

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI

**AKUT AKCİĞER HASARI  
EPİDEMİYOLOJİSİ VE KLİNİK SONLANIMI**

**Dr. EMRE GERÇEKER**

**TEZ DANIŞMANI**

**Yard. Doç. Dr. HAKAN ALP BODUR**

**İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ**

**İZMİR 2009**

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI

**AKUT AKCİĞER HASARI  
EPİDEMİYOLOJİSİ VE KLİNİK SONLANIMI**

**İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ**

**Dr. EMRE GERÇEKER**

## **İÇİNDEKİLER**

TABLO LİSTESİ	iii
ŞEKİL LİSTESİ	iv
KISALTMALAR	v
TEŞEKKÜR	vii
1. ÖZET	1
2. İNGİLİZCE ÖZET	3
3. GİRİŞ VE AMAÇ	5
4. GENEL BİLGİLER	7
4.1. ALI ve ARDS Tanımı ve Tarihçesi	7
4.2. NAECC (Amerika ve Avrupa Konsensüs Konferansı)	7
4.3. Patogenez	9
4.4. Etiyoloji ve Epidemiyoloji	12
4.5. İnsidans ve Prevelans	13
4.6. Prognoz	14
4.7. Klinik ve Laboratuvar Bulgular	16
4.8. SIRS, Sepsis, Ağır Sepsis, Refrakter Sepsis	17
4.9. Tedavi	19
4.9.1. Altta Yatan Hastalığın Tedavisi	19
4.9.2. Uygun Sıvı Replasmanı, Vasopressör Desteği, Kan transfüzyonu	19
4.9.3. Akut Akciğer Hasarı ve Mekanik Ventilasyon Tedavisi	21
4.9.4. Steroid Tedavisi	26
4.9.5. Sürfaktan Replasman Tedavisi	26
4.9.6. Yüksek Frekanslı Osilatuar Ventilasyon	26
4.9.7. Prone Pozisyonu	26
4.9.8. İnhaler Nitrik Oksit	27
4.9.9. Ekstrakorporeal Yaşam Tedavisi	27
4.9.10. Likid Ventilasyon	27
4.9.11. Aktive Protein C	27
4.9.12. Diğer Farmakolojik Tedaviler	27
5. GEREÇ VE YÖNTEM	29
5.1. Hastalar ve Veri Toplama	29
5.2. Hasta Yönetimi	30
5.3. Sonlanım	30

5.4. İstatistiksel Analiz	30
6. BULGULAR	31
6.1. Hastalar ve Tedavi Öncesi Parametreleri	31
6.2. Sağkalım	34
6.2.1. ALI Hastalarında Sağkalım	36
6.2.2. ARDS Hatalarında Sağkalım	38
6.3. ALI'den ARDS'ye Progresyonda Etkili Faktörler	41
7. TARTIŞMA	42
8. SONUÇ VE ÖNERİLER	48
9. KAYNAKLAR	49

## **TABLO LİSTESİ**

- Tablo 1** NAEECC ALI ve ARDS Kriterleri
- Tablo 2** ALI ve ARDS Etiyolojisi
- Tablo 3** Primer ve Sekonder ALI ve ARDS’de Farklar
- Tablo 4** ALIVE Çalışmasında ALI ve ARDS Etiyolojisi Oranları
- Tablo 5** ALIVE Çalışmasında Etiyolojiye Göre ALI ve ARDS Mortalite Oranları
- Tablo 6** ALIVE Çalışması ALI ve ARDS’de Akut Organ Yetmezliği Sıklığı
- Tablo 7** SIRS ve Sepsis Tanımlar
- Tablo 8** ALI ve ARDS Hastalarında Kanıta Dayalı Tedaviler ve Etkinlikleri
- Tablo 9** Akut Akciğer Hasarlı Hastalarının Seyri
- Tablo 10** ALI ve ARDS Hastalarının Tedavi Öncesi Parametreleri
- Tablo 11** ALI ve ARDS hastalarında etiyolojik nedenlerin dağılımı
- Tablo 12** ALI ve ARDS hastalarında ilk 24 saatte gelişen akut organ yetmezlikleri
- Tablo 13** ALI ve ARDS hastalarında kronik organ yetmezliği ve komorbid hastalıklar
- Tablo 14** ALI ve ARDS hastalarında mortalite, YB ve MV süreleri
- Tablo 15** ALI ve ARDS hastalarında mortalite, YB ve MV süreleri
- Tablo 16** Hastaların iyileşme süreleri, ortalama Peep ihtiyaçları, barotravma sıklıkları
- Tablo 17** ALI ve ARDS hastalarında sağ kalan ve ex olan hastalardaki yaş dağılımı
- Tablo 18** ALI hastalarında etiyolojiye göre mortalite oranları
- Tablo 19** ALI hastalarında mortalite ile ilişkili parametrelerin çoklu regresyon analizi
- Tablo 20** ALI hastalarındaki kronik organ yetmezliği ve komorbid hastalıkların sağkalıma etkisi, çoklu regresyon analizi
- Tablo 21** ALI hastalarındaki akut organ yetmezliği, etiyoloji, pnömotoraks gelişiminin sağkalıma etkisi, çoklu regresyon analizi
- Tablo 22** ARDS hastalarında etiyolojiye göre mortalite oranları
- Tablo 23** ARDS hastalarının mortalite ile ilişkili parametreleri çoklu regresyon analizi
- Tablo 24** ARDS hastalarındaki kronik organ yetmezliği ve komorbid hastalıkların sağkalıma etkisi, çoklu regresyon analizi
- Tablo 25** ARDS hastalarındaki akut organ yetmezliği, etiyoloji, pnömotoraks gelişiminin sağkalıma etkisi, çoklu regresyon analizi
- Tablo 26** ALI hastalarının ARDS’ye ilerlemesinde etkili faktörler

## **SEKİL LİSTESİ**

- Şekil 1** ARDS Radyoloji Bulguları
- Şekil 2** ALI ve ARDS Patogenez Özeti
- Şekil 3** ALI ve ARDS Patogenez
- Şekil 4** ALI ve ARDS Patogenez
- Şekil 5** Basınç-Volüm Eğrisi ve İdeal PEEP Ölçümü

## **KISALTMALAR**

<b>ABD:</b>	Amerika Birleşik Devletleri
<b>ABY:</b>	Akut Böbrek Yetersizliği
<b>ALI:</b>	Akut Lung Injury-Akut Akciğer Hasarı
<b>ALIVE:</b>	Acute Lung Injury Verification of Epidemiology
<b>ARDS:</b>	Acute Respiratory Distress Syndrome-Akut Sıkıntılı Solunum Sendromu
<b>ARMA:</b>	Acute Respiratory Management in ARDS
<b>ARDSnet:</b>	ARDS Network
<b>APACHE II:</b>	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II Score- Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Durumu Değerlendirmesi Skoru
<b>COPD:</b>	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
<b>CRP:</b>	C Reaktif Protein
<b>CVP:</b>	Santral Venöz Basınç
<b>DEUTF:</b>	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
<b>DM:</b>	Diyabetes Mellitus
<b>DYB:</b>	Dahiliye Yoğun Bakım
<b>ECCO2R:</b>	Ekstrakorporeal CO2 Removal
<b>ECMO:</b>	Ekstrakorporeal Membran Oksijenizasyonu
<b>ECLS:</b>	Ekstrakorporeal Yaşam Tedavisi
<b>F:</b>	Frekans
<b>FiO2:</b>	Fraksiyone Oksijen Konsantrasyonu
<b>GIS:</b>	Gastro-İntestinal Sistem
<b>HFOV:</b>	High frequency oscillatory ventilation-Yüksek frekanslı osilatuar ventilasyon
<b>ICU:</b>	Intensive Care Unit- Yoğun Bakım Ünitesi
<b>I/E</b>	İnspirasyon / Ekspirasyon Oranı
<b>IL 1:</b>	İnterlökin 1
<b>IL 6:</b>	İnterlökin 6
<b>IL8:</b>	İnterlökin 8
<b>KBY:</b>	Kronik Böbrek Yetersizliği
<b>KC:</b>	Karaciğer
<b>KOAH:</b>	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
<b>KVS:</b>	Kardiyovasküler sistem
<b>MIP 2:</b>	Makrofaj İnflamatuar Protein 2
<b>MV:</b>	Mekanik ventilasyon

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



## **TESEKKÜR**

İlgi ve anlayışı ile tecrübelerini aktararak eğitimime büyük katkıda bulunan, hekimlik adına çok şey öğrendiğim değerli hocam ve tez danışmanım Yard. Doç. Dr. Hakan ALP BODUR'a;

Uzmanlık eğitimim süresince en iyi şekilde yetişebilmem için bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, her zaman hoşgörü ile sorunlarımızı çözümleyen başta İç Hastalıkları ABD Başkanı Prof. Dr. İlkey ŞİMŞEK olmak üzere tüm hocalarıma;

İyi ve kötü günlerimde yanımda olan dostlarım Dilek Solmaz ve Göksel Bengi'ye;  
Eğitimim boyunca acı, tatlı birçok anı paylaştığım asistan arkadaşlarıma;

Beni her zaman sabır, sevgi ve fedakarlıkla destekleyen canım annem ve sevgili babama;

Benden hoşgörü ve sevgisini hiçbir zaman esirgemeyen, her koşulda yanımda olan eşim Derya'ya ve varlığıyla hayatımı anlamlandıran oğlum Arda'ya,

En içten duygularıyla teşekkür ederim.

## 1.ÖZET

### **AKUT AKCİĞER HASARI EPİDEMİYOLOJİSİ VE KLİNİK SONLANIMI**

Dr. Emre Gerçeker  
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı  
Yazışma adresi: DEUTF İç Hastalıkları Anabilimdalı İnciraltı/İzmir 35340  
Elektronik posta: [emre.gerceker@deu.edu.tr](mailto:emre.gerceker@deu.edu.tr)

**Amaç:** ALI/ARDS yoğun bakımlarda önemli morbidite ve mortaliteye yol açan ciddi bir restriktif sendromdur. Yapılan çalışmalarda yaş, akut akciğer hasarı nedeni, kronik komorbid hastalıklar, akut organ yetmezlikleri, ağır sepsis/şok birlikteliği, pnömotoraks gelişmesi, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranı ve pH düzeyi, SOFA, SAPS2, APACHE II skoru gibi parametrelerin akut akciğer hasarı prognoz ve sağkalımı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Medline taramamızda Türkiye'den herhangi bir merkez sağkalıma etki eden bu faktörler ile herhangi bir çalışma yayınlamamıştır. Bu çalışma ile Dahiliye Yoğun Bakım Ünitimizde ki (DYB) ALI/ARDS hastaların mortalite oranları ve mortaliteye etkili prognostik faktörleri paylaşmayı amaçladık.

**Yöntem:** Ocak 2006 ile Aralık 2008 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEUTF) DYB'de solunum yetmezliği ile yatırılan ve NAECC kriterlerine göre ALI ya da ARDS tanısı alan hastaların dosyaları ve yoğun bakım ünitesindeki elektronik veri bankasındaki kayıtları geriye dönük incelendi. ALI/ARDS mortalite oranları ve mortaliteye etkili prognostik faktörler değerlendirildi.

**Bulgular:** Belirtilen tarihler arasında 842 hasta DYB'a yatırılmıştır ve 629 hasta mekanik ventilasyon desteği almıştır. 629 hastanın %12,4'üne (n:78) ALI, %13,5'ine (n:85) ARDS tanısı kondu. Toplam 163 hasta çalışmaya alındı. ALI hastalarının % 51,3 ü (n:40) izlemde ortalama 42,8 saatte ARDS'ye ilerledi. KOAH ve kronik santral sinir sistemi hastalığının varlığının ARDS'ye progresyonu artırdığı saptandı (sırasıyla p=0,024, p=0,016). ARDS'nin mortalitesi ALI mortalitesinden anlamlı olarak yüksek bulundu (%24,4'e karşı % 67,1 p<0,0001). ALI' den ARDS'ye ilerleyen hastalar ve ARDS tanısı ile yoğun bakıma yatırılan hastalar karşılaştırıldığında mortalite oranları anlamlı olarak farklı idi (% 47,5'e karşı % 67,1 p=0,037). Hem ALI (%65,4), hem de ARDS (%76,5) grubunda primer nedenlere bağlı akut akciğer hasarı daha sık gözlemlendi. ALI hastalarında yaş (p=0,030), CRP (p=0,011),

immunsupresyon varlığı (p=0,010), siroz varlığı (p=0,014), KOAH (p=0,006), serebrovasküler hastalık (p=0,048), akut böbrek yetmezliği (p=0,033), ensefalopati (p=0,0002), sepsise ikincil ileus (p=0,005), ağır sepsis/septik şok varlığı (p=0,045) mortaliteyi etkileyen faktörlerdi. ARDS hastalarında yaş (p=0,029), CRP düzeyi (p=0,016), PaO2/FiO2 oranı (p<0,00001), primer ARDS varlığı (p=0,008), kalp hastalığı varlığı (p=0,045), siroz varlığı (p=0,014), akut kardiyovasküler sistem yetmezliği (p=0,002), ensefalopati (p=0,012), ağır sepsis/şok varlığı (p=0,020) mortaliteyi etkileyen faktörlerdi. Hem ALI (p=0,528), hem de ARDS (p=0,357) hastalarında permisif hiperkapni nedeni ile gelişen düşük pH düzeyinin mortaliteyi etkilemediği de gözlemlendi.

**Sonuç:** ALI ve ARDS yoğun bakımlarda sık karşılaşılan önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. ALI tanısı alan hastaların yarısı ARDS'ye ilerlemektedir. ARDS mortalitesi ALI mortalitesinin iki katıdır. ALI hastalarında var olan KOAH ve Alzheimer, Parkinson ve kronik serebrovasküler hastalık gibi kronik komorbid hastalıklar varlığında ARDS'ye ilerleme sıklığı artmaktadır. Erken tanı ve yoğun bakım desteği, akciğer koruyucu mekanik ventilasyon stratejisi ve permisif hiperkapni sağ kalımı artırmaktadır. Direkt yolla oluşan akut akciğer hasarı, 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.

**Anahtar Sözcükler:** ALI, ARDS, Epidemiyoloji, Prognoz, Mortalite, Akciğer koruyucu mekanik ventilasyon ve Permisif hiperkapni

## **2.SUMMARY**

### **EPIDEMIOLOGY AND CLINICAL OUTCOMES OF ACUTE LUNG INJURY**

Gerçeker, Emre

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Dokuz Eylül University

Adres for correspondence: DEUTF İç Hastalıkları A. D. Inciraltı/İzmir 35340

E-mail: [emre.gerceker@deu.edu.tr](mailto:emre.gerceker@deu.edu.tr)

**Aim:** ALI/ARDS, a severe restrictive syndrome is responsible of high mortality and morbidity in intensive care units (ICU). It is known that age, cause of acute lung injury, chronic comorbid illnesses, acute organ failures, severe sepsis/septic shock, pneumothorax, range of admission PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio and pH level, SOFA, SAPS2, APACHE II scores are determinants of acute lung injury prognosis. According to our Medline search we found any study about ALI/ARDS nor concerning survival factors from Turkey. The aim of this study was to share our experience concerning ALI/ARDS and the prognostic factors affecting mortality and morbidity in our University Hospital's Medical Intensive Care Unit.

**Method:** Patients with ALI or ARDS diagnosed between January 2006 and December 2008 in our Medical ICU of Dokuz Eylül University Hospital, were included in this retrospective cohort study. The medical records and the electronic database of the ICU were reviewed. Mortality rate of ALI/ARDS patients and prognostic factors affecting mortality were evaluated.

**Result:** From 842 patients admitted in the ICU between these dates, 629 were mechanically ventilated. Of 629 patients 12,4 % (n:78) had ALI and 13,5 % (n:85) had ARDS. A total of 163 patients were eligible. In a mean period of 42,8 hours 51,3 % of ALI patients (n:40) respiratory conditions degraded to ARDS. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (p=0,024) and chronic central nervous system illnesses (p=0,016) favored this progression from ALI to ARDS. The mortality of patients with ARDS was significantly higher than ALI patients (67,1 % vs 24,4 % , p<0,0001). Moreover, the mortality of ARDS patients at admission compared to ALI patients degraded to ARDS was also significantly higher (67,1 % vs 47,5 % , p=0,037). In both ALI (65,4 %) and ARDS (76,5 %) groups, acute lung injury was encountered more frequently when lungs are the primary cause of disease. Age (p=0,030), CRP level (p=0,011), immunodepression (p=0,010), cirrhosis (p=0,010), COPD (p=0,006), chronic central nervous system illnesses (p=0,048), acute renal failure

( $p=0,033$ ), encefalopathy ( $p=0,0002$ ), severe sepsis/septic shock ( $p=0,045$ ) were factors affecting mortality in ALI patients while age ( $p=0,029$ ), CRP level ( $p=0,016$ ), initial PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> level ( $p=0,0001$ ), primary ARDS ( $p=0,008$ ), chronic heart illnesses ( $p=0,045$ ), cirrhosis ( $p=0,014$ ), acute cardiac failure ( $p=0,002$ ), encephalopathy ( $p=0,012$ ), severe sepsis/septic shock ( $p=0,020$ ) were factors affecting mortality in ARDS patients. In both ALI ( $p=0,528$ ) and ARDS ( $p=0,357$ ) patients decreased pH level due to permissive hypercapnoea did not affect mortality.

