP: C Reaktif Protein

CVP: Santral Venöz Basınç

DÜTF: Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi

DM: Diyabetes Mellitus

ECCO2R: Ekstrakorporeal CO2 Removal

ECMO: Ekstrakorporeal Membran Oksijenizasyonu

ECLS: Ekstrakorporeal Yaşam Tedavisi

ESICM: European Society of Intensive Care Medicine

F: Frekans

FiO₂: Fraksiyone Oksijen Konsantrasyonu

GKS: Glasgow Koma Skalası

GIS: Gastro-İntestinal Sistem

HFOV: High frequency oscillatory ventilation-Yüksek frekanslı osilatuar ventilasyon

ICU: Intensive Care Unit- Yoğun Bakım Ünitesi

I/E İnspirasyon / Ekspirasyon Oranı

IL 1: İnterlökin 1

IL 6: İnterlökin 6

IL8: İnterlökin 8

KBY: Kronik Böbrek Yetersizliği

KC: Karaciğer

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

KVS: Kardiyovasküler sistem

MIP 2: Makrofaj İnflamatuar Protein 2
MV: Mekanik ventilasyon
NKP: Nazokomiyal Pnömoni
NO: Nitrik Oksit
O₂ Sat: Oksijen Saturasyonu
PaO₂: Parsiyel Oksijen Basıncı
PaCO₂: Parsiyel Karbondioksit Basıncı
PaO₂/FiO₂: Oksijenizasyon Oranı
PAB: Pulmoner Arter Basıncı
PCV: Pressure Controlled Ventilation-Basınç Kontrollü Ventilasyon
PCWP: Pulmoner Kapiller Wedge-Kama Basıncı
PEEP: Pozitif End Expiratory Pressure-Ekspiryum Sonu Pozitif Havayolu Basıncı
PEEPi: İntrensek PEEP
PFC: Perflorokarbon
Pinsp: İnspiratuar Basınç
Pplato: Plato basıncı
P/V eğrisi: Basınç/Volüm Eğrisi
Ptot: Toplam Havayolu Basıncı
RM: Recruitment Maneuver-Açma manevrası
SAPS2: Symplified Acute Physiology Score-Basitleştirilmiş akut fizyoloji skoru
SIRS: Sistemik Enflamatuar Yanıt Sendromu
SOFA: Sequential Organ Failure Assessment Score
SSS: Santral Sinir Sistemi
TA: Arteriyel Tansiyon
TKP: Toplum Kökenli Pnömoni
TNF alfa: Tümör Nekroz Faktör Alfa
VILI: Ventilatör İlişkili Akciğer Hasarı
Vmin: Dakika Volümü
Vt: Tidal Volüm
YB: Yoğun bakım

1.GİRİŞ VE AMAÇ:

Akut Solunum Sıkıntısı Sendromunda (ARDS); temel patoloji her iki akciğeri de içine alan diffüz inflamatuvar süreçtir. ARDS'deki akciğer konsolidasyonunun, dolaşan nötrofillerin sistemik aktivasyonundan kaynaklandığına inanılır. Aktive olan nötrofiller yapışkan hale gelir ve pulmoner damar endoteline tutunurlar. Ardından nötrofiller stoplazmik granül içindeki proteolitik enzimlerini ve toksik oksijen metabolitlerini boşaltırlar. Böylece akciğer damar endotelinde hasar oluşur. Akciğerlerin hasarlı endotelinden sızıntı tipinde eksudasyon meydana gelir. Nötrofiller ile proteinimsi madde akciğer parankimine doğru ilerler ve tüm alveoler boşluğu doldurur. Bu inflamatuvar süreç genellikle yıkıcıdır. Sonuçta inflamasyon arttıkça hasar artar, progresif akciğer yetmezliği ile sonuçlanır.

ALI/ARDS nedenleri; pnömoni, aspirasyon pnömonisi, pulmoner tromboemboli, duman ve toksik gaz inhalasyonu gibi direkt ya da sepsis, akciğer dışı enfeksiyonlar, travma, pankreatit, ciddi kan transfüzyonları ve ilaç toksisiteleri gibi indirekt yolla gelişebilmektedir. Direkt yolla oluşan akciğer hasarına bağlı gelişen olgular primer (pulmoner), akciğer dışı nedenlere bağlı gelişen olgular sekonder (ekstrapulmoner) ALI ve ARDS olarak tanımlanmıştır. Primer ve sekonder ALI ve ARDS arasında klinik bulgular, prognoz ve sağkalım açısından belirgin farklılıklar mevcuttur. ARDS'de pulmoner hasarlanmada alveoler epitelyal hücre hasarı ve disfonksiyonu var iken, ekstrapulmoner hasarlanmada ise vasküler endotel hasarı vardır. Erişkin hastalarda altta yatan sebepler sırasıyla sepsis, pnömoni, travma, mide içeriği aspirasyonudur (1-4).

Avrupa yoğun bakım ünitelerinde gerçekleştirilen ALIVE (Acute Lung Injury Verification of Epidemiology) (5) çalışmasında, kabul edilen hastaların %7,1'inde ve mekanik ventilasyon tedavisi alan hastaların da %16,1'inde ALI saptanmıştır. Bu hastaların %55'inin ARDS'ye ilerlediği görülmüştür. PaO_2/FiO_2 (parsiyel O_2 basıncı/solunan havanın O_2 yüzdesi) oranı düştükçe, akut akciğer hasarının ciddiyeti ve şiddetinin prognostik önemini destekler şekilde mortalite oranının belirgin olarak arttığı gözlenmiştir. Barotravmaya bağlı pnömotoraks ve amfizem şeklindeki hava kaçağı gelişmesi ile mortalite oranının arttığı bilinmektedir.

ARDS hastalarının tedavisinde mekanik ventilasyon, permisif hiperkapni, yüksek frekanslı osilatuar ventilasyon, nitrik oksit ve ekstrakorporal membran oksijenizasyonu (ECMO) gibi tedavilere rağmen hastalardaki mortalite oranları hala çok yüksektir. Ülkemizde ARDS ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Akut akciğer hasarı ile birlikte ağır sepsis ya da septik şok ile ilişkili akciğer dışı organ yetmezliklerinin klinik tabloya

eklenmesi ile mortalite oranı artmaktadır (5-9). Akut organ yetmezliği, komorbid hastalık ve yaşı içeren skorlama sistemi olan, hastalığın ciddiyet ve şiddetini gösteren APACHE II (Acute Physiology And Choronic Healt Evaluation II Score), SOFA (Sequential Organ Failure Assessment Score), GKS (Glasgow koma skoru), LİS (lung injury score) skoru ile paralel olarak mortalite oranının, mekanik ventilatör ve yoğun bakımda kalış süresinin arttığı bilinmektedir.

Bu alışmamızda Ocak 2009 ile Ocak 2013 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon kliniği Yoğun Bakım nitesinde ARDS tanısı alan hastaların genel özellikleri, etiyolojik ve prognostik faktörleri, mekanik ventilasyon uygulamaları, laboratuvar değerleri, mortalite ve multiorgan disfonksiyonu oranları, APACHE II, LİS, GKS, SOFA skorları, Arteriyel kan gazı değerleri, PaO₂/FiO₂ oranı değerleri, mortalite üzerine etkileri ile ölen ve sağ kalan hastaların karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ALI-ARDS Tanımı ve Tarihçesi

ARDS (Akut Respiratuvar Distress Sendromu-Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu) akut akciğer hasarı sonucu ortaya çıkan ağır klinik bir süreçtir. ARDS ilk olarak 1967 yılında Asbaugh ve ark. (10) tarafından oksijen tedavisine yanıtız hipoksi, akciğer kompliyansında azalma ve akciğer grafisinde yaygın infiltrasyonlar ile seyreden ağır solunum yetersizliğı tablosu ile tanımlanmıştır. Günümüzde ARDS'nin en sık kullanılan tanımı, American Thoracic ve European Society of Intensive Care Medicine Consensus tarafından önerilen tanımlamadır. Bu tanımlamayı oluşturan kriterler akut baslangıç olması, akciğer grafisinde bilateral infiltrasyon olması, $PaO_2/FiO_2 \leq 200$ olması ve sol kalp yetmezlik bulgularının olmamasıdır.

Birçok klinik durumla birlikte olduğı için, bu pulmoner patolojiye pek çok isim verilmiştir. Bunlar arasında konjestif atelektazi, ıslak akciğer sendromu, pompa akciğeri, şok akciğeri, Da nang(Vietnam) akciğeri gibi isimlerle anıldı. 1988 yılında Muray ve arkadaşları tarafından hafiften ciddi seviyeye kadar değışebilen direkt ya da indirekt akciğer hasarı ile birlikte akciğer dışı organ disfonksiyonu bulgularının da tabloya eşlik edebileceğini bildirdi (11). Ancak günümüzde sadece ARDS terimi kullanılmaktadır. Tablonun sadece erişkinlerle sınırlı olmadığı görüşünden hareketle akut solunum sıkıntısı sendromu olarak adlandırılmaktadır (85).

2.2. AECC (Amerika ve Avrupa Konsensus Konferansı)

Tanım, tanı ve tedavi ile ilgili tartışmalar sürerken, 1992 yılında Amerika ve Avrupa Konsensus Konferansı (AECC) düzenlendi. Bu konferansta epidemiyolojik ve klinik çalışmalara yardımcı olması düşüncesi ile ARDS'nin standart bir tanımının yapılmasının gerekliliğı üzerinde duruldu. Sadece yetiskinlerde değil, yeni doğanlarda da görülmesi nedeniyle, Adult yerine Akut terimi konularak ismi Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) şeklinde tekrar değıştirildi. Komite ayrıca Akut Akciğer hasarı (Acute Lung Injury - ALI) diye yeni bir kavram da önerdi ve bu kavramı açıklanamayan fizyolojik, radyolojik ve klinik bulguların eşlik ettiğı, artmış permeabilite ve inflamasyon sendromu olarak tanımladı ve ARDS'nin, akut akciğer hasarının (Acute lung injury- ALI) çok ağır bir formu olduğı kabul edildi.

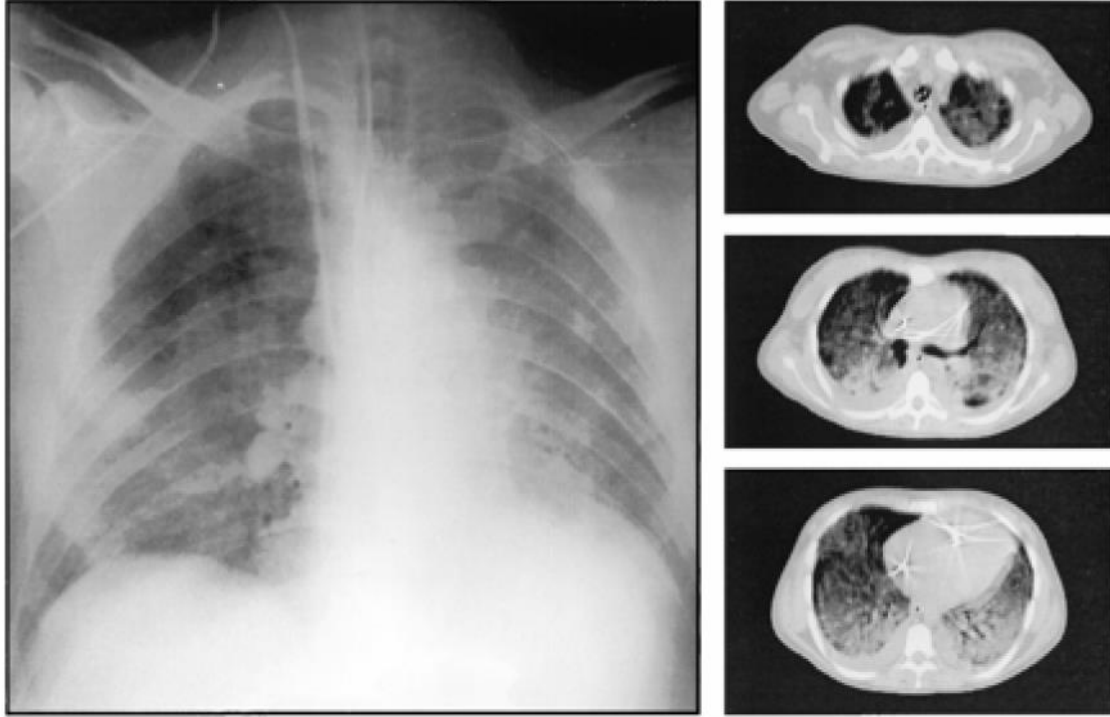
1994 yılında Amerika ve Avrupa Konsensus Konferansında (AECC) ALI ve ARDS tanımı ve tanı kriterleri kesinleştirildi (Tablo1). Halen geçerli olan bu tanımlamadır (10). Çeşitli cerrahi ve medikal patolojiler tarafından tetiklenen, başlıca inflamasyona ikincil alveoler kapiller permeabilitedeki artışa bağılı olarak her iki akciğeri de içine alabilen

non-kardiyojenik özellikteki diffüz infiltrasyon ile karakterize (Şekil 1), hızlı gelişen ve oksijen tedavisine cevap vermeyen akut solunum sıkıntısı sendromu olarak tanımlandı. Akut başlangıç ve inatçı seyir gösteren bu bulguların sol kalp yetmezliği durumunda da gelişebilmesi nedeni ile dışlama kriterleri olarak sol atriyal hipertansiyon klinik bulgularının olmaması veya PCWP'nin (pulmoner kapiller wedge-kama basıncı) 18 mmHg'dan az olması gerekliliği kabul edildi. Sözü edilen bulgular ile birlikte oksijenizasyon oranının $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ olan durumlar ALI, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ ARDS olarak tanımlandı. ARDS tanımına tam olarak uymayan ve sağlıklı akciğer ile ARDS gelişmiş akciğer arasında kalan geniş spektrumdaki olguların, ARDS öncesi akciğer hasarı veya ALI olarak adlandırıldı. ARDS AECC tanımı ile ilgili problemler vardır (108). Çünkü bu tanımlamayla ARDS hastaları yeterince tanınmamaktadır. ARDS AECC tanımıyla ilgili problemler Tablo 2'de görülmektedir. Halen ARDS ile ilgili, 1992 yılından bu yana güncel bir tanımlama yapılamamıştır.

Ancak, 2011 yılı Kasım ayında Berlin/Almanya'da "European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)" 24. Kongresinde ARDS'nin yeni tanımıyla ilgili ATS ile birlikte ESICM'nin yaptığı çalışmalar ve önerilen tanımlama, Marco Ranieri (12) tarafından sunulmuştur (Tablo 3). Önerilen yeni Berlin ARDS tanımı: ARDS tanımlanmış risk faktörlerinin eşlik ettiği akut diffüz akciğer hasarının bir tipi olup, havalı akciğer dokusunun kaybı ve artmış pulmoner vasküler permeabiliteye neden olan inflamasyon ile karakterizedir. Hipoksemi ve bilateral radyolojik opasiteler (radyografi veya bilgisayarlı tomografide) klinik sendromun temel komponentleridir. Fizyolojik düzensizlikler; artmış pulmoner venöz karışım, artmış fizyolojik ölü boşluk ve azalmış solunum sistemi kompliyansdır.

Tablo 1: AECC (1994) tanımlamasına göre ALI/ARDS Kriterleri

Klinik	Akut akciğer hasarı	Akut solunum sıkıntısı sendromu
Başlangıç	Akut	Akut
Hipoksemi	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$
Radyoloji	Pulmoner ödem ile uyumlu bilateral infiltrasyonlar	Pulmoner ödem ile uyumlu bilateral infiltrasyonlar
Nonkardiyak neden	Sol atriyal hipertansiyonun klinik bulgusunun olmaması veya $\text{PCWP} \leq 18$ mmHg	Sol atriyal hipertansiyonun klinik bulgusunun olmaması veya $\text{PCWP} \leq 18$ mmHg



ŞEKİL 1: ARDS radyoloji bulguları 24 saat içinde hızlı progresyon ve bilateral akciğere yayılım gösteren radyoopasiteler. BT kesitlerinde buzlu cam ve konsolidasyon alanları

Tablo 2: Akut solunum sıkıntısı sendromu, AECC tanımı ile ilgili problemler (108).

Kriter	AECC tanımı	Değişkenin güvenilirliğini etkileyen problemler
Akciğer grafisi	Pulmoner ödem ile uyumlu bilateral infiltrasyonlar	Plevral efüzyonlar Düşük akciğer volümleri Yorumlayanlar arası değişkenlik Bilgisayarlı tomografi sonuçları arası uyumsuzluk
Hipoksemi	$PaO_2/FiO_2 \leq 300$, PEEP değerine bağlı olmaksızın	PEEP veya ortalama hava yolu basıncı için ayarlama yok $FiO_2 < 0.5$ iken şant fraksiyonunu PaO_2/FiO_2 yansıtmaz ve uygun değildir Arteriyel kan gazı kullanım sıklığı etkiler
Sol atriyal hipertansiyon	Sol atriyal hipertansiyonun klinik bulgusunun olmaması veya $PCWP \leq 18$ mmHg	$PCWP > 18$ olduğunda akut akciğer hasarı ve pulmoner ödem birlikte olan hastaları dışlar Yorumlayanlar arası değişkenlik Yüksek PEEP'e bağlı yüksek intratorasik basınç durumlarında $PCWP$, transmural basınçları zayıf olarak yansıtır

AECC: American European Consensus Conference,
PEEP: Pozitif ekspiriyum sonu basıncı,
PCWP: Pulmoner kapiller wedge-kama basıncı.

Tablo 3: Önerilen yeni ARDS sınıflaması (12)

Kriter	Hafif	Orta	Ağır
Zamanlama	Akut başlangıç, bir hafta içinde başlayan veya yeni/kötüleşen solunum semptomlar		
Hipoksemi	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2=201-300$ $\text{PEEP/CPAP} \geq 5$	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ ve $\text{PEEP} \geq 5$	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$ ve $\text{PEEP} \geq 10$
Ödem nedeni	Kalp yetmezliği veya yüklenmesi ile tamamen açıklanamayan solunum yetmezliği**		
Radyolojik anormallikler	Bilateral opasiteler*	Bilateral opasiteler*	En az üç kadranı kaplayan opasiteler*
Ek fizyolojik düzensizlikler	N/A	N/A	$\text{CRS} < 40 \text{ mL/cmH}_2\text{O}$ veya $\text{VE}_{\text{corr}} > 10 \text{ L/dak.}$

*Efüzyon, nodül, kitle veya lobar/akciğer kollapsı ile tamamen açıklanamayan.

**Hicbir risk faktörü yoksa objektif değerlendirmeye ihtiyac vardır.

$\text{VE}_{\text{corr}} = \text{VE} \times \text{PaCO}_2/40$ (vücut yüzey alanı ile düzeltilmiş dakika ventilasyonu),

CRS:İstirahatte akciğer kompliyansı

CPAP: Devamlı pozitif hava yolu basıncı, N/A: Uygulanabilir değil, kullanılamaz

2.3. Patogenez

ARDS'de ortaya çıkan tablonun nedeni yoğun inflamasyonun neden olduğu yaygın alveol hasarıdır. ALI/ARDS'deki inflamatuvar yanıtın başlamasında ve yayılmasında pek çok sitokin ve diğer proinflamatuvar maddeler rol oynamaktadır. Proinflamatuvar sitokinler lokal olarak akciğerlerdeki inflamatuvar hücreler, akciğer epitel hücreleri veya fibroblastlar tarafından sentez edilebilirler. Hastalığın erken döneminde ortaya çıkan TNF-alfa, IL-1 ve daha geç dönemde ortaya çıkan proinflamatuvar sitokinler IL-6 ve IL-8 etkisiyle alveoler alana artan nötrofil migrasyonu olur. Sitokinlerin etkisi sonucu nötrofil aktivasyonu gelişir ve aktive olan lökositlerce üretilen reaktif oksijen ürünleri ve proteazların salgılanmasına bağlı kapiller endotel ve alveol epitelinde hasar meydana gelir. Hasarlanma sonucu alveol bütünlüğü bozulur ve alveol ödemine karşı koruyucu olan normal bariyer ortadan kalkar, sonuç olarak kapiller permeabilite de artış gözlenir. Protein vasküler alandan interstisyuma sızar ve reabsorpsiyonu sağlayan ozmotik gradient kaybolur. İnterstisyuma sızan sıvının lenfatiklerin kapasitesini aşması ile alveol boşlukları proteinden ve debristen zengin sıvı ile dolar. Tip 2 pnömositlerde gelişen hasara bağlı olarak üretilen sürfaktan yapımının azalması, sürfaktan yapısının ve fonksiyonlarının bozulması sonucu alveoller kollabe olur. Fizyolojik şantta ve ventilasyon perfüzyon oranında bozulma sonucu hipoksemi gelişir, ayrıca fizyolojik ölü boşluk solunumunda artmaya bağlı hiperkarbi gelişir. Erken dönemde interstisyel ödeme, eksudasyona ve geç dönemde yaygın interstisyel fibroze bağlı olarak akciğer kompliyansında azalma ve havayolu rezistansında artış görülür. Kompliyansa azalma ve hava yolu rezistansında artışa sekonder pulmoner arter basıncında (PAB) artışa neden olur (Ortalama PAB >30 mmHg). Sonuç olarak belirgin kardiyak depresyon ve yetmezlik gelişir (13-15). Bu süreç genellikle birbiriyle ilişkili eksudatif, proliferatif ve fibrotik evrelerden oluşur.

2.3.1. Eksudatif evre: İlk haftada ortaya çıkar. Bu dönemde ölen hastaların akciğerleri sert, kırmızı- mavi renkte ve aşırı ağırdır. Parankimal yüzeyleri hemorajik, serttir ve kardiyojenik pulmoner ödemden farklı olarak köpüksü sıvı sızmaz. Işık mikroskopisinde tespit edilen en erken değişiklikler kapiller konjesyon, interstisyel ve alveoler ödem ve alveol içi hemorajidir. Eksudatif faza özgü histolojik özellikler, alveoler duktuslarda daha belirgin olan hiyalen membranlardır. Genelde hiyalen membranlar alveoler septumun ucuna yapışırlar ve komşu alveolün ağzını kapatırlar. Hiyalen membranlar endotelial epitelyal bariyerde oluşan hasarı izleyerek alveoler boşluğa sızan plazma proteinleri ve hücrel debrislere oluşurlar.

İmmunohistokimyasal ve immunfloresan boyamalarda immunoglobulin, fibrinojen, surfaktan ve daha az miktarda komplemanın hiyalin membranı oluşturduğu, fibronektinin membranın yüzeyini az miktarda kapladığı gösterilmiştir. Hiyalin membranların alveol kanal boyunca depolanmasının ve bu bölgede daha fazla hasar oluşmasının nedeni açık değildir, ama alveoler kanaldaki fazla miktardaki oksijenin patogenetik rolü olabileceği düşünülmektedir. Yaygın alveoler hasarın eksudatif fazında, endotelial hücrelerin şişmesi, endotel arası bağlantılarda genişleme ve pinositik veziküllerde artış gibi endotelial hasarın ultrastrüktürel kanıtları vardır. Ciddi endotelial hasar bulguları hücresel nekroz ve bozulma, kapiller bazal membranın soyulması ve intravasküler fibrin depolanmasıdır. Kapiller içi nötrofillerin fokal agregasyonu belirgindir. Alveoler septum intertisyel ödem, fibrin ve ekstravaze olan eritrositler nedeniyle genişlemiştir. Alveoler epitelyumda tip 1 hücrelerinin aşırı nekrozu ve alveoler yüzeyden dökülmesi, çıplak bazal membran oluşumuna neden olur. Tip 2 hücrelerde de hasar ve nekroz söz konusudur. Alveoler epitelyal bariyerin kaybıyla, intertisyel sıvı alveol boşluğunun içine sızar. Endotel hasarı ve intravasküler fibrin birikimi görülür.

2.3.2 Proliferatif evre: Yaygın alveol hasarının proliferatif fazında, akut fazda oluşan alveol içi ve intertisyel eksudanın organizasyonu söz konusudur. Tip 2 hücrelerin alveoler septum boyunca çoğalmaya başlaması ARDS'nin klinik bulgularının başlamasından üç gün sonra olabilir ve onuncu günde fibröz belirebilir. Akciğerin genişleyemeyen, son dönem organa hızla dönüşümü ARDS'de yaşamı kısıtlayan faktördür. Histolojik ve ultrastrüktürel olarak, epitelyal hücre yenilenmesi proliferatif fazın habercisidir. Soyulmuş olan bazal membranı kaplamak için keratin içeren kuboidal hücreler alveol duvarı boyunca uzanırlar. Bu hücrelerin çoğunda stoplazmik lameller, cisimler ve yüzey mikrovillusları vardır ve immunoistokimyasal olarak bu bölgelerde surfaktan apoproteini boyanır ki bu tip 2 hücre dönüşümünün göstergesidir. Tip 2 hücrelerde tümör nekrotizan faktör (TNF-alfa) saptanabilir. Alveoler duvarda fibroblast ve miyofibroblastlar, çoğalarak alveoler bazal membranın hasarlanan yerlerinden fibrinöz alveol içi eksudaya geçerler. Fibroblastlar, eksudayı hücresel granülasyon dokusuna dönüştürürler ve kollajenin depolanmasıyla yoğun fibröz doku gelişir. Fibronektin proliferatif fazda eksudatif faza göre daha belirgin olarak fibrinöz eksudayı kaplar. Fibröz gelişim ARDS'de akciğer yeniden yapılanmasının en önemli mekanizmasıdır (16). Bu yeniden şekillenme olayı klasik pnömonideki ile aynıdır ve akciğerlerin hasara karşı verdikleri özgün yanıttır.

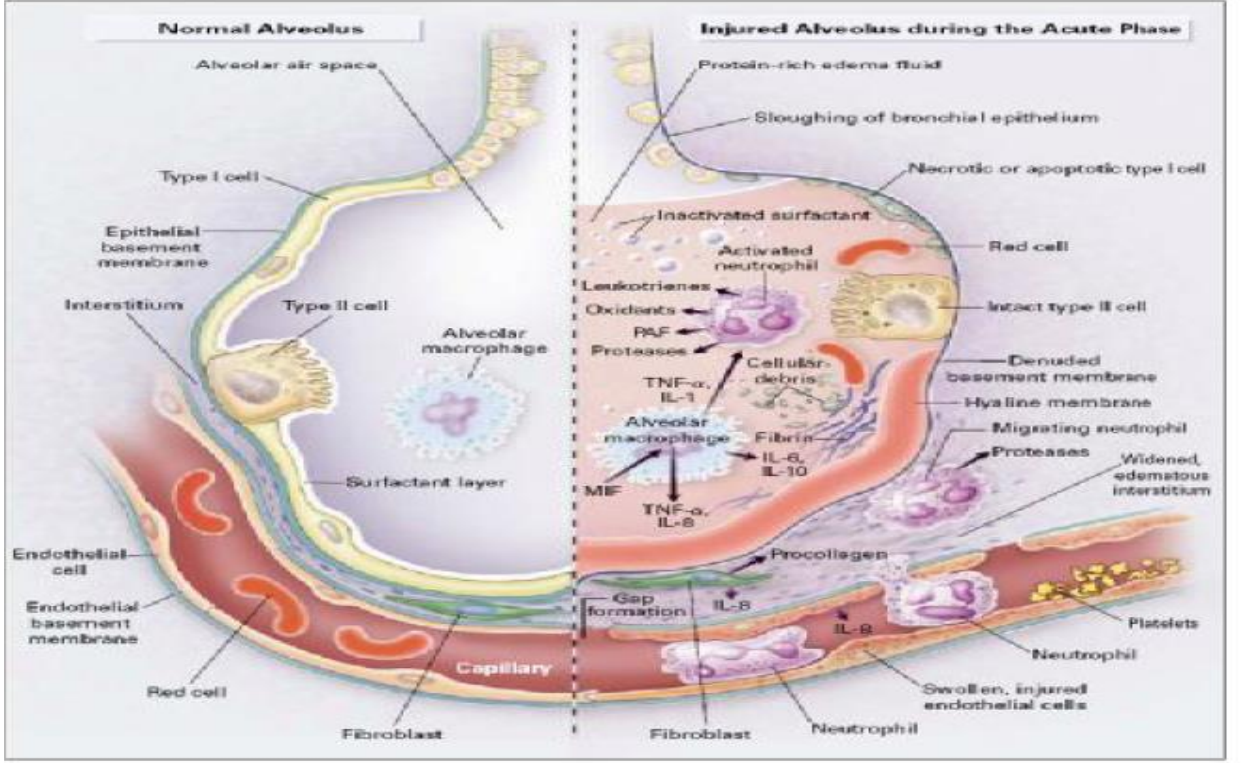
ARDS'de fibröz yeniden şekillenmede iki ayrı morfogenetik mekanizma rol oynamaktadır. Alveoler duvarda fibroblastlar in situ olarak kollajen depolayarak alveol septumunun genişlemesine neden olur. Diğer mekanizma ise kollaps indurasyonu alveoler boşluğun ve duvarın fibroplazisi sonucu gelişir ve pulmoner intertisyel fibrozisin birçok formunda rol oynamaktadır. Alveolokapiller birimde gerçekleşen hasar sonucu alveoler duvarlar kısmen veya tamamen kollabe olur ve organize olan fibrin ve hiperplastik epitelyum ile kaplanır. Özellikle alveol bazal membranı tutulur. Surfaktanın yapısal ve fonksiyonel bozuklukları ARDS'de alveoler kollapsa katkıda bulunan faktördür. Travmatik ve septik şoka bağlı ARDS gelişen hastalarda yapılan ultrastrüktürel çalışmalar akciğer yapısında ilerleyici bozulmayı göstermiştir. Akut eksudatif fazda intertisyel ödem nedeniyle intertisyel kompartımanın volümünde artış söz konusudur. Solunum yetersizliği başladıktan sonra alveoler epitelyum volüm yoğunluğunda azalma, hemen sonrasında epitelyal katta 2-3 kat artış gözlenmiştir. Tip 2 hücrelerin proliferasyon ve rejenerasyonu artar. Kapillerlerin hacmi eksudatif fazda azalır ve bu azalma proliferatif fazda devam eder. Kantitatif olarak diğer hücre popülasyonları incelendiğinde erken fazda kapiller içi granulositler artarken, proliferatif fazda intertisyel fibroblastlar artar.

2.3.3. Fibrotik evre: ARDS başlangıcından sonra 3-4 hafta ventilatöre bağlı yaşayan hastalarda, akciğer tamamen kollajen doku ile yeniden şekillenmiştir. Makroskopik olarak plevral yüzeyde kaldırım taşı manzarası vardır. İyileşmiş abseler ve kronik intertisyel amfizem ek bulgulardır. Periferik bronşlarda dilatasyon vardır ve bunlar viseral plevral yüzeye çok yakındır (traksiyon bronşektazileri). Mikroskopik olarak fibrotik evrede alveoler septa ve hava boşluk duvarları kalınlaşmış, nadiren hücre içeren konnektif doku ile kaplanmıştır. Hava boşlukları düzensiz olarak genişler. İki haftadan uzun yaşayan hastalarda total kollajeni artar ve hastalık süresince kollajen miktarında progresif artış gözlenir. Alveoler bazal membran yeniden oluşur.

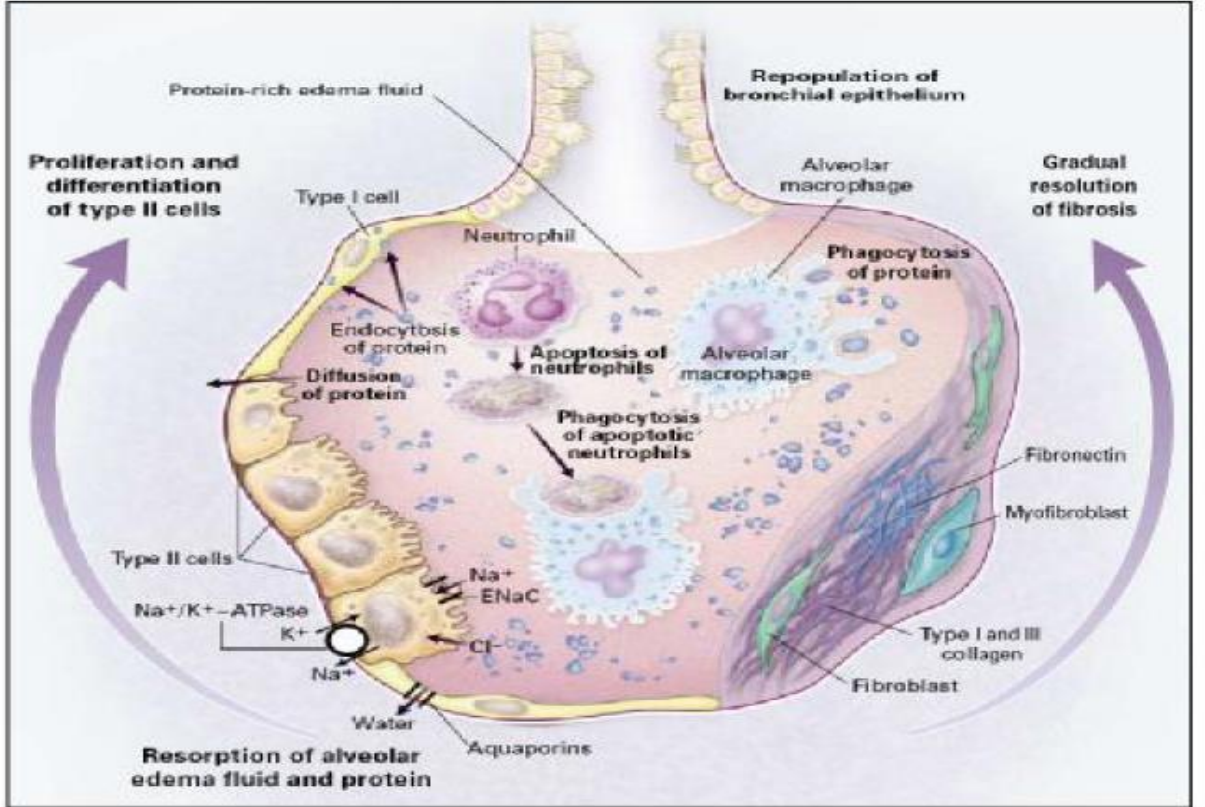
2.3.4. Pulmoner vasküler yeniden şekillenme

Erken dönemde meydana gelen pulmoner vazokonstriksiyon, tromboemboli ve intertisyel ödem, pulmoner arter basıncını artırır. Olayın başlangıcından birkaç hafta sonra kalıcı değişiklikler gerçekleşerek mikrosirkülasyonda fibröz obliterasyon ve arteriyel mikrosirkülasyonda artış pulmoner hipertansiyona katkıda bulunur (17). Hastaların % 95'inde tromboemboli en sık gözlenen vasküler lezyondur. Subakut ve kronik fazdaki belirleyici vasküler lezyon ufak musküler arterleri, ven ve lenfatikleri tutan fibrosellüler intimal proliferasyondur. Vasküler lümen fibrin, myointimal hücreler, hiperplastik

endotelial hücreler, mukopolisakkarid ve kollajen depolanması sonucu tıkanır. Geç proliferatif ve fibrotik fazda pulmoner vasküler yatak yeniden yapılır.



ŞEKİL 2: ALI/ARDS Patogenez . (15) nolu kaynaktan izinsiz alınmıştır.



ŞEKİL 3: ALI/ARDS Patogenez . (15) nolu kaynaktan izinsiz alınmıştır.

2.4. Patofizyoloji

ARDS'nin kontrolsüz sistemik inflamatuvar yanıtın sonucu olduğu düşünülmektedir. Çalışmalar belirli mediyatörlerin, özellikle de sitokinlerin düzeylerindeki değişikliklerin ARDS patogeneğinde etkili olduğunu göstermektedir (17,18). Enflamasyon ve Sitokinler; Enflamasyonun rol aldığı doku onarımı ile doku hasarı arasında çok hassas bir denge bulunmaktadır. İşte ARDS'de bu hassas denge bozulmakta ve inflamasyon aşırı doku zedelenmesine yol açmaktadır. Hedef organın akciğerler olduğu karşı konulamayan inflamasyonun neticesinde belirgin derecede pulmoner endotel ve epitel hücre hasarı ortaya çıkmaktadır. Bu durum gaz değişiminin ve perfüzyonun ağır derecede bozulmasına ve neticede klinik olarak yüksek dozlardaki oksijene yanıt vermeyen çok ağır bir hipoksemiye neden olmaktadır. Hastaların yoğun bakım ünitelerine alınmaları belirgin organ hasarının oluştuğunun bir habercisidir. Bu dönemde başlanan tedaviler de genellikle etkili olamamaktadır (15,20). Pankreatit gibi akciğerlere uzak yerlerde oluşan ciddi inflamasyonların ARDS'ye yol açabildiği iyi bilinmektedir. Bu durum, uzak bölgelerde oluşan sistemik faktörlerin ARDS'ye yol açabilme kapasitelerinin olabileceğini düşündürmektedir. Günümüzde, dolaşımdaki inflamatuvar hücrelerden salınan mediyatörlerin akciğerlerin mikro damarlarını hedef alan zedeleyici bir yanıt meydana getirdiklerine inanılmaktadır. Bu hasar alveolo-kapiller bileşkenin bütünlüğünün bozulması, permeabilitesinin artması ve neticede proteinden zengin inflamatuvar eksudanın alveol içersine sızması ile neticelenmektedir. Tüm bu süreçte başlıca suçlanan hücre nötrofildir (21). Bunun nedenleri; 1- Nötrofiller, aktif hale geldiklerinde içerdikleri pek çok histotoksik maddeleri (superoksit anyon, hidrojen peroksit gibi oksidan maddeler, elastaz, kollajenaz gibi proteolitik enzimler) ortama salabildiklerinden doku hasarına kolaylıkla yol açabilirler, 2- ARDS'nin erken dönemine ait histolojik spesimenlerde özellikle nötrofilden zengin yoğun bir inflamatuvar infiltrat mevcuttur, 3- ARDS için risk faktörlerine sahip hastaların hem dolaşımdaki nötrofil proteaz elastaz düzeyleri hem de alveolar interlökin-8 (nötrofiller için potent bir kemokindir) düzeyleri ARDS gelişenlerde gelişmeyenlere oranla çok daha yüksek bulunmuştur (22,23). ARDS'de, bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvı analizi örneklerinde hem nötrofil sayısında hem de proteaz elastaz ve kollajenaz düzeylerinde artış tespit edilmiştir (24,25). Üstelik, BAL nötrofil sayısı ile ARDS'nin prognozu arasında bir korelasyon da bulunmaktadır. Yüksek alveolar nötrofil düzeyleri kötü prognozu göstermektedir (26,27).

2.5. Etiyoloji

Akut akciğer hasarının oluşmasında, bağışıklık sisteminin zayıflaması, hastanın bilinci, mide içeriğinin aspirasyonu, sigara içme, alkol tüketimi, hipoksemi, asidoz, pulmoner ödeme neden olan toksik madde inhalasyonu, üremi, malnütrisyon, immünsupresif ajanların alınımı, kemoterapi, yaşlı hastalarda bronşların mekanik olarak tıkanması, 65 yaş üzerindeki olgular, kistik fibrozis, bronşektazi, kronik obstrüktif akciğer hastalıkları, immotil silia sendromunu içerebilmektedir. Pnömoni, aspirasyon pnömonisi, pulmoner tromboemboli, duman ve toksik gaz inhalasyonu gibi direkt ya da, sepsis, akciğer dışı enfeksiyonlar, travma, pankreatit, ciddi kan transfüzyonları ve ilaç toksisiteleri gibi indirekt yolla gelişebilmektedir. Direkt yolla oluşan akciğer hasarına bağlı gelişen olgular primer (pulmoner), akciğer dışı nedenlere bağlı gelişen olgular sekonder (ekstrapulmoner) ARDS olarak tanımlanmıştır (Tablo 4). Primer ve sekonder ARDS arasındaki klinik ve radyolojik bulgular, solunum mekaniği, prognoz ve sağkalım açısından belirgin farklılıklar (Tablo 5) mevcuttur (5,28-30). ALIVE çalışmasında (Tablo 6) ARDS'nin en sık direkt akciğer hasarına bağlı geliştiği rapor edilmiştir (% 54,6). Direkt akciğer hasarına en çok yol açan durum pnömoni (% 46,4), indirekt akciğer hasarına en çok yol açan durum ise (% 25,4) sepsistir (5).

Tablo 4: ALI/ARDS Etiyolojisi

PRİMER (PULMONER)	SEKONDER (EKSTRAPULMONER)
Pnömoni	Akut pankreatit
Mide içeriği aspirasyonu	Sepsis-septik şok
Suda boğulma	Yanık
Toksik inhalasyon	Çoklu kan transfüzyonu
Pulmoner kontüzyon	İntoksikasyonlar
Pulmoner Emboli	Reperfüzyon hasarı
Kardiyo-pulmoner transplantasyon	Gazlı gangren
Kardiyo-pulmoner By-pass	Ağır non-torasik travma
	Çoklu uzun kemik kırıkları

Tablo 5: Pulmoner ve ekstrapulmoner ARDS arasındaki farklar

Primer (Pulmoner) ARDS	Sekonder(ekstrapulmoner)ARDS
Etyolojik ajan hava yoluyla gelir.	Etyolojik ajan dolaşım ile gelir.
Radyolojik gölgeler heterojendir.	Radyolojik gölgeler homojendir.
Konsolidasyon hakimdir.	İnterstisyel ödem, atelektaziler hakimdir.
Akciğer kompliansı daha çok azalır.	Göğüs duvarı kompliansı daha çok azalır.
Karın içi basınç genellikle normaldir.	Karın içi basınç genellikle artmıştır.
Yüksek PEEP hemodinamiyi bozmayabilir.	Yüksek PEEP hemodinamiyi bozar.
Yüksek PEEP zararlı olabilir.	Yüksek PEEP yararlıdır.
RM zararlı olabilir.	RM yararlıdır.
Prone yararlı değildir.	Prone yararlıdır

Tablo 6: ALIVE çalışması ARDS etiyoloji oranları

ETİYOLOJİ	ARDS ORANI %
Direk	54,6
İndirekt	20,4
Direk + İndirekt	21,4
Bilinmeyen	3,5
Pnömoni	46,4
İnhalasyon	15,5
Akciğer kontüzyonu	10,5
Ciddi sepsis ve şok	25,4
Çoklu kan transfüzyonu	5,0

2.6. İnsidans ve Prevelans

ARDS Network tarafından yapılan (goos ve ark.) (31) analizde ise ABD’de ARDS yıllık insidansı 64/100000 olarak hesaplanmıştır. ARDS insidansı 2001 yılında 82.4/100.000, 2008 yılında 38.9/100.000 ve en son olarak 2011 yılında 7.2/100.000 olarak bulunmuştur (32). İnsidansındaki bu azalmanın, genel olarak hastaların özellikle yoğun bakımda yatanların tedavi, takip ve destek tedavilerindeki ilerleme ve gelişmelere bağlı olduğu düşünülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)’nde, 2005 yılında yılda yaklaşık 200.000 ALI ve ARDS hastası olduğu ve hastalığın mortalitesinin yaklaşık %40

olduğu tahmin edilmiştir (33). Yoğun bakıma yatırılan kritik hasta grubundaki ALI ve ARDS prevalansı ise %5 ila 15 arasında değiştiği gözlenmiştir (8,31,35-37).

2005 yılında Rubenfeld ve arkadaşları tarafından prospektif olarak yapılan, Seattle, King County ve Washington'daki ALI insidansının değerlendirildiği çalışmada ABD'deki ALI insidansı 79/100000, ARDS insidansı 58/100000 olarak saptandı. Yaşlı hasta popülasyonu ve çeşitli hastalıkların artışı ile birlikte ALI insidansın 190000 kişi/yıl'dan 10 yıl sonra 300000 kişi/yıl olarak artacağı belirtildi (38). Son yıllarda yapılan bir başka çalışmada; 1993-1995 yılları arasında ARDS prevalansı %2.5, 2006-2009 yılları arasında %1.7 olarak bulunmuştur ve prevalansta azalma tespit edilmiştir (39). Aynı çalışmada, iki dönem kıyaslandığında, günümüzde ARDS hastalarının daha yaşlı hastalar olduğu ve sepsis ile ilişkili ARDS daha sık iken, çoklu transfüzyon ve travmanın etyolojide eskiye göre daha az görüldüğü saptanmıştır.

2.7. Prognoz

ARDS yoğun bakımlarda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. ARDS solunum yetmezliği ve mekanik ventilatör ihtiyacına yol açan ciddi bir restriktif sendromdur. ARDS'de sağkalım oranları ALI'ye göre daha azdır. ALIVE çalışmasında ARDS mortalite oranı % 57,9, ALI mortalite oranı ise % 32,7 olarak saptanmıştır (5). 2007 yılında Rubenfeld ve ark.(40) tarafından ALI mortalite oranları %32-38, ARDS mortalite oranları % 41-60 arasında değiştiği bildirilmiştir.

ARDS ölüm oranlarının yüksek olduğunun görülmesinden beri ölüm nedeni ile ilişkili faktörler üzerinde çok sayıda çalışma yapıldı. Bu faktörler hem altta yatan ve akut akciğer hasarına neden olan hastalıklar ile ilişkilidir, hem de ALI ve ARDS'nin kendisinin nedeni olduğu görülmüştür. PaO₂/FiO₂ oranı düştükçe, akut akciğer hasarının ciddiyeti ve şiddetinin prognostik önemini destekler şekilde mortalite oranının belirgin olarak arttığı gözlenmiştir(5). Mortalite oranı, mekanik ventilatör ve yoğun bakım yatış süreleri akut akciğer hasarı etiyolojisine göre değişiklik göstermektedir. Primer akut akciğer hasarı gelişen hastalarda sekonder akut akciğer hasarı gelişen hastalara göre mortalite oranları daha yüksek saptanmıştır.

Sepsis yoğun bakım ünitelerinde sık rastlanan bir sendromdur. Organ yetmezlikleri bu enflamatuvar sendromun majör komplikasyonlarıdır (41-43). Özellikle de yangı odağı ise genellikle akciğerler ilk yetmezliğe giren organdır. Akut akciğer hasarı ile birlikte ciddi sepsis ya da septik şok ile ilişkili akciğer dışı organ yetmezliklerinin klinik tabloya eklenmesi ile mortalite oranının arttığı bilinmektedir (6,9). 2011 yılında yapılan ALIEN çalışmasında (32), en fazla ölüm oranı pnömoninin neden olduğu ağır sepsis-şok tablosu

ile birlikte olan primer ARDS'li hastalarda saptanmıştır (%42,3). Eisner ve arkadaşlarının (47) yaptığı çalışma da mortalite oranı en fazla % 43 olmak üzere sepsis hastalarında görülmüş; pnömoniye bağlı olanlarda % 36, aspirasyona bağlı olanlarda % 37, en az oran % 11 olmak üzere travmaya ikincil gelişen ARDS hastalarında görülmüştür. Bazı yüksek riskli durumlarda ARDS insidansını, predispozan faktörler ve mortalite oranları aşağıda gösterilmiştir (Tablo 7).

Tablo 7: ARDS'de predispozan faktörler ve mortalite (114).

Predispozan Faktörler	ARDS insidansı(%)		Mortalite
	ARDS	ARDS Olmayan	
Sepsis	41	69	50
Multipl transfüzyon	36	70	35
Pnömoni(pulmoner kontüzyon)	22	49	12
Gastrik içeriğin aspirasyonu	22	48	21
Multipl kırıklar	11	49	9
İlaç aşırı dozu	9	35	4
Bütün yüksek riskli durumlar	26	62	19

İmmunsupresyon, kronik böbrek yetmezliği, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, diyabetes mellitus, karaciğer sirozu vb. kronik komorbid hastalıkların varlığının kötü prognoz ile ilişkili olduğu bilinmektedir (5,6,8,9,37). Barotravmaya bağlı pnömotoraks ve amfizem şeklindeki hava kaçağı gelişmesi ile mortalite oranının arttığı saptanmıştır (5). Hem kronik hem de akut organ yetmezliğini, komorbid hastalık ve yaşı içeren skrolama sistemi olan, hastalığın ciddiyet ve şiddetini gösteren APACHE II, SAPS2, SOFA skoru ile paralel olarak mortalite oranının, mekanik ventilatöre bağlı kalma ve dolayısı ile yoğun bakımda kalış süresinin arttığı bilinmektedir.

Permisif hiperkapninin aksine, metabolik asidoz sonucu oluşan düşük pH düzeyleri (kardiyovasküler ve renal organ yetmezliği sonucu gelişen, yetersiz doku perfüzyonu göstergesi olan yüksek laktat ve düşük bikarbonat ile ilişkili) özellikle kardiyak depresyon gibi ters etkiler açısından önemli bir prognostik faktördür.

Genellikle bu durum pulmoner disfonksiyon ve gaz değişiminden ziyade dolaşım yetmezliği sonucunda ortaya çıkar. Özellikle $pH < 7,30$ altında olmak üzere, azalan düzey ile paralel olarak artan mortalite ile ilişkili bulunmuştur (5). Tüm bu anlatılanlar dışında gereksiz ya da yetersiz antibiyotik kullanımı, gereksiz ve aşırı sedasyon, yanlış mekanik ventilatör stratejileri, yüksek tidal volüm ve PEEP düzeyine bağlı barotravma ve volotravma, uzamış mekanik ventilatör süreleri de prognozu olumsuz etkilemektedir.

2.8. Klinik ve Laboratuvar Bulguları

ARDS gelişimi ortalama hastaların yarısında tetikleyici olaydan sonraki 24 saat içinde oluşmaktadır. 48-72 saat içinde hastaların % 85'inde klinik olarak ALI ve ARDS ortaya çıkmaktadır. Neden olan primer hastalık bulguları ile birlikte genellikle ani başlangıçlı progresif olarak ilerleyen ve oksijen tedavisine dirençli dispne ilk bulgudur. Beraberinde taşikardi, takipne ve siyanoz görülür. Klinik tablo ağırlaştıkça hastada bilinç değişikliği, hipotansiyon, anüri gibi diğer organ yetmezlik bulguları gelişebilir. Fizik muayenede akciğerlerde, hastalığın şiddeti ile bağlantılı olarak krepitan raller duyulur. Şimdiye kadar ARDS için tipik olan laboratuvar bulgusu belirlenememiştir. Arteriyel kan gazında sağ sol şant varlığını gösteren ciddi hipoksemi, alveoler-oksijen gradientinde artma, hızlı ve derin ventilasyona bağlı akut respiratuvar alkaloz görülür. Klinik tablonun progresyonu durumunda hipoksemi giderek derinleşir, alveollerin kollabe olması, yetersiz akciğer perfüzyonu ve ventilasyonu sonucu hiperkarbi ve respiratuvar asidoz gelişir. Kardiyovasküler yetersizlik ve hemodinaminin bozulması sonucu hipotansiyon ve yetersiz organ perfüzyonuna bağlı (metabolik) laktik asidoz gelişir. Sonuç olarak kardiyak depresyon artar ve hemodinamik durum giderek daha da kötüleşir.

ARDS tanılı hastalarda, sistemik inflamasyona bağlı olarak diğer organ fonksiyonlarında bozulmalar görülür. Lökositoz ya da lökopeni, anemi, trombositopeni sık görülen hematolojik bulgulardır. Azalan renal perfüzyon ve akut tübüler nekroza bağlı olarak böbrek fonksiyon testleri bozulur. Karaciğer fonksiyon testlerinde hepatosellüler ya da kolestatik hasarlanmaya bağlı olarak artışlar saptanabilir. Nadirde olsa sepsis ve ciddi travmalarda ortaya çıkan dissemine intravasküler koagülasyona (DIC) bağlı tipik kan tablosu değişiklikleri görülebilir. Santral sinir sistemi etkilenmesine bağlı ensefelopati tablosu görülebilir. Yapılan çalışmalarda ARDS'li hastalarda multiorgan yetmezliğinin % 25 ile % 100 arasında olduğu görülmüştür (74). ARDS'li hastalarda organ yetmezliklerinin sıklığı Tablo 8'de verilmistir (5).

Tablo 8: ARDS’de akut organ yetmezliği sıklığı

Organ Yetmezliği	ARDS ORANI %
Yok	1,7
En az bir organ yetmezliği	5,5
İkiden fazla	92,8
Kardiyovasküler	55,4
Solunum	95,3
Böbrek	74,8
Karaciğer	16,7
Nörolojik	35,4
Hematolojik	18,7
Ağır sepsis ve şok	22,7

2.9. Tedavi

Akut akciğer hasarı ve ARDS tedavisinde etkinliği kesin olarak gösterilmiş bir yöntem bulunmamaktadır. Tedavi amaçları üç grupta toplanmaktadır: Akut akciğer hasarına yol ačan nedenin tedavisi, kardiyorespiratuar desteğin sağlanması ve akciğer hasarına yönelik hedef tedavilerin uygulanması. Yeterli gaz değişiminin sağlanmasına yönelik MV tedavileri, farmakolojik ve destek tedaviler ARDS tedavisinin temel taşlarıdır.

2.9.1. Altta yatan hastalığın tedavisi

ARDS’nin akciğerle ilgili (pulmoner) ve akciğer dışı (ekstrapulmoner) bir çok farklı nedenle ortaya çıkması, tek başına bir hastalık olmayıp, bir sendrom olması, tanı kriterlerinin etiyolojiyi tanımlayamaması ve başladıktan sonra yaygın inflamatuvar yanıtla seyretmesi tedaviyi zorlaştırmaktadır. ARDS tanılı hastanın başlangıç tedavisinde, olayı başlatan nedenin erken tanımlanması ve tedavisi önemli bir yere sahiptir. Bakteriyel ya da fırsatçı enfeksiyonlara bağlı pnömonisi olan, akciğer dışı bilier, peritoneal ya da üriner enfeksiyonu olan hastalara spesifik antimikrobiyal ajanların başlanması gereklidir.

Etiyolojisi belli olmayan sepsis, SIRS, septik şok bulunan hastalara ise geniş spektrumlu antimikrobiyal tedavinin ampirik başlanması önerilir. İntraabdominal kaynaklı sepsis durumunda ise erken uygun cerrahi müdahalenin yapılması sonuçların daha iyi olmasını sağlamakta ve sağ kalım şansını artırmaktadır.

Aspirasyon, pankreatit, toksik gaz inhalasyonu, masif transfüzyona bağlı gelişen ALI ve ARDS durumunda, olayın tekrarlanmasının engellenmesi ve optimal destek tedavilerinin sağlanması dışında ek tedavi gerektirmemektedir

2.9.2. Uygun sıvı replasmanı, Vazopressör desteği, Kan transfüzyonu

Kalp debisi, kan volumu ve oksijen sunumunu optimal seviyede tutacak en düşük pulmoner kapiller oklüzyon basıncını sağlayacak şekilde olmalıdır. Akut akciğer hasarı tablosunda olan hastalarda hem sıvı resüstasyonuna kılavuzluk etmesi, hem de vazoaaktif ilaçların ve diğer tedavilerin aksatılmadan verilebilmesi için en kısa zamanda santral venöz kateter takılmalıdır. Akciğer ödemi oluşmaması için de santral venöz kateter takılması ve santral venöz basınç takibi önemlidir. Akciğer ödemi bir basınç problemidir ve Akut akciğer hasarı olan hastalarda kapiller permeabilitenin enflamatuvar hasar ile artışı dışında pulmoner yatakta hidrostatik basıncın 18 mmHg üzerine çıkması ile de gelişebilir. ARDS'de intravasküler hidrostatik basıncın azaltılması pulmoner ödemde azalma sağlar. Sıvı kısıtlaması ve intravenöz diüretikler ile hidrostatik basınç düzeyi etkin bir şekilde azaltılabilir. Pulmoner ödemin azaltılması ile birlikte gaz değişiminde düzelme sağlanır. Serum albümin düzeyinin düşük olması pulmoner ödemin kötüleşmesine neden olarak prognozu olumsuz etkilemektedir. Albümin replasmanı ile birlikte diüretik kullanılması ARDS de kullanılan bir yaklaşımdır. Yeterli dolaşımın sağlanmasına izin verecek düzeyde sıvı kısıtlaması yapılması, diüretik verilmesi ve albümin replasmanı yapılmasının ARDS de mortalite ve morbiditeyi azalttığını düşündüren sonuçlar vardır (49,50).

ARDSnet, 2001 yılında yaptığı, prospektif, randomize, kontrollü FACTT (Prospective, Randomised, Multi-center Trial of 'Fluid Liberal' Management of Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome) çalışması ile konservatif ve liberal sıvı yönetimi karşılaştırılmıştır (51). Liberal sıvı yönetiminin, mortalite üzerine etkisi olmamakla birlikte, ventilatördeki gün sayısı ve yoğun bakımda kalınan gün sayısında iyileşme sağladığı görülmüştür. Sonuçta; konservatif sıvı yönetiminde hedef intravasküler basınç: santral venöz basınç (CVP) ≤ 4 mmHg veya pulmoner arter ortalama basıncı (PAOP) ≤ 8 mmHg olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada, hastaların hemodinamik monitörizasyonu için kullanılan pulmoner arter kateteriyle santral venöz kateter ayrıca karşılaştırılmıştır [52]. Her iki grup arasında incelenen parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür. Bu nedenle; özel durumlar dışında pulmoner arter kateteri ile hemodinaminin takibi tüm hastalarda gerekli değildir, yerine santral venöz kateter önerilmektedir. Bu nedenle yeterli doku perfüzyonun sağlanması için optimal sıvı resusitasyonu için hedefler belirlenmiştir (53,54).

Optimal sıvı resüstasyonu için hedefler:

- Ortalama arter basıncı > 70 mmHg
- İdrar çıkışı > 0,5 ml/kg/saat
- Santral venöz basınç (CVP) : 8-12 mmHg
- PCWP: 14-18 mmHg
- Santral venöz O₂ Satürasyonu > % 70

Kolloid sıvılar ve kristaloidler arasında üstünlük gösterilememiş olsa da, ekstrasellüler kompartmanda dağılımında farklılar olması nedeni ile aynı etkiyi göstermesi için kolloidlere göre 3 kat daha fazla miktarda kristaloid replasmanı gereklidir ve kristaloidlerin daha fazla ödem oluşturma potansiyeli mevcuttur. Bu nedenle kolloid sıvılar daha fazla tercih edilmektedir (55). Sıvı replasmanı ile belirtilen hedeflere ulaşılamaz ise hastalara inotrop desteği başlanmalıdır. Yan etkileri nedeni ile adrenalin ilk tercih edilen ajan olmamalıdır. Ayrıca hematokrit düzeyi <% 30, Hemoglobin >10 olan hastalara da eritrosit replasmanı yapılmalıdır.

2.9.3. Mekanik ventilasyon

ARDS tedavisinde Mekanik ventilasyon (MV), solunum yetmezliği gelişen bu olgularda şüphesiz en önemli tedavi yöntemidir. ARDS'li olgularda MV tedavisi oldukça zordur. ARDS'de mekanik ventilasyonun amacı altta yatan neden tedavi edilene ve akciğerler iyileşene kadar minimal komplikasyonla yeterli oksijenizasyonu sağlayarak destek tedavisi vermektir. Hastanın oksijenlenmesini sağlamakta klasik ventilasyon yöntemleri yeterli olmamakla beraber kırk seneye yakın süredir yeni teknikler geliştirilmektedir. Bu tedavi yöntemlerinin faydaları olduğu gibi komplikasyonları da vardır. Bunlar klasik olarak yüksek basınçtan (barotravma) veya yüksek volümden (volotravma) kaynaklanan pnömotoraks, bronko-alveoler fistül, rüptür gibi makroskopik komplikasyonlardır. Mekanik ventilatöre karşı solumaya bağlı barotravma riskini azaltmak için öncelikle hasta iyi sedatize edilmelidir.

ARDS bilinen en ciddi restriktif sendromdur. Akciğer kompliyansının çok düşük olması nedeni ile ventilatör ayarlarının klasik ventilasyondan farklı olması gereklidir. Araştırmalarda, hastanın akciğerlerine en çok zarar veren yöntemin yüksek basınçlarda uygulanan MV olduğu kanıtlanmıştır. Bu nedenle havayolu basıncının kontrolü esas alınmalıdır. Doğal olarak en uygun ventilasyon modları da basınç kontrollü modlardır. Bu modda, mekanik ventilatör, havayollarına uyguladığı akışı kontrol altında tutar ve havayollarında oluşan basıncın kullanıcı tarafından belirlenmiş basınç seviyesini

geçmemesini sağlar. Aynı zamanda, ekspirasyon sonunda da kullanıcı tarafından belirlenmiş PEEP seviyesinin altına inmeyecek şekilde ekspiratuar valfi kontrol eder. ARDS olgularında alveollerin etrafındaki parankim dokusu infiltrate olduğundan havalandırılabilir akciğer volümü ciddi ölçüde azalmıştır. Ancak tüm akciğer alanları homojen şekilde hasarlanmamıştır. Bazı bölgelerde konsolidasyon ve nekroz oluşabildiği gibi bazı bölgeler ise hiç etkilenmemiştir. Bu iki bölge arasında orta düzeyde etkilenen bölgeler çoğunluktadır ve gaz alışverişi de aynı oranda, lezyonların ciddiyetine paralel olarak etkilenmiştir. Konsolidasyon alanlarındaki alveoller, gaz alışverişindeki işlevselliklerini yitirmişlerdir. Orta düzeyde etkilenmiş bölgelerde genellikle alveoller kollabe olmuş ve rekrüte edilerek açılabilir, gaz alışverişine tekrar kazandırılabilir durumdadırlar. 10-15 ml/kg tidal volümün ile uygulanan klasik mekanik ventilasyon yöntemleri bu akciğerler için uygun değildir. Alveol ve kapiller yüzeylerinin mekanik strese maruz kalmaları sonucu alveollerin aşırı gerilmesine ve yırtılmasına yol açarak enflamatuar yanıtın uzamasına neden olur (56). Uygun olmayan ventilasyon akciğerlerde yeni enflamatuar süreç başlatabileceği gibi, mevcut enflamasyonu artırarak uzak organ disfonksiyonuna neden olabilir (57). Sinsi seyreden, mikroskopik düzeyde *de novo* meydana gelen ve biotravma adı verilen bu yeni komplikasyonun, mekanik ventilatörden çok, mekanik ventilatörlerin uygunsuz ve yetersiz kullanımlarından kaynaklandığı artık bilinmektedir.

İlk olarak Dreyfuss ve ark.(58) tarafından MV'e bağlı gelişen ALI/ARDS olarak bahsedilen, sonraki yıllarda VILI (Ventilator Induced/Associated Lung Injury, ventilatör ilişkili akciğer hasarı) olarak tanımlanan bu komplikasyonun, yüksek Vt (tidal volüm) ile ventile olan hastalarda daha sıklıkla meydana geldiği ve mortaliteyi yükselttiği belirtildi. Yüksek Vt ile ventile olan olgularda ve invitro çalışmalarda, alveollerin gerilmesine bağlı olarak, alveol endotelinin IL-8 salgıladığını (59), alveol makrofajlarının MIP-2 salgılaması sonucu lökosit infiltrasyonuna yol açtığını (60), VILI gelişen olguların kan örneklerinde yüksek düzeyde TNF-alfa reseptörü olduğunu ve bu reseptör düzeyinin mortalite ile orantılı olduğu (61) yayınlandı. Enflamatuar hasar gelişmiş akciğerleri tedavi etmeye çalışırken daha çok hasara yol açılabileceğinin görülmesi, yoğun bakım ortamında yeni sorgulamaları da beraberinde getirdi. Nihayet, yeni bir Uluslararası Konsensüs Konferansı ile 1999 yılında VILI tanımı benimsendi (62) ve tüm bu bulgular, yeni ventilasyon stratejilerinin geliştirilmesinin kaçınılmaz olduğunu gösterdi.

1998 yılında Amato ve arkadaşları (63) dört ayrı metodla ventile ettikleri ARDS olgularında akciğer koruyucu ventilasyon stratejisi ile solutulan (düşük tidal volüm) grupta mortalite oranlarının daha düşük olduğunu yayınladıklarında çok önemli bir adım atıldığı fark edildi. Daha kapsamlı bir araştırma için ARDSnet'i oluşturan 11 kuruluş tarafından yapılan ARMA çalışmasında yüksek V_t (12 ml/Kg) ile düşük V_t (6 ml/Kg) stratejileri karşılaştırıldı. ARMA araştırmasının ara analizinde düşük tidal volüm ile ventile edilen olgularda daha düşük mortalite (% 31,0 ve % 39,8) tespit edilmesi üzerine araştırma erken sonlandırıldı (64).

En son olarak Parsons ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada düşük tidal volüm ile ventile edilen ARDS olgularında kan IL-6 ve IL-8 düzeylerinin hızla düştüğünün gözlemlenmesi düşük tidal volüm ile ventilasyonun gerekliliğini ve önemi bir kez daha kanıtlamış oldu (65). Birkaç takip eden patogeneze ile ilgili çalışmada ise ARDS tanısı olan hastaların düşük tidal volüm stratejisi ile ventile edilmesinin plazma enflamatuar mediatör düzeylerini (IL-6, IL-8, soluble TNF reseptör 1 ve 2) ve sürfaktan protein D, alveoler tip 2 epitel hücre yapımını azalttığı gözlemlendi (61, 66). VILI oluşmasında alveollerin gerilmesi kadar tamamen kapanıp tekrar açılmasının, genel olarak kullanılan tabiri ile "kollaps" olduktan sonra yeniden "recruit" olmasının da önemli rol oynadığının tespiti üzerine (67-70), akciğerlerin açık tutulması stratejisi genel kabul gördü. Önceden atelektazileri önlemek amacıyla kullanılan PEEP artık alveollerin açık tutulmasını amaçlayan stratejinin bir parçası oldu. ARDS Network grubunun bir çalışmasında düşük V_t ile solutulan hastaların PEEP düzeylerinin artırılmasının klinik sonuçları daha da iyileştirdiği, akciğer hasarının daha az geliştiği, mortaliteyi azalttığı ve ventilatörden ayrı geçirilen gün sayısını ve ventilatöre bağlı kalma süresini azalttığı gösterilmiştir (71). Bu durum PEEP uygulanması ile alveollerin tamamen kapanmasının engellenerek kazanılmış alveollerin açık kalmasına, gaz alışverişinde efektif hale gelmesine, ayrıca alveollerin kollabe olup tekrar açılmalarından kaynaklanan enflamatuar reaksiyon engellenmesine bağlanmıştır. PEEP değeri toplam havayolu basıncının bir parçasıdır. ($P_{tot} = PEEP + P_{insp}$) Barotravma riskini azaltmak amacı ile maksimum basınç seviyesinin 35 cmH₂O'yu geçmemesi hedeflenmelidir. PEEP ne kadar yüksek olursa, havayollarında akışa bağlı gelişen inspiratuar basınç orantılı olarak düşecektir ve dolayısı ile oluşan V_t azalacaktır. Bu nedenle PEEP düzeyi iyi belirlenmelidir. Bu durumda ideal PEEP düzeyi basınç-volüm (P/V) eğrisinin statik olarak çizimi ile belirlenir. P/V eğrisi çok düşük akışla ve küçük basamaklarla basınç artışı sağlanarak elde edilen eğridir. Akut akciğer hasarlı olgularda bu eğri sigmoid

şeklindedir. Hasarlı akciğerlerin değişik volümlerde farklı kompliyans değerleri olduğunu gösteren bu eğride, alt ve üst infleksiyon noktaları vardır. Alt infleksiyon noktasına kadar olan kısımda alveoller açılır. Üst infleksiyon noktasından sonra ise basınç artışına rağmen volüm artışı azdır ve alveollerin aşırı gerilmeye başladığını gösteren kısımdır, işte bu iki noktaların arasında tüm alveollerin açık olması nedeniyle lineer olarak seyreden eğrinin eğimi en iyi kompliyans değeridir. Alt infleksiyon noktası basınç değeri “ideal PEEP” değeri olarak kabul edilmiştir. Tablo 9’da kullanılan ve önerilen akciğer koruyucu ventilator stratejisi görülmektedir (64).

Tablo 9: ARDS’ de önerilen akciğer koruyucu ventilatör stratejisi

Ventilatör modu	Volüm asist kontrol
Tidal volüm	≤ 6 mL/kg tahmini vücut ağırlığı*
Plato basıncı	≤ 30 cmH ₂ O
Ventilatör ayar oranı, pH	Solunum sayısı ≤ 35 /dakika, pH ≥ 7.30 olacak şekilde
İnspiratuar akım hızı ve I/E oranı	2 L/dakika ve 1/1-1/3
Oksijenizasyon	$55 \text{ mmHg} \leq \text{PaO}_2 \leq 80 \text{ mmHg}$ veya $\%88 \leq \text{SpO}_2 \leq \%95$
Weaning	$\text{FiO}_2/\text{PEEP} \leq 0.40/8$ olduğunda basınç asist ile weaning yapılmalı

*Erkek: $50 + 0.91 [\text{Hastanın boyu (cm)} - 152.4]$, Kadın: $45.4 + 0.91 [\text{Hastanın boyu (cm)} - 152.4]$.

PEEP: Pozitif ekspiryum sonu basıncı.

2.9.4. HFV (Yüksek frekanslı ventilasyon)

ARDS’de kullanılan başka bir ventilasyon yöntemidir. HFV; yüksek frekanslı pozitif basınçlı ventilasyon (HFPPV) [$60/\text{dakika} < \text{solunum sayısı (f)} < 120/\text{dakika}$, tidal volüm (V_t) $>$ ölü boşluk volümü (V_d)], yüksek frekanslı jet ventilasyon (HFJV) ($60 < f < 400/\text{dakika}$, $V_t > V_d$) ve yüksek frekanslı salımlı ventilasyon (HFOV) ($120 < f < 1200/\text{dakika}$, $V_t < V_d$) olmak üzere üç farklı şekilde uygulanmaktadır. HFOV; bir osilator pompa ile yüksek frekanslarda küçük tidal volümlerin verilebildiği alternatif bir ventilasyon tekniğidir. HFOV, akciğer koruyucu ventilasyon stratejisinin hedeflerini karşılamaktadır. Özellikle kontrollü mekanik ventilasyona (CMV) yanıtız hastalarda oksijenizasyonu iyileştirir. Erken başlanması, mortaliteyi azaltabilir. Yapılan bir meta-analiz sonucuna göre; HFOV kullanımı, ARDS hastalarında, hayatta kalımı iyileştirebilir ve uygulamanın hastaya zarar ihtimali beklenmez (72). Ortalama hava yolu basıncını artırarak, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ oranını düzeltmektedir. Birlikte recruitment manevraları (önemli

barotravma yoksa) önerilir. Ağır astım veya KOAH bulunması HFV için rölatif kontrendikasyondur.

2.9.5. Kortikosteroidler

ARDS'nin akut döneminde kortikosteroidlerin etkileri çok az veya yoktur. Geç dönemde etkileriyle ilgili farklı sonuçlar vardır. ARDSnet tarafından yapılan çok merkezli, plasebo kontrollü, randomize LaSRS (Late steroid rescue study) çalışmasında; metilprednizolon ve plasebo alan iki grup arasında istatistiksel olarak 60 ve 180 günlük mortalitede fark bulunmamıştır. PaO_2/FiO_2 , plato basıncı, kompliyansa kortikosteroid alan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzelme saptanmış; ancak yoğun bakım ve hastanede kalış süresinde her iki grup arasında fark olmadığı ve ARDS başlangıcından 14 gün sonra kortikosteroid başlananlarda mortalitede artış olduğu görülmüştür (73). Bu sonuçlar, ARDS'de kortikosteroidlerin rutin kullanımını desteklememektedir.

2.9.6. Sürfaktan replasman tedavisi:

Ashbaugh ve ark.(10) ARDS'yi ilk tanımladıklarında, surfaktan aktivitesindeki bozukluğu da belirtmişlerdir. Daha sonra yapılan hem deneysel hem de klinik çalışmalarda ARDS'de surfaktan seviyesinin düştüğü veya aktivitesinin bozulduğu gösterilmiştir (76,77). Alveoler yüzey gerilimini azaltan ve akciğer kompliyansını artıran sürfaktanın instilasyon yolu ile verilmesiyle geçici oksijenasyon düzelmeleleri bildirilmiştir. Sürfaktan yenidoğan sıkıntılı solunum sendromu tedavisinde kullanımı ile alınan başarılı sonuçlar cesaret verse de (78), ARDS de kullanımı ile olumlu sonuç alınmamıştır ve tedavide yeri yoktur. Ancak LV veya nitrik oksit inhalasyonu gibi tedavilerle kombine edilerek fizyolojik etkisi arttığı görülmüş ise de yinede mortalite ve MV süresi üzerine etkisi olmadığı görülmüştür (79).

2.9.7. Prone pozisyonu

Hastaların 1/3'ünde oksijenizasyonda düzelme sağlar, hayatta kalıma etkisi yoktur. Fonksiyonel reziduel kapasite (FRC) artışı, bölgesel diyafragma hareketinde değişiklik, perfüzyon redistribisyonu ve sekresyon klerensinde iyileşme sağlar. Rutin kullanımı önerilmemektedir.

2.9.8. Recruitment (Atelektazileri açma) manevraları

Atelektazik akciğer alanlarını açmak için hava yolu basıncını bir süreliğine devamlı olarak yükseltmektir. CPAP, yüksek PEEP uygulanması şeklindedir. Atelektazileri açmak veya kollaps olmuş alveolleri açmak için kullanılır. Yan etkileri (geçici hipotansiyon vs.) vardır. Etkinliği ile ilgili kontrollü klinik çalışmalar yoktur ve rutin kullanımı önerilmemektedir.

2.9.9. İn hale Nitrik Oksit

Pulmoner kapiller ve arteriyollerde vazodilatasyon yapar. Pulmoner vasküler direnci azaltır. Oksijenizasyonda bir miktar iyileşme sağlar; ancak halen rutin kullanımı önerilmemektedir. Cochrane anestezi grubunun yaptığı yetişkin ve çocuklarda ALI ve ARDS'de inhale NO (INO) kullanımıyla ilgili derleme sonucuna göre; ALI veya ARDS nedeniyle oluşan akut hipoksemik solunum yetmezliğinde INO kullanımı önerilemez (80). INO, oksijenizasyonda geçici bir iyileşme sağlar ancak mortaliteyi azaltmaz ve hastaya zararlı olabilir (80).

2.9.10. Ekstrakorporeal yaşam tedavisi (ECLS)

İlk olarak 1972'de Hill ve arkadaşları (98) tarafından tarif edilmiştir. Amaç akciğeri istirahatate alarak toparlanma süresince oksijen alımının membran oksijenizasyonu ile sağlamaktır.

Uygulamada iki ayrı teknik söz konusudur.

1. Ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu (ECMO):
2. Ekstrakorporeal CO₂ removal (ECCO₂R)

Vücut dışına alınan kan dolaşımına O₂ transferi ve CO₂ eliminasyonunu sağlar. AVECOR membran oksijenatörler ve kanı, gaz fazından ayıran ince membranlar (membran oksijenizasyonu) kullanılır. Ekstrakorporal karbondioksit temizleme (ECCO₂R), arteriyovenöz (AVCO₂R) veya venovenöz by-pass (VVO₂R) olarak iki şekilde yapılmaktadır. CESAR çalışmasında (96), konvansiyel tedavide altı aylık hayatta kalım %47, ECMO ile %63 (p= 0.03) bulunmuştur. Pahalı bir yöntemdir. Kullanımı konusunda prospektif randomize kontrollü çalışmalarla gösterilmiş kesin kanıt bulunmamaktadır; bu nedenle en son tedavi alternatifi olarak düşünülmesi önerilmektedir.

2.9.11. Likit ventilasyon

Perflurokarbonlar (PFC) renksiz, berrak, kimyasal ve biyolojik olarak inert yapıda flor ve karbon atomlarından oluşan bileşiklerdir. Suyun iki katı özgül ağırlığa sahip ve ayrıca radyoopaktırlar. PFC çok düşük yüzey gerilimine sahiptir ve oksijen ile karbondioksiti çok iyi çözer. Düşük yüzey gerilimi ve yayılma özellikleri ile PFC' lar surfaktan olarak da iş görebilir. Vücut tarafından bir miktar emilen PFC'lar değişikliğe uğramadan atılır. Oksijen taşıyabilen düşük yüzey gerilimli bir sıvı oldukları için ağır ARDS vakalarında kullanılmıştır (81). Likid ventilasyon (LV) parsiyel ve total olmak üzere iki teknikle yapılabilir. Parsiyel LV'da akciğerler tidal volüm kadar PFC ile doldurulur ve hasta konvansiyonel mekanik ventilatörlerle havalandırılır. Total LV'da ise akciğerler tamamen PFC ile doldurulur ve hasta özel mekanik ventilatörlerle havalandırılır (98). Yapılan iki çalışmada fizyolojik santın azaldığı, statik akciğer kompliyansının düzeldiği gösterilmiştir (81,82).

2.9.12. Aktive Protein C

ARDS gelişen hastalarda, ağır sepsis ve septik şok önemli bir nedendir. Sepsise bağlı hiperkoagülasyon, trombin oluşumunun azaltılması, fibrinolizin uyarılmasını sağlayarak etki gösteren rekombinant aktive protein C (drotrecogin alfa) ile ağır sepsis ve organ yetmezlikli hastalarda birinci ay mortalite de anlamlı azalma sağlandığı bildirilmiştir (53,54,83).

2.9.13. Nöromusküler blokaj

ARDS nedeniyle mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda, nöromusküler blokaj yapan ilaçlar, oksijenizasyonu iyileştirebilir ve ventilatörle indüklenen akciğer hasarını azaltabilir; ancak bu ilaçlar aynı zamanda kas güçsüzlüğüne neden olabilir. Erken ARDS'de nöromusküler blokerler isimli çok merkezli, çiftkör çalışmada; yoğun bakımda takip edilen ve ağır ARDS ($PaO_2/FiO_2 < 150$) tanısı konan 340 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. İlk 48 saat içinde hastaların 178'ine cisatrakurium besilat ve 161 hastaya plasebo verilmiştir (19). Sonuç olarak; ağır ARDS hastalarında erken nöromusküler blokerlerin kullanımı, ayarlanmış 90 günlük sağkalımda iyileşme ve kas güçsüzlüğünü artırmadan ventilatörsüz gün sayısında artış sağlamıştır.

2.9.14. Diğer farmakolojik tedaviler

Faz 3 çalışmaları, ARDS'de ekzojen surfaktan, inhale nitrik oksit, IV PGE1, glukokortikosteroid, ketokonazol, lizofilin, NAC ve aktive protein C kullanımını desteklememektedir (33). Yeni tedavi olarak, kemik iliği kökenli mezenşimal kök hücreler ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

2.10. Yoğun Bakımda Kullanılan Skorum Sistemleri

2.10.1. APACHE skorum sistemleri

Akut fizyolojik veya kronik sağlık değerlendirilmesi (APACHE) skorumu yoğun bakım ünitelerinde mortalite hızının belirlenmesi ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılan sistemlerden biridir. Yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) 1985 yılından beri APACHE sisteminin bir versiyonu olan APACHE II kullanılmaktadır. APACHE II için 12 fizyolojik değişkenin yoğun bakımdaki ilk 24 saate ait en kötü değerleri ile yaş ve kronik sağlık durumu değerlendirilmesi kullanılır (110,111). Bu sistem, kısa zamanda yoğun bakıma kabulde, planlamada, kaliteyi değerlendirmede ve üniteler arası karşılaştırmada kullanılan skorum sistemi haline gelmiştir (111).

APACHE I-II (akut fizyolojik ve kronik sağlık değerlendirilmesi I-II):

APACHE-I; 34 parametrelilik bir klasifikasyon sistemidir. Başlangıçta akut fizyolojik skor (APS) ile birlikte hastanın kronik sağlık durumu dikkate alınmıştır.

APACHE-II; APACHE-I'in basitleştirilmiş şekli olup, 12 fizyolojik parametrenin değerlendirilmesi temeline dayanmaktadır. Hastanın genel durumu, yaşı ve 12 fizyolojik ölçümün hastaneye kabulü izleyen ilk 24 saat içindeki en kötü değerleri olmak üzere üç grup skoru dikkate alır. APACHE-II sistemi prospektif olarak birçok merkezde binlerce hastada kullanılmış ve değişik tedavi metodlarının kıyaslamasını mümkün kılmıştır.

Kronik Sağlık Durumu: Hastada ciddi bir organ yetmezliği veya immün sistem depresyonu kemoterapi, radyasyon, steroid tedavisi, lösemi, lenfoma, AIDS v.s. anamnezi varsa; 1. Cerrahi gerektirmeyen veya acil cerrahi geçiren postoperatif dönemdeki hastaya 5 puan 2. Elektif postoperatif hastaya 2 puan verilir.

Akut Fizyolojik Skor (APS): Bu ölçümler; rektal ısı, ortalama arter basıncı, kalp hızı, solunum hızı, SO₂, arteriel pH, serum sodyumu, serum potasyumu, kan kreatinini, hematokrit ve beyaz küre değerleri ile nörolojik puandır. Ölçülen her parametreye normal değerinden sapmaya göre (azalma veya artma) 0, 1, 2, 3 veya 4 puan verilir. Bunlara Glasgow Koma Skoru (GKS)'nin beklenen en yüksek değeri olan 15'ten,

hastanın GKS' unun çıkarılması ile elde edilen nörolojik puan eklenir. Yukarıdaki I, II ve III. gruptaki skorların toplanması total APACHE-II skorunu verir. Teorik olarak en yüksek olan APACHE-II skoru 71 olmakla birlikte 50'nin üzerinde pek görülmemektedir (Tablo 10).

Tablo 10: APACHE II skora sistemi değerlendirme kriterleri (112).

FİZYOLOJİK DEĞİŞKENLER	Yüksek anormal aralık				Düşük anormal aralık				
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Isı (rektal °C)	>41	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	<29.9
Ortalama arter basıncı (mmHg)	>160	130-159	110-129		70-109		50-69	40-54	<49
Kalp hızı (atım/dakika)	>180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	<39
Solunum hızı (/dakika) (spontan/mekanik)	>50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		<5
Oksijenizasyon FiO2>0.5 ise DO2 FiO2<0.5 ise PaO2	>500	350-499	200-349		<200 >70	61-70		55-60	<55
Arteriyel pH	>7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7.257.32	7.15-7.24	<7.15
Venöz HCO3* (venöz-mEq/L)	>52	41-51.9		32-40.9	22-31.9		18-21.9	15-17.9	<15
Serum sodyum (mEq/L)	>180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	<110
Serum potasyum (mEq/L)	>7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		<2
Serum kreatinin** (mg/dl)	>3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		<0.6		
Hematokrit (%)	>60		50-50.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		<20
Lökosit (/mm3x1000)	>40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		<1
Puan: 15-GKS									

*Eğer arteriyel kan gazı ölçümü yok ise kullanılır. **Akut renal yetmezlikte puan 2 ile çarpılır

2.10.2. Glasgow koma skalası

Glasgow Koma Skoru: 1974 yılında Jennet ve Teasdale tarafından geliştirilen ve şu an dünyada kafa travmalı olguların şuur durumunun değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan skora sistemidir. Basittir, hasta mortalite ve morbiditesinin değerlendirilmesinde oldukça yararlıdır. Göz açma-kapama, sözel cevap ve motor cevap olmak üzere üç bölümden oluşur. En düşük skor 3, en yüksek skor 15'tir. Tablo 11'de erişkinler için kullanılan GKS değerlendirme kriterleri sunulmuştur (109).

Tablo 11: Erişkinler İçin Kullanılan GKS Değerlendirme Kriterleri (109)

Göz açma	Sözel cevap	Motor cevap	PUAN
Yok	Yok	Hareket yok	1
Ağrılı uyaranla	Anlaşılmaz sesler	Anormal ekstansiyon (deserebre yanıt)	2
Sözel uyaranla	Anlamsız ama anlaşılabilir kelimeler	Anormal fleksiyon (dekortike yanıt)	3
Spontan	Konfüze konuşma	Ağrıdan kaçıyor	4
	Oryante	Ağrıyı lokalize ediyor	5
		Emirlere uyuyor	6

2.10.3. Akciğer hasar skoru (AHS), Lung injury score (LİS)

Bazı araştırmacılar da çalışmalarında 1988 yılında Murray ve ark.(11) tarafından tanımlanan ve pulmoner arter kateteri kullanmayı gerektirmediğinden daha pratik olan akciğer hasar skoru (AHS) (Lung injury score) kriterlerini kullanmaktadırlar (Tablo12). Akciğer hasarı skoru akciğer grafilerinin görünümü, hipoksinin düzeyi, uygulanan ekspiryum sonu akciğer volümü düzeyi (PEEP) ve kompliyans değerlerini kapsar.

Tablo 12: (LİS) AHS kriterleri (11).

Puan	Hipoksemi (PaO ₂ /FiO ₂)	Radyoloji	PEEP	Kompliyans
0	≥300	Yok	≤5	≥80
1	225-299	1 kadranda	6-8	60-79
2	175-224	2 kadranda	9-11	40-59
3	100-174	3 kadranda	12-14	20-39
4	<100	4 kadranda	≥15	<20

Toplam AHS puanı **0**: Normal, Toplam AHS puanı **1-2.5**: Hafif veya orta ARDS, Toplam AHS puanı **>2.5**: Sıddetli ARDS **AHS**: Akciğer hasar skoru, **PaO₂**: Arteriyel oksijen parsiyel basıncı, **FiO₂**: İnspire edilen oksijen konsantrasyonu (fraksiyonu), **PEEP**: Pozitif end-expiratory pressure

2.10.4. SOFA (Sequential Organ Failure Assessment Score)

Avrupa Yoğun Bakım Derneği (European Society of Intensive Care Medicine) tarafından sepsise bağlı organ yetmezliğinin derecesini tanımlamak için 1996 yılında geliştirilmiştir. Ancak sepsise bağlı olmayan organ disfonksiyonlu hastalarda geçerliliği belirlendiğinden, “ardışık organ yetmezliği değerlendirmesi” olarak yeniden adlandırılmıştır. Altı organ sistemi (solunum, kardiyovasküler, santral sinir sistemi, renal, koagülasyon ve karaciğer), toplam skor 6-24 arasında olacak şekilde 1 ile 4 puan arasında değerlendirilir (Tablo13). Skor önceki 24 saat içindeki en kötü değere göre verilir. Ölçülmeyen değer varsa en yakın ölçüm değerine göre puanlanır. SOFA skoru ≥ 3 olması o sistem için organ yetmezliği olarak tanımlanır (99).

Tablo 13: SOFA (99).

	1	2	3	4
Solunum PaO ₂ /FiO ₂ mmHg	≤ 400 ;MV var/yok	≤ 300 ;MV var/yok	≤ 200 ve MV var	≤ 100 ve MV var
Kardiyovasküler Hipotansiyon	OAB<70mmHg	Dopamin ≤ 5 ve herhangi bir dozda Dobutamin	Dopamin > 5 veya adrenalin $\leq 0,1$ veya noradrenalin $\leq 0,1$	Dopamin ≥ 15 veya adrenalin> 0,1 veya nor- adrenalin >0,1
Karaciğer Bilirubin mg/dL	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	>12
Koagülasyon Trombosit 10/mm	≤ 150	≤ 100	≤ 50	≤ 20
Böbrek Kreatinin mg/dL veya idrar debisi	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9 idrar debisi<500 mL/gün	>5 idrar debisi ≤ 200 mL/gün
Nörolojik GKS	13-14	10-12	6-9	<6

* Bu sınırın ötesindeki değerler 0 puan alır.

** En az 1 saat $\mu\text{g/kg/dakika}$ dozunda verilmiş olmalı. MV: Mekanik ventilasyon,
OAB: Ortalama arter basıncı, GKS: Glasgow koma skoru.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastalar

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon kliniği Yoğun Bakım Ünitesinde Ocak 2009 ile Ocak 2013 tarihleri arasında yatan hastalar retrospektif olarak incelendi. Hastaların hastane kayıtları ve yoğun bakım ünitesindeki elektronik veri bankasındaki kayıtları geriye dönük incelenerek değerlendirildi. Çalışma için 25.03.2013 tarihinde Fakülte Etik Kurul onayı alındı (Etik Kurul Karar no:S/468).

Yoğun bakım kabulünde ya da izlemde Akut Respiratuar Distres Sendromu (ARDS) gelişen 100 hasta çalışmaya dahil edildi. ARDS tanısı için Amerika ve Avrupa Konsensus Konferansı (AECC) kriterleri (85) baz alındı. ARDS tanı kriterleri: a) Akut başlangıç, b) Akciğer grafisinde bilateral infiltrasyonlar, c) $PaO_2/FiO_2 \leq 200$, d) Sol atriyal hipertansiyonun klinik bulgusunun olmaması veya PCWP ≤ 18 mmHg olmasıdır.

İlk 24 saatte exitus olan hastalar, terminal dönem kanser hastaları, gebe hastalar, 18 yaş altı ve 90 yaş üstü hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalar son 24 saatteki en kötü PaO_2/FiO_2 değerine göre Oksijen oranı ≤ 200 olan hastalar ARDS olarak kabul edildi. Sık ARDS epizoduna giren hastaların sadece ilk epizod dönemleri çalışmaya alındı. Pnömoni, akciğer kontüzyonu gibi direkt akciğer hasarı yapan hastalıklar pulmoner ARDS; ağır sepsis, travma (araç içi, araç dışı ve diğer kazalar), akciğer dışı enfeksiyon, İntoksikasyon, Çoklu kan transfüzyonu, Ateşli silah yaralanması, Akut pankreatit gibi hastalıklar ekstrapulmoner ARDS olarak belirlendi. Yaş ve cinsiyet olmak üzere demografik veriler ile ARDS'ye neden olan tanılar, hastaların ilk 24 saatteki en kötü PaO_2/FiO_2 değeri, pH değeri, tanı sırasındaki CRP düzeyleri, immünsupresyon durumu ve kronik organ yetmezlikleri kayıt edildi.

ARDS tanısı alındığında var olan, ya da izlemde 72 saat içinde gelişen major akut organ yetmezlikleri, SOFA, LİS, GKS, APACHE II skoru hesaplandı ve kayıt edildi. APACHE II skoru (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II score): Yoğun bakım hastalarını yoğun bakıma kabüllerindeki ilk 24 saat içerisindeki sahip oldukları en kötü ölçümleri (laboratuvar ve vital göstergeler) ve hastanın yaşı ile önceki komorbid durumunu ölçen bir skora sistemidir.

SOFA skoru (Sequential Organ Failure Assessment score): Ağır sepsis hastalarındaki gelişen organ yetmezliklerini değerlendirmek için geliştirilmiş altı organ sisteminin (solunum, kardiyovasküler, böbrek, karaciğer, santral sinir sistem, koagülasyon) değerlendirildiği bir skordur. Ağır sepsis hastalarında gidişatın değerlendirilmesini sağlar.

Skorda kötüleşme artan mortalite ile ilişkilidir. Yoğun bakımlarda her ağır sepsis hastası SOFA skoru ile izlenir.

3.2. Tanımlamalar

Akciğer grafisinde infiltrasyonlara ek olarak aşağıdakilerden en az birinin olması pnömoni olarak tanımlandı.

- Pulmoner gaz değişiminde bozulma,
- Ateş $>38^{\circ}\text{C}$,
- Lökositoz ($\text{WBC} > 12.000 \text{ mm}^3$) veya
- Pozitif trakeal aspirat kültürü.

1. Kardiyovasküler Sistem Disfonksiyon Kriterleri

Bir saatte $\geq 40 \text{ ml/kg}$ bolus izotonik IV sıvı verilmesine rağmen;

- Kan basıncında düşme (hipotansiyon)
- Kan basıncını normal sınırlarda tutmak için vazoaaktif ajan (dopamin $> 5\mu\text{g/kg/dk}$ veya dobutamin, epinefrin, norepinefrin) kullanımına ihtiyaç duyulması veya
- Aşağıdakilerden ikisinin olması;
 - Açıklanamayan metabolik asidoz: Baz açığı $>5,0 \text{ mEq/L}$ olması
 - Arteriyel laktat düzeyinin normalin iki katından fazla artmış olması
 - Oligoüri: İdrar çıkışının saatte $< 0,5 \text{ ml/kg}$ olması
 - Uzamis kapiller geri dolum zamanı: $> 5 \text{ sn}$
 - Aksiller-rektal ısı farkının $>3^{\circ}\text{C}$ olması

2. Santral Sinir Sistemi Disfonksiyon Kriterleri

- GKS ≤ 11 veya
- GKS'de $\geq 1-3$ puan düşüş ile birlikte mental durumda akut değişiklik olması

3. Hematolojik Sistem Disfonksiyon Kriterleri

- Trombosit sayısının $< 80.000 \text{ mm}^3$ veya son üç günün en yüksek trombosit değerinin %50 azalması (kronik hematolojik, onkolojik hastalar harici) veya
- Uluslararası normalize edilmiş oranın (INR) > 2 olması

4. Renal Sistem Disfonksiyon Kriterleri

- Serum kreatinin değerinin yaşa göre ≥ 2 kat olması veya bazal kreatinin seviyesinin iki katından fazla artması

5. Hepatik Sistem Disfonksiyon Kriterleri

- Total bilirubin seviyesinin $\geq 4 \text{ mg/dl}$ olması veya
- ALT seviyesinin yaşa göre iki kat fazla olması

6. Gastrointestinal Sistem Disfonksiyon Kriterleri

- Gastrointestinal kanama (hematemez veya melena)

3.3. Hasta Yönetimi

ARDS tanısı olan hastalar entübe edilerek mekanik ventilatöre bağlandı. Galileo Medical Hamilton MV ile PCV (Pressure Controlled Ventilation-Basınç Kontrollü Ventilasyon) modda solunum desteği verildi. Sedasyon ihtiyacı olan hastalar sedatize edildi. İzlemi boyunca hastalara her dört saatte bir arteriyel kan gazı (AKG) takibi yapıldı. AKG sonuçlarına göre uygun MV ayarları yapıldı. Hastalara gerekli durumlarda trakeal aspirasyon yapıldı. Tüm hastaların P/V tool2 manevrası ile alt infleksiyon noktası baz alınarak ideal PEEP düzeyi belirlendi ve hastalara uygulandı. 6-7 ml/kg tidal volüm ile MV desteği verildi. MV modları ve ayarları, (PEEP, Vt, Normalize edilmiş aktüel vücut ağırlığı, PaO₂/FiO₂ oranı) izlemi boyunca takip edildi. Tüm hastalar monitörize edilerek izlendi. Arter kateteri ile TA (arteriyel tansiyon) monitörize edilerek anlık takibi, Juguler santral venöz kateteri ile CVP takibi yapıldı. Barotravma (pnömotoraks-amfizem) kontrolü için günlük akciğer grafisi çekilerek izlendi.

3.4. Sonlanım

Çalışma sonucu sağkalım ve ölüm olarak belirlendi. PaO₂/FiO₂>300 olan ardışık en az üç AKG değeri gözlenmesi durumunda hastaların akut akciğer hasarından iyileştiği kabul edildi. Hastaların ARDS'den iyileşme süreleri kayıt edildi. Tüm hastaların MV ve yoğun bakımda geçirdikleri süreler kayıt edildi.

3.5. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel testler için SPSS 16.0 (Lead Technologies Inc., ABD) programından yararlanıldı. Sayısal veriler için frekans analizi yapıldı. Ortalama $\pm$ SD, minimum ve maksimum değerler hesaplandı. Grup karşılaştırmaları için sürekli sayısal nonparametrik değerler Mann-Whitney U-testi kullanıldı. Kategorik ve nominal değerler için ki kare testi kullanıldı. İstatistiksel analizlerde anlamlılık sınırı $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların demografik verileri ve Tedavi Öncesi Parametreleri

Ocak 2009 ile Ocak 2013 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon kliniği Yoğun Bakım Ünitesine 1320 hasta yatırıldı. 943 hastanın solunum yetmezliği nedeni ile MV desteği aldığı saptandı. ARDS tanısı alan 100 hasta çalışmaya dahil edildi. İncelemeye alınan ARDS tanısı alan hastaların 61'i erkek, 39'u kadın idi. ARDS tanısı alan hastaların ortalama yaşı 57 ± 13 , en küçük yaş 20, en büyük yaş 82 olarak bulundu.

ARDS olan hastaların etiyolojik nedenleri incelendiğinde pnömoni 37 hasta, travma (araç içi, araç dışı ve diğer kazalar) 14 hasta, Sepsis 19 hasta, akciğer kontüzyonu 9 hasta, akciğer dışı enfeksiyon 6 hasta, İntoksikasyon 5 hasta, Çoklu kan transfüzyonu 4 hasta, Ateşli silah yaralanması 4 hasta ve Akut pankreatit 2 hasta olarak bulundu (Tablo 14).

Tablo 14: ARDS hastalarında etiyolojik nedenler

Etiyolojik nedenler	Sayı		Toplam (n=100)
	Sağ(n=56)	Eks(n=44)	
Pnömoni	20	17	37
Sepsis	10	9	19
Travma	8	6	14
Akciğer kontüzyonu	6	3	9
Akciğer dışı enfeksiyon	4	2	6
İntoksikasyon	2	3	5
Akut pankreatit	0	2	2
Çoklu kan transfüzyonu	4	0	4
Ateşli silah yaralanması	2	2	4

Hastaların tanı sırasında var olan kronik organ yetmezliği ve komorbidite incelendiğinde 8 hastada kardiyak problemler, 25 hastada solunum sistemi problemleri, 7 hastada diyabet, 6 hastada böbrek yetmezliği, 6 hastada hematolojik hastalık, 4 hastada immünsupresyon, 2 hastada santral sinir sistemi hastalığı, 8 hastada diyabet ile birlikte böbrek yetmezliği, 9 hastada kardiyak hastalık ile birlikte solunum yetmezliği, 2 hastada kronik karaciğer hasarı tespit edildi (Tablo 15). Kardiyak hastalık ile birlikte solunum yetmezliği olanlarda ve diyabet ile birlikte böbrek yetmezliği olanlarda mortalite diğer komorbid durumlara göre çok anlamlı oranda yüksek bulundu ($p=0,0001$).

Tablo 15: ARDS hastalarında tanı sırasında var olan Kronik organ yetmezliği ve Komorbid hastalıklar

Kronik Organ yetmezliği	ARDS (n:100)
Solunum	34 (% 34)
Kardiyovaskuler*	17 (%17)
Böbrek	14 (%14)
Diyabet	15 (%15)
Nörolojik**	2 (%2)
Hematolojik	6 (%6)
İmmüsupresyon***	4 (%4)
Karaciğer	2 (%2)

Not: Sayı ve (% oranları) verilmiştir.

* Koroner Arter hastalığı ya da kalp yetmezliği öyküsü

** Alzheimer, Parkinson ya da serebrovasküler hastalık öyküsü

*** Steroid ya da diğer immüsupresif ilaç kullanımı, kemoterapi, radyoterapi

Hastaların AKG değerleri incelendiğinde pH değeri 7,07-7,44 (ortalaması $7,26 \pm 0,07$), PaO₂ değeri 47-107 (ortalaması 70 ± 14), PCO₂ 14-150 mmHg (ortalaması 52 ± 14), HCO₃ 10-36 mEq/L (ortalaması 18 ± 5), PaO₂/FiO₂ 58-188 (ortalaması 132 ± 22) olarak saptandı. ARDS hastalarının arteriyel kan gazı değerleri Tablo 16’da verilmiştir.

Tablo 16: ARDS’li hastaların kan gazı değerleri

Değişken	Ortalama $\pm$ SD	Median (min-max)
pH	$7,26 \pm 0,07$	7,07-7,44
PCO ₂	52 ± 14	14-150
HCO ₃	18 ± 5	10-36
PaO ₂	70 ± 14	47-107

ARDS hastalarında yüksek oranda organ yetmezliği geliştiği görüldü. ARDS hastalarında % 94 ile solunum yetmezliği en sık görülen organ yetmezliği iken, % 90 ile ABY ve % 76 ile kardiyovasküler sistem yetmezliği görüldü. Görülen diğer organ yetmezlikleri (Tablo 17) verilmiştir.

Tablo 17: ARDS hastalarında ilk 24 saatte gelişen

Akut organ yetmezlikleri sayı ve oranları

Akut Organ yetmezliği	ARDS (n:100)
Solunum	94 (% 94)
Kardiyovasküler	76 (%76)
Böbrek	90 (%90)
Nörolojik	24 (%24)
Hematolojik	6 (%6)
Karaciğer	6 (%6)
Ağır sepsis/şok	28 (%28)

Not: Sayı ve (% oranları) verilmiştir.

Hesaplanan APACHE II skoru ortalaması 30 ± 7 (14-46), GKS ortalaması 7 (4-9), SOFA skoru ortalaması $13 \pm 4,2$ (3-20), LİS ortalaması $2,7 \pm 0,1$ (2,3-3) olarak bulundu.

Değerlendirilen laboratuvar parametrelerinden HCT 18-42 (ortalaması $28,7 \pm 4,7$), WBC 1,2-72 (ortalaması $18,5 \pm 1$), CRP 9-45 (ortalaması 23 ± 6), ÜRE 16-162 (ortalaması 94 ± 3), KREATİNİN 1,12-5,6 (ortalaması $2,6 \pm 0,5$), AST 22-913 (ortalaması 96 ± 13), ALT 47-913 (ortalaması 102 ± 12) olarak saptandı.

Mekanik ventilatör uygulanan hastaların % 57' sinde APRV, % 3' ünde ASV, % 6'ında DuoPAP, % 4' ünde SIMV modu kullanılmıştı. Hastalara uygulanan mekanik ventilatör süresi 3-42 gün (ortalaması 17 ± 9 gün), PEEP 8-14 (ortalaması $11,9 \pm 1,5$). Frekans değerleri 12-34 (ortalaması 19 ± 4) idi. Çalışmaya alınan 100 hastanın 46'sı (%46) pulmoner ARDS, 54'ü (%54) ekstrapulmoner ARDS olarak saptandı. Pulmoner ARDS nedenleri; pnömoni (%37) ve akciğer kontüzyonu (%9), ekstrapulmoner ARDS nedenleri; sepsis (%19), travma (%14), akciğer dışı enfeksiyon (%6), akut pankreatit (%2), ateşli silah yaralanması (%4), çoklu kan transfüzyonu (%4), intoksikasyon (%5) idi.

Tablo 18: ARDS Tanısı alan hastaların tedaviden önceki parametreleri

Değişkenler	GRUP I (n=56) Ortalama ± SD	GRUP II (n=44) Ortalama ± SD	P
Yaş	52,7 ± 13	64,2 ± 9	0,0001
Cinsiyet (K / E)	24 K / 32 E	15 K / 29 E	0,2
LİS (AHS)	2,6 ± 0,1	2,7 ± 0,1	0,001
APACHE II	25 ± 5	37 ± 5	0,0001
GKS	7,3 ± 0,9	6,4 ± 1,3	0,001
SOFA	12,5 ± 4,4	14,9 ± 3,5	0,003
YB Kalış Süresi	26 ± 11	49 ± 16	0,0001
MV Süresi	13 ± 8	23 ± 7	0,0001
PEEP	11,6 ± 1,6	12,4 ± 1,4	0,01
Frekans	19 ± 4	20 ± 4	0,01
pH	7,27 ± 0,8	7,25 ± 0,7	0,1
PaO ₂	74 ± 15	64 ± 11	0,002
CO ₂	47 ± 10	58 ± 15	0,0001
HCO ₃	18 ± 4	19 ± 5	0,2
PaO ₂ /FiO ₂	141 ± 19	122 ± 22	0,0001
WBC	18 ± 9	18 ± 1	0,6
CRP	22,7 ± 5	23,2 ± 7	0,1
HCT	28 ± 4	29 ± 5	0,2
Üre (BUN)	94 ± 32	94 ± 35	0,9
Kreatinin (Cr)	2,6 ± 0,6	2,6 ± 0,5	0,6
AST	91 ± 50	123 ± 79	0,07
ALT	91 ± 44	127 ± 80	0,204

Hastalar sağ kalan hastalar grubu (Grup I) ve ölen hastalar grubu (Grup II) olarak iki gruba ayrıldı. Grup I'in yaş ortalaması 52,7 ± 13, grup II'nin yaş ortalaması 64,2 ± 9 olarak saptandı. Grup II' de yaş ortalaması anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0,0001).

Grup I'de LİS 2,6 ± 0,1.Grup II' de LİS 2,7 ± 0,1 olarak saptandı. Her iki grup arasında LİS (akciğer hasar skoru) açısından anlamlı fark bulundu (p=0,001). Grup I' de APACHE II skoru 25 ± 5, grup II'de APACHE II skoru 37 ± 5 olarak saptandı. Grup II' de APACHE II skoru anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0,0001). Grup I'de GKS 7,3 ± 0,9 grup II ' de GKS 6,4 ± 1,3 olarak saptandı. Grup II'de GKS anlamlı olarak düşük bulundu

($p=0,001$). SOFA skoru grup I'de $12,5 \pm 4,4$. Grup II' de $14,9 \pm 3,5$ olarak saptandı. Grup II'de SOFA skoru anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,003$).

Grup I'de yoğun bakımda kalış süresi 26 ± 11 gün, grup II'de 49 ± 16 gün olarak saptandı ($p=0,0001$). Grup I'de mekanik ventilatör süresi 13 ± 8 gün, grup II'de 23 ± 7 gün olarak saptandı ($p=0,0001$). ARDS hastalarında yoğun bakım süresi ve mekanik ventilatör süresi uzadıkça mortalitenin anlamlı olarak yükseldiği görüldü.

Hastaların PaO_2 değerleri grup I'de 74 ± 15 , grup II'de 64 ± 11 olarak saptandı. Grup II'de PaO_2 değeri anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0,002$). PCO_2 değerleri grup I'de 47 ± 10 , grup II'de 58 ± 15 olarak saptandı. Grup II'de PCO_2 değeri anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,0001$). Grup I'de PaO_2/FiO_2 oranı 141 ± 19 , Grup II'de PaO_2 / FiO_2 oranı 122 ± 22 olarak bulundu. Gruplar arasında PaO_2/FiO_2 oranları açısından anlamlı fark bulundu ($p=0,0001$) (Tablo 18).

Organ yetmezliği sağkalım incelendiğinde, çoklu organ yetmezliği ve septik şok varlığında mortalite anlamlı olarak yükselmektedir ($p=0,001$).

Sedasyon uygulanan hastaların 83'ünde Midazolam, 13'ünde Propofol, 4'ünde Tiopental kullanıldı. İnotrop desteği alan hasta sayısı ise 22 olarak hesaplandı. İnotrop ihtiyacı olan 22 hastanın 18'i ex olmuştur, inotrop ihtiyacı olmayan 78 hastanın 26'sı eks olmuştur. İnotrop ihtiyacı olan hastalarda mortalite anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,0001$).

5. TARTIŞMA

Akut Respiratuvar Distress Sendromu (ARDS) akut akciğer hasarı sonucunu ortaya çıkaran ağır klinik bir süreçtir. ARDS ilk olarak 1967 yılında Asbaugh ve ark.(10) tarafından oksijen tedavisine yanıtsız hipoksi, akciğer kompliyansında azalma ve akciğer grafisinde yaygın infiltrasyonlar ile seyreden ağır solunum yetersizliği tablosu ile tanımlanmıştır. Günümüzde ARDS'nin en sık kullanılan tanımı, American Thoracic ve European Society of Intensive Care Medicine Consensus tarafından önerilen tanımlamadır. Bu tanımlamayı oluşturan kriterler akut başlangıç olması, akciğer grafisinde bilateral infiltrasyon olması, $PaO_2/FiO_2 \leq 200$ olması ve sol kalp yetmezlik bulgularının olmamasıdır. Başlangıçları farklı olmasına rağmen akut akciğer hasarı gelişmesine ortam sağlayacak birden fazla neden söz konusudur ve birçok hastalık klinik izlem sürecinde ortaya çıkabilmektedir. ARDS için bilinen 60'tan fazla sebep tanımlanmıştır. Bu nedenle ARDS'nin etyolojik nedenlerini, görülme sıklığını, mortalite oranlarını, tedavi protokollerini belirlemek ve bilmek önemlidir. Dünyada birçok ülkede ARDS epidemiyolojisi, etyolojik nedenleri, mortalite sıklığı, tedavi rejimleriyle ilgili birçok araştırma yapılmış olup, ülkemizde bu tip araştırmalar sınırlı sayıdadır.

ALIVE çalışmasında ve literatürdeki diğer çalışmalarda yaş, akut akciğer hasarının nedeni, kronik komorbid hastalıklar, akut organ yetmezlikleri sayı ve şiddeti, ağır sepsis ve septik şok birlikteliği, barotravmaya bağlı pnömotoraks gelişmesi, APACHE II, SOFA, LİS, SAPS skoru, PaO_2/FiO_2 oranı gibi parametrelerin ALI/ARDS prognozu ve sağkalımı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (5-9,32,37). Bu retrospektif çalışmada, anestezi yoğun bakım ünitesinde takip ve tedavi edilen sağ kalan (Grup I) ve ölen (Grup II) ARDS hastalarının; yaş, etiyoloji, mekanik ventilasyon uygulamaları, laboratuvar değerleri, mortalite ve multiorgan disfonksiyonu oranları, APACHE II, LİS, GKS, SOFA skoru, Arteriyel kan gazı değerleri, PaO_2/FiO_2 oranı değerleri karşılaştırılması amaçlanmıştır. Medline taramamızda Mart 2013 tarihi itibarı ile Türkiye den hiçbir anestezi yoğun bakım (Reanimasyon) ünitesinde ARDS hastalarında yapılan karşılaştırmalı çalışma yayınlanmamıştır.

Akut Respiratuvar Distress Sendromu (ARDS) etyolojisi ve patogenezi ile ilgili bilgilerimiz artmış olsa da, ARDS'nin kesin insidansı henüz tam olarak bilinmemektedir. 1976'da Amerika'da National Heart konferansında, Amerika'da ARDS insidansı yılda 75/100000 olarak raporlanmıştır (86). Bu ilk çalışmadan itibaren yapılan çalışmalarda

ARDS insidansları 1,5 ile 78/100000 oranında saptanmıştır (35,38,87-94). 1983-1985 yılları arasında Villar ve ark. (87) ARDS insidansını 1,5-3,5/100000, 1988'de Webster ve ark. (88) İngiltere'de insidansı benzer şekilde 4,5/100000 oranında belirlemişlerdi. 1990'da Amerika'da Thomson ve ark. (89) yaptığı çalışmada ARDS insidansı 4,8-8,3/100000 olarak belirlenmişti. Son yıllarda yapılan çalışmalarda ise insidansın daha yüksek oranda olduğu görülmektedir (35,38,87). Kasım 2008 ile Ekim 2009 yılları arasında İspanyada 17 hastanede yapılan çalışmada ARDS insidansı 7,2/100000 olarak bulunmuştur (32). Ocak 2009 ile Ocak 2013 yılları arasında anestezi yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarla yapılan çalışmamızda ARDS insidansı 7,5/100000 olarak bulundu. Bu sonuç literatürlerdeki yayınlarla benzerdi.

ARDS direk akciğeri ilgilendiren sebeplerden (Pulmoner ARDS) veya sistemik bir hastalığa sekonder gelişen sebeplerden (Ekstrapulmoner ARDS) oluşabilir. ARDS'de direk hasarlanmada alveoler epitelyal hücre hasarı ve disfonksiyonu var iken, ekstrapulmoner hasarlanmada ise vasküler endotel hasarı vardır. Erişkin hastalarda altta yatan sebepler sırasıyla sepsis, pnömoni, travma, mide içeriği aspirasyonudur (1-4). Arroliga ve ark. (35) erişkinlerde yaptıkları bir çalışmada, ARDS'nin % 76'sını direk hasarlanma, % 18'ini sepsis ve % 6'sını da diğerlerinin oluşturduğu indirek hasarlanma olarak saptamışlardır. Estensorro ve ark. (103) ise 217 kişilik hasta populasyonunda sepsisin ARDS etiyojisinde daha yüksek oranda rol oynadığını göstermişlerdi. Agarwal ve ark. (46) Hindistanda yaptıkları çalışmada 180 hastada etyolojik olarak; pulmoner kaynaklı ARDS görülen hastalarda (n=123) en sık neden infektif pnömoni (%61,8), ekstrapulmoner kaynaklı ARDS görülenlerde ise (n=57) sepsis (%73,7) olduğunu bulmuşlardır. The Irish Critical Care Trials Grup tarafında İrlanda da yapılan bir çalışmada ALI/ARDS de predispozan risk faktörü olarak pnömoni (%50), ekstrapulmoner sebep olarak sepsis (%26) bulunmuştur (115).

Çalışmamızda ARDS hastalarının etyolojik nedenleri incelendiğinde pulmoner kaynaklı ARDS görülen hastalar (% 46), en sık neden pnömoni (% 37), ekstrapulmoner kaynaklı ARDS görülen hastalar (% 54), en sık neden ise sepsis (% 19) olduğu saptanmış. Çalışmamız yayınlarla benzer olduğu görülmektedir. Agarwal ve ark. çalışmasında hastaların %57 erkek %43 kadın, ortalama yaş 43 ± 19 olarak bulunmuştur. ALİEN çalışmasında erkek kadın oranları %70,6 / %29,4, ortalama yaş 58 olarak bulunmuştur. ALİVE çalışmasında ise erkek kadın oranları %63,9 / %36,1'dir. Ortalama yaş $54,7 \pm 18,4$ bulunmuştur. Çalışmaya dahil edilen ARDS hastaların %61'i erkek, %39'u kadın idi. Ortalama yaşı 57 ± 13 , en küçük yaş 20, en büyük yaş 82 olarak bulundu. Grup I'in yaş

ortalaması $52,7 \pm 13$, grup II'nin yaş ortalaması $64,2 \pm 9$ olarak saptandı ($p=0,0001$). Çalışmamız, ALIVE çalışması ve daha birçok çalışmada olduğu gibi, ileri yaşın YBÜ'lerinde mortaliteyi artıran bir faktör olduğu görüldü (104-107). Yoğun bakımlarda tedavi edilen durumu kritik hasta grubundaki ALI ve ARDS prevelansı %5-15 arasında değiştiği gözlenmiştir (8,31,35-37). Avrupa yoğun bakım ünitelerinde yapılan ALIVE çalışmasında, kabul edilen hastaların %7,1'inde ve mekanik ventilasyon tedavisi alan hastaların da %16,1'inde ALI saptanmıştır. ALI hastalarının %55'inin ARDS ye ilerlediği gözlenmiştir (5). Ocak 2009 ve Ocak 2013 tarihleri arasında DÜTF Anestezi Yoğun Bakım Ünitesinde tedavi edilen 1320 hasta değerlendirildiğinde 943 hastanın solunum yetmezliği nedeni ile mekanik ventilatör ihtiyacı olduğu saptandı. 943 hastanın ($n:100$) %10,6'sında ARDS saptandı. Çalışmamızdaki sonucun yayınlardaki sonuçlara paralel olduğu görüldü.

ARDS tedavisinde mekanik ventilasyon, tedavinin en önemli ve hayat kurtarıcı basamağını oluşturmaktadır. ARDS'nin hafif formlarında noninvaziv mekanik ventilasyon denenebilmektedir. Ancak ARDS'li olguların çoğunda, özellikle ağır ARDS'li olgularda invaziv MV gerekecektir (75). Airway pressure release ventilation (APRV) ve BiPAP gibi yeni ventilasyon modlarıyla spontan solunumu kısıtlamadan MV uygulanabilir. Kontrole modlarla karşılaştırıldığında, MV devam ederken aynı anda spontan solunuma, V/Q dengesini düzelterek oksijenasyonu arttırması avantaj sağlar. Diyafragma kontraksiyonunu arttırıp, altta kalan atelektazik akciğer bölgeleri daha kolay açılmasına olanak sağlar (44). Yinede tüm ARDS olgularına uygulanabilecek, seçilmiş en iyi ventilasyon modu yoktur (34). Çalışmamızda mekanik ventilatör modları olarak APRV, DuoPAP, ASV ve SIMV modları kullanılmıştır. Modlar arasında mortalite açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0,9$). Zimmerman ve arkadaşları (102) Amerika Birleşik Devletleri'nde 285 hastanenin ortalama yoğun bakım mortalitesinin %12 olduğunu bildirmişlerdir. 2007 yılında Rubenfeld ve arkadaşlarının (40) tarafından yapılan meta-analizde; ALI mortalite oranının %32 ile %38, ARDS mortalite oranının ise % 41 ile %60 arasında değiştiği bildirilmiştir. Waheed ve ark. (95) 4165 yoğun bakım hastasını inceleyen çalışmasında ise ortalama mortalite oranı %26,7 olarak verilmiştir. Ülkemizde ise YBÜ mortalite oranları, Günel ve arkadaşlarının (106) çalışmasında %43,6, Ceylan ve arkadaşlarının (101) çalışmasında ise %40,2 olarak saptanmıştır. ALIVE çalışmasında (5) ARDS'nin mortalitesi %57,9 olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda da Anestezi Yoğun Bakım Ünitesinde mortalite oranı %44 olarak saptandı. Bu sonuç, dünyada ve ülkemizde yapılan çalışmaların sonuçları ile benzer bulundu.

2011 yılında yapılan ALIEN çalışmasında APACHE II skoru $21,6 \pm 5,9$, LIS $2,9 \pm 0,6$ bulunmuştur. Agarwal ve arkadaşları çalışmalarında APACHE II skorunu $17,2 \pm 8,7$ SOFA skoru $6,9 \pm 3,6$ bulmuşlardır. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Yoğun Bakım Ünitesinde yapılan bir çalışmada APACHE II skoru $29,4 \pm 7,6$ (12-44), SOFA skoru $11,1 \pm 4,6$ (2-21) bulunmuştur.

Çalışmamızda APACHE II skoru 30 ± 7 , SOFA Skoru $13,6 \pm 4,2$ ve LIS $2,7 \pm 0,1$ olarak bulundu. Grup I hastalarındaki klinik tablonun ağırlığı Grup II hastalarına göre daha ciddi olduğu skorlardaki gibi APACHE II ($p= 0,0001$), SOFA ($p= 0,003$), LIS ($p=0,001$) idi. APACHE II ve SOFA skoru sonuçlarımız Türkiye’de yapılan bu çalışmayla benzer bulunmuştur, ancak sonuçlarımız dünyada yapılan bazı çalışmalardan yüksek bulunmuştur. Hastanemiz, bölge hastanesi olup bölgedeki en kritik hastalar ve hastane içindeki en kritik hastaların kabul edildiği son yer olması nedeni ile sonuçların yüksek çıkmasında katkısı olduğu kanaatindeyiz.

Yoğun bakımda kalış süresi mortaliteyi etkileyen önemli bir faktördür. Bu sürenin uzaması infeksiyon, pulmoner emboli gibi riskleri beraberinde getirdiğinden, mortalite oranları artmaktadır (93,100). Ülkemizde yapılan bir çalışmada da, yoğun bakımda kalma süresi 14 günden fazla olan hastalarda mortalitenin arttığı bildirilmiştir (101). Avrupa’da çeşitli ülkelerde, YBÜ’lerde yapılan European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) çalışmasında (97), yoğun bakımda yatış süresi 21 günden fazla olan hastalarda rölatif mortalite riskinin 2,5 kat arttığı rapor edilmiştir.

Çalışmamızda yoğun bakıma ARDS tanısı ile yatırılan hastalar sağ kalanlar (grup I) ve ölen hastalar (grup II) karşılaştırıldığında MV süresi ve YB da kalış süreleri anlamlı olarak farklı bulundu. Grup I’de yoğun bakım süresi 26 ± 11 gün, grup II’de 49 ± 16 gün olarak saptandı ($p=0,0001$). Grup I’de mekanik ventilatör süresi 13 ± 8 gün, grup II’de 23 ± 7 gün olarak saptandı ($p=0,0001$). ARDS hastalarında yoğun bakım süresi ve mekanik ventilatör süresi uzadıkça, mortalitenin yayınlardaki gibi anlamlı olarak yükseldiği görüldü.

Çalışmamızda PaO_2/FiO_2 oranı 132 ± 22 (58-188) bulundu. Grup I’de 141 ± 19 , Grup II’de 122 ± 22 olarak bulundu. ALIVE çalışmasında PaO_2/FiO_2 oranı düştükçe, akut akciğer hasarının ciddiyeti ve şiddetinin prognostik önemini destekler şekilde mortalite oranının belirgin olarak arttığı gözlenmiştir (5).

ALIEN çalışmasında (32) PaO_2/FiO_2 oranı 114 ± 40 bulunmuştur. Hernu ve arkadaşlarının (48) yaptıkları çalışmada PaO_2/FiO_2 oranları ARDS’nin hafif formunda 239 (220-260), orta formunda 140 (119-165) ve ağır formda 77 (64-89) bulunmuştur. Agarwal

ve arkadaşları (46) çalışmalarında ALI/ARDS'de ortalama $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ oranını 150,9 bulmuşlardır.

Bizim çalışmada da yukarıdaki çalışmalara benzer şekilde ölen hastaların yoğun bakıma kabuldeki $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ oranı istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p<0,0001$). ALIVE çalışmasında hastaların pH düzeyi azaldıkça mortalite oranının arttığı, özellikle pH 7,25 altında mortalite oranının belirgin olarak arttığı gösterilmiştir (5). Genellikle, yüksek PEEP ve düşük tidal volüm ile solutulan ARDS'li hastalarda PaCO_2 yükselmesine bağlı olarak respiratuar asidoz gelişir. ARDS'li hastalarda periferik vasküler direnci azaltması, beyin perfüzyonunu artırması, kardiyak debiyi artırması, asid ortamda oksijenin hemoglobinden daha kolay ayrılması ve oksijen diffüzyonunu arttırması nedeni ile pH 7,25-7,30 olacak şekilde “permisif hiperkapni” gelişmesine izin verilmesi önerilmektedir (45,84). Yoğun bakımımızda ARDS'li hastalara permisif hiperkapni uygulanmaktadır. Eğer asidoz respiratuar kaynaklı ise hastalara kan gazı solunum parametrelerinin takibine göre optimal basınç, inspiryum-ekspiryum oranı, PEEP düzeyi ve solunum frekansı ayarlanmaktadır. Asidoz nedeni metabolik ise, en sık nedeni oksijen transportu bozukluklarına bağlı laktik asidozdur, optimal inotrop ve sıvı desteği sağlanmakta, yine de yanıt alınamaz ise hastalara hemodiyaliz uygulanmaktadır.

Çalışmamızda pH düzeyi $7,26 \pm 0,07$ (7,07-7,44) olarak tespit edildi. Grup I ve grup II hastalarında pH değerleri arasında anlamlı fark bulunmaması, ARDS hastalarında permisif hiperkapninin mortaliteyi artırmadığı sonucunu desteklemektedir. Grup I ve Grup II hastaları karşılaştırıldığında başlangıç PCO_2 (ortalama 52) değeri anlamlı olarak Grup II de yüksek çıktığı görüldü ($p=0,0001$). Grup II de PaO_2 (ortalama 70) değeri ise anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0,002$).

Hernu ve ark. (48) Berlin ARDS tanımına göre PaO_2 değerleri hafif ARDS hastalarında 117, orta ARDS hastalarında 86, ağır ARDS hastalarında 64 olarak bulundu. PaCO_2 değerleri hafif ARDS hastalarında 41 orta ARDS hastalarında 42 ağır ARDS hastalarında 43 olarak bulundu. Çalışmamızda bulunan değerler Berlin ARDS tanımlaması kullanılarak Hernu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadaki, orta ve ağır ARDS hastalarının değerlerine yakın bulunmuştur.

6. SONUÇ

ARDS, akciğerin halen etyolojisi bilinmeyen, insidansı son yıllarda azalmakla birlikte halen sık görülen bir sendromudur. ARDS mortalitesi son yıllarda azalmıştır; ancak hala yüksektir (%41-46). Düşük tidal volüm, alveolleri açık tutacak optimal PEEP desteği

gibi akciğer koruyucu mekanik ventilatör stratejisi, permisif hiperkapni uygulanması mortalite oranlarını azaltmaktadır. Tanı sırasındaki $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ oranı azaldıkça akut akciğer hasarının ciddiyeti ve şiddetinin prognostik önemini destekler şekilde mortalite oranları artmaktadır. SOFA, LIS, APACHE II skoru gibi parametreler, ARDS'nin prognozu ve sağkalımı ile ilişkilidir.

Ayrıca yaptığımız literatür taramalarında ülkemizde yapılan çalışmaların kısıtlı olduğunu gözlemledik. DEÜTF dahiliye yoğun bakım ve Çukurova Üniversitesi Çocuk yoğun bakımında yapılan ARDS çalışmalarından faydalandık. ARDS ilgili çok merkezli yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz. Çalışmamızı AECC ARDS tanımlamasına göre şekillendirdik. Berlin ARDS tanımlamasına göre çalışmalar tekrarlanabilir düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Stewart TE, Meade MO, Cook DJ. Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome. *N Eng J Med* 1998; 338: 355-61.
2. Lu Y, Song Z, Zhou X, Huang S, Yang X, Bai C, Sun B, Spragg R; Shangai ARDS Study Group A 12 month clinical survey of acute respiratory distress syndrome in Shangai intensive care units. *Intensive Care Med* 2004;30: 2197-2203.
3. Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E, Delcaux C. Multicenter Trial Group on Tidal volume reduction in ARDS Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. *N Eng J Med* 1998;342: 1301-1306.
4. Ferguson ND, Kacmarek RM, Chiche JD. Screening of ARDS patients using standardized ventilator settings: *Intensive Care Med* 2004;30: 1111-1116.
5. Brun-Buisson, C., et al., Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Results from the ALIVE study. *Intensive Care Med*, 2004. 30(1):p. 51-61.
6. Doyle, R.L., et al., Identification of patients with acute lung injury. Predictors of mortality. *Am J Respir Crit Care Med*, 1995. 152(6 Pt 1): p. 1818-24.
7. Page, B., et al., Low stretch ventilation strategy in acute respiratory distress syndrome: eight years of clinical experience in a single center. *Crit Care Med*, 2003.31(3): p. 765-9.
8. Roupie, E., et al., Prevalence, etiologies and outcome of the acute respiratory distress syndrome among hypoxemic ventilated patients. SRLF Collaborative Group on Mechanical Ventilation. Societe de Reanimation de Langue Francaise. *Intensive Care Med*, 1999. 25(9): p. 920-9.
9. Suchyta, M.R., et al., The adult respiratory distress syndrome. A report of survival and modifying factors. *Chest*, 1992. 101(4): p. 1074-9.
10. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967;2:319-23.
11. Murray, J.F., et al., An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis*, 1988. 138(3): p. 720-3.
12. http://www.esicm.org/07-congresses/0A-annual-congress/web_Tv_ranieri.asp
13. Deby-Dupont G, L.M., Pathophysiology of acute respiratory distress syndrome and

- acute lung injury. Oxford textbook of critical care, ed. S.M. S.M.
Webb A, Suter PM. 1999, Oxford: Oxford University Press. 55-9.
14. Tomashefski, J.F., Jr., Pulmonary pathology of the adult respiratory distress syndrome. Clin Chest Med, 1990. **11**(4): p. 593-619.
 15. Ware, L.B. and M.A. Matthay, The acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med, 2000. 342(18): p. 1334-49.
 16. Ingbar DH. Mechanisms of repair and remodeling following acute lung injury, Clin Chest Med 2000; 21:589-616.
 17. Parsons PE. Mediators and mechanism of acute lung injury. Clin Chest Med 2000;21:467-76.
 18. Martin TR. Lung cytokines and ARDS. Chest 1999;116(Suppl 1): 25-85.
 19. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A, et al; ACURASYS Study Investigators. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2010;363:1107-16.
 20. Wyncoll DLA, Evans TW. Acute respiratory distress syndrome. Lancet 1999; 354:497- 501.
 21. Tate RM, Repine JE. Neutrophils and the adult respiratory distress syndrome. Am Rev Respir Dis 1983; 128:552-9.
 22. Donnelly SC, MacGregor I, Zamani A, et al. Plasma elastase levels and the Development of the adult respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med 1995;151:1428-33.
 23. Donnelly SC, Strieter RM, Kunkel SL, et al. Interleukin-8 and development of adult respiratory distress syndrome in at-risk patient groups. Lancet 1993; 341:643-7
 24. Lee CT, Fein AM, Lippman M, Holtzmann H, Kimbel P, Weinbaum G. Elastolytic activity in pulmonary lavage fluid from patients with the adult Respiratory distress syndrome. N Engl J Med 1981; 304:192-6.
 25. Christener P, Fein A, Goldberg S, Lippmann M, Abrams W, Weinbaum G. Collagenase in the lower respiratory tract of patients with adult respiratory distress syndrome. Am Rev Respir Dis 1985; 131:690-5.
 26. Rocker GM, Wiseman MS, Pearson D, Shale DJ. Diagnostic criteria for adult respiratory distress syndrome: time for reappraisal. Lancet 1989; i:120-3.
 27. Sinclair DG, Broude S, Haslam PL, Evans TW. Pulmonary epithelial permeability in patients with severe lung injury: clinical correlates. Chest 1994; 106:535-9.
 28. Gattinoni, L., et al., Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary

- And extrapulmonary disease. Different syndromes Am J Respir Crit Care Med, 1998;158(1):p.3-11.
29. Goodman, L.R., et al., Adult respiratory distress syndrome due to pulmonary and extrapulmonary causes: CT, clinical, and functional correlations. Radiology, 1999. 213(2): p. 545-52.
 30. Lim, C.M., et al., Comparison of the response to the prone position between pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome. Intensive Care Med, 2001. 27(3): p. 477-85.
 31. Goss, C.H., et al., Incidence of acute lung injury in the United States. Crit Care Med, 2003. 31(6): p. 1607-11.
 32. Villar J, Blanco J, Anon JM, Santos-Bouza A, Blanch L, Ambros A, et al; ALIEN Network. The ALIEN study: incidence and outcome of acute respiratory distress syndrome in the era of lung protective ventilation. Intensive Care Med 2011;37:1932-41.
 33. Matthay MA, Zemans RL. The acute respiratory distress syndrome: pathogenesis and treatment. Annu Rev Pathol 2011;6:147-63.
 34. Gattinoni L, Pelosi P, Brazzi L, Valenza F. Acute respiratory distress syndrome. In: Clinical Critical Care Medicine. In: Albert RK, Slutsky A, Ranieri M, Takala J, Torres A, eds. Philadelphia: Mosby-Elsevier; 2006. p.237-53.
 35. Bersten, A.D., et al., Incidence and mortality of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome in three Australian States. Am J Respir Crit Care Med, 2002. 165(4): p. 443-8.
 36. Esteban, A., et al., Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. Jama, 2002;287(3): p. 345-55.
 37. Monchi, M., et al., Early predictive factors of survival in the acute respiratory distress syndrome. A multivariate analysis. Am J Respir Crit Care Med, 1998. 158(4): p. 1076-81.
 38. Rubenfeld, G.D., et al., Incidence and outcomes of acute lung injury. N Engl J Med, 2005. 353(16): p. 1685-93.
 39. Pierrakos C, Vincent JL. The changing pattern of acute respiratory distress syndrome over time: a comparison of two periods. Eur Respir J 2012;40:589-95.
 40. Rubenfeld, G.D. and M.S. Herridge, Epidemiology and outcomes of acute lung injury. Chest, 2007. 131(2): p. 554-62.
 41. Douzinas, E.E., et al., The regional production of cytokines and lactate in

- sepsis-related multiple organ failure. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997. 155(1): p. 53-9.
42. Neuhaus, H., Actions and interactions of mediator systems and mediators in the pathogenesis of ARDS and multiorgan failure. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl*, 1991. 95: p. 7-13; discussion 13-4.
 43. Strieter, R.M., et al., Host responses in mediating sepsis and adult respiratory distress syndrome. *Semin Respir Infect*, 1990. 5(3): p. 233-47.
 44. Lachmann B: Open up the lung and keep the lung open. *Intensive Care Med* 1992; 18: 319-321.
 45. Kregenow, D.A., et al., Hypercapnic acidosis and mortality in acute lung injury. *Crit Care Med*, 2006. 34(1): p. 1-7
 46. Ritesh Agarwal, DM; Ashutosh N. Aggarwal, DM, FCCP; Etiology and Outcomes of Pulmonary and Extrapulmonary Acute Lung Injury/ARDS in a Respiratory ICU in North India* *Crit Care Med*, *Chest* 2006; 130:724-729
 47. Eisner, M.D., et al., 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*, 2001. 164(2): p. 231-6.
 48. Hernu, R., et al., An attempt to validate the modification of the American-European consensus definition of acute lung injury/acute respiratory distress syndrome by the Berlin definition in a university hospital. *Intensive Care Med* (2013) 39:21612170
 49. Rosenberg, A.L., Fluid management in patients with acute respiratory distress syndrome. *Respir Care Clin N Am*, 2003. 9(4): p. 481-93.
 50. Wiedemann, H.P., et al., Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med*, 2006. 354(24): p. 2564-75.
 51. The National Heart Lung and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network. Comparison of two fluid management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006;354:2564-75.
 52. The National Heart Lung and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network. Pulmonary Artery versus Central Venous catheter to guide treatment of acute lung injury. *N Engl J Med* 2006;354:2213-24.)
 53. Dellinger, R.P., et al., Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*, 2004. 32(3): p. 858-73.
 54. Dellinger, R.P., et al., Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med*, 2008.

- 34(1): p. 17-60.
55. Choi, P.T., et al., Crystalloids vs. colloids in fluid resuscitation: a systematic review. *Crit Care Med*, 1999. 27(1): p. 200-10.
 56. Gillette, M.A. and D.R. Hess, Ventilator-induced lung injury and the evolution of lung-protective strategies in acute respiratory distress syndrome. *Respir Care*, 2001. 46(2): p. 130-48.
 57. Verbrugge, S.J., et al., Lung overinflation without positive end-expiratory pressure promotes bacteremia after experimental *Klebsiella pneumoniae* inoculation. *Intensive Care Med*, 1998. 24(2): p. 172-7.
 58. Dreyfuss, D., et al., Intermittent positive-pressure hyperventilation with high inflation pressures produces pulmonary microvascular injury in rats. *Am Rev Respir Dis*, 1985. 132(4): p. 880-4.
 59. Tschumperlin, D.J., J. Oswari, and A.S. Margulies, Deformation-induced injury of alveolar epithelial cells. Effect of frequency, duration, and amplitude. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000. 162(2 Pt 1): p. 357-62.
 60. Quinn, D.A., et al., Interactions of lung stretch, hyperoxia, and MIP-2 production in ventilator-induced lung injury. *J Appl Physiol*, 2002. 93(2): p. 517-25.
 61. Parsons, P.E., et al., Elevated plasma levels of soluble TNF receptors are associated with morbidity and mortality in patients with acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2005. 288(3): p. L426-31.
 62. International consensus conferences in intensive care medicine: Ventilator-associated Lung Injury in ARDS. This official conference report was cosponsored by the American Thoracic Society, The European Society of Intensive Care Medicine, and The Societe de Reanimation de Langue Francaise, and was approved by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999. 160(6): p. 2118-24.
 63. Amato, M.B., et al., Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*, 1998. 338(6): p. 347-54.
 64. The ARDSnet. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000;342:1301-8.
 65. Parsons, P.E., et al., Lower tidal volume ventilation and plasma cytokine markers of inflammation in patients with acute lung injury. *Crit Care Med*, 2005. 33(1): p. 1-6; discussion 230-2.
 66. Eisner, M.D., et al., Plasma surfactant protein levels and clinical outcomes in patients

- with acute lung injury. *Thorax*, 2003. 58(11): p. 983-8.
67. Farias, L.L., et al., Positive end-expiratory pressure prevents lung mechanical stress caused by recruitment/derecruitment. *J Appl Physiol*, 2005. 98(1): p. 53-61.
 68. Gattinoni, L., et al., Effects of positive end-expiratory pressure on regional distribution of tidal volume and recruitment in adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, 1995. 151(6): p. 1807-14.
 69. Muscedere, J.G., et al., Tidal ventilation at low airway pressures can augment lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*, 1994. 149(5): p. 1327-34.
 70. Ranieri, V.M., et al., Effects of positive end-expiratory pressure on alveolar recruitment and gas exchange in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis*, 1991. 144(3 Pt 1): p. 544-51.
 71. Brower, R.G., et al., Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*, 2004. 351(4): p. 327-36.
 72. Sud S, Sud M, Friedrich JO, Meade MO, Ferguson ND, Wunsch H, et al. High frequency oscillation in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome (ARDS): systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;340:c2327.
 73. Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, Hough CL, Lanken PN, Hyzy R, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* .2006;354:1671-84.
 74. Uusaro A, Russell JA. Multiple system organ failure. In Russell JA, Walley KR (Eds) *Acute respiratory distress syndrome. A comprehensive clinical approach*. New York Cambridge University Press, 1999:304-333.
 75. Ware LB, Bernard GR.: Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. In: *Textbook of Critical Care*. 5th ed. In: Fink MP, Abraham E, Vincent JL, Kochanek PM. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p.571-9.
 76. Hallman M, Spragg R, Harrell JH, et al. Evidence of lung surfactant abnormality in respiratory failure. *J Clin Invest* 1982;70:673.
 77. Lewis JF, Jobe AH. Surfactant and adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:218.
 78. Perez-Benavides, F., E. Riff, and C. Franks, Adult respiratory distress syndrome and artificial surfactant replacement in the pediatric patient. *Pediatr Emerg Care*,

- 1995.11(3): p. 153-5.
79. Kwo, J. and L.M. Bigatello, Ancillary therapies for acute respiratory distress syndrome. *Int Anesthesiol Clin*, 1999. 37(3): p. 65-83.
 80. Afshari A, Brok J, Moller AM, Wetterslev J. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome (ARDS) and acute lung injury in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(7):CD002787.
 81. Fuhrman B, Pazcan P, De Francis M. Perfluorocarbon-associated gas exchange. *Crit Care Med* 1991;19:712-22.
 82. Hirschl R, Pranikoff T, Wise C. Initial experience with partial liquid ventilation in acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 1996; 275:383-9.
 83. Wiedemann, H.P., A.C. Arroliga, and J.J. Komara, Jr., Emerging systemic pharmacologic approaches in acute respiratory distress syndrome. *Respir Care Clin N Am*, 2003. 9(4): p. 419-35.
 84. Hickling, K.G., et al., Low mortality rate in adult respiratory distress syndrome using low-volume, pressure-limited ventilation with permissive hypercapnia: a prospective study. *Crit Care Med*, 1994. 22(10): p. 1568-78.
 85. Bernard, G.R., et al., The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med*, 1994. 149(3 Pt 1): p. 818-24.
 86. Conference report: mechanism of acute respiratory failure. *Am Rev Respir Dis*. 1977;115(6):1071-1078.
 87. Villar J, Slutsky AS. The incidence of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1989;140(3):814-6.
 88. Webster NR, Cohen AT, Nunn JF. Adult respiratory distress syndrome . How many cases in the UK. *Anaesthesia* 1988;43(11):923-6.
 89. Thomsen GE, Morris AH. Incidence of the adult respiratory distress syndrome in the state of Utah. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(3): 967-71
 90. Lewandowski K, Metz J, Deutschmann C. Incidence, severity, and mortality of acute respiratory failure in Berlin, Germany. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151(4):1121-1125.
 91. Luhr OR, Antonsen K, Karlsson M. Incidence and mortality after acute respiratory distress syndrome in Sweeden, Denmark, and Iceland. The ARF Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(6):1849-61.
 92. Arroliga AC, Ghamra ZW, Perez Trepichio A. Incidence of ARDS in an adult

- population of Northeast Ohio. *Chest* 2002;121(6):1972-6.
93. Knaus WA, Wagner DP, Zimmerman JE, et al. Variations in mortality and length of stay in intensive care units. *Ann Intern Med* 1993;118:753-61.
94. Hughes M, MacKirdy FN, Ross J. Acute respiratory distress syndrome; an audit of incidence and outcome in Scottish intensive care units. *Anaesthesia* 2003;58(9):838-45.
95. Waheed U, Williams P, Brett S, et al. White cell count and intensive care unit outcome. *Anaesthesia* 2003;58:180-3.
96. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, et al; CESAR trial collaboration. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1351-63.
97. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) study. *JAMA* 1995;274:639-41.
98. Hill JD, O' Brien TG, Murray JJ. Prolonged extracorporeal oxygenation for acute post-traumatic respiratory failure (shock lung syndrome). Use of the Bramson membrane lung. *N Engl J Med* 1972;286:629-34.
99. Vincent JL, Moreno R, Takala J. The (Sepsis-Related Organ Failure Assessment) SOFA score to describe organ dysfunction/ failure. *Intensive Care Med* 1996;22:707-10.
100. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al. An evaluation of outcome from intensive care in major medical centers. *Ann Intern Med* 1986;104:410-8.
101. Ceylan E, İtil O, Arı G ve ark. İç hastalıkları yoğun bakım ünitesinde izlenmiş hastalarda mortalite ve morbiditeyi etkileyen faktörler. *Toraks Dergisi* 2001;2:6-12.
102. Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, et al. Evaluation of acute physiology assessment and chronic health evaluation III predictions of hospital mortality in an independent database. *Crit Care Med* 1998;26:1317-26.
103. Estenssoro E, Dubin A, Laffaire E. Incidence, clinical course, and outcome in 217 patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2002;30:2452-56.
104. Craven DE, Kunches LM, Lichtenberg DA, et al. Nosocomial and fatality in medical surgical intensive care unit patients. *Arch Intern Med* 1988;148:1161-8.
105. Çevik MA, Yılmaz GR, Erdinç FŞ ve ark. Nöroloji yoğun bakım ünitesinde mortalite ile ilişkili faktörler ve nozokomiyal enfeksiyonla mortalite ilişkisi.

- Yoğun Bakım Dergisi 2001;1:47-55.
106. Günel H, Çalışır HC, Erol A ve ark. Solunumsal yoğun bakım ünitesindeki mortalite. Solunum Hastalıkları 2001;12:260-7.
107. Leon-Rosales SP, Molinar-Ramos F, Dominguez- Cherit G, et al. Prevalance of infections in intensive care units in Mexico: A multicenter study. Crit Care Med 2000;28:1316-21.
108. Alber RK, Spiro SG, Jett JR. Clinical Respiratory Medicine, third edition, Philadelphia:Elsevier Inc, 2008:71:p883
109. Özgüç H. Travmada Skolama Sistemleri. In: Şahinoğlu AH, eds. Yoğun bakım sorunları ve tedavi ilkeleri. 2. baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2003. p.430-3.
110. Knaus WA, Draper EA, Wagner Dp, et al APACHE II: A severity of disease clasification system. Crit Care Med 1985;13:818-29
111. Moreno R, Morais P.Outcome Prediction in intensive care: results of a prospective multicenter, portuguese study. Intensive Care Med 1997; 23: 177-86.
112. Kalaycıoğlu N, Kaplan M, Ünsel M. Yoğun Bakımda Prognostik Faktörler ve Skolama Sistemleri. Yoğun Bakım Dergisi 2006;6:147-159.
113. Dilek Soysal, Volkan Karakuş, Ahmet Soysal, Erhan Tatar, Bayram Yıldız Bir Üçüncü Basamak Hastanesi Acil Servisine Başvuran Akut Organofosfat Zehirlenmesi Vakalarının Değerlendirilmesi. Akademik Acil Tıp Dergisi 2011;15660.
114. L. D. Hudson, J A Milberg, D Anardi, and R J Maunder "Clinical risks for development of the acute respiratory distress syndrome." American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, Vol.151, No. 2 (1995), pp. 293-301.
115. Thelma R. Craig, Martin J. Duffy, Murali Shyamsundar, Cliona McDowell Cecilia M. O’Kane, J. Stuart Elborn, and Daniel F. McAuley A Randomized Clinical Trial of Hydroxymethylglutaryl–Coenzyme A Reductase Inhibition for Acute Lung injury (The HARP Study) Am J Respir Crit Care Med Vol 183. pp 620–626, 2011.