



TC

MERSİN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

KAFA TRAVMALI HASTALARDA AKUT RESPIRATUAR DİSTRES
SENDROMU GELİŞİMİNDE VENTİLATÖR STRATEJİSİ, HEMODİNAMİ VE
LABORATUVAR PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Fatih AKTAŞ

Uzmanlık Tezi

Danışman

Yrd. Doç. Dr. Mustafa Azizoğlu

MERSİN – 2017



TC

MERSİN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

KAFA TRAVMALI HASTALARDA AKUT RESPIRATUAR DİSTRES
SENDROMU GELİŞİMİNDE VENTİLATÖR STRATEJİSİ, HEMODİNAMİ VE
LABORATUVAR PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Fatih AKTAŞ

Uzmanlık Tezi

Danışman

Yrd. Doç. Dr. Mustafa Azizoğlu

MERSİN – 2017

TEŐEKKÜR

Asistanlığım süresince benimle tüm bilgi ve deneyimlerini paylaşan, desteğini ve sevgisini bizden esirgemeyen değerli hocalarım; Prof. Dr. Ali Aydın Altuncan, Prof. Dr. Őebnem Atıcı, Prof. Dr. Tuđsan Egemen Bilgin, Prof. Dr. Nurcan Doruk, Prof. Dr. Handan Birbiđer, Prof. Dr. Davud Yapıcı, Yrd. Doç Dr. Aslınur Sagün Aslan'a ve ayrıca tezimin hazırlanmasının her aőamasında sonsuz desteğini aldığım hocam sayın Yrd. Doç. Dr. Mustafa Azizoğlu'na;

Sevgi ve dostluklarıyla bana destek olan tüm asistan arkadaşlarıma ve tüm sağlık çalıőanlarına teőekkürlerimi sunarım.

Beni her zaman her konuda destekleyen aileme, sevgili eőim Yurtsev'e, sevgili kızım Ada Defne'ye sonsuz teőekkürler...

Dr. Fatih Aktaş

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	5
ABSTRACT	7
GİRİŞ VE AMAÇ	8
1. GENEL BİLGİLER	
1.1 ARDS Tanımı ve Tarihçesi	10
1.2 Epidemiyoloji	12
1.3 Histopatoloji	13
1.4 Patogenez	14
1.5 Patofizyoloji	17
1.6 Radyografik Bulgular	20
1.7 ARDS Tedavisi	20
1.7.1 Mekanik Ventilasyon	20
1.7.2 Pozitif Ekspirasyon Sonu Basınç	21
1.7.3 Recruitment	22
1.7.4 Pron Pozisyon	22
1.7.5 Yüksek Frekanslı Osilatuar Ventilasyon	23
1.7.6 Likid Ventilasyon	23
1.7.7 Ekstrakorporal Membran Oksijenasyonu	24
1.7.8 Sıvı Yönetimi	24
1.7.9 İn hale Nitrik Oksit	25
1.7.10 Surfaktan Replasmanı	25
1.7.11 Beta Agonistler	26
1.7.12 Kortikosteroidler	26
1.8 Travmatik Beyin Hasarı Sonrası ARDS Gelişimi	26
1.9 Kısaltılmış Yaralanma Skalası	27
2. GEREÇ VE YÖNTEM	28
2.1 İstatistiksel analizi	29
3. BULGULAR	30

3.1. Çalışmaya Alınan Hastaların Sosyodemografik Özellikleri	30
3.2. Çalışmaya alınan hastaların klinik özellikleri ve laboratuvar parametreleri	30
3.3. Çalışmaya alınan hastaların aldıkları tedavi uygulamaları	31
3.4.Çalışmaya alınan hastalarda ARDS gelişimi ile ilişkili faktörlerin Değerlendirilmesi	34
3.5 Çalışmaya alınan hastaların laboratuvar parametreleri ile ARDS gelişimi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi	37
4. TARTIŞMA	40
SONUÇ VE ÖNERİLER	45
KAYNAKLAR	46
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	55
ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ	57
TABLolar DİZİNİ	58

ÖZET

Travmatik beyin hasarı sonrası ARDS gelişimiyle ilişkili risk faktörleri halen tartışılmaktadır; klinik önemine rağmen hangi hastaların yüksek risk altında olduğu ve ARDS gelişiminin nasıl önlenebileceği konusunda elde edilen bilgiler kısıtlıdır. Bu çalışmada kafa travmalı hastalarda Berlin tanımlamasına göre ARDS gelişimindeki risk faktörlerinin saptanması ve ARDS'nin mortalite üzerine olan etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışma için etik kurul onayı alındıktan sonra yoğun bakım ünitesinde 1 Ocak 2013 – 1 Ocak 2016 tarihleri arasında takip edilen kafa travmalı hastalar retrospektif olarak incelenmiştir. Mekanik ventilatör stratejileri, hemodinamik parametreleri ve laboratuvar parametreleri kaydedilerek ARDS gelişen ve gelişmeyen hastalar arasındaki farklar araştırılmıştır.

Çalışmada ilk kabulde düşük GKS skoru olan hastalarda ARDS gelişimi oranı daha yüksek bulundu ($3,66 \pm 0,28$ vs $5,48 \pm 0,38$; $p=0,014$). Bunun yanı sıra kabulden 48 saat sonraki hematokrit düzeyi ($36,25 \pm 6,01$ vs $31,08 \pm 4,98$; $p=0,005$), vücut ısı ($37,20 \pm 0,75^\circ\text{C}$ vs $36,74 \pm 0,59^\circ\text{C}$; $p=0,040$) ve kalp atım hızı ortalamaları ($108,25 \pm 25,37$ vs $95,22 \pm 16,70$; $p=0,048$) ve baz açığı ($-3,32 \pm 3,16$ vs $-0,96 \pm 2,73$; $p=0,017$) ARDS gelişen hastalarda anlamlı düzeyde daha yüksek, bikarbonat düzeyi ($21,50 \pm 2,35$ vs $23,32 \pm 2,19$; $p=0,019$) ise daha düşük bulundu ($p<0,05$). ARDS'li hastalarda vazoaktif ajan kullanımı ARDS gelişmeyenlere göre daha yüksek saptandı (%80 vs %20; $p<0,006$). Ventilatör stratejileri ve kan ürünü kullanımı açısından fark bulunamadı ($p>0,05$). Kafa travmalı hastaların ilk 30 gün içerisindeki mortalite oranı ARDS'li hastalarda daha yüksekti ($p<0,001$).