**Conclusion:** ALI and ARDS are engraved with severe mortality and morbidity and are a frequent diagnostic in ICU. More than half of ALI patients rapidly degraded to ARDS tought doubled the risk of fatal outcome. Comorbid conditions such as COPD, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, chronic cerebrovascular illness facilitated this degradation to ARDS. Early diagnosis in ward, early intensive care support, lung protective ventilation strategies and permissive hipercapnea reduced mortality. Acute lung injury ocurred from primary pulmonary insult, age, chronic comorbid illness, non pulmonary acute organ failures especially those associated with severe sepsis/septic shock had major fatal impact. Decreased PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio at the time of admission, lung injury's severty were directly correlated to mortality hence are determinants for the prognosis.

**Keywords:** Acute Lung Injury, Adult Respiratory Disstres Syndrome, Epidemiology, Prognostic Factors, Mortality, Lung Protective Mechanical Ventilation and Permissive Hypercapnea

### **3. GİRİŞ VE AMAC**

ALI (Acute Lung Injury-Akut Akciğer Hasarı) ve ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome-Akut Sıkıntılı Solunum Sendromu); çeşitli cerrahi ve medikal patolojiler tarafından tetiklenen, başlıca inflamasyona ikincil alveoler kapiller permeabilitedeki artışa bağlı olarak her iki akciğeri de içine alabilen non-kardiyojenik özellikteki diffüz infiltrasyon ile karakterize, hızlı gelişen ve oksijen tedavisine cevap vermeyen akut solunum yetmezliği sendromlarıdır. Sözü edilen bulgular ile birlikte oksijenizasyon oranının ( $PaO_2/FiO_2$ )  $\leq 300$  olan olgular ALI,  $PaO_2/FiO_2 \leq 200$  olan olgular ise ARDS olarak tanımlanmıştır [1].

Akut akciğer hasarı 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 (ekstra-pulmoner) ALI/ARDS olarak tanımlanmıştır. Primer ve sekonder ALI/ARDS arasında klinik bulgular, prognoz ve sağkalım açısından belirgin farklılıklar mevcuttur [2-4].

Avrupa yoğun bakım ünitelerinde gerçekleştirilen ALIVE (Acute Lung Injury Verification of Epidemiology) [2] 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. ARDS'nin mortalitesi ALI mortalitesinin iki katı olarak tespit edilmiştir.

$PaO_2/FiO_2$  oranı düştükçe, akut akciğer hasarının ciddiyeti ve şiddetinin prognostik önemini destekler şekilde mortalite oranının belirgin olarak arttığı gözlenmiştir. İmmüsupresyon, kronik böbrek yetmezliği, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, diyabetes mellitus vb. kronik komorbid hastalıkların varlığının kötü prognoz ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Barotravmaya bağlı pnömotoraks ve amfizem şeklindeki hava kaçağı gelişmesi ile mortalite oranının arttığı bilinmektedir [2].

Sepsis yoğun bakım ünitelerinde sık rastlanan bir sendromdur. Organ yetmezlikleri bu enflamatuar sendromun majör komplikasyonlarıdır [5-7]. 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 oranı artmaktadır [2, 8-11]. Akut organ yetmezliği, komorbid hastalık ve yaşı içeren skorlama sistemi olan, hastalığın ciddiyet ve şiddetini gösteren APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II Score), SAPS2 (Simplified Acute Physiology

Score), SOFA (Sequential Organ Failure Assessment Score) skoru ile paralel olarak mortalite oranının, mekanik ventilatör ve yoğun bakımda kalış süresinin arttığı bilinmektedir.

Bu çalışma ile Ocak 2006 ile Aralık 2008 tarihleri arasında DEUTF DYB Ünitesine solunum yetmezliği ile yatırılan ve NAECC (Amerika ve Avrupa Konsensus Konferansı) kriterlerine göre ALI ya da ARDS tanısı alan hastaların genel özelliklerinin, etiyolojik ve prognostik faktörlerinin, sağ kalım ve yoğun bakımda kalış süresine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## **4. GENEL BİLGİLER**

### **4.1. ALI-ARDS Tanımı ve Tarihçesi**

Vietnam savaşı sırasında hızlı müdahale ve uygun şekilde tedavi edilmesine rağmen 5. günden itibaren bazı askerlerin hızla gelişen solunum yetmezliği nedeni ile kaybedildiği gözlemlendi. Ani gelişen takipne, taşikardi ve hipoksi bulguları ile karakterize olan, akciğer grafisinde bilateral masif infiltrasyon saptanması nedeni ile “beyaz akciğer” olarak tanımlanan bu sendroma ilk kez 1971 yılında Ashbaugh ve arkadaşları ARDS adını verdiler ve ciddi nefes darlığı, takipne, oksijen tedavisine dirençli siyanoz, azalmış akciğer kompliyansı, akciğer grafisinde diffüz alveolar infiltrasyon olmak üzere sendromun tipik bulgularını tanımladılar [12]. 1988 yılında Muray ve arkadaşları tarafından hafiften ciddi seviyeye kadar değişebilen direkt ya da indirekt akciğer hasarı ile birlikte akciğer dışı organ disfonksiyonu bulgularının da tabloya eşlik edebileceği belirtildi [13].

### **4.2. NAECC (Amerika ve Avrupa Konsensus Konferansı)**

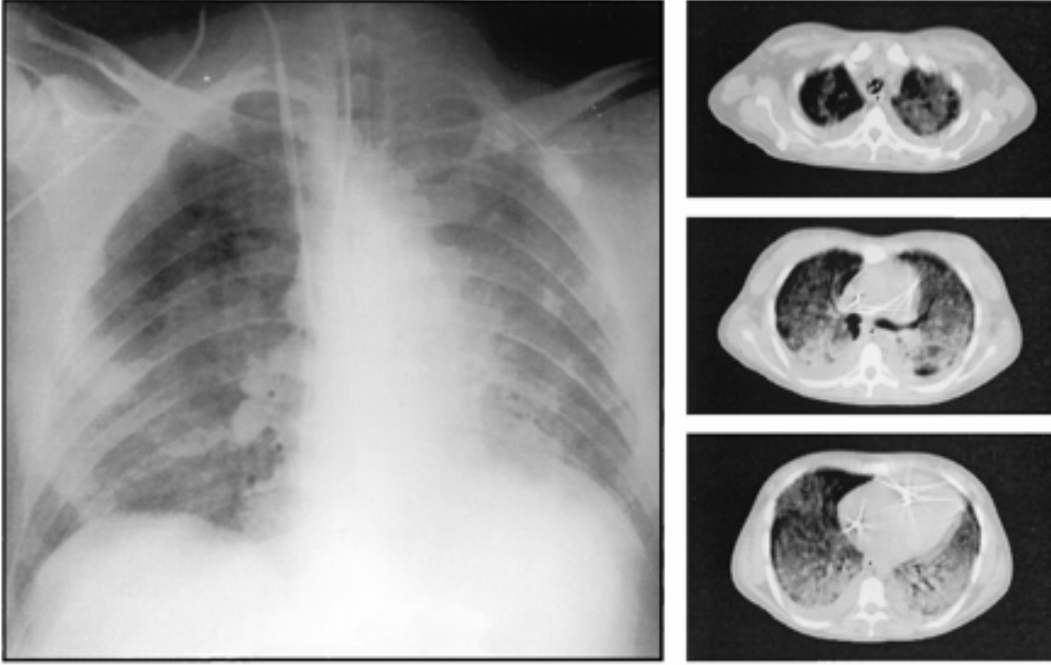
1994 yılında Amerika ve Avrupa Konsensus Konferansı’nda (NAECC) ALI ve ARDS tanımı ve tanı kriterleri kesinleştirildi (Tablo1) [1]. Çeşitli cerrahi ve medikal patolojiler tarafından tetiklenen, başlıca inflamasyona ikincil alveoler kapiller permeabilitedeki artışa bağlı olarak her iki akciğeri de içine alabilen non-kardiyojenik özellikteki diffüz infiltrasyon ile karakterize (Şekil 1), hızlı gelişen ve oksijen tedavisine cevap vermeyen akut solunum yetmezliği 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 mm-Hg’dan az olması gerekliliği kabul edildi. Sözü edilen bulgular ile birlikte oksijenizasyon oranının ( $PaO_2/FiO_2$ )  $\leq 300$  olan durumlar ALI,  $PaO_2/FiO_2 \leq 200$  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.



**Tablo 1:** NAECC- ALI ve ARDS Tanı Kriterleri

<b>Başlangıç Şekli</b>	Akut başlangıçlı ve inatçı seyirli
<b>Dışlama Ölçütleri</b>	-PCWP $\geq$ 18 mmHg -Sol atriyal hipertansiyon klinik bulguları
<b>Oksijenizasyon</b>	-ARDS: PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> $\leq$ 200 -ALI: PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> $\leq$ 300
<b>Radyolojik Bulgular</b>	Pulmoner ödemle uyumlu bilateral opasiteler

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



### 4.3. Patogenez

ARDS'de ortaya çıkan klinik tablonun nedeni yoğun inflamasyonun neden olduğu yaygın alveol hasarıdır. 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 oluşur.

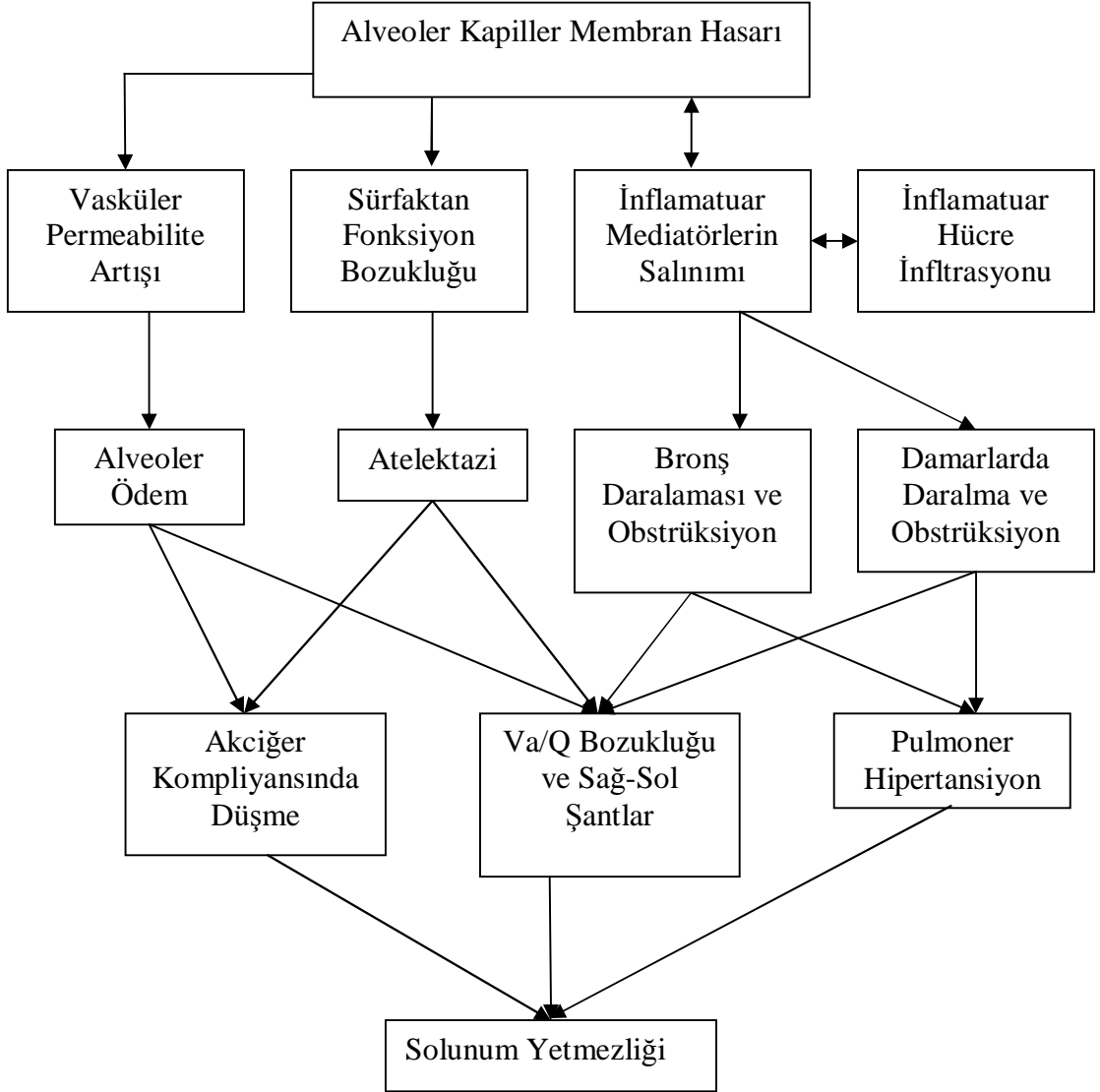
Sitokinlerin etkisi sonucu nötrofil aktivasyonu gelişir ve aktive olan lökositlerce üretilen reaktif oksijen ürünleri ve proteazların salgılanmasına bağlı kapiller endotel ve alveol epitelinde hasar gelişir. Hasarlanma sonucu alveol bütünlüğü bozulur ve alveol ödemeine karşı koruyucu olan normal bariyer 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 debridenden 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 fibrozise bağlı olarak akciğer kompliyansında azalma ve havayolu rezistansında artış görülür. Kompliyans 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 [14-16]. Bu süreç genellikle birbiriyle ilişkili eksudatif, proliferatif ve fibrotik evrelerden oluşur.

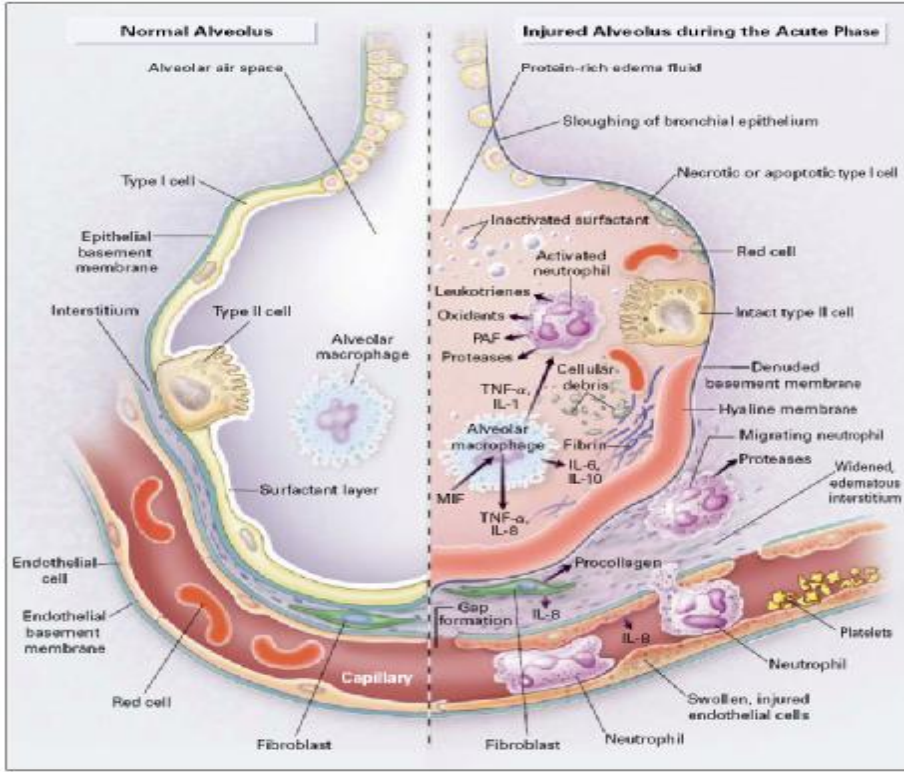
1. **Eksudatif Evre:** İlk haftada ortaya çıkar. Bu dönemde interstisyel, intraalveoler ödem ve hemoraji vardır. Duktus alveolarislerde hyalen membranlar görülür. Alveoller atelektatik, ödemli ve duktus alveolarisler dilatedir. Tip I hücrelerde yaygın hasar vardır. Endotel hasarı, intravasküler fibrin birikimi görülür.
2. **Proliferatif Evre:** 4 ile 10. günler arası görülür. İlk evrede biriken eksuda organize olur. Tip 2 hücreler proliferer olur. Alveol duvarında da fibroblast ve myofibroblastlar proliferer olup buradaki fibrinöz eksudaya geçerler. Fibroblastlar eksudayı granülasyon dokusuna çevirir. Kollojen birikmesi ile birlikte fibröz doku oluşmaya başlar.
3. **Fibrotik Evre:** Epitel hücreleri organize granülasyon dokusunun üzerini örterek alveol içi eksudayı interstisyel dokuya dönüştürürler. Kollojenöz fibrozis, matriks organizasyonu, asiner yapıda bozulma, amfizematöz değişiklikler gelişir. Nadiren

mikrokistik balpeteği oluşumu ve bronkopulmoner displazi görülür. Sonuç olarak alveoler bazal membran yeniden oluşur.

Şekil 2: ALI ve ARDS Patogenez Özeti

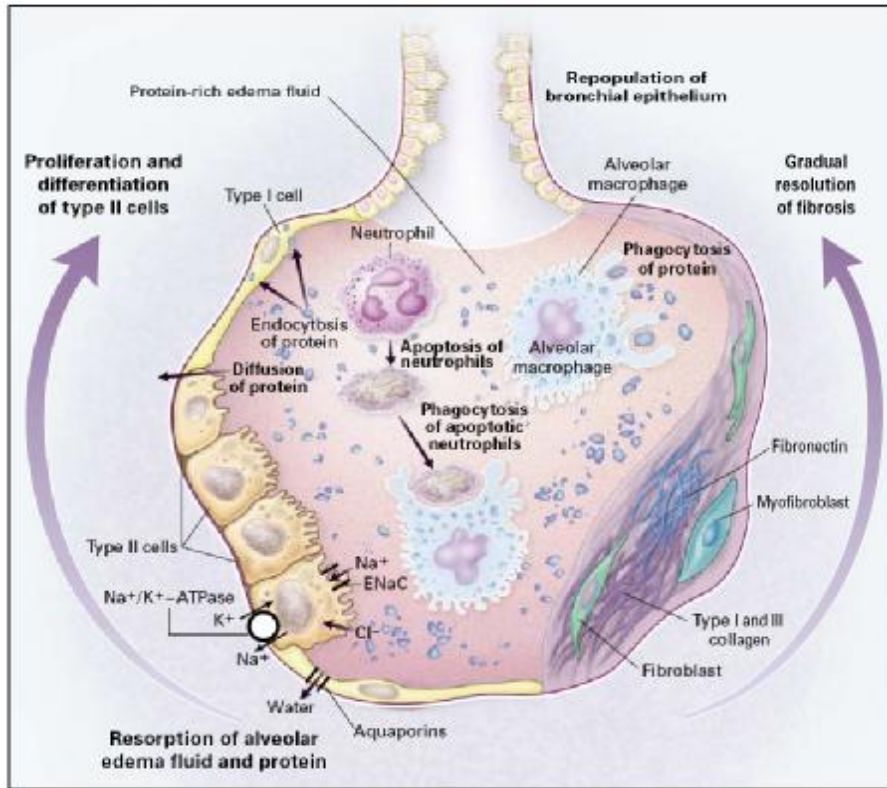


Şekil 3: ALI/ARDS patogenezi \*



\* [16] nolu kaynaktan izinsiz alınmıştır.

Şekil 4: ALI/ARDS patogenezi\*



\* [16] nolu kaynaktan izinsiz alınmıştır.

#### 4.4. Etiyoloji ve Epidemiyoloji

Akut akciğer hasarı 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 (ekstra pulmoner) ALI/ARDS olarak tanımlanmıştır (Tablo 2). Primer ve sekonder ALI/ARDS arasında klinik bulgular, radyolojik bulgular, solunum mekaniği, prognoz ve sağkalım açısından belirgin farklılıklar mevcuttur (Tablo 3) [2-4, 17].

**Tablo 2:** ALI ve ARDS Etiyolojisi

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

**Tablo 3:** Primer ve Sekonder ALI/ARDS Farkları

<b>PRİMER</b>	<b>SEKONDER</b>
Etiyolojik ajan havayoluyla gelir	Etiyolojik ajan dolaşım ile gelir
Radyolojik gölgeler heterojendir	Radyolojik gölgeler homojendir
Konsolidasyon hakimdir	İnterstisyel ödem, atelettaziler
Akc. kompliyansı daha çok azalır	Göğüs duvarı kompliyansı 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

ALIVE çalışmasında (Tablo 4) ARDS ve ALI'nin en sık direkt akciğer hasarına bağlı geliştiği rapor edilmiştir. ( % 67,7 ve % 54,6). Direkt akciğer hasarına en çok yol açan durum pnömoni ( % 40,3 ve % 46,4), indirekt akciğer hasarına en çok yol açan durum ise sepsistir ( % 25,4)[2].

**Tablo 4:** ALIVE çalışması ALI ve ARDS etiyolojisi oranları

ETİYOLOJİ	ORAN%	
	ALI	ARDS
Direk	67,7	54,6
İndirekt	14,5	20,4
Direk + İndirekt	14,5	21,4
Bilinmeyen	3,2	3,5
Pnömoni	40,3	46,4
İnhalasyon	22,6	15,5
Akciğer kontüzyonu	17,7	10,5
Ciddi sepsis ve şok	11,3	25,4
Çoklu kan transfüzyonu	9,7	5,0

#### 4.5. İnsidans ve Prevelans

İnsidans verileri çalışmadan çalışmaya çeşitli farklı ALI tanımları kullanılması nedeni ile değişmektedir. Genel popülasyonda yıllık insidansı 3 ila 88/100000 olarak tahmin edilmektedir[18-22]. ARDS Network tarafından yapılan (goos et al) analizde ise ABD'de ARDS yıllık insidansı 64/100000 olarak hesaplanmıştır[23]. Yoğun bakıma yatırılan kritik hasta grubundaki ALI ve ARDS prevelansı ise %5 ila 15 arasında değiştiği gözlenmiştir[10, 18, 23-25].

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 [26].

2004 yılında Avrupa ülkelerindeki 78 yoğun bakımdan 6522 hastanın alındığı akut akciğer hasarı epidemiyolojisi ve klinik sonuçlarının değerlendirildiği ALIVE çalışmasında yoğun bakıma kabul edilen hastaların % 7,1'inde, mekanik ventilasyon tedavisi alan hastaların % 16,1'inde akut ALI saptandı. ALI tanısı olan hastaların % 55'inin yoğun bakım izleminde ARDS ye ilerlediği görüldü [2].

#### 4.6. Prognoz

ALI ve ARDS yoğun bakımlarda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Her ikisi de 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 [2]. 2007 yılında Rubenfeld ve arkadaşlarının tarafından ALI mortalite oranları %32-38, ARDS mortalite oranları % 41-60 arasında değiştiği bildirilmiştir [27].

ARDS ölüm oranlarının yüksek olduğunu 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. PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranı düşükçe, akut akciğer hasarının ciddiyeti ve şiddetinin prognostik önemini destekler şekilde mortalite oranının belirgin olarak arttığı gözlenmiştir [2].

Mortalite oranı, mekanik ventilatör ve yoğun bakım yatış süreleri akut akciğer hasarı etiyojisine 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 enflamatuar sendromun majör komplikasyonlarıdır [5-7]. 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 oranı arttığı bilinmektedir [8, 11]. Örnek olarak ALIVE çalışmasında, en fazla ölüm oranı bakteriyel pnömoninin neden olduğu ağır sepsis-şok tablosu ile birlikte olan primer ARDS'li hastalarda saptanmıştır(%72,2) [2]. Benzer şekilde Eisner ve arkadaşlarının yaptığı çalışma da ise 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 [28].

**Tablo 5:** ALIVE çalışması etiyojiye göre ALI ve ARDS mortalite oranları

<b>Etiyoji</b>	<b>Mortalite %</b>
Bakteriyel Pnömoni	50,7
Aspirasyon Pnömonisi	46,2
Ciddi sepsis ve şok	50,0
Akciğer kontüzyonu	21,4
Pnömoni + Septik şok	72.2

İmmüsupresyon, kronik böbrek yetmezliği, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, diyabetes mellitus, karaciğer sirozu vb. kronik komorbid hastalıkların varlığının kötü prognoz ile ilişkili olduğu bilinmektedir [2, 8, 10, 11, 25]. Barotravmaya bağlı pnömotoraks ve amfizem şeklindeki hava kaçağı gelişmesi ile mortalite oranının arttığı saptanmıştır [2].

Hem kronik hem de akut organ yetmezliğini, komorbid hastalık ve yaşı iğereren skorlama 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 yetemezliği sonucunda ortaya ęıkar. Özellikle  $pH < 7,30$  altında olmak üzere, azalan düzey ile paralel olarak artan mortalite ile ilişkili bulunmuştur [2].

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 valotravma, uzamış mekanik ventilatör süreleri de prognozu olumsuz etkilemektedir. Bu prognostik faktörlere akut akciğer hasarı tedavisi başlığı altında daha detaylı anlatılacaktır.



#### 4.7. Klinik ve Laboratuvar Bulguları

ALI ve ARDS gelişimi hastaların yaklaşık % 50 sinde tetikleyici olaydan sonraki 24 saat içinde oluşmaktadır. 72 saat için de 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 cevap vermeyen dispne ilk bulgudur. Beraberinde takipne, taşikardi ve siyanoz bulguları görülür. Klinik tablonun daha da ağırlaşması durumunda hastada bilinç değişikliği, hipotansiyon, anüri gibi diğer organ yetmezliği bulguları gelişebilir. Fizik muayenede akciğerlerde, hastalığın şiddeti ile bağlantılı olarak krepitan raller duyulur.

Bugüne 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.

ALI ve ARDS tanıli 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 tubuler nekroza bağlı olarak böbrek fonksiyon testleri bozulur. Karaciğer fonksiyon testlerinde hepatosellüler ya da kollestatik hasarlanmaya bağlı olarak artışlar saptanabilir. Nadirde olsa sepsis ve ciddi travmalarda ortaya çıkan dissemine intravasküler koagülasyona bağlı tipik kan tablosu değişiklikleri görülebilir. Santral sinir sistemi etkilenmesine bağlı ensefelopati tablosu görülebilir. Tablo 6' da ALIVE çalışmasındaki ALI ve ARDS'li hastalarda diğer organ yetmezliklerinin sıklığı görülmektedir.

**Tablo 6:** ALIVE çalışması ALI ve ARDS’de akut organ yetmezliği sıklığı

Organ Yetmezliği Sayı/Tipi	ORAN%	
	ALI	ARDS
Yok	1,6	1,7
En az bir organ yetmezliği	14,5	5,5
2 den fazla	83,9	92,8
Solunum	96,8	95,3
Kardiyovasküler	38,7	55,4
Nörolojik	45,2	35,4
Böbrek	66,1	74,8
Karaciğer	11,3	16,7
Hematolojik	8,1	18,7
Ciddi sepsis/şok	9,7	22,7
PaO2/FiO2 ortalama( 0. gün)	239	119

#### **4.8. SIRS, Sepsis, Ağır Sepsis, Refrakter Sepsis**

Sistemik enflamatuvar yanıt sendromu (SIRS), Sepsis, Ağır sepsis 1991 yılında American College of Chest Phycians ve Society of Critical Care Medicine tarafında ortak düzenlenen uzlaşa konferasında tanımlandı. Ateş > 38C ya da < 36C, solunum sayısı >20/dk ya da hipokarbi (pCO<sub>2</sub><32 mm-Hg), taşikardi ( Kalp vurusu > 90/dk), lökositoz (lökosit sayısı >12000/mm<sup>3</sup>) veya lökopeni (lökosit sayısı<4000/mm<sup>3</sup>) veya lökosit formülünde genç formların %10’un üzerinde olması bulgularından en az iki tanesinin varlığı SIRS olarak adlandırıldı. Sepsis, SIRS varlığında dokümente enfeksiyon ya da ciddi enfeksiyon şüphesi olması durumu olarak tanımlandı. Sepsis ile birlikte hipotansiyon veya laktat yüksekliği veya organ yetmezliği eşlik ettiği tablonun adı ağır sepsis olarak belirtildi. Hipotansiyonun sıvı tedavisi ile düzeltilemediği ağır sepsis tablosuna septik şok, tansiyonu sağlamak için bir saatten daha fazla süre vazopressör gereksinimi olan septik şok tablosu ise refrakter sepsis olarak tanımlandı [29-31].

**Tablo 7: Sepsis Tanımlar**

<b>Sistemik Enflamatuvar Yanıt Sendromu (SIRS)</b>	Aşağıdakilerden en az iki tanesinin olması: 1. Ateş > 38 C ya da < 36 C 2. Solunum sayısı >20 / dk ya da hipokarbi (pCO <sub>2</sub> <32 mm-Hg) 3. Taşikardi ( Kalp vurusu > 90 / dk) 4. Lökositoz ( lökosit sayısı >12000/mm <sup>3</sup> ) veya Lökopeni (lökosit sayısı<4000/mm <sup>3</sup> ) veya lökosit formülünde genç formların % 10'un üzerinde olması
<b>Sepsis</b>	SIRS varlığında dokümente enfeksiyon ya da ciddi enfeksiyon şüphesi
<b>Ağır Sepsis</b>	Sepsis ve aşağıdakilerden en az birinin olması: 1. Kapiller geri dönüş zamanı>3 sn 2. Deri dolaşım bozukluğu 3. İdrar çıkışı < 0,5 ml/kg/dk ( en az bir saat) ya da renal replasman tedavisi ihtiyacı ya da kreatinin artışı >0,5 mg/dl 4. Laktat >2 mmol/L 5. Mental durumda bozulma ya da anormal elektroensefalogram 6. Trombosit <100000 ya da DIC 7. Akut akciğer hasarı, ARDS ( pO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 300) 8. Kardiyak disfonksiyon 9. İleus 10. Hiperbilirubinemi ( total bilirubin<4 mg/dl)
<b>Septik şok</b>	Ağır sepsis ve 1. Ortalama arter basıncı (OAB) <60 mm-Hg (20-30 ml/kg koloidal sıvıya ya da 40-60 ml/kg kristaloid sıvıya ya da ölçülen PCWP 12-20 mm-Hg iken) 2. Hipertansif hastalarda OAB<80 mm-HG ya da bilinen sistolik tansiyon değerinde 40 mm-Hg düşüş olması 3. Tansiyonu sağlamak için dopamin > 5 mikrogram/kg/dk ya da norepinefrin < 0.25 mikrogram/kg/dk ihtiyacı
<b>Refrakter Septik Şok</b>	OAB>60 mm-Hg ( hipertansiflerde > 80 mm-Hg) sağlamak için dopamin > 15 mikrogram/kg/dk ya da norepinefrin > 0.25 mikrogram/kg/dk ihtiyacı

[29-31] no'lu kaynaklardan alınmıştır.

## **4.9. Tedavi**

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

### **4.9.1. Altta Yatan Hastalığın Tedavisi:**

ALI ve ARDS tanılı hastanın başlangıç tedavisinde, olayı başlatan nedenin erken tanımlanması ve tedavisi önemli bir yere sahiptir. Bakteriyel ya da oportunistik 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.

### **4.9.2. Uygun Sıvı Replasmanı, Vazopressör Desteği, Kan transfüzyonu**

ALI ve ARDS tedavisindeki sıvı rejiminde amaç kardiyak debi, kan volümü ve oksijen sunumunu optimal seviyede tutacak en düşük PCWP'yi sağlamaktır. Akut akciğer hasarı tablosunda olan hastalarda hem sıvı resüstasyonuna kılavuzluk etmesi, hem de vaso-aktif ilaçların ve diğer tedavilerin aksatılmadan verilebilmesi için en kısa zamanda santral venöz kateter takılmalıdır. Akciğer ödemi oluşmaması için santral venöz kateter takılmalıdır. Akciğer ödemi oluşmaması için santral venöz basınç takip edilmelidir. Akciğer ödemi bir basınç problemi ve Akut akciğer hasarı olan hastalarda kapiller permeabilitenin enflamatuar hasar ile artışı dışında pulmoner yatakta hidrostatik basıncın 18 mm-Hg üzerine çıkması ile de gelişebilir. ARDS de intravasküler hidrostatik basıncın azaltılması pulmoner ödemde azalma sağlar. Sıvı kısıtlaması ve intravenöz diüretikler (furosemid) ile hidrostatik basınç düzeyi etkin bir şekilde azaltılabilir. Pulmoner ödemin azaltılması ile birlikte gaz değişiminde düzelme sağlanır. Serum albumin düzeyinin düşük olması pulmoner ödemin kötüleşmesine neden olarak prognozunu olumsuz etkilemektedir. Albumin replasmanı ile birlikte diüretik kullanılması ARDS de kullanılan bir yaklaşımdır. Yeterli dolaşımın sağlanmasına izin verecek düzeyde sıvı kısıtlaması yapılması, diüretik verilmesi ve albumin

replasmanı yapılmasının ALI/ARDS de mortalite ve morbiditeyi azatlığını düşündüren sonuçlar vardır [32, 33].

ARDS Network ALI/ARDS'li hastalarda optimal sıvı replasmanın değerlendirildiği 1000 kişilik büyük bir çalışma yapmıştır. Çalışma sonunda konservatif sıvı tedavisinin mortaliteyi ve ventilatöre bağı geçirilen süreyi azatlığı görülmüştür. Ayrıca bu çalışmada optimal sıvı replasmanı için hangi tip vasküler basınç takibinin monitörize edilmesinin daha uygun olduğu araştırılmıştır. PCWP monitörizasyonun, CVP monitörizasyonuna göre mortalite, yoğun bakımda kalış süresi, ventilatörden ayrılma süresi karşılaştırıldığında üstün olmadığı görülmüştür [34]. Ancak yine de intravasküler sıvı miktarının, optimal sıvı desteği miktarının net değerlendirilemediği ve ek organ yetmezliklerinin geliştiği hastalarda sıvı desteği ve vazo aktif, vazopressör desteği dozlarının düzenlenmesi için PCWP takibi yapılmasının daha uygun olacağı düşünülmektedir.

Diğer yandan intravasküler volüm ileri derecede azaltılırsa kardiyak output ve dokulara oksijen dağılımı olumsuz etkilenebilir. Bu nedenle yeterli doku perfüzyonun sağlanması için optimal sıvı resüstasyonu için hedefler belirlenmiştir.

Optimal sıvı resüstasyonu için hedefler [35, 36]:

- Ortalama arter basıncı > 70 mm-Hg
- İdrar çıkışı > 0,5 ml/kg/saat
- Santral venöz basınç (CVP) : 8-12 mm-Hg
- PCWP: 14-18 mm-Hg
- Santral venöz O<sub>2</sub> 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 [37]. Sıvı replasmanı ile belirtilen hedeflere ulaşamaz ise hastalara vazo-aktif (dobutamin) ve vazopressör (dopamin, noradrenalin, adrenalin) desteği başlanmalıdır. Yan etkileri nedeni ile adrenalin ilk tercih edilen ajan olmamalıdır. Ayrıca hematokrit düzeyi <% 30, Hemoglobin >10 olan hastalara da eritrosit replasmanı yapılmalıdır.

### 4.9.3. Mekanik Ventilasyon (MV)

Mekanik ventilasyon (MV), solunum yetmezliği gelişen bu olgularda şüphesiz en önemli tedavi yöntemidir. ARDS-ALI'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, ne yazık ki 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, gerekirse kürarize 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-ALI'li olgularda alveollerin etrafındaki parankim dokusu infiltre 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 ekstrem durum 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 [38]. Uygun olmayan ventilasyon akciğerlerde yeni enflamatuar süreç başlatabileceği gibi, mevcut enflamasyonu artırarak uzak organ disfonksiyonuna neden olabilir [39]. 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 arkadaşları tarafından MV'e bağlı gelişen ALI-ARDS olarak bahsedilen [40], 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 in-vitro çalışmalarda, alveollerin gerilmesine bağlı olarak, alveol endotelinin IL-8 salgıladığını [41], alveol makrofajlarının MIP-2 salgılaması sonucu lökosit infiltrasyonuna yol açtığını [42], VILI gelişen olguların kan örneklerinde yüksek düzeyde TNF-alfa reseptörü olduğunu ve bu reseptör düzeyinin mortalite ile orantılı olduğunu [43] yayımlandı. Enflamatuar hasar gelişmiş akciğerleri tedavi etmeye çalışırken daha çok hasara yol açılabileceğinin görülmesi, yoğun bakım ortamında yeni sorgulamaları da beraberinde getirdi. Nitekim, yeni bir Uluslararası Konsensüs Konferansı ile 1999 yılında VILI tanımı benimsendi [44] ve tüm bu bulgular, yeni ventilasyon stratejilerinin geliştirilmesinin kaçınılmaz olduğunu gösterdi.

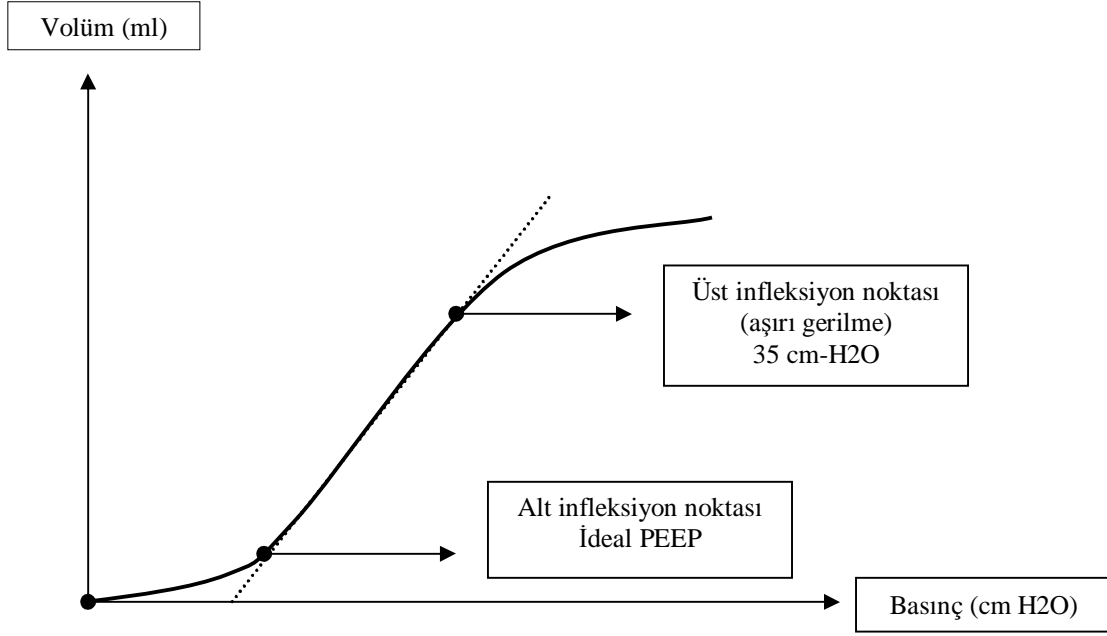
1998 yılında Amato ve arkadaşları dört ayrı metodla ventile ettikleri ARDS olgularında akciğer koruyucu ventilasyon stratejisi ile solutulan (düşük tidal volüm) grupta mortalite oranlarının daha düşük olduğunu yayınladıklarında [45] çok önemli bir adım atıldığı fark edildi. Daha kapsamlı bir araştırma için ARDSnet'i oluşturan 11 kuruluş tarafından yapılan ARMA çalışmasında yüksek Vt (12 ml/Kg) ile düşük Vt (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 [46]. En son olarak Parsons ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada düşük tidal volüm ile ventile edilen ARDS'li olgularda kan IL-6 ve IL-8 düzeylerinin hızla düştüğünün gözlemlenmesi düşük tidal volüm ile ventilasyonun gerekliliğini ve önemi bir kez daha kanıtlamış oldu [47]. Birkaç takip eden patogenezi ile ilgili çalışmada ise ALI ve 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 [43, 48].

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 [49-52], akciğerlerin açık tutulması stratejisi genel kabul gördü. Önceden atelektazileri önlemek amacıyla kullanılan PEEP (Pozitif End Expiratory Pressure, Pozitif Ekspirasyon Sonu Basınç) 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 [53]. 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 cmH<sub>2</sub>O'yu geçmemesini hedef olarak belirlediğimizden; PEEP ne kadar yüksek olursa, havayollarında akışa bağlı gelişen inspiratuar basınç ( $P_{insp}$ ) orantılı olarak düşecektir ve dolayısı ile oluşan  $V_t$  azalacaktır. Bu nedenle PEEP düzeyi iyi belirlenmelidir. Bu durum ideal PEEP düzeyi kavramını gündeme getirmiş ve "İdeal PEEP" basınç-volüm (P/V) eğrisinin statik olarak çizimi ile elde edilir.[54]. 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 Bu iki noktaların arasında tüm alveollerin açık olması nedeniyle lineer olarak seyreden eğrinin eğimi en iyi kompliyans değeridir. Alt infleksiyon noktası basınç değeri birçok uzman tarafından "ideal PEEP" değeri olarak kabul edilmiştir.



**Şekil 5** P/V Basınç-Volüm Eğrisi ve İdeal PEEP



PEEP uygulamasının ALI ve ARDS hastalarındaki iyileşme ve sağkalım üzerine etkilerinin görülmesinden sonra bazı araştırmacılar akciğerleri daha da çok açmak amacıyla “açma manevraları” veya “recruitment maneuvers” (RM) geliştirdi [55-57]. Mümkün olduğu kadar alveolü açtıktan sonra açık tutmayı benimseyen ve ilk olarak Lachmann tarafından önerilen [58] “akciğerleri aç ve açık tut” yaklaşımı tekrar gözden geçirilerek kullanılmaya başlandı. Ancak standart bir RM’de halen uzlaşma sağlanmış değildir. RM’nin oksijenlenmeyi artırdığı gösterilmiş olmasına rağmen, son çalışmalarda bu etkinin kalıcı olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca RM’in akciğerlerde bir hasara yol açıp açmadığı da netlik kazanmış değildir [59, 60].

Genellikle, yüksek PEEP ve düşük tidal volüm ile solutulan ARDS’li hastalarda PaCO<sub>2</sub> 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 artması nedeni ile pH 7,25-7,30 olacak şekilde permisif hiperkapni gelişmesine izin verilmelisi önerilmektedir [61,62]. Ancak PaCO<sub>2</sub>>60 mmHg, pH<7,25 düzeyleri aşılmalıdır. PaCO<sub>2</sub>’yi düşürmenin tek yolu da dakika volümü (V<sub>min</sub>) yükseltmektir. V<sub>min</sub> aşağıdaki denklemde belirtildiği gibi tidal volüm (V<sub>t</sub>) ile solunum sayısının (f) çarpımına eşittir. (V<sub>min</sub> = V<sub>t</sub> x f) V<sub>t</sub> belirlendiğine göre, sadece solunum sayısı artırılarak V<sub>min</sub> de artış kaydedilebilir. Ancak solunum frekansı belli bir düzeye kadar artırılabilir. Çünkü frekansın aşırı artırılması ile ekspiryum için yeterli

zaman kalmaz. Akciğerlerin tam olarak boşalmadan ventilatör tarafından bir sonraki inspirasyonun başlatılması hava hapsine yol açar. Her solukta, akciğerlerde kalan hava miktarı giderek artar, dinamik hiperinflasyon adı verilen ve intrinsek PEEP (PEEPi) oluşumuna sebep olan durum meydana gelir. Bu durumda  $V_t$ 'de sürekli olarak düşüş gözlemlenir ve doğal olarak  $PaCO_2$  daha da artar. Dinamik hiperinflasyona yol açmamak için akciğerlere tamamen boşalabilecekleri süre tanınmalıdır. ARDS hastalarında PEEPi geliyorsa, çaresi solunum sayısını ekspiratuar akışa göre ayarlamaktır.

Optimal solunum sayısı artırıldığında, doğal olarak inspirasyon süresi de kısalmış olacak ve  $V_t$  muhtemelen düşmüş olacaktır. Her ne kadar,  $V_{min}$  artışı sağlanmışsa da,  $V_t$ 'deki düşüş yüzünden  $V_{min}$  etkilenecektir. Basınç-zaman eğrisine bakılarak, siklusun inspirasyon/ekspirasyon (I/E) oranı ayarlanabilir. Daha yavaş bir inspirasyon %10-%20 oranında  $V_t$ 'de artış sağlayabilir. Normal akciğerli hastalarda I/E oranı 1/3 ile 1/2 arasındadır. ARDS'li olgularda en baştan bu oran 1/1 olarak ayarlanmalıdır. Ters oranlı ventilasyon (inverse ratio ventilation) I/E oranının inspirasyon lehine artırılarak gerçekleştirilen solunum uygulamasına verilen isimdir. Bazı olgularda bu oran 2/1, 3/1 ve ender olarak 4/1 olabilir. Ekstrem ayarlarda solunum sayısı tekrar gözden geçirilmeli ve kısalan ekspiratuar zamanının dinamik hiperinflasyona sebep vermemesi sağlanmalıdır.

%100 O<sub>2</sub> ile küçük alveollerin kollabe olma riski artması, Oksijeninin direkt toksik etkisi ve serbest oksijen radikallerin oluşumu artması nedeni ile yüksek doz O<sub>2</sub> verilmesinden kaçınılmalıdır. Arteriyel oksijen saturasyonu %90-93 tutulması yeterlidir ve izlemde öncelikle kısa zaman içinde  $FiO_2 < \% 60$  kadar azaltılmalıdır. Sonrasında arteriyel kan gazı takibinde  $PaO_2/FiO_2$  oranı düzeldikçe (>300) PEEP desteği 1-2 cmH<sub>2</sub>O olmak üzere kademeli olarak azaltılmalıdır.

#### **4.9.4. Steroid Tedavisi**

ARDS Network metilprednizolon tedavisinin inatçı veya geç dönem ARDS tedavisindeki potansiyel rolü için geniş çaplı çalışmasını tamamlamıştır. 180 hastanın alındığı bu çalışmada 60 günlük süre içinde mortalite oranını değiştirmediği görülmüştür. Hatta yüksek doz steroid tedavisi alan hastalarda 14 günden sonraki mortalite oranlarının daha yüksek olduğu görülmüştür. Steroid alan grupta ventilatörden ayrı geçen sürede küçük bir artış gözlenmiştir. Ancak hastanede ve yoğun bakımda kalış süresi üzerine bir etkisi saptanmamıştır. Steroid alan hasta grubunda nöromuskuler komplikasyon sayısında artış gözlenmiştir [63].

#### **4.9.5. Sürfaktan Replasman Tedavisi**

Alveoler yüzey gerilimini azaltan ve akciğer kompliyansını artıran sürfaktanın instilasyon yolu ile verilmesiyle geçici oksijenasyon düzelmeleri bildirilmiştir. Sürfaktan yeni doğan sıkıntılı solunum sendromu tedavisinde kullanımı ile alınan başarılı sonuçlar cesaret verse de [64], 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 [65].

#### **4.9.6. High Frenquency Oscillatory Ventilation (HFO)**

Daha düşük tidal volüm(1-5 mL), yüksek frekanslı(60-300/dk) bu ventilasyon şeklinin, hastanın oksijenlenmesini hızla artırdığı gibi ventilatöre bağlı akciğer hasarını da ciddi ölçüde azaltabileceği düşünöldü. Daha düşük tidal volümler ile yüksek frekanslı bu ventilasyon şeklinin, hastanın oksijenlenmesini hızla artırdığı gibi ventilatöre bağlı akciğer hasarını da ciddi ölçüde azaltabileceği düşünöldü [66]. İlk yayınlanan orta ölçekli randomize araştırmada klasik ventilasyon ile karşılaştırıldığında güvenlik açısından bir avantaj sağlamadığı gibi mortaliteyi de etkilemediği gösterildi [67]. İkinci yayınlanan 61 ARDS'li olgulu araştırmada da sağkalıma katkısı olmadığı göröldü [68].

#### **4.9.7. Prone Pozisyonu**

İlk olarak 1994 yılında hastayı sırtüstü yerine yüzüstü yatırarak uygulanan solutma yöntemidir. ARDS'li olgularla ilgili üç randomize kontrollü çalışma yayınlandı. Bu üç çalışmada da prone pozisyona alınan hastalarda PaO<sub>2</sub>/FİO<sub>2</sub> oranının arttığı gösterilmiştir ancak mortaliteyi etkilemediği de ortaya çıkmıştır. Ayrıca ARDS'li hastaları prone pozisyona alırken ortaya çıkan komplikasyonlar hastanın hayatını ciddi şekilde tehlikeye atabilmektedir (ekstübasyon, santral kateterin çıkması, yüzde şişme ve göz lezyonları, vs.) [69-71].

#### **4.9.8. İn hale Nitrik Oksit (NO)**

Endotelial kaynaklı düz kas relaksasyonu, vazodilatasyon ve sağ-sol şantı azaltıcı etkisi olan nitrik oksit (NO) inhalasyon yolu ile uygulandığında sistemik vazodilatasyon yapmaksızın pulmoner arter basıncını azaltılır. ARDS tedavisinde, inhaler NO tedavisinin akciğer kanlanmasını artırarak oksijenizasyonu artıracığı düşünüldü, ancak yayınlanan altı randomize kontrollü çalışmanın Cochrane meta-analizinde bu tedavi yönteminin ilk 24 saatte geçici olarak oksijenlenmeyi iyileştirdiğini, 48 saat sonrasında etkisinin kaybolduğu, mortalite oranlarını iyileştirmediği gösterildi [72].

#### **4.9.9. Ekstrakorporeal yaşam tedavisi (ECLS)**

İlk olarak 1972’de Hill ve arkadaşları [73] tarafından tarif edilmiştir. Amaç akciğeri istirahat ederek toparlanma süresince oksijen alımının membran oksijenizasyonu ile sağlamaktır.

Uygulamada iki ayrı teknik söz konusudur.

1. Ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu (ECMO): Yüksek akımlı venoarteriyel By pass kullanılır.
2. Ekstrakorporeal CO2 removal /(ECCO2R): Düşük akımlı veno-venöz bypass kullanarak oksijenizasyon yanında CO2 de atılımı sağlanır.

Yapılan iki çalışmada ağır ARDS de yaşam oranını %46-66 olarak belirtilmiştir [74, 75]. Buna karşılık ECMO uygulanarak yapılan iki prospektif, randomize çalışmada ise kontrol grubuna kıyasla klinik sonuçlarda herhangi bir fark olmadığı göstermiştir [76, 77].

#### **4.9.10. Likid Ventilasyon**

Oksijen taşıyabilen, düşük yüzey gerilimli bir sıvı olan Perfluorokarbon (PFC) kullanılır. PFC akciğerlere doldurularak hasta ventile edilir. Sürfaktan gibi alveoler kollapsı önler ve O2 diffüzyonunu artırır. Statik kompliyansı ve sağ-sol şantı azatlığı gözlenmiştir. Ancak mortalite ve yoğun bakımda kalış süresini etkisi tam bilinmemektedir, daha geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç vardır [78, 79].

#### **4.9.11. 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 [35, 36, 80].

#### **4.9.12. Diğer Farmakolojik Tedaviler**

ALI/ARDS tedavisinde adı geçen diğer farmakolojik ajanlar antioksidanlar (asetilsistein) [81], prostoglandin inhibitörleri (indometazin) [82], vazodilatatörler (sodyum

nitroprussid), fosfodiesteraz inhibitörleri (pentoksifilin) ve tromboksan sentez inhibitörleridir (ketokonazol) [83]. Standart tedavide yerleri olmayıp rutin kullanımları için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

**Tablo 8:** ALI ve ARDS hastalarında kanıta dayalı tedaviler ve etkinlikleri

ALI/ARDS Tedavi	Sonlanım	Etki	Kanıt düzeyi	Derece
Düşük Vt-Pplat ventilasyon	â Mortalite	Evet	I	B
	â Ventilatör süresi	Evet	I	B
PEEP	â Mortalite	Evet	II	C
	â Ventilatör süresi	Evet	II	C
Açma manevrası yüksek düzey CPAP	á Oksijenizasyon	Evet	II	C
Açma manevrası non-CPAP	á Oksijenizasyon	Hayır	V	E
HFO Ventilasyon	â Mortalite	Hayır	I	B
	á Oksijenizasyon	Evet	I	B
Prone Pozisyonu	â Mortalite	Hayır	I	A
	á Oksijenizasyon	Evet	I	B
Parsiyel likid ventilasyon	â Mortalite	Hayır	II	C
	â Ventilatör süresi	Hayır	II	C
Aerasol Sürfaktan replasmanı	â Mortalite	Hayır	I	B
	â Ventilatör süresi	Hayır	I	B
İnstitasyon Sürfaktan replasmanı	â Mortalite	Hayır	II	C
	â Ventilatör süresi	Hayır	II	C
İnhaler nitrik oksid	â Mortalite	Hayır	I	A
	á Oksijenizasyon	Evet	I	B
Düşük frekanslı pozitif basınç ventilasyon ile birlikte ECMO	â Mortalite	Hayır	II	C
Ibuprofen	â Mortalite	Hayır	I	B
Ketakanazol	â Mortalite	Hayır	I	B
N-asetil sistein	â Mortalite	Hayır	II	C
	â Akciğer hasarı	Evet	II	C
Akut ARDS yüksek doz steroid	â Mortalite	Hayır	II	C
	â Akciğer hasarı	Hayır	II	C
Subakut ARDS yüksek doz steroid	â Mortalite	Evet	II	C
Konzervatif sıvı tedavisi	â Mortalite	Evet	II	C
	â Ventilatör süresi	Evet	II	C

Vt: Tidal volüm

Pplat: plato basıncı

PEEP: Ekspiryum sonu pozitif basınç

CPAP: Sürekli pozitif havayolu basıncı

ECMO: Ekstra korporeal membran oksijenizasyonu

HFO Ventilasyon: Yüksek frekanslı osilatuar ventilasyon

## **5.YÖNTEM VE GERECLER**

### **5.1. Hastalar**

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesinde Ocak 2006 ile Aralık 2008 tarihleri arasında yatan hastalar retrospektif olarak incelendi. Hastaların hastane kayıtları ve yoğun bakım ünitesindeki elektronik veri bankasındaki kayıtları geriye dönük incelendi. Sağkalım verileri, 15 Mart 2009 tarihi itibarıyla güncelleştirildi.

Yoğun bakım kabulünde ya da izlemde NAECC kriterine [1] uygun olmak üzere akut akciğer hasarı gelişen (ALI-ARDS) hastalar çalışmaya dahil edildi. Yoğun bakımda 4 saatten az kalan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hipokseminin temel nedeni olarak kronik akciğer hastalığı olanlar, kanıtlanmış ekstra pulmoner şanti olanlar ve terminal dönem malignite tanısı bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastalar son 24 saatteki en kötü PaO<sub>2</sub> FiO<sub>2</sub> değerine göre 200 < Oksijen oranı < 300 ise ALI, Oksijen oranı < 200 ise ARDS olarak gruplara ayrıldı. Sık ALI ya da ARDS epizoduna giren hastaların sadece ilk epizod dönemleri çalışmaya alındı. Akciğer hasarı nedeni pulmoner ya da nonpulmoner olmak üzere, primer veya sekonder akut akciğer hasarı olarak gruplandırıldı. Ayrıca akut akciğer hasarına neden olan tanılar belirlendi ve kayıt edildi.

Yaş ve cinsiyet olmak üzere demografik veriler kayıt edildi. Hastaların ilk 24 saatteki en kötü PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> değeri, pH düzeyi not edildi. Tanı sırasındaki CRP düzeyleri kayıt edildi. İmmünyüpresyon durumu (kanser, steroid kullanımı, kemoterapi, radyoterapi, hematolojik kanser, metastatik kanser, AIDS ya da başka spesifik hastalıklar) ve kronik organ yetmezlikleri kayıt edildi. Akut akciğer hasarı tanısında var olan, ya da izlemde 72 saat içinde gelişen major akut organ yetmezlikleri not edildi. SOFA, SAPS 2, APACHE II skoru hesaplandı ve kayıt edildi.

APACHE II skoru (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II score): Yoğun bakım hastalarını yoğun bakıma kabullerindeki ilk 24 saat içerisindeki sahip oldukları en kötü ölçümleri (laboratuvar ve vital göstergeler) ve hastanın yaşı ile önceki komorbid durumunu ölçen bir skorlama 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 hastalarının gidişatının değerlendirilmesini sağlar.

Skorda kötüleşme artan mortalite ile ilişkilidir. Dahiliye yoğun bakımda her ağır sepsis hastası SOFA skoru ile izlenir.

### **5.2. Hasta Yönetimi**

Tüm ALI-ARDS tanısı olan hastalar en az 8 nolu kaflı endotrakeal tüp ile entübe edildi, Galileo Medical Hamilton MV ile PCV (Pressure Controlled Ventilation-Basınç Kontrollü Ventilasyon) modda solunum desteği verildi. Tüm hastalar sedatize edildi. Sedasyon için verilen ilaç dozları ramsey skoru optimal dört ile beş olacak şekilde ayarlandı. İzlemi boyunca hastalara her dört saatte bir arteriyel kan gazı (AKG) takibi yapıldı. AKG sonuçlarına göre uygun MV ayarları yapıldı. Gerekir ise hastalara trakeal aspirasyon uygulandı. Tüm hastaların P/V tool2 manevrası ile alt infleksiyon noktası baz alınarak ideal PEEP düzeyi belirlendi ve hastalara uygulandı. Normalize edilmiş aktuel vücut ağırlığına göre hastalara akciğer koruyucu ventilasyon amaçlı 6-7 ml/kg tidal volüm ile MV desteği verildi. MV modları ve ayarları, (PEEP, Vt, Normalize edilmiş aktuel vücut ağırlığı, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranı) izlemi boyunca takip edildi. Tüm hastalar monitörize izlendi. Arter kateteri ile yakın TA (arteriyel tansiyon) takibi, Juguler santral venöz kateteri ile CVP takibi yapıldı. Gerektiğinde sepsis ve çoklu organ yetmezliği bulguları olan hastalara optimal sıvı desteğinin düzenlenmesi için swann-ganz kateteri ile PCWP takibi yapıldı. Barotravma ( pnömotoraks-amfizem) kontrolü için günlük akciğer grafisi takibi yapıldı. Barotravma gelişen hastalar kayıt edildi.

### **5.3. Sonlanım**

Çalışma sonucu sağkalım ve ölüm olarak belirlendi. PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>>300 olan ardaşık en az üç AKG değeri gözlenmesi durumunda hastaların akut akciğer hasarından iyileştiği kabul edildi. Hastaların ALI, ARDS'den iyileşme süreleri kayıt edildi. ALI'den ARDS'ye ilerlemesi durumunda ilerleme süreleri kayıt edildi, yine bu hastaların ARDS'den iyileşmesi durumunda iyileşme süreleri kayıt edildi. Tüm hastaların MV ve yoğun bakımda (YB) geçirdikleri süreler kayıt edildi.

### **5.4. İstatistiksel Analiz**

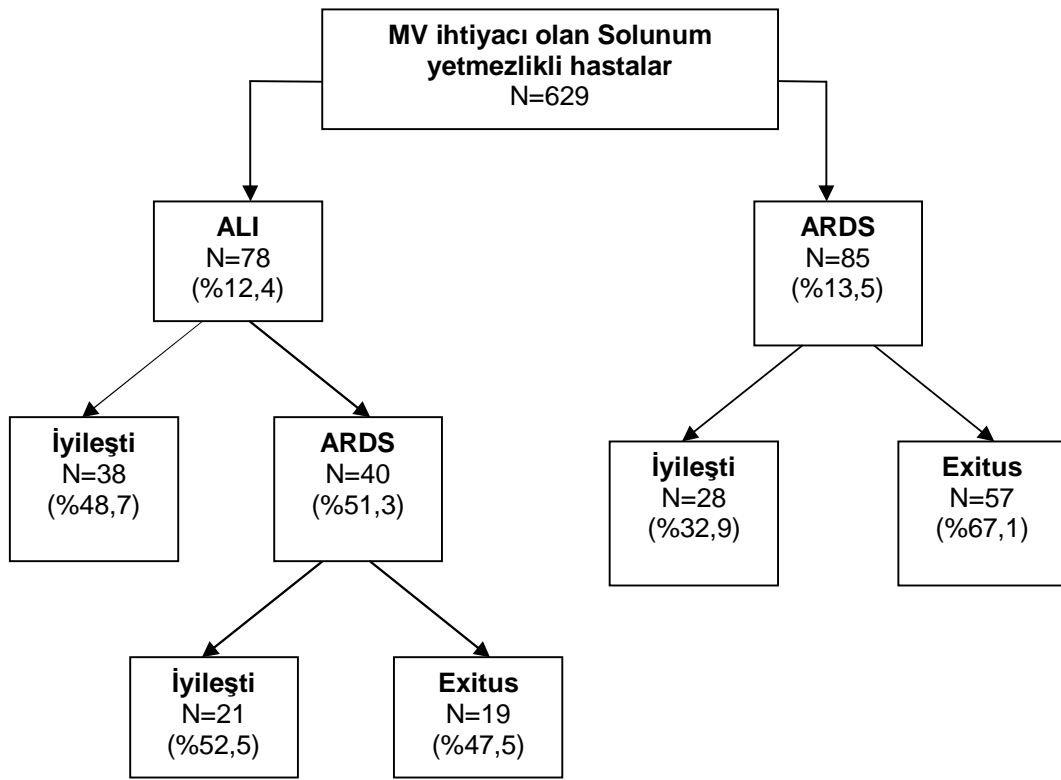
İstatistiksel testler için SPSS 16.0 (Lead Technologies Inc., ABD) programından yararlanıldı. Grup karşılaştırmaları için sürekli sayısal değerler normal dağılımlı ise Student t-testi, değilse Mann-Whitney U-testi kullanıldı. Sürekli olmayan sayısal değerler ve ordinal değerler için Mann-Whitney U-testi kullanıldı Oransal değerler Chi-testi ile karşılaştırıldı. ALI ve ARDS'yi etkileyen faktörlerin belirlenmesinde kullanılan regresyon analizlerinde sayısal değerler için lineer regresyon, diğer parametreler için önce lojistik regresyon analizi uygulandı ve bağımlı parametreler belirlenerek çoklu regresyon analizinden yararlanıldı. İstatistiksel analizlerde anlamlılık sınırı p< 0.05 olarak kabul edildi.

## **6.BULGULAR**

### **6.1. Hastalar ve Tedavi Öncesi Parametreler**

Ocak 2006 Aralık 2008 tarihleri arasında DEUTF DYB Ünitesi'ne 842 hasta yatırıldığı ve 629 hastanın solunum yetmezliği nedeni ile MV desteği aldığı saptandı. 629 hastanın %12,4'ünde (n:78) ALI, %13,5'inde (n:85) ARDS tanısı olduğu saptandı ve toplam 163 hasta çalışmaya alındı. ALI hastalarının %51,3 ü (n:40) izlemde ortalama 42,8 saatte ARDS'ye ilerledi.

**Tablo 9:** Akut akciğer hasarlı hastalarının seyri



ALI ve ARDS hastaları karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet, primer ve sekonder etiyoloji dağılımı bakımından fark yoktu. ALI'den ARDS'ye ilerleyen hastalar ile yoğun bakıma yatırıldığında ARDS tanısı bulunan hastalar karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet, primer ve sekonder etiyolojilerin dağılımı bakımından fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). ARDS hastalarının APACHE II, SAPS 2, SOFA skoru ortalaması, ALI hastalarına göre daha yüksekti ( $p<0,05$ ). Yoğuna bakıma ARDS nedeni ile yatırılan hastaların APACHE II, SAPS 2, SOFA skoru ortalaması ALI'den ARDS'ye ilerleyen hastalara göre daha yüksekti. ALI hastalarının PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranı ortalaması 243,2 iken, ARDS hastalarının 133,7 idi. ALI hastalarının ARDS'ye ilerlediğindeki PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranı ortalaması ise 152 olarak saptandı (Tablo 10).



**Tablo 10:** Hastalarının tedavi öncesi parametreleri

	<b>ALI (n:78)</b>	<b>ALI 'den ARDS (n:40)</b>	<b>ARDS (n:85)</b>
Yaş*	<b>62,2±12,7</b> (29-91)	<b>66,0±13,2</b> (29-91)	<b>62,3±15,9</b> (19-87)
Cinsiyet(E/K)**	47(% 60,3)/31(% 39,7)	19(% 47,5)/21(% 52,5)	46(% 54,1)/39(% 45,9)
APACHE II*	<b>21,7±5,9</b> (12-38)	<b>25,2±5,8</b> (16-38)	<b>29,4±7,6</b> (12-44)
SAPS2*	<b>46,3±17,4</b> (19-93)	<b>55,3±18,7</b> (24-93)	<b>64,7±21,6</b> (21-114)
SOFA*	<b>6,4±3,8</b> (2-17)	<b>8,7±3,7</b> (2-17)	<b>11,1±4,6</b> (2-21)
CRP*	<b>155±74,7</b> (52-364)	<b>187±80,8</b> (62-364)	<b>242±91,8</b> (72-438)
PaO2/FiO2*	<b>243±24,7</b> (202-290)	<b>152±33,0</b> (72-195)	<b>133±36,8</b> (62-192)
pH *	<b>7,36±0,06</b> (7,20-7,49)	<b>7,27±0,10</b> (7,10-7,46)	<b>7,25±0,10</b> (7,01-7,46)

**Not:**

\* Yaş, APACHE II, SAPS2, SOFA, PaO2/FiO2, pH, **ortalama ± standart sapma (minimum-maksimum)** değerleridir

\*\* Erkek ve kadın cinsiyet dağılımı **sayı ve (% oranları)** verilmiştir.

**Tablo 11:** ALI ve ARDS hastalarında etiyolojik nedenlerin dağılımı

<b>Etiyoloji</b>	<b>ALI (n:78)</b>	<b>ALI'den ARDS (n:40)</b>	<b>ARDS (n:85)</b>
<b>Primer</b>	51 (% 65,4)	25 (% 62,5)	65 (% 76,5)
<b>Sekonder</b>	27 (% 34,6)	15 (% 37,5)	20 (% 23,5)
<b>TKP</b>	25 (% 32,1)	6 (% 15)	14 (% 16,5)
<b>NKP</b>	17 (% 21,8)	13 (% 32,5)	38 (% 44,7)
<b>Aspirasyon pnömoni</b>	7 (% 9,0)	7 (17,5)	11(% 12,9)
<b>Pulmoner emboli</b>	3 (% 3,8)	0 (% 0)	2 (% 2,4)
<b>Akciğer dışı enfeksiyon*</b>	21(% 26,9)	11 (% 27,5)	15 (% 17,6)
<b>Pankreatit</b>	3 (% 3,8)	2 (% 5)	3 (% 3,5)
<b>Çoklu kan transfüzyonu</b>	2( % 2,6)	1 (% 2,5)	2 (% 2,4)

Not: **Sayı ve (% oranları)** verilmiştir.

\* Akut kolanjit, kolesistit, peritonit, kateter enfeksiyonu, üriner sistem enfeksiyonu vb akciğer dışı enfeksiyonlar.

Hem ALI, hem de ARDS grubunda primer nedenlere bağlı akut akciğer hasarı, sekonder nedenlere göre daha fazla idi. (ALI grubunda %65,4, ARDS grubunda % 76,5). ALI hastalarında en fazla toplum kökenli pnömoni ve akciğer dışı enfeksiyona bağlı (%32,1 ve % 26,9) akut akciğer hasarı gelişirken, ARDS hastalarında ise nazokomiyal pnömoniye bağlı akut akciğer hasarı (%44,7) geliştiği gözlemlendi. (Tablo 11)

ARDS hastalarında ALI hastalarına göre daha sık organ yetmezliği geliştiği görüldü. Ayrıca ARDS hastalarında ağır sepsis ve septik şok birlikteliği ALI hastalarına göre daha fazla idi. ALI hastalarında kardiyovasküler sistem yetmezliği, % 39,7 ile akut renal yetmezlikten (ABY) (% 53,9) sonra en fazla görülen organ yetmezliği idi. ARDS hastalarında ise % 89,4 ile ABY en sık görülen organ yetmezliği iken, % 75,3 ile kardiyovasküler sistem yetmezliği ikinci sıklıkta görülen organ yetmezliği idi. (Tablo 12)

**Tablo 12** ALI ve ARDS hastalarında ilk 24 saatte gelişen Akut organ yetmezlikleri sayı ve oranları

<b>Akut Organ Yetmezliği</b>	<b>ALI (n:78)</b>	<b>ALI 'den ARDS (n:40)</b>	<b>ARDS (n:85)</b>
<b>KVS</b>	31 (%39,7)	27 (%67,5)	64 (%75,3)
<b>Renal</b>	42 (%53,9)	30 (%75)	76 (%89,4)
<b>SSS</b>	10 (%12,8)	10 (%25)	36 (%42,4)
<b>KC</b>	10 (%12,8)	9 (%22,5)	29 (%34,1)
<b>GIS</b>	7 (%9,0)	7 (%17,5)	21(%24,7)
<b>Hematopoetik</b>	5 (%6,4)	5 (%12,5)	25 (%29,4)
<b>Ağır sepsis/Şok</b>	29 (%37,2)	26 (%65)	70 (%82,4)

**Not:** Sayı ve (% oranları) verimleştire

**Tablo 13:** ALI ve ARDS hastalarında tanı sırasında var olan Kronik organ yetmezliği ve Komorbid hastalıklar

<b>Kronik Organ Yetmezliği</b>	<b>ALI (n:78)</b>	<b>ALI'den ARDS (n:40)</b>	<b>ARDS (n:85)</b>
<b>KVS*</b>	10 (%12,8)	8 (%15)	12 (%14,1)
<b>Solunum (KOA)</b>	33 (%42,3)	21 (%52,5)	34 (%40)
<b>Renal</b>	10 (%12,8)	7 % (17,5)	13( %15,3)
<b>SSS**</b>	10 (%12,8)	7 % (17,5)	12 (%14,1)
<b>KC</b>	3 (%3,8)	2 (%5)	4 (%4,7)
<b>Hemapoetik</b>	0 (%0)	0 (%0)	3 (%3,5)
<b>Kanser</b>	6 (%7,7)	4 (%10)	16 (%18,8)
<b>İmmüsupresyon***</b>	13 (%16,7)	10 (%25)	30 (%35,3)
<b>Diyabet</b>	28 (%35,9)	20 (%50)	35 (%41,2)

**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 ya da HIV enfeksiyonu nedeni ile immüsupresyon durumu

## 6.2. Sağlıkım

ALI hastaların mortalitesi ile ARDS hastalarının mortalitesi arasında anlamlı fark gözlemlendi. (%24,4'e karşı % 67,1 p<0,0001). Ancak MV süresi (p=0,32) ve YB kalış süresi (p=0,19) açısından anlamlı fark saptanmadı.

**Tablo 14** ALI ve ARDS hastalarında mortalite, YB ve MV süreleri

	<b>ALI (n:78)</b>	<b>ARDS (n:85)</b>	<b>p</b>
<b>Mortalite</b>	%24,4	%67,1	<b>&lt;0,0001</b>
<b>MV süre</b>	8,6±12,5 (3-92)	10,5±9,3 (2-53)	0,30
<b>YB süre</b>	10,2±12,2 (3-92)	11,3±9,0 (2-53)	0,20

**Not:** Ortalama ± standart sapma (minimum-maksimum) değerleri verilmiştir.

ALI den ARDS e ilerleyen hastalar ve ARDS tanısı ile yoğun bakıma yatırılan hastalar karşılaştırıldığında mortalite oranları anlamlı olarak farklı idi (% 47,5'e karşı % 67,1 p=0,037). MV süresi (p=0,30), YB da kalış süresi (p=0,20) anlamlı farklılık gözlenmedi.

**Tablo 15:** ALI'den ARDS'ye ilerleyen ve ARDS hastalarında mortalite, YB ve MV süreleri

	<b>ALI den ARDS (n:40)</b>	<b>ARDS (n:85)</b>	<b>p</b>
<b>Mortalite</b>	%47,5	%67,1	<b>0,037</b>
<b>MV süre</b>	12,9±16,3 (4-92)	10,5±9,3 (2-53)	0,30
<b>YB süre</b>	14,2±16,0 (4-92)	11,3±9,0 (2-53)	0,20

**Not:** Ortalama ± standart sapma (minimum-maksimum) değerleri verilmiştir.

**Tablo 16** Hastaların iyileşme süreleri, ortalama Peep ihtiyaçları, barotravma sıklıkları

	<b>ALI (n:78)</b>	<b>ALI 'den ARDS (n:40)</b>	<b>ARDS (n:85)</b>
Peep *	8,3±4,0 (5-18)	11,5±3,3 (5-18)	12,8±3,1(5-18)
Barotravma**	9(%11,5)	8 (% 21 )	12 (%14,1)
İyileşme Süresi*	56,2±14,9 (32-96)	72,1±24,6 (36-120)	82,9±21,3(50-144)

**Not:**

\* ALI ve ARDS iyileşme sürelerinin (saat) ideal PEEP ihtiyacı (cmH2O) **ortalama ± standart sapma (minimum-maksimum)** değerleridir.

\*\* Barotravma sıklığı, mortalite **sayı ve (% oranları)** verilmiştir.

**Tablo 17:** ALI ve ARDS hastalarında sağkalan ve ex olan hastalardaki yaş dağılımı

	<b>Yaş</b>	<b>Sağ</b>	<b>Ex</b>	<b>p</b>
<b>ALI</b>	58,0±10,9	75,2± 8,4	<b>0,030</b>	
<b>ARDS</b>	54,2 ±14,1	66,1 ±15,4	<b>0,029</b>	

**Not:** Ortalama ± standart sapma değerleri

Hem ALI (p=0,030), hem de ARDS (p=0,020) hasta grubunda yaş arttıkça istatistiksel olarak mortalite oranlarının arttığı gözlemlendi.

### 6.2.1. ALI Hastalarında Sağkalım

Primer ve sekonder ALI hastaları karşılaştırıldığında mortalitede anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,448) (%24,5 karşı %22,2).

**Tablo 18:** ALI hastalarında etiyolojiye göre mortalite oranları

ALI Etiyoloji	Mortalite n:19
Primer	13 (%24,5)
Sekonder	6 (%23,2)
Pnömoni	10 (%25)
Aspirasyon	3 (%42)
Akciğer dışı enfeksiyon	6 (%21)

Not: Sayı ve (% oranları) verimleştire

ALI hastalarında yaş (p=0,030), tanı sırasındaki CRP düzeyi (p=0,011) ve SOFA skoru (p=0,048) arttıkça mortalite oranı da anlamlı olarak arttığı gözlemlendi. Yoğun bakım kabuldeki PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranı (p=0,117), pH (p=0,528), SAPS2 (p=0,548) ve APACHE II skoru (p=0,592) arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

**Tablo 19:** ALI hastalarında mortalite ile ilişkili parametrelerin çoklu regresyon analizi

	Alt Güven Sınırı %95	Üst Güven Sınırı %95	P
Yaş	- 0,01	0,0006	<b>0,030</b>
APACHE II	- 0,015	0,027	0,592
SAPS2	- 0,008	0,005	0,548
SOFA	- 0,083	- 0,0002	<b>0,048</b>
CRP	- 0,003	- 0,0004	<b>0,011</b>
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	- 0,0006	0,005	0,117
pH	-1,00	1,94	0,528

ALI hastalarında başlangıçta immunsupresyon durumu (p=0,010), KOAH (p=0,0006), kronik karaciğer hastalığı (p=0,014), serebrovasküler hastalık(p=0,048) varlığı artmış mortalite ile anlamlı olarak ilişkili bulundu. Bilinen kanser, diyabetes mellitus, kronik renal ve kalp hastalığı tanısı varlığı ile mortalite arasında ise anlamlı ilişki saptanmadı.

**Tablo 20:** ALI hastalarındaki kronik organ yetmezliği ve komorbid hastalıkların sağkalıma etkisi, çoklu regresyon analizi

	<b>Alt Güven Sınırı</b>	<b>Üst Güven Sınırı</b>	<b>P</b>
	<b>%95</b>	<b>%95</b>	
<b>Kanser</b>	-1,98	6,22	0,311
<b>Diyabet</b>	-2,08	1,81	0,890
<b>İmmunsupresyon</b>	-7,42	-0,99	<b>0,010</b>
<b>KOAH</b>	-6,18	-1,01	<b>0,0006</b>
<b>Kronik Kalp Hst</b>	-3,84	0,51	0,133
<b>Kronik Renal Hst</b>	-7,66	4,56	0,619
<b>Kronik KC Hst</b>	-8,93	-1,02	<b>0,014</b>
<b>Kronik SSS Hst</b>	-6,34	-1,02	<b>0,048</b>

ALI hastalarında akut böbrek yetmezliği (p=0,033), ensefalopati (P=0,0002), sepsise ikincil ileus (p=0,005) gibi akut organ yetmezliği gelişmesi ile mortalite oranlarının arttığı saptandı. ALI ile birlikte ağır sepsis/septik şok varlığının mortalite oranını anlamlı olarak artırdığı saptandı(p=0,045). Diğer sistemlerde gelişen akut organ yetmezlikleri ile mortalite arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Primer ve sekonder ALI hastaları karşılaştırıldığında mortalite oranlarında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,448). ALI hastalarında izlemde gelişen pnömotaraks ile mortalite arasında anlamlı ilişki yoktu (p=0,130).

**Tablo 21:** ALI hastalarındaki akut organ yetmezliği, etioloji, pnömotoraks gelişiminin sağkalıma etkisi, çoklu regresyon analizi

	Alt Güven Sınırı	Üst Güven Sınırı	P
	%95	%95	
<b>Kardiyak</b>	-3,00	0,81	0,259
<b>Renal</b>	-4,27	-0,16	<b>0,033</b>
<b>GIS</b>	-9,88	-1,70	<b>0,005</b>
<b>KC</b>	-6,15	1,71	0,268
<b>SSS</b>	-12,89	-4,73	<b>0,0002</b>
<b>Sepsis/Septik Şok</b>	-3,83	-0,04	<b>0,045</b>
<b>Pnömotoraks</b>	-5,64	0,72	0,130
<b>Primer ALI</b>	-3,32	1,47	0,448

### 6.2.2. ARDS Hastalarında Sağkalım

Primer ve sekonder ARDS hastaları karşılaştırıldığında primer ARDS grubunda mortalite oranlarında anlamlı olarak yüksek saptandı (p=0,008). En fazla ölüm oranı ağır sepsis ve pnömoni birlikteliğinde gözlemlendi. (% 84). Pnömoni ye ikincil gelişen ARDS olgularında mortalite oranı % 74, gastrik içeriğin aspirasyonuna bağlı ARDS de % 45 olarak saptandı. Kolanjit, kolesistit, peritonit, üriner sistem enfeksiyonu gibi akciğer dışı enfeksiyona sekonder gelişen ARDS olgularında mortalite oranı ise % 40 olarak saptandı.

**Tablo 22:** ARDS hastalarında etiyolojiye göre mortalite oranları

ARDS Etiyoloji	Mortalite
<b>Primer</b>	<b>51 (%78,5)</b>
<b>Sekonder</b>	6 (%30)
<b>Pnömoni</b>	<b>35 (%74)</b>
<b>Ağır Sepsis + Pnömoni</b>	<b>32 (%84)</b>
<b>Aspirasyon</b>	5 (%45)
<b>Akciğer dışı enfeksiyon</b>	6 (%40)

. Not: Sayı ve (% oranları) verilmiştir

ARDS hastalarında yaş (p=0,029), tanı sırasındaki CRP düzeyi (p=0,016) ve APACHE II skoru (p=0,043) arttıkça, yoğun bakım kabuldeki PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranı düştükçe (p<0,00001) mortalite oranının da anlamlı olarak arttığı gözlemlendi. Yoğun bakım kabulündeki pH düzeyi (p=0,357), SAPS2 (p=0,547) ve SOFA skoru (p=0,115) arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

**Tablo 23:** ARDS hastalarının mortalite ile ilişkili parametreleri çoklu regresyon analizi

	Alt Güven Sınırı	Üst Güven Sınırı	P
	%95	%95	
<b>Yaş</b>	-0,014	-0,001	<b>0,029</b>
<b>APACHE II</b>	-0,031	-0,0005	<b>0,043</b>
<b>SAPS2</b>	-0,003	0,007	0,547
<b>SOFA</b>	-0,045	0,005	0,115
<b>CRP</b>	-0,002	-0,0002	<b>0,016</b>
<b>PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub></b>	0,002	0,007	<b>&lt;0,00001</b>
<b>pH</b>	-0,42	1,14	0,357

ARDS hastalarında başlangıçta kronik kalp hastalığı (p=0,045), kronik karaciğer hastalığı (p=0,014) gibi komorbid hastalıkların varlığının mortaliteyi anlamlı olarak artırdığı saptandı. Bilinen kanser, diyabetes mellitus, immunsupresyon durumu, kronik renal ve santral sinir sistemi hastalığı tanısı varlığı ile mortalite arasında ise anlamlı ilişki bulunamadı.

**Tablo 24:** ARDS hastalarındaki kronik organ yetmezliği ve komorbid hastalıkların sağkalıma etkisi, çoklu regresyon analizi

	Alt Güven Sınırı	Üst Güven Sınırı	P
	%95	%95	
<b>Kanser</b>	-0,08	0,51	0,153
<b>Diyabet</b>	-0,07	0,33	0,185
<b>İmmunsupresyon</b>	-0,10	0,40	0,258
<b>KOAH</b>	-0,20	0,22	0,923
<b>Kronik Kalp Hst</b>	0,005	0,52	<b>0,045</b>
<b>Kronik Renal Hst</b>	-0,19	0,58	0,317
<b>Kronik KC Hst</b>	0,10	0,90	<b>0,014</b>
<b>Kronik SSS Hst</b>	-0,13	0,39	0,331



ARDS hastalarında akut kardiyovasküler sistem yetmezliği ( $p=0,002$ ), ensefalopati ( $p=0,012$ ) gibi akut organ yetmezliği gelişmesi ile mortalite oranlarının arttığı saptandı. ARDS ile birlikte ağır sepsis/ septik şok varlığının mortalite oranını anlamlı olarak artırdığı saptandı. ( $p=0.020$ ) Diğer sistemlerde gelişen akut organ yetmezlikleri ile mortalite arasında anlamlı ilişki bulunmadı. ARDS hastalarında izlemde gelişen pnömotoraks ile mortalite arasında anlamlı ilişki yok idi. ( $p=0,080$ )

**Tablo 25:** ARDS hastalarında akut organ yetmezliği, etiyoloji, pnömotoraks gelişiminin sağkalıma etkisi, çoklu regresyon analizi

	<b>Alt Güven Sınırı</b>	<b>Üst Güven Sınırı</b>	<b>P</b>
	<b>%95</b>	<b>%95</b>	
<b>Kardiyak</b>	0,15	0,65	<b>0,002</b>
<b>Renal</b>	-0,08	0,46	0,167
<b>GIS</b>	-0,11	0,28	0,416
<b>KC</b>	-0,26	0,09	0,345
<b>SSS</b>	0,05	0,39	<b>0,012</b>
<b>Sepsis/Septik Şok</b>	0,05	0,59	<b>0,020</b>
<b>Pnömotoraks</b>	-0,029	0,49	0,080
<b>Primer ARDS</b>	-0,598	-0,09	<b>0,008</b>

### 6.3. ALI den ARDS'ye Progresyonda Etkili Faktörler

ALI'den ARDS'ye ilerleyen 40 hasta ile ilerlemeyen 38 hasta karşılaştırıldığında başlangıç PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (p<0,00001) ve pH (p=0,034) düzeyinin azalmasının ARDS'ye progresyonu anlamlı olarak artırdığı saptandı. Ayrıca KOAH (p=0,024) ve kronik santral sinir sistemi hastalığının (p=0,016) varlığının ARDS'ye progresyonu artırdığı saptandı. Primer ya da sekonder ALI hastaları arasında ARDS'ye progresyon oranında ise anlamlı farklılık gözlenmedi (p=0,127).

**Tablo 26:** ALI hastalarının ARDS'ye ilerlemesinde etkili faktörler

	Alt Güven Sınırı	Üst Güven Sınırı	P
	%95	%95	
Yaş	-0,007	0,006	0,8555
APACHE II	-0,005	0,03	0,148
CRP	-0,025	0,002	0,0865
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	-0,017	-0,01	< <b>0,00001</b>
pH	-3,65	-0,14	<b>0,034</b>
Kanser	-0,37	0,61	0,630
Diyabet	-0,43	0,045	0,111
İmmunsupresyon	-0,65	0,051	0,0930
KOAH	-0,53	-0,038	<b>0,024</b>
Kronik Kalp Hst.	-0,65	0,051	0,315
Kronik Renal Hst.	-0,67	0,31	0,473
Kronik KC Hst.	-0,83	0,32	0,384
Kronik SSS Hst.	-0,78	-0,08	<b>0,016</b>
Primer ALI	-0,46	0,06	0,127

## **7.TARTIŞMA**

ALI ve ARDS yoğun bakımlarda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Her ikisi de solunum yetmezliği ve mekanik ventilatör ihtiyacına yol açan ciddi bir restriktif sendromdur. ALIVE çalışmasında ve literatürdeki diğer çalışmalarda yaş, akut akciğer hasarının nedeni, kronik komorbid hastalıklar, akut organ yetmezlikleri sayısı ve şiddeti, ağır sepsis ve septik şok birlikteliği, barotravmaya bağlı pnömotoraks gelişmesi, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranı, pH düzeyi, SOFA, SAPS, APACHE II skoru gibi parametrelerin ALI/ARDS prognozu ve sağkalımı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [2, 8-11, 24, 25, 28]. Bu retrospektif çalışmada, bahsedilen bu faktörlerin yoğun bakım ünitemizdeki ALI ve ARDS hastalarında sağkalıma etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Medline taramamızda ve kişisel bilgi kaynaklarımıza göre Mart 2009 tarihi itibari ile Türkiye'den herhangi bir merkez sağkalıma etki eden bu faktörler ile ilgili herhangi bir çalışma yayınlamamıştır.

Yoğun bakıma yatırılan kritik hasta grubundaki ALI ve ARDS prevalansı %5-15 arasında değiştiği gözlenmiştir [10, 18, 23-25]. Avrupa yoğun bakım ünitelerinde gerçekleştirilen 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 [2]. Ocak 2006 Aralık 2008 tarihleri arasında DEUTF DYB'da yatarak tedavi alan 842 hasta değerlendirildiğinde 629 hastanın solunum yetmezliği nedeni ile mekanik ventilatör ihtiyacı olduğu saptandı. 629 hastanın %12,4'ünde (n:78) ALI, %13,5'inde (n:85) ise ARDS saptandı. ALIVE çalışmasına benzer şekilde ALI hastalarının % 51,3' ü (n:40) izlemde ARDS' ye ilerledi. Ortalama ARDS e ilerleme süresi ise 42,8 saat idi.

2007 yılında Rubenfeld ve arkadaşlarının tarafından yapılan meta-analizde; ALI mortalite oranının %32 ile %38, ARDS mortalite oranının ise % 41 ile %60 arasında değiştiği bildirilmiştir [27]. ALIVE çalışmasında ARDS'nin mortalitesi ALI mortalitesinin iki katı (%32,7'e karşı %57,9) olarak tespit edilmiştir [2]. Bizim çalışmamızda da ALIVE çalışmasına benzer şekilde ARDS'nin mortalitesi ALI mortalitesine göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı (% 67,1'e karşı %24,4 p<0,0001). ALI ve ARDS hastalarının MV süresi (p=0,32) ve YB kalış süresi (p=0,19) açısından anlamlı fark saptanmadı. Çalışmamızda ARDS hastalarının mortalite oranı literatüre göre (%67,1'e karşı %57,9) daha yüksek saptandı. ARDS hastalarında prognoz ve sağkalım oranlarının; akut organ yetmezliğinin ve kronik komorbid hastalıkların sayısı ve ciddiyeti ile etkilendiği bilinmektedir. Ayrıca tabloya ağır sepsis ve septik şok eklenmesinin mortaliteyi artırdığı kanıtlanmıştır [2, 8, 10, 11, 28]. ALIVE

çalışmasındaki hastalar ile karşılaştırıldığında bizim hastalarımızda kronik kalp, akciğer, renal sistem hastalıkları daha fazla oranda gözlemlendi. Ayrıca ARDS ile birlikte özellikle kardiyovasküler sistem ve renal sistem olmak üzere daha fazla sayıda ve sıklıkta akut organ yetmezliği birlikteliği vardı. ALIVE çalışması ile karşılaştırıldığında primer nedenlere bağlı ALI/ARDS, DYB ünitemizde daha sık görüldüğü saptanmıştır (ALI grubunda %65,4, ARDS grubunda % 76,5). Primer nedenlere bağlı gelişen ALI ve ARDS'de mortalite oranlarının daha yüksek olduğu bilinmektedir [2]. Bu nedenlerden dolayı literatür ile kıyaslandığında yoğun bakım ünitemizde daha düşük sağ kalım oranlarının gerçekleştiği kanaatindeyiz.

ALI'den ARDS'ye ilerleyen hastalar ve ARDS tanısı ile yoğun bakıma yatırılan hastalar karşılaştırıldığında mortalite oranları anlamlı olarak farklı idi (% 47,5'e karşı % 67,1 p=0,037). MV süresi (p=0,30), YB da kalış sürelerinde (p=0,20) anlamlı farklılık gözlenmedi. Koruyucu mekanik ventilatör stratejileri [38, 39, 41-48, 53, 61, 62], yeterli doku perfüzyonu için gerekli optimal sıvı ve inotrop desteği [32, 33, 35, 36] ARDS hastalarında uygulanmadığında, hem akciğerde hem de akciğer dışı organlarda enflamasyonun arttığı ve uzadığı, mortalite ve morbiditenin arttığı bilinmektedir. Aslında bu iki gruptaki hastalar karşılaştırıldığında yaş, primer-sekonder etiyolojilerin dağılımı, kronik organ yetmezliği, komorbid hastalıklar, akut organ yetmezlikleri sayısı arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak yoğun bakıma ARDS tanısı ile yatırılan hastalardaki akut organ yetmezlikleri şiddetinin ALI hastalarına göre daha ciddi boyutta olduğu, skorlarında ortaya koyduğu gibi APACHE II (p=0,002), SOFA (p=0,005), SAPS2 (p=0,019) gözlemlendi. ARDS tanısı ile yatırılan hastalarda daha sık ağır sepsis ve septik şok birlikteliği (p=0,032) mevcuttu. Ayrıca ARDS nedeni ile yatırılan hastalar izlemde ARDS'ye ilerleyen hasta grubu ile karşılaştırıldığında daha şiddetli bir inflamasyon olduğunu gösterir şekilde CRP düzeyleri anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,002). Bu durumun ARDS hastalarında kanıtlanmış olan koruyucu mekanik ventilatör stratejilerinin, sıvı resüstasyonu ve inotrop desteğinin yoğun bakıma kabul öncesinde tedavi gördükleri yerlerde optimal şartlarda uygulanamaması, altta yatan etiyolojik etkene yönelik doğru tedavinin zamanında başlanamaması nedeni ile ağır sepsis/septik şok tablosu gelişmesi sonucu oluştuğu kanaatindeyiz. Sonuç olarak ARDS hastalarının daha geç yoğun bakıma gelmesi ve en uygun tedavi hedeflerine daha geç ulaşılması nedeni ile mortalite oranlarının arttığını düşünmekteyiz.

ALI den ARDS ye ilerleyen 40 hasta ile ilerlemeyen 38 hasta karşılaştırıldığında başlangıç PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ve pH düzeylerinin ALI den ARDS ye ilerlemede belirleyici olduğu saptandı. Ayrıca KOAH (p=0,024) ve kronik santral sinir sistemi hastalığı (p=0,016) varlığının ARDS'ye progresyonu artırdığı saptandı. Primer ya da sekonder ALI hastaları

arasında ARDS'ye progresyon oranında ise anlamlı farklılık gözlenmedi ( $p=0,127$ ). Medline taramasında KOAH ve kronik santral sinir sistemi hastalıklarının ALI den ARDS'ye progresyonu artırdığını gösteren bir çalışma bulunamadı. İlk kez bizim çalışmamızda görüldüğü gibi KOAH ve Alzheimer, demans ve serebrovasküler hastalık gibi kronik santral sinir sistemi hastalığı olan ALI hastalarında ARDS progresyonu açısından dikkatli olunmalı ve erken koruyucu mekanik ventilasyon stratejilerinin uygulanması gerektiğini düşünmekteyiz.

Hem ALI ( $58,0 \pm 10,9$  karşı  $75,2 \pm 8,4$   $p=0,030$ ), hem de ARDS ( $54,2 \pm 14,1$  karşı  $66,1 \pm 15,4$   $p=0,029$ ) hastalarında ALIVE [2] çalışmasına benzer şekilde yaş arttıkça mortalite oranının yükseldiği saptandı. ALI ve ARDS hastalarındaki bulgularımız hiç şüphesiz yaşın prognoz tayininde önemli bir faktör olduğunu düşündürmektedir.

Direkt yolla oluşan akciğer hasarına bağlı gelişen olgular primer (pulmoner), akciğer dışı nedenlere bağlı gelişen olgular sekonder (ekstra pulmoner) ALI/ARDS olarak tanımlanmıştır. ALIVE çalışması ile karşılaştırıldığında bizim çalışmamızda hem ALI, hem de ARDS grubunda primer nedenlere bağlı akut akciğer hasarı, sekonder nedenlere göre daha fazla idi. (ALI grubunda %65,4, ARDS grubunda % 76,5). ALIVE çalışmasının yapıldığı YB'larda DYB ünitemizden farklı olarak operasyon sonrası sadece izlem amaçlı hasta bakımı ve travma hastaları da takip edildiği göz önüne alınarak sekonder nedenlere bağlı ALI/ARDS oranının daha yüksek olduğu düşünülmüştür. ALI hastalarında en fazla toplum kökenli pnömoni ve akciğer dışı enfeksiyona bağlı (%32,1 ve % 26,9) akut akciğer hasarı gelişirken, ARDS hastalarında ise nazokomiyal pnömoniye bağlı akut akciğer hasarı (%44,7) geliştiği gözlemlendi. Yapılan çalışmalarda primer ve sekonder ALI/ARDS arasında klinik bulgular, prognoz ve sağkalım açısından belirgin farklılıklar olduğu saptanmıştır [2-4, 8, 11, 25, 28]. Bu çalışmalarda primer akut akciğer hasarında klinik bulguların daha ağır olduğu, prognozun daha kötü ve sağkalım oranlarının sekonder olgulara göre daha düşük olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da primer ARDS hastalarının mortalite oranı sekonder ARDS hastalarınınkinden anlamlı olarak farklıdır ( $p=0,008$ ). En fazla ölüm oranı ağır sepsis ve pnömoni birlikteliğinde gözlemlendi. (% 84). Pnömoni ye ikincil gelişen ARDS olgularında mortalite oranı % 74, gastrik içeriğin aspirasyonuna bağlı ARDS de % 45 olarak saptandı. Kolanjit, kolesistit, peritonit, üriner sistem enfeksiyonu gibi akciğer dışı enfeksiyona sekonder gelişen ARDS olgularında mortalite oranı ise % 40 olarak saptandı. Ancak primer ve sekonder ALI arasında mortalite açısından anlamlı fark hasta sayısının azlığına ve ALI hastaların mortalite oranının düşük olmasına bağlı olduğu düşünülerek gösterilememiştir.

ALIVE çalışmasında PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranı düştükçe, akut akciğer hasarının ciddiyeti ve şiddetinin prognostik önemini destekler şekilde mortalite oranının belirgin olarak arttığı gözlenmiştir.[2] Bizim çalışmamızda da benzer şekilde ARDS hastalarında yoğun bakım kabuldeki PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranı düştükçe mortalite oranının da anlamlı olarak arttığı gözlendi. (p<0,00001). ALI hastalarında ise PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranı (p=0,117) ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki yoktu. Ancak ALI den ARDS'ye ilerleyen ve ilerlemeyen hasta alt grupları karşılaştırıldığında PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranının ALI den ARDS'ye ilerlemede önemli bir gösterge olduğu, bu oranın azaldıkça ARDS'ye ilerleme olasılığının arttığı gözlendi (p=0,00001).

ALIVE çalışmasında hastaların pH düzeyi azaldıkça mortalite oranının arttığı, özellikle pH 7,25 altında mortalite oranının belirgin olarak arttığı gösterilmiştir.[2] Genellikle, yüksek PEEP ve düşük tidal volüm ile solutulan ARDS'li hastalarda PaCO<sub>2</sub> 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 artması nedeni ile pH 7,25-7,30 olacak şekilde "permissif hiperkapni" gelişmesine izin verilmesi önerilmektedir [61, 62]. Yoğun bakımımızda ARDS'li hastalara permissif 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 alınmaz ise hastalara hemodiyaliz uygulanmaktadır. Bizim çalışmamızda ALI hastalarının pH düzeyi ortalaması 7,36 iken, ARDS hastalarının 7,25 idi. ALI hastalarının ARDS'ye ilerlediğindeki pH düzeyi ortalaması ise 7,27 olarak tespit edildi. Bulgular hem ALI (p=0,528), hem de ARDS (p=0,357) hastalarında permissif hiperkapni nedeni ile gelişen pH düzeyinin azalmasının mortaliteyi artırmadığını göstermektedir.

Sepsis yoğun bakım ünitelerinde sık rastlanan bir sendromdur. Organ yetmezlikleri bu enflamatuar sendromun majör komplikasyonlarıdır [5-7]. 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 oranı artmaktadır [2, 8-11]. Hem kronik hem de akut organ yetmezliğini, komorbid hastalık ve yaşı içeren skorlama 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.

Bizim çalışmamızda ALI hastalarında kardiyovasküler sistem yetmezliği, % 39,7 ile renal yetmezlikten (% 53,9) sonra en fazla görülen organ yetmezliği idi. ALI hastalarında ABY (p=0,033), ensefalopati (P=0,0002), sepsise ikincil ileus (p=0,005) gibi akut organ yetmezliği gelişmesi ile mortalite oranlarının arttığı saptandı. ALI ile birlikte ağır sepsis/septik şok varlığının mortalite oranını anlamlı olarak artırdığı saptandı (p=0,045). Diğer sistemlerde gelişen akut organ yetmezlikleri ile mortalite arasında anlamlı ilişki bulunmadı. SOFA skoru (p=0,048) arttıkça mortalite oranı da anlamlı olarak arttığı gözlenirken, yoğun bakım kabuldeki SAPS2 (p=0,548) ve APACHE II skoru (p=0,592) mortalite arasında örneklem sayısındaki yetersizlik nedeni ile anlamlı ilişki saptanamadı. APACHE II ve SAPS2 skorlama sistemi hem kronik hem de akut organ yetmezliklerinin beraber değerlendirildiği bir skorlama sistemidir. SOFA skoru ise direkt akut organ yetmezliğinin sayısı ve şiddeti ile ilişkilidir. Bu sonuçlar ALI hastalarında izlemde ARDS'ye ilerlemesi ve beraberinde akut organ yetmezliklerinin klinik tabloya eklenmesi ile mortalite oranının arttığını doğrulamaktadır.

ARDS hastalarında ise ALI hastalarına göre daha sık organ yetmezliği geliştiği görüldü. ARDS hastalarında % 89,4 ile akut böbrek yetmezliği en sık görülen organ yetmezliği iken, %75,3 ile kardiyovasküler sistem yetmezliği ikinci sıklıkta görüldü. Ayrıca ağır sepsis/septik şok birlikteliği ALI hastalarına göre daha fazla idi. APACHE II, SAPS2, SOFA skorlarına bakıldığında ARDS hastalarının değerleri, ALI hastalarına göre daha yüksekti. Çalışmamızda ARDS ile birlikte ağır sepsis/ septik şok varlığının mortalite oranını anlamlı olarak artırdığı saptandı (p=0.020). ARDS hastalarında APACHE II skoru (p=0,043) arttıkça mortalite oranının da anlamlı olarak arttığı gözlemlendi. Yoğun bakım kabulündeki SAPS2 (p=0,547) ve SOFA skoru (p=0,115) ile mortalite arasında örneklem sayısının azlığına bağlı olarak anlamlı ilişki saptanamadı. ALIVE çalışması ile karşılaştırıldığında bizim hastalarımızda daha fazla sayıda ve ciddiyette akut ve kronik organ yetmezlikleri olduğu görülmektedir (Tablo 7, 13, 14). Bizim çalışmamızda ARDS hastalarında akut kardiyovasküler sistem yetmezliği (p=0,002), ensefalopati (p=0,012) gibi akut organ yetmezliği gelişmesi ile istatistiksel olarak anlamlı şekilde mortalite oranlarının arttığı saptandı. Diğer sistemlerde gelişen akut organ yetmezlikleri ile mortalite arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Akut kardiyovasküler sistem yetmezliğinin yetersiz doku perfüzyonuna, ARDS deki enflamatuvar hasarın iyileşmesinde gecikmeye yol açtığı bilinmektedir. Sepsise bağlı ensefalopati de hastaların yoğun bakımda kalış süresini ve mekanik ventilatöre bağlı kalma süresini dolayısı ile ventilatöre bağlı akciğer hasarı oluşumunu artırdığı bilinmektedir. Yoğun bakımımızdaki ARDS hastalarında; başlangıçta var olan kronik kalp hastalığı (p=0,045), kronik karaciğer hastalığı (p=0,014) gibi

komorbid hastalıklar mortalite ile anlamlı olarak ilişkili bulundu. Her ne kadar bu çalışma mortalitenin SOFA ve SAPS skoru artışı ile orantılı olarak arttığını gösterememiş olsa da, akut organ yetmezliklerinin yanı sıra kronik kalp, renal, solunum yetmezlikleri varlığı ve şiddetini gösteren APACHE II skoru artışı ile mortalitenin paralel olarak arttığını gösterilebilmiştir. Örneklem sayısı azlığına rağmen çalışmamızda özellikle kronik kalp yetmezliği ve siroz gibi bilinen kronik organ yetmezliği tanıları olan ve ağır sepsis/septik şok birlikteliği gösteren ARDS hastalarında prognozun daha kötü ve mortalite oranlarının daha yüksek olduğu görülmektedir.

İmmünyüpresyon, kronik böbrek yetmezliği, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, diyabetes mellitus vb. kronik komorbid hastalıkların varlığının kötü prognoz ile ilişkili olduğu bilinmektedir [2]. Benzer şekilde ALI hastalarında başlangıçta immünyüpresyon durumu ( $p=0,010$ ), KOAH ( $p=0,0006$ ), kronik karaciğer hastalığı ( $p=0,014$ ), serebrovasküler hastalık ( $p=0,048$ ) varlığı artmış mortalite ile anlamlı olarak ilişkili bulundu. ARDS hastalarında başlangıçta var olan kronik kalp hastalığı ( $p=0,045$ ), kronik karaciğer hastalığı ( $p=0,014$ ) gibi komorbid hastalıklar, mortalite ile anlamlı olarak ilişkili bulundu. Az sayıda hasta ve dar örneklem grubu nedeni ile ALI hastalarında bilinen kanser, diyabetes mellitus, kronik renal ve kalp hastalığı tanısı varlığı ile mortalite arasında ise anlamlı ilişki saptanmadı. Benzer şekilde hasta sayısının yetersizliğine bağlı ARDS hastalarında ise bilinen kanser, diyabetes mellitus, immünyüpresyon durumu, kronik renal ve santral sinir sistemi hastalığı tanısı varlığı ile mortalite arasında ise anlamlı ilişki saptanmadı. Özellikle ARDS hastalarında immünyüpresyonun mortalite üzerine etkisinin gösterilebilmesi için geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Bizim verilerimizde ALI hastalarının sadece % 11,5'inde ( $n:9$ ), ARDS hastalarının sadece % 14,5'inde ( $n:12$ ) barotravmaya bağlı pnömotoraks saptanmıştır. Az sayıda vaka olması nedeni ile hem ALI ( $p=0,130$ ), hem de ARDS ( $p=0,080$ ) hastalarında izlemde gelişen pnömotoraks ile mortalite arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir. Barotravmanın mortalite üzerine etkisinin gösterilebilmesi için geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.



## **8.SONUC VE ÖNERİLER**

ALI ve ARDS yoğun bakımlarda sık karşılaşılan önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. ALI tanısı alan hastaların yarısı ARDS'ye ilerlemekte ve ARDS'nin mortalitesi ALI mortalitesinin iki katıdır. Bu nedenle akut akciğer hasarı gelişen hastalarda erken tanı ve yoğun bakım desteği sağ kalımı artırmaktadır. Düşük tidal volüm, alveolleri açık tutacak optimal PEEP desteği gibi akciğer koruyucu mekanik ventilatör stratejisi, permisif hiperkapni uygulanması mortalite oranlarını azaltmaktadır. Direkt yolla oluşan akut akciğer hasarı, yaş, kronik komorbid hastalıklar, akut organ yetmezlikleri sayı ve şiddeti, ağır sepsis/septik şok birlikteliği mortalite oranlarını artırmaktadır. Tanı sırasındaki PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranı azaldıkça akut akciğer hasarının ciddiyeti ve şiddetinin prognostik önemini destekler şekilde mortalite oranları artmaktadır. SOFA, SAPS2, APACHE II skoru gibi parametreler akut akciğer hasarı prognoz ve sağkalımı ile ilişkilidir. ALI hastalarında var olan KOAH ve Alzheimer, Parkinson ve kronik serebrovasküler hastalıklar varlığında ARDS'ye ilerleme sıklığı artmaktadır.

## **9. KAYNAKLAR**

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Strieter, R.M., et al., *Host responses in mediating sepsis and adult respiratory distress syndrome.* Semin Respir Infect, 1990. **5**(3): p. 233-47.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Suchyta, M.R., et al., *The adult respiratory distress syndrome. A report of survival and modifying factors.* Chest, 1992. **101**(4): p. 1074-9.
12. Ashbaugh, D.G., et al., *Acute respiratory distress in adults.* Lancet, 1967. **2**(7511): p. 319-23.

13. Murray, J.F., et al., *An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome*. Am Rev Respir Dis, 1988. **138**(3): p. 720-3.
14. 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.
15. Tomashefski, J.F., Jr., *Pulmonary pathology of the adult respiratory distress syndrome*. Clin Chest Med, 1990. **11**(4): p. 593-619.
16. Ware, L.B. and M.A. Matthay, *The acute respiratory distress syndrome*. N Engl J Med, 2000. **342**(18): p. 1334-49.
17. 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.
18. 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.
19. Lewandowski, K., et al., *Incidence, severity, and mortality of acute respiratory failure in Berlin, Germany*. Am J Respir Crit Care Med, 1995. **151**(4): p. 1121-5.
20. Luhr, O.R., et al., *Incidence and mortality after acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome in Sweden, Denmark, and Iceland. The ARF Study Group*. Am J Respir Crit Care Med, 1999. **159**(6): p. 1849-61.
21. Thomsen, G.E. and A.H. Morris, *Incidence of the adult respiratory distress syndrome in the state of Utah*. Am J Respir Crit Care Med, 1995. **152**(3): p. 965-71.
22. Villar, J. and A.S. Slutsky, *The incidence of the adult respiratory distress syndrome*. Am Rev Respir Dis, 1989. **140**(3): p. 814-6.
23. Goss, C.H., et al., *Incidence of acute lung injury in the United States*. Crit Care Med, 2003. **31**(6): p. 1607-11.
24. 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.
25. 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.
26. Rubenfeld, G.D., et al., *Incidence and outcomes of acute lung injury*. N Engl J Med, 2005. **353**(16): p. 1685-93.

27. Rubenfeld, G.D. and M.S. Herridge, *Epidemiology and outcomes of acute lung injury*. Chest, 2007. **131**(2): p. 554-62.
28. 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.
29. Annane, D., E. Bellissant, and J.M. Cavaillon, *Septic shock*. Lancet, 2005. **365**(9453): p. 63-78.
30. Levy, M.M., et al., *2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference*. Crit Care Med, 2003. **31**(4): p. 1250-6.
31. Bone, R.C., W.J. Sibbald, and C.L. Sprung, *The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure*. Chest, 1992. **101**(6): p. 1481-3.
32. Rosenberg, A.L., *Fluid management in patients with acute respiratory distress syndrome*. Respir Care Clin N Am, 2003. **9**(4): p. 481-93.
33. 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.
34. Wheeler, A.P., et al., *Pulmonary-artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury*. N Engl J Med, 2006. **354**(21): p. 2213-24.
35. 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.
36. 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.
37. Choi, P.T., et al., *Crystalloids vs. colloids in fluid resuscitation: a systematic review*. Crit Care Med, 1999. **27**(1): p. 200-10.
38. 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.
39. 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.
40. 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.

41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. *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.
45. 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.
46. *Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network.* N Engl J Med, 2000. **342**(18): p. 1301-8.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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.

53. 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.
54. Dambrosio, M., et al., *Effects of positive end-expiratory pressure and different tidal volumes on alveolar recruitment and hyperinflation*. Anesthesiology, 1997. **87**(3): p. 495-503.
55. Lapinsky, S.E., et al., *Safety and efficacy of a sustained inflation for alveolar recruitment in adults with respiratory failure*. Intensive Care Med, 1999. **25**(11): p. 1297-301.
56. Povoas, P., et al., *Evaluation of a recruitment maneuver with positive inspiratory pressure and high PEEP in patients with severe ARDS*. Acta Anaesthesiol Scand, 2004. **48**(3): p. 287-93.
57. Richard, J.C., et al., *Influence of tidal volume on alveolar recruitment. Respective role of PEEP and a recruitment maneuver*. Am J Respir Crit Care Med, 2001. **163**(7): p. 1609-13.
58. Lachmann, B., *Open up the lung and keep the lung open*. Intensive Care Med, 1992. **18**(6): p. 319-21.
59. Grasso, S., et al., *Effects of recruiting maneuvers in patients with acute respiratory distress syndrome ventilated with protective ventilatory strategy*. Anesthesiology, 2002. **96**(4): p. 795-802.
60. Villagra, A., et al., *Recruitment maneuvers during lung protective ventilation in acute respiratory distress syndrome*. Am J Respir Crit Care Med, 2002. **165**(2): p. 165-70.
61. 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.
62. Kregenow, D.A., et al., *Hypercapnic acidosis and mortality in acute lung injury*. Crit Care Med, 2006. **34**(1): p. 1-7.
63. Steinberg, K.P., et al., *Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome*. N Engl J Med, 2006. **354**(16): p. 1671-84.
64. 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.
65. Kwo, J. and L.M. Bigatello, *Ancillary therapies for acute respiratory distress syndrome*. Int Anesthesiol Clin, 1999. **37**(3): p. 65-83.

66. Imai, Y. and A.S. Slutsky, *High-frequency oscillatory ventilation and ventilator-induced lung injury*. Crit Care Med, 2005. **33**(3 Suppl): p. S129-34.
67. Derdak, S., et al., *High-frequency oscillatory ventilation for acute respiratory distress syndrome in adults: a randomized, controlled trial*. Am J Respir Crit Care Med, 2002. **166**(6): p. 801-8.
68. Bollen, C.W., et al., *High frequency oscillatory ventilation compared with conventional mechanical ventilation in adult respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial [ISRCTN24242669]*. Crit Care, 2005. **9**(4): p. R430-9.
69. Gattinoni, L., et al., *Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure*. N Engl J Med, 2001. **345**(8): p. 568-73.
70. Guerin, C., et al., *Effects of systematic prone positioning in hypoxemic acute respiratory failure: a randomized controlled trial*. Jama, 2004. **292**(19): p. 2379-87.
71. Pelosi, P., L. Brazzi, and L. Gattinoni, *Prone position in acute respiratory distress syndrome*. Eur Respir J, 2002. **20**(4): p. 1017-28.
72. Sokol, J., S.E. Jacobs, and D. Bohn, *Inhaled nitric oxide for acute hypoxic respiratory failure in children and adults: a meta-analysis*. Anesth Analg, 2003. **97**(4): p. 989-98.
73. Hill, J.D., et al., *Prolonged extracorporeal oxygenation for acute post-traumatic respiratory failure (shock-lung syndrome). Use of the Bramson membrane lung*. N Engl J Med, 1972. **286**(12): p. 629-34.
74. Anderson, H., 3rd, et al., *Extracorporeal life support for adult cardiorespiratory failure*. Surgery, 1993. **114**(2): p. 161-72; discussion 172-3.
75. Zwischenberger, J.B., et al., *Percutaneous extracorporeal arteriovenous CO2 removal for severe respiratory failure*. Ann Thorac Surg, 1999. **68**(1): p. 181-7.
76. Zapol, W.M., et al., *Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomized prospective study*. Jama, 1979. **242**(20): p. 2193-6.
77. Morris, A.H., et al., *Randomized clinical trial of pressure-controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO2 removal for adult respiratory distress syndrome*. Am J Respir Crit Care Med, 1994. **149**(2 Pt 1): p. 295-305.
78. Hirschl, R.B., et al., *Initial experience with partial liquid ventilation in adult patients with the acute respiratory distress syndrome*. Jama, 1996. **275**(5): p. 383-9.
79. Fuhrman, B.P., P.R. Paczan, and M. DeFrancisis, *Perfluorocarbon-associated gas exchange*. Crit Care Med, 1991. **19**(5): p. 712-22.

80. 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.
81. Jepsen, S., et al., *Antioxidant treatment with N-acetylcysteine during adult respiratory distress syndrome: a prospective, randomized, placebo-controlled study*. *Crit Care Med*, 1992. **20**(7): p. 918-23.
82. Radermacher, P., et al., *Prostaglandin E1 and nitroglycerin reduce pulmonary capillary pressure but worsen ventilation-perfusion distributions in patients with adult respiratory distress syndrome*. *Anesthesiology*, 1989. **70**(4): p. 601-6.
83. Slotman, G.J., et al., *Ketoconazole prevents acute respiratory failure in critically ill surgical patients*. *J Trauma*, 1988. **28**(5): p. 648-54.