Kafa travması sonrası ARDS ile ilişkili faktörlerin doku perfüzyonu üzerine etki eden parametreler ile ilişkili olabileceği düşüncesindeyiz. Perfüzyona etki eden faktörlerin ortaya konulması için daha ayrıntılı klinik çalışmaların ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: Kafa travması, Akut Respiratuar Distress Sendromu, Beyin Hasarı, Vital Bulgular.



ABSTRACT

After traumatic brain damage, the risk of ARDS development is still being discussed and in spite of the clinical importance, the knowledge is limited about how to prevent ARDS development and which patients are under high risk of ARDS. In this study, we aimed to define the risk factors of ARDS development according to the Berlin definition on head trauma patients and determine ARDS's impact on mortality.

After approval has been obtained from ethic committee, patients with head trauma and hospitalized in intensive care unit between dates 1st Jan 2013 – 1st Jan 2016, were examined retrospectively. Mechanic ventilator strategies, hemodynamic parameters and laboratory parameters were recorded and the differences were researched between the patients who developed ARDS and the patients who did not.

It was found that the patients with low GCS scores at the first admission, have higher risk of developing ARDS (3.66 ± 0.28 vs 5.48 ± 0.38 ; $p=0.014$). Besides, in the first 48 hours, higher mean levels of hematocrit (36.25 ± 6.01 vs 31.08 ± 4.98 ; $p=0.005$), body temperature ($37.20 \pm 0.75^\circ\text{C}$ vs $36.74 \pm 0.59^\circ\text{C}$; $p=0.040$), heartbeat rate (108.25 ± 25.37 vs 95.22 ± 16.70 ; $p=0.048$), base excess (-3.32 ± 3.16 vs -0.96 ± 2.73 ; $p=0.017$) and lower mean levels of bicarbonate (21.50 ± 2.35 vs 23.32 ± 2.19 ; $p=0.019$) were found in patients with ARDS ($p < 0.05$). It was determined that the usage of vasoactive agents increases statistically significant of the risk of ARDS development. When compared between vasoactive agent using or not, it was determined statistically significant difference of the ARDS development risk. (80% vs 20% ; $p=0.006$). Difference were not found between ventilator strategies and blood product usage for the ARDS development risk ($p > 0.05$). Mortality ratio was higher in the ARDS developed head trauma patients in the first 30 days ($p < 0.001$).

As a result, we think that factors related ARDS development after head trauma might be associated with the parameters which effect tissue perfusion. We are in the opinion that more detailed studies are needed in order to reveal the factors that effect perfusion.

Keywords: Head trauma, Acute respiratory distress syndrome, Brain Injury, Vital Signs.

GİRİŞ VE AMAÇ

Kafa travması gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde yüksek mortalite ve nörolojik sekel oranına sahiptir. Kafa travması sonrası ARDS gelişimi beyin dokusunda düşük oksijen basıncı, kötü nörolojik klinik sonuç ve yüksek hasta bakım maliyeti ile ilişkilidir ve insidansı %20-31 aralığında rapor edilmiştir. (1-6) Travmatik beyin hasarı sonrası ARDS gelişimiyle ilişkili risk faktörleri halen tartışılmaktadır; klinik önemine rağmen hangi hastaların yüksek risk altında olduğu ve ARDS gelişiminin nasıl önlenebileceği konusunda elde edilen bilgiler kısıtlıdır.

ARDS ilk olarak 50 yıl önce Asbaugh ve ark. (7) tarafından 12 hastada akut gelişen oksijen tedavisine rağmen düzelmeyen takipne, dispne, hipoksi, akciğer kompliansında azalma, akciğer grafisinde diffüz bilateral infiltrasyonlar ile seyreden bir sendrom olarak tanımlanmıştır.

2011 yılında önerilen yeni Berlin kriterleri ile ARDS; tanımlanmış risk faktörlerinin eşlik ettiği akut diffüz akciğer hasarının bir tipi olup, hava içeren akciğer dokusunun kaybı ve artmış pulmoner vasküler permeabiliteye neden olan inflamasyon ile karakterizedir. Hipoksemi ve bilateral radyolojik opasiteler (radyografi veya bilgisayarlı tomografide) klinik sendromun temel komponentleridir. Fizyolojik düzensizlikler; artmış pulmoner venöz karışım, artmış fizyolojik ölü boşluk ve azalmış solunum sistemi kompliyansdır.

Günümüzde travmatik beyin hasarı sonrası pulmoner disfonksiyon gelişebildiği bilinmektedir (8). Yapılmış olan otopsiler ve patolojik değerlendirmeler sonucunda akut nörolojik hasar sonrası ekstra vasküler akciğer sıvısı artışı ile karakterize ödem, konjesyon artışı, hemoraji, artmış akciğer ağırlığı bulguları ile birlikte gözlenen nörolojik pulmoner ödem tablosu tanımlanmıştır (9,10). Akut beyin hasarı ile ilişkili organ yetmezliği gelişimini açıklamak için ileri sürülen “doble hit” (çift vuruş) modeline göre travmatik beyin, proinflamatuvar sitokinler aracılığı ile sistemik inflamatuvar bir ortam oluşumunu tetiklemekte ve doku ve organların enfeksiyon, mekanik ventilasyonla oluşan mekanik stres ve cerrahi işlemler gibi ikincil inflamatuvar hasarlara daha hassas hale gelmesine neden olmaktadır (11).

Bu çalışmada kafa travması sonrasında Berlin Kriterleri'ne göre ARDS tanısı konulmuş olan hatalarda ARDS gelişimi ile ilişkili olabilecek klinik bulguların ve uygulamaların incelenerek hangi hastaların risk altında olduğunu ve ARDS gelişimi ile ilişkili faktörleri araştırmayı amaçladık.



1.GENEL BİLGİLER

1.1 ARDS Tanımı ve Tarihçesi

ARDS (Akut Respiratuvar Distres Sendromu, Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu) akciğerlerin direkt veya indirekt hasarlanması sonucu akut ortaya çıkan ağır klinik bir süreçtir.

ARDS ilk olarak 50 yıl önce Asbaugh ve ark. (7) tarafından 12 hastada akut gelişen oksijen tedavisine rağmen düzelmeyen takipne, dispne, hipoksi, akciğer kompliansında azalma, akciğer grafisinde diffüz bilateral infiltrasyonlar ile seyreden bir sendrom olarak tanımlanmıştır. Birçok klinik durumla birlikte olduğu için ARDS geçmişte yetişkin sıkıntılı solunum sendromu, travmatik ıslak akciğer, konjesitif atelektazi, şok akciğeri, ıslak akciğer sendromu, pompa akciğeri, Da Nang (Vietnam) akciğeri gibi isimlendirmelerle anıldı. Hafif formu ise yakın zamana kadar Akut Akciğer hasarı (ALI, Akut Lung İnjury) olarak isimlendirilmekteydi.

1992 yılında AEEC (Amerika ve Avrupa Konsensus Konferansı) tarafından ARDS' nin sadece yetişkinlerde değil yenidoğanlarda da görülmesinden dolayı "adult" yerine "akut" sözcüğü kullanılmaya başlandı ve böylelikle ilk ARDS terminolojisi kabul edildi. Komite ayrıca ALI şeklinde yeni bir kavramda kabul ederek ALI' nin ARDS' nin daha hafif bir formu ve erken safhası olduğunu belirtti. 1994 yılında AECC de ALI ve ARDS' nin tanım ve tanı parametreleri belirlendi. Bu tanımlamalar ile ALI; akut başlangıçlı hipoksemi ($PaO_2/FiO_2 \leq 300$) ve non-kardiyojenik akciğer ödemi ile göğüs radyografisinde akciğer ödemi ile uyumlu bilateral infiltratların bulunması olarak, ARDS ise $PaO_2/FiO_2 \leq 200$ olduğu ve ALI' deki diğer parametrelerin eşlik ettiği durum olarak tanımlandı (tablo 1).

Tablo 1. AECC (1994) tanımlamasına göre ALI/ARDS kriterleri

Klinik	Akut akciğer hasarı	Akut solunum sıkıntısı sendromu
Başlangıç	Akut	Akut
Hipoksemi	$PaO_2/FiO_2 \leq 300$	$PaO_2/FiO_2 \leq 200$
Radyoloji	Pulmoner ödem ile uyumlu bilateral infiltrasyonlar	Pulmoner ödem ile uyumlu bilateral infiltrasyonlar
Nonkardiyak neden	Sol atriyal hipertansiyonun klinik bulgusunun olmaması veya PCWP ≤ 18 mmHg	Sol atriyal hipertansiyonun klinik bulgusunun olmaması veya PCWP ≤ 18 mmHg

Ancak, 2011 yılı Kasım ayında Berlin/Almanya’da “European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)” 24. Kongresinde ARDS’nin yeni tanımıyla ilgili ESICM’nin ATS (Amerikan Toraks Derneği) ile birlikte yaptığı çalışmalar ve önerilen tanımlama, Marco Ranieri (12) tarafından sunulmuştur (Tablo 2). Önerilen yeni Berlin ARDS tanımı ile ARDS; tanımlanmış risk faktörlerinin eşlik ettiği akut diffüz akciğer hasarının bir tipi olup, hava içeren akciğer dokusunun kaybı ve artmış pulmoner vasküler permeabiliteye neden olan inflamasyon ile karakterizedir. Hipoksemi ve bilateral radyolojik opasiteler (radyografi veya bilgisayarlı tomografide) klinik sendromun temel komponentleridir. Fizyolojik düzensizlikler; artmış pulmoner venöz karışım, artmış fizyolojik ölü boşluk ve azalmış solunum sistemi kompliyansıdır.

Tablo 2. ARDS BERLİN TANIMLAMASI

Kriter	Hafif	Orta	Ağır
Zamanlama	Akut başlangıç, bir hafta içinde başlayan veya yeni/kötüleşen solunum semptomları		
Hipoksemi	PaO ₂ /FiO ₂ =201-300	PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 200 ve PEEP≥5cmH ₂ O	PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 100 ve PEEP≥10cmH ₂ O
Ödem nedeni	Kalp yetmezliği veya yüklenmesi ile tamamen açıklanamayan solunum yetmezliği**		
Radyolojik anormallikler	Bilateral opasiteler*	Bilateral opasiteler*	En az üç kadranı kapsayan opasiteler
Ek fizyolojik düzensizlikler	N/A	N/A	CRS<40mL/cmH ₂ O veya VEcorr>10L/dak

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

**Hiçbir risk faktörü yoksa objektif değerlendirmeye ihtiyaç vardır.

VEcorr= VE x PaCO₂ (vücut yüzey alanı ile düzeltilmiş dakika ventilasyonu),

CRS: İstirahatte akciğer kompliyansı,

CPAP: Devamlı pozitif hava yolu basıncı,

N/A: Uygulanabilir değil, kullanılamaz.

1.2 Epidemiyoloji

ARDS insidansı yapılan çalışmaların yılları ve kullanılan kriterlere göre oldukça değişkenlik göstermektedir. 1994'te yayınlanan Avrupa Amerika uzlaşım raporu kriterlerini gözönüne alarak yapılan İsveç, Danimarka, İzlanda çalışmasında ALI insidansı 17.9 olgu/100.000/yıl, ARDS insidansı ise 13.5 olgu/100.000/yıl olarak bildirilmiştir (13). İzole travmatik beyin hasarlı olgularında ise ARDS insidansı %20-25 olarak bildirilmiştir (14,15).

ARDS' nin gelişmesinde rol oynayan faktörler günümüzde daha iyi tanımlanmıştır ve bunlar direkt (pulmoner) ve indirekt (ekstrapulmoner) sebepler olarak sınıflanmıştır (Tablo 3)

Tablo 3. ARDS PULMONER VE EKSTRAPULMONER NEDENLER

ARDS	PULMONER	EKSTRAPULMONER
	Aspirasyon Pnömonisi	Sepsis
	İnfeziyöz Pnömoni	Septik Şok
	Suda boğulma	Akut Pnkreatit
	Pulmoner Kontüzyon	Yanıklar
	Toksik İnhalasyon	Çoklu Travma
	Kan Transfüzyonu	Kafa Travması
	Yağ Embolisi	Gazlı Gangren
	Septik Emboli	
	Amniyotik Sıvı Embolisi	

1.3 Histopatoloji

ARDS birçok farklı nedene bağılı ortaya çıkmasına rağmen histopatolojik bulgusu aslında tek tiptir ve toplu olarak " diffüz alveoler hasar " terimi ile tanımlanır (16). Diffüz alveoler hasar, bir değışiklikler sürecini ifade eder ki bu süreç, geçici olarak eksüdatif, proliferatif ve fibrotik fazlar adı verilen ve çoğu kez birbiri üzerine geçen fazlara ayrılabilir (16,17). ilk faz eksüdatif fazdır, tipik olarak ilk haftada görülür ve akciğerlerde mekanik değışiklikler ortaya çıkar (18). Bu fazda epitelyal ve endotelyal hücre nekrozu, nötrofil sekestrasyonu, trombosit-fibrin trombüsleri, interstisyel ödem ve hava boşluklarında başlıca sıvı, fibrin ve kırmızı kan hücrelerinden oluşan eksuda oluşumu gözlenmektedir (16). Proliferatif faz ise hasarın 2.-4. haftaları arasında görülür ve intra alveoler eksüdanın organizasyonu, tip II alveoler hücreleri, fibroblastlar ve miyoblastların proliferasyonu ile karakterizedir (19). Fibrotik faz, yeniden yapılanmanın (remodeling) sonraki fazı olarak düşünülebilir ve tipik olarak yaşayan hastalarda 3. veya 4. haftalarda görülen fazı ifade eder (16).

Tablo 4. ARDS HİSTOPATOLOJİK EVRELERİ

	Eksudatif	Proliferatif	Fibrozis
Sinonim	Erken, akut	Organize	Geç
Hasar oluşum zamanı	1-7 gün	1-3 hafta	Haftalar-aylar
Majör özellikleri	Ödem Hemoraji Nötrofiller Hyalen membranlar	Tip-II pnömosit hiperplazisi Mononükleer hücre baskınlığı Alveolar eksuda oluşumu Myofibroblast infiltrasyonu Epitelyal apopitozis	İnterstisyel fibrozis Kronik enflamasyon Tip-II pnömosit hiperplazisi Amfizematöz değişiklikler
Vasküler yapı	Lokal trombüs	Kapiller kaybı Pulmoner hipertansiyon	Miyointimal kalınlaşma Damarlarda şekil bozukluğu

1.4 Patogenez

ARDS patogenezini histolojik incelemelerdeki baskın patolojik bulgular değerlendirilerek anlaşılmıştır. Temel olarak ARDS, alveolar epitel ve kapiller endotel hasarı ile tetiklenen bir durumdur. Başlangıç hasarı çoğu kez aspirasyon olgularında olduğu gibi epitel ile ya da sepsis ve travma gibi indirekt olgularda sadece endotelle sınırlıdır. Bununla birlikte, tanı konduğu anda genellikle, endotel ve epitelin her ikisinde de hasar saptanır (16,20). Bu hasar kaçınılmaz şekilde plazma proteinlerinin hücreler arası kompartmana ve alveol boşlukları içine kaçmasına yol açar. Bu plazma proteinlerinin çoğu ise histolojik incelemelerde görülen fibrinöz ve pürülan eksudalara yol açan prokoagülan ve proinflamatuvar yolakları aktive eder. Proinflamatuvar sitokinlerin salınımı ve transkripsiyonu ile hücre yüzey adezyon moleküllerinin ekspresyonundaki artışa bağlı olarak yoğun bir akut inflamatuvar yanıt gelişir. Bu durum, epitelyal hücre apoptozisi ve nekrozu gelişimi ve diğer yolakların daha fazla aktivasyonu ile nötrofillerin güçlü bir şekilde fizyopatolojik mekanizmaya dahil olması ile kendini gösterir (21,22). Bu dönemde büyüme ve fibrotik süreçte rol oynayan faktörlerin

salınımı sonuçta iyileşmeye ve/ veya yeniden yapılanmaya yol açabilir. Doku faktörünün ve diğer prokoagülan faktörlerin ekspresyonundaki artış, mikrovasküler alan ve hava boşlukları içinde koagülasyonun tetiklenmesine ve fibrinolizisin baskılanmasına yol açar. Bu süreç ARDS için patognomonik olan fibrin içeren eksudaların ve mikrotrombüslerin oluşmasına katkıda bulunmaktadır.

Alveolar epitel hasarı ARDS'nin patogeneğinde kritik bir rol oynar. Epitelyal sıkı bağlantıların ve bariyer fonksiyonunun kaybına bağlı olarak plazma proteinleri ve ödem sıvısı alveoler boşluğun içerisine sızar. Bu da değişen alveolar yüzey gerilimi nedeni ile alveolar kollapsa yatkınlığa ve artmış şant fraksiyonuna yol açar. Protein ve sıvı klirensi, ARDS'nin iyileşme sürecinde önemli rol oynamaktadır; daha yüksek alveolar sıvı klirensi (ASK) oranının ARDS hastalarında daha düşük mortalite ve daha az mekanik ventilasyon günü ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (23).

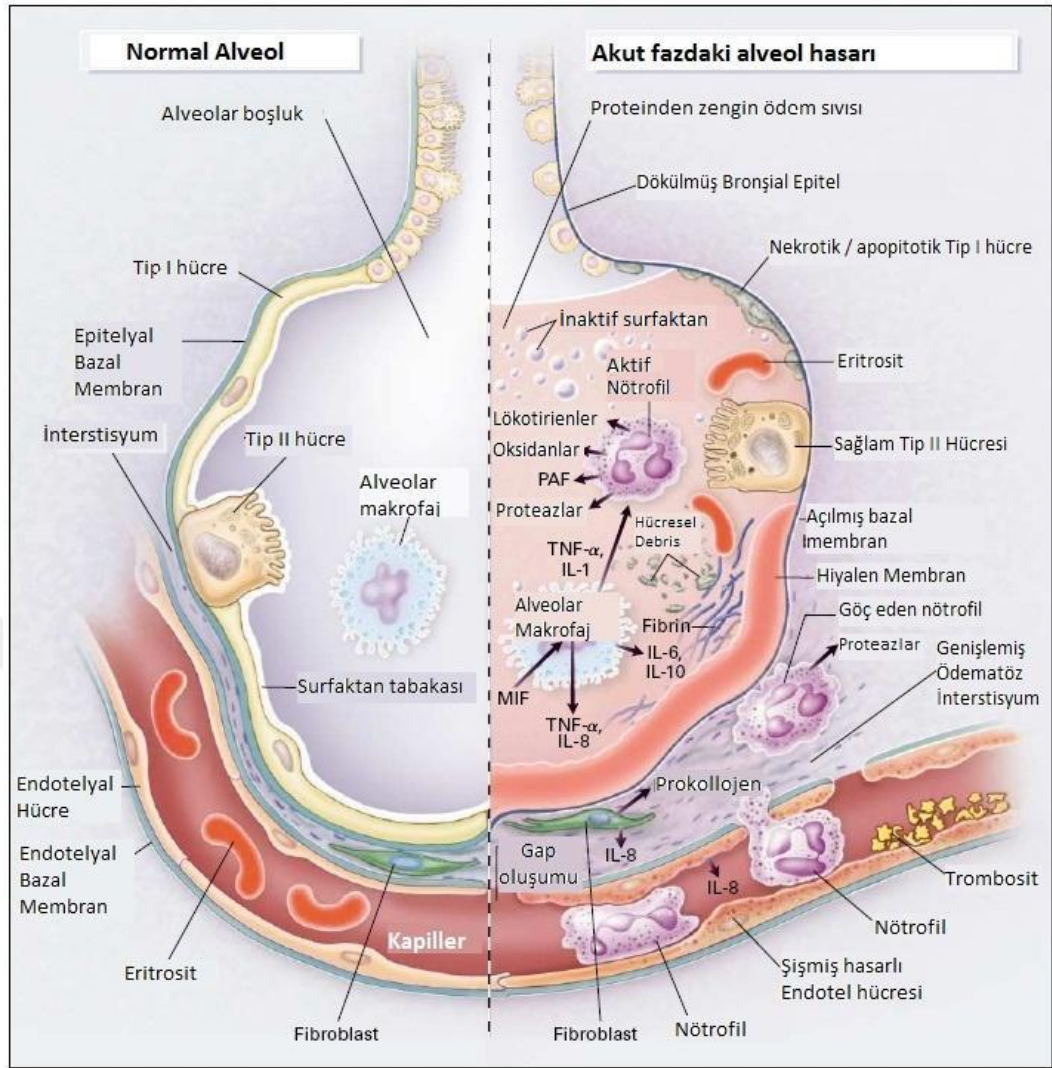
Tip I alveolar epitelyal hücre (pnömosit), bariyer fonksiyonunda önemli bir rol oynarken tip II pnömosit surfaktan üretimi için temel kaynaktır ve ASK'ya katkıda bulunduğu bilinmektedir. Tip I pnömositler alveolar yüzey alanının %99'unu oluşturmalarına ve ASK'ya katkıda buldukları varsayılmasına karşın, bu süreçteki rolleri tam olarak tanımlanmamıştır (24). Bu klirens, önemli ölçüde Na,K-adenozin trifosfataz aracılığıyla, bir sodyum konsantrasyon gradiyentini takiben bazolateral membranda gerçekleşen, aktif sodyum transportu aracılığı ile epitelden dışarıya doğru oluşur (25). Ödemin derecesi, değişimin gerçekleştiği yüzeyin alanı ve geçirgenliği sıvı klirensini etkileyen diğer pasif etkenlerdir.

Alveol boşluğunda protein birikimi ARDS patofizyolojisinde önemli rol üstlenmektedir. Alveolar albuminin transportu normalde reseptör bağımlı endositoz aracılığıyla gerçekleşir, ancak ARDS olgularında olduğu gibi alveolar albumin konsantrasyonlarının yüksek olması durumunda pasif paraselüler diffüzyon mekanizması devreye girer (26). Bu işlemler, ARDS' nin iyileşme sürecinde önemli rol olsa da süreç oldukça yavaş işlemektedir. Buna ek olarak fibrinden zengin hyalen membranlar gibi daha büyük çözünmeyen proteinlerin uzaklaştırılması, parçalanma gerektirdiği için oldukça uzun sürebilmektedir (26).

Alveolar kapiller arayüzünün diğer tarafındaki endotel hasarının endotelial geçirgenlik artışı, inflamatuvar moleküllerin salınımı, hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonu ve prokoagülan yolların upregülasyonu aracılığı ile ARDS'nin patogeneğinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Elektron mikroskopisinde ARDS örneklerinde, endotel hasarı saptanmasına rağmen, yoğun endotel hasarına çok az miktarda rastlanır (16,20,27). Bununla birlikte, kesin olarak tanımlanmamış olsa da endotelin aktivasyonu, hasardan bağımsız olarak oluşabilir ve ARDS' nin patogeneğinde önemli rol oynayabilir (28). Mikrovasküler geçirgenlik artışının endotel bariyer fonksiyonu bozulmasına bağlı olarak gelişebildiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir, fakat endotel aktivasyonunun sağlam endotelial hücreler içindeki fonksiyonel değişikliklerle ilişkili olduğuna inanılmaktadır (29-32).

Moleküler düzeyde bakılacak olursa değişen mRNA transkripsiyonu aracılığı ile yeni protein yapıda faktörlerin üretilmesi ve önceden üretilmiş olan von Willebrand faktör (vWF), trombosit aktive edici faktör ve interlökin-8 (IL-8) gibi moleküllerin salınması patogeneze katkıda bulunmaktadır (28,33-36). Endotel hücreleri, potent polimorfonükleer lökosit (PMNL) bağlama molekülleri olan P- selektin ve E- selektinin yüzey ekspresyonunu arttırmak üzere trombin veya endotoksin gibi faktörler tarafından da aktive edilebilir (37). Bu sayede PMNL'lerin endotele bağlanması ve hasar alanı içerisine göçünde artış gözlenmektedir. Bunun yanı sıra endotel hücrelerinin PMNL'ler ile bağlanması ve IL-1 gibi proinflamatuvar sitokinler tarafından aktive edilmesi PMNL degranülasyonunda artışa, dolayısı ile lokal hasar ve inflamatuvar sürece ilave katkıda bulunmaktadır (38). ARDS'de gözlenen inflamatuvar kaskadı tetikleyerek akciğer içinde lökosit toplanmasına yol açan bu mekanizmaların çoğunun nükleer faktör kapa beta ($\text{NF-}\kappa\text{B}$) yolağı üzerinden gerçekleştiği düşünülmektedir (39).

Endotel hasarının iyi tanımlanmış diğer bir belirteci de iskemi ve sepsis gibi durumlarda endotel hasarı ile ilişkilendirilen ve güçlü bir vazokonstriktör olan endotelin-1'dir (40). Süreçte rol alan diğer inflamatuvar maddeler başlıca; tümör nekrozis faktör (TNF)- α , IL-1- β , IL-6, granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF), makrofaj inflamatuvar peptid-1, monosit kemotaktik faktör-1'dir (41-44).



Şekil 1. Normal alveol ve ALI ve ARDS'nin akut fazındaki hasarlı alveol.
(L.B. Ware, M.A. Matthay, The acute respiratory distress syndrome, N. Engl. J. Med. 342.2000 1334–1349."den alınmıştır).

Ekstravasküler alveolar fibrin birikiminin ARDS patolojisinde rol oynadığı uzun zamandan beri bilinmektedir (43). Hasardan sonra PMN'ler, alveolar makrofajlar ve endotel hücreleri tarafından doku faktörünün yüzey ekspresyonunun oluşturulması, faktör VII aracılığı ile ekstrinsek pıhtılaşma kaskadını aktive ederek hem intravasküler hem de ekstravasküler fibrin depolanmasına yol açabilir (45,46).

1.5 Patofizyoloji

Akciğerlerde damar dışına çıkan sıvının alveollerde birikmesi nedeniyle alveoler kollaps, akciğerlerde komplians azalması ve inatçı hipoksemi görülür.

ARDS'de alveollerin içinde ödem sıvısı ve protein biriktikçe kan akımı sıvı ile dolu olan ya da kollaps gelişmiş alveollere daha fazla gelir ve şantlaşma artışına neden olur (47,48). Ek olarak iyi havalandırılan bölgeler içindeki artmış vazokonstriksiyon ve küçük damarlar içinde ortaya çıkan trombüsler nedeni ile şantlaşmaya katkıda bulunur (49). Sonuç olarak inatçı hipoksemi ve artmış dakika ventilasyonu gözlenir. ARDS'li hastalarda, hipoksiye bağlı gelişen vazokonstriksiyon ve küçük damarların trombüslere bağlı tıkanıklığından dolayı ortalama pulmoner damar direnci genellikle yüksek bulunur (50-52). Bu da hastaların sağ ventrikül yükünü ve fonksiyonunu etkileyen ve daha yüksek mortalitenin habercisi olan pulmoner hipertansiyona yol açabilmektedir. (53)

ARDS'nin mekanik belirtileri başlıca solunum kompliansında azalma ile kendini gösterir. Bu durum, özellikle pnömoni gibi ARDS'nin daha çok direk formlarında, akciğer elastansındaki bir artma ile kendini gösterir. Komplianstaki azalma, geriye kalan havalandırılan akciğerin intrinsek elastik özelliklerindeki değişiklikler ile alveollerin sıvı ile dolması ve kollaps nedeni ile istirahat akciğer hacmindeki bir azalmanın ortak katkısını yansıtır. Havalandırılan akciğerin artmış elastik özellikleri, artmış alveol yüzey gerilimi ve interstisyel ödeme bağlı artmış doku sertliğinden kaynaklanır (54,55).

ARDS akciğerlerin etkilenmiş alanları her tidal inflasyon süresince sıvı ile dolu ya da tam kollabe kalabilirler, bu durum akciğer kompliansına ihmal edilebilir düzeyde katkı sağlar. Bunun bir sonucu olarak, bu heterojen sıvı ile dolu ve atelektatik akciğer alanlarına iletilen tidal hacimler, tercihen akciğerin daha uyumlu olan havalandırılan bölgelerine şantlaşır (56,57). Bu fenomen, mekanik ventilasyonun sağlam olan normal akciğer alanlarını zedeleyerek ve aşırı gerilmeye yol açarak ventilatörün indüklediği akciğer hasarına (VILI) yol açabileceği konusunda öne sürülen mekanizmalardan biridir (58).

Komplianstaki azalma hasta başında tipik olarak tepe ve plato hava yolu basınçlarında bir artış şeklinde gözlenir, fakat akciğerlerin kademeli inflasyonu sırasında elde edilen basınç- hacim (PV) eğrilerinde bir genişleme şeklinde de görülebilir. PV eğrisinin inspiratuar kolundaki eğimin azalması, belli bir basınç değişikliğinde, elde edilen hacimde oluşan azalmayı, yani komplianstaki azalmayı gösterir.

1.6 Radyografik Bulgular

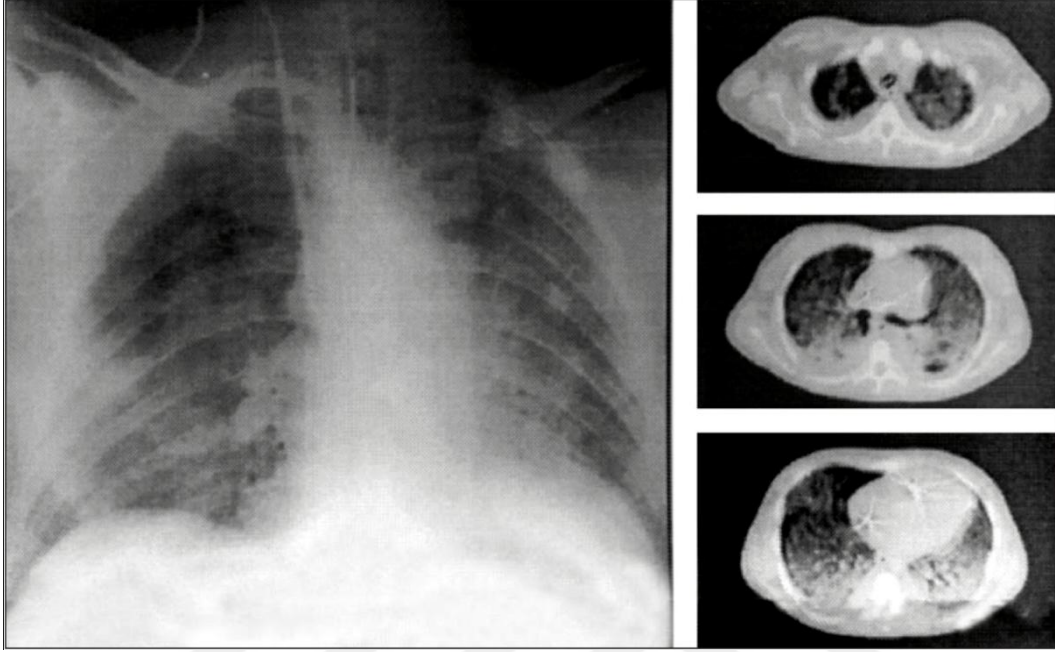
ARDS'nin tanı kriterlerinin sağlanması için frontal göğüs radyografisinde çift taraflı infiltratların görülmesi zorunludur (59). Sıklıkla bu infiltratlar başlangıçta çift taraflı heterojen opasiteler olarak görülmektedir ve saatler veya günler içinde daha homojen hala gelebilmektedir (60).

Son yıllarda yapılan bilgisayarlı tomografi (BT) çalışmaları yalnızca hastalıkta ortaya çıkan morfolojik değişiklikleri değerlendirme imkanı vermeyip, MV tedavi modalitelerinin değerlendirilmesine de olanak tanımıştır. Yapılan klinik ve deneysel çalışmalar ile BT'de çok çeşitli morfolojik paternler bulunduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalar akciğer grafisindeki görünümün aksine akciğer tomografi görüntülerinin homojen olmadığını ortaya koymuştur. ARDS'de morfoloji son derece nonhomojen olup etyolojiye göre zamanla, MV ile ve hastanın pozisyonuyla değişir. Ortaya çıkan morfolojik görüntüler radyolojik olarak buzlu cam görünümü, konsolidasyon ve retiküler görüntülerdir. Bu görüntüler ARDS'ye spesifik olmayıp birçok hastalıkta görülebilir.

ARDS'de buzlu cam görünümünde; bronş ve damar görüntüleri korunurken akciğer dokusunda sisli ve puslu görünüm şeklinde bir gölgelenme vardır. Buzlu cam görünümü aktif inflamasyonu gösterir; bu görünüm alveol duvarında kalınlaşma şeklinde interstisyel tutulum ve alveol boşluklarının ödem, inflamatuvar hücreler ve debrisle dolmasına bağlıdır. Konsolidasyonda, homojen gölgeler bronkovasküler dallanmayı örtebilir; bazen hava bronkogramları olabilir. Bu görüntüler alveollerin sıvı veya hücrelerle tamamen dolmasına veya açılabilir atelektazilere ya da ikisinin birlikte olmasına bağlıdır. Retiküler görünümde sayısız ağ şeklinde ince, orta, kaba çizgiler vardır.

ARDS'de tomografi görüntüleri hastalığın evresine göre değişiklikler gösterir (61). Erken dönemin (ilk hafta) önemli özelliği akciğerlerdeki görünümün heterojen olmasıdır. Bu dönemde akciğerler BT görüntülerine göre 3 ayrı kompartmana ayrılabilir. Normal veya normale yakın bölgeler daha çok sırtüstü yatan bir kişide ventral (nondependent) bölgelerdedir. Orta akciğer bölgelerinde buzlu cam görünümü mevcuttur. Konsolidasyon alanları ise sırtüstü yatan bir kişide dorsal (dependent) bölgelerdedir. ARDS'de akciğerlerdeki dansite artışı yalnızca ventralden dorsale doğru olmayıp sefalokaudal yönde de vardır. Geç dönem (ikinci hafta ve sonrası) eksüdasyon fazındaki sıvının akciğerlerden reabsorbe edildiği organizasyon dönemi olarak değerlendirilir. İnterstisyel ve

bronkovasküler gölgelerde distorsiyon vardır, subplevral büller ve kistler oluşmaya başlar. Bu görünümünler infeksiyona, apseye veya volüm-barotravmaya bağlı olabilir.



Şekil 2. ARDS radyolojik bulguları

1.7 ARDS Tedavisi

Bugüne kadar ARDS patogenezinin ve tedavisine yönelik yapılmış birçok araştırma ve çalışmaya rağmen etkinliği kesin gösterilmiş, rutin kullanımı önerilen tedavi seçenekleri sınırlıdır (62). Araştırmalar değişik mekanik ventilasyon stratejileri ve sistemik inflamasyonu kontrol altına alacak tedavi seçenekleri üzerinde yoğunlaşmaktadır.

1.7.1 Mekanik Ventilasyon

Akciğer koruyucu mekanik ventilasyon kavramı, ventilatörle ilişkili akciğer hasarının tanımlanmasıyla gündeme gelmiştir (63). Yüksek volümlü ve/veya basınçlı mekanik ventilasyon uygulamaları, alveol duvarlarındaki mekanik stresi artırarak, alveol duvarındaki hasarı şiddetlendirmektedir. Özellikle ARDS gibi akciğer parankiminin homojen olmadığı durumlarda, ventilasyon için uygulanan basınçtan her bir alveolün nasıl etkileneceğini kestirmek güçtür. Kompliyansı yüksek alveollerde gerilim çok yükselip, hücre membranına zarar verecek

düzeyleme erişebilmektedir. Bunun sonucunda hasarlı akciğerdeki ödem artarken, akciğerlerin sağlıklı kısımlarında da duvar hasarı, artmış geçirgenlik, inflamasyon ve sonucunda pulmoner ödem gelişebilmektedir (64,65). Buna ek olarak, sürfaktan kaybına uğramış, atelektatik alveollerin tekrarlayan açılıp kapanmalarının [özellikle yetersiz pozitif ekspirasyon sonu basıncı (PEEP) ve düşük tidal volüm altında], proinflamatuvar sitokin kaskadını aktive ettiği bilinmektedir (63,64). Bütün bu hasarın yol açtığı sitokin ve kemokin salınımı sistemik inflamasyonun gerilemesini geciktirmekte, hatta alevlendirerek devam eden inflamatuvar süreç sonunda ARDS'yi derinleştirebilmektedir. Ayrıca, akciğerdeki inflamatuvar medyatörlerin ve mikroorganizmaların akciğerle sınırlandırılmaması sonucu sepsis ve multiorgan yetmezliği riskinin önemli ölçüde artabileceği savunulmaktadır. Buna ek olarak ventilatörle ilişkili akciğer hasarının da, ARDS'den bağımsız olarak multiorgan yetmezliğine yol açabileceği düşünülmektedir (66,67). "ARDS Clinical Trials Network" tarafından yapılan bir çalışmada ARDS'li hastalarda, tidal volümlerin 12 mL/kg'dan 6 mL/kg'a indirilmesi ile mortalitede %22 oranında bir azalma olduğunun gösterilmiş olması, akciğer koruyucu ventilasyon stratejilerinin kullanılması ile aşırı inflamatuvar yanıtın önlenilebileceği ve mortalitenin azaltılabileceğini ortaya koymuştur (63,64,68). Bu sonuç ve diğer çalışmaların sonuçları beraber değerlendirildiğinde ventilatörle ilişkili akciğer hasarını en aza indirmek için plato basınçları 30 cmH₂O'nun altında olsa dahi düşük tidal volüm (6 mL/ideal VA) ile ventilasyon yapılması önerilmektedir (69). Bu esnada kan pH değerinin normal sınırlara çekilmeye çalışılmaması, kontrendike değilse permisif hiperkapni uygulanması önerilmektedir (68).

1.7.2 Pozitif Ekspirasyon Sonu Basıncı

Alveollerin tekrarlayan açılıp kapanmalarını ve atelektaziyi önlemek için PEEP uygulanması da akciğerleri koruyucu mekanik ventilasyon yaklaşımlarındandır. Ayrıca, PEEP uygulaması ile atelektatik alveoller açılmakta, stabilize olmakta ve gaz değişimleri olumlu olarak etkilenmektedir (70). En uygun PEEP düzeyinin nasıl belirlenmesi gerektiği konusu açık değildir. PEEP değeri basınç-volüm eğrisi değerlendirilerek alveollerin çoğunu açık tutacak şekilde alt infleksiyon noktasının üstünde PEEP değerinin ayarlanması ile belirlenebilir. Ancak, hasta başında bunu değerlendirmenin pek

çok olumsuz tarafı vardır. ARDS Network çalışmalarında ise önceden belirlenmiş bir tablo esas alınarak PEEP ve FiO2 değerleri ayarlanmıştır (68,71). Hastalara standart bir PEEP değeri belirlenecek olursa intrinsek PEEP gelişebildiği, yama tarzı ARDS tutulumunda sağlıklı alveollerde hiperinflasyona yol açabileceği bildirilmektedir (72). İdeal olarak önerilen uygulama dinamik kompliyans ölçümleri ve oksijenasyon takibi ile optimal PEEP'in belirlenmesidir (73). Ayrıca, oksijenin ciddi toksik etkilere sahip olması ve ciddi şant varlığında oksijenin tek başına oksijenasyonu iyileştirmede yeterli olmaması nedeniyle yüksek oksijen konsantrasyonlarının uygulanmasından kaçınılmalıdır (74). Optimal PEEP değeri belirlendikten sonra, PaO2 55-80 mmHg, O2 satürasyonu %88-95 olacak şekilde en düşük FiO2 uygulanmalı ve mümkünse 0.7'nin altına bir FiO2 düzeyi hedeflenmelidir (68,70).

1.7.3 Recruitment

Düşük basınç ve düşük tidal volümle ventilasyon alveoleri kollapsa meyilli hale getirebilir. Kapalı alveollerin açılması ve bu şekilde oksijenasyon ve ventilasyonun düzelmesi için "recruitment" manevrası adı verilen farklı manevralar kullanılmaktadır. Bunlar arasında uzun süreli, yüksek basınçla akciğer inflasyonu, iç çekme uygulaması ve PEEP ya da tepe inspiratuar basınçta kademeli artış uygulamaları vardır. Ancak bu manevraların kullanımı ile ilgili yayınlar çelişkilidir; yöntem ve zamanlama ile ilgili veriler ve en önemlisi sağkalım, ARDS'de düzelmeye gibi pek çok parametreye etkileri kesinleşmemiştir (75,76). Genellikle göğüs duvarı kompliyansı iyi olan, ekstrapulmoner kaynaklı ARDS'si olan hasta gruplarında daha etkin bulunmaktadırlar (77). İnspiryum süresinin ekspiryum süresinden uzun tutulduğu ters oranlı ventilasyon da bu amaçla uygulanmıştır ancak uzun süreli uygulama ile intrinsek PEEP'in aşırı artış gösterebildiği, hemodinaminin ve oksijenasyonun olumsuz etkilenebildiği bildirilmektedir (78). Günümüzde ilave akciğer hasarı gelişiminden kaçınılması amacıyla inspiyum süresinin kısa tutulduğu ve ihtiyaç halinde tekrarlanan recruitment manevralarının uygulanması önerilmektedir.

1.7.4 Pron Pozisyon

Akut Respiratuar Distres Sendromu hastalarının supin pozisyonunda takip edilmesi atelektazide artış ve yerçekimine bağımlı akciğer alanlarında

konsolidasyona eğilim meydana getirir. Pron pozisyonunda anatomik pozisyonla ilişkili olarak akciğerlerin alveoler ünitelerinin daha yüksek bir yüzdesi ventilasyona açılır (79). Ayrıca pron pozisyon posterior segmentlerin drenajını artırır, alveoler aşırı distansiyonu azaltır ve ventilatörün indüklediği akciğer hasarını azaltarak ekstra fayda sağlar (79). Ancak pron pozisyon uygulamasının güvenlik sıkıntıları mevcuttur; endotrakeal tüp ve diğer hatların güvence altına alınması için fazladan personel gerektirir. Bası yaralarının oluşmaması için pozisyon dikkatle verilmelidir. Yapılan bir çalışmada kazara ekstübasyon ve venöz ve arteriyel kateterlerin yerinden çıkması riskinde artış bulunmuştur (80). Çoklu travma hastalarında yüzde, omurgada ve pelviste stabil olmayan kırıklar, eksternal fiksasyon veya travmatik beyin hasarı bulunabilmesi nedeniyle pron pozisyon için uygun olmayabilirler. ARDS'li hastalarda günde 16 saatten fazla pron pozisyon vermenin, supin yarı-yatar pozisyonda standart koruyucu akciğer ventilasyonu ile karşılaştırıldığı bir çalışmada pron pozisyon lehine 28 günlük bir sağkalım rapor edilmiştir (81). Yapılmış olan diğer randomize kontrollü çalışmalarda ise sağkalımda fayda görülmemesine rağmen oksijenasyonda iyileşme görülmüştür (82). Pron pozisyonunun optimal süresinin henüz tam olarak tanımlanmamış olmasına rağmen sıklıkla günde en az 16 saatlik süre önerilmektedir (81).

1.7.5 Yüksek Frekanslı Osilatuar Ventilasyon

Yüksek frekanslı osilatuar ventilasyon (HFOV) çok yüksek frekansta (100-3000 soluk/dk) çok küçük tidal volümler kullanmak suretiyle nispeten sabit bir ortalama havayolu basıncı sağlamaya yönelik olarak uygulanan bir tekniktir. Sabit ortalama havayolu basınçları hızlı basınç osilasyonları ile sağlanır (83). Kontrollü ventilasyonla karşılaştırıldığında ortalama havayolu basıncındaki minimal varyasyonlar yüksek havayolu basınçları kullanarak akciğerde akciğerde recruitment yapmada etkin olarak kullanılabilir. Bu durum, volütravma ve atelektravmayı azaltır ancak HFOV'un barotravma üzerine etkileri iyi anlaşılamamıştır. HFOV ve kontrollü ventilasyonu karşılaştıran hayvan çalışmalarında HFOV'un alveoler ventilasyonu iyileştirdiği (83) ve akciğer inflamasyonunu azalttığı görülmüştür. ARDS'li hastalarda HFOV 'un konvansiyonel mekanik ventilasyonla karşılaştırıldığı bir meta analizde HFOV uygulamanın oksijenasyonu iyileştirdiği ve tedavide başarısızlık oranını

(refrakter hipoksemi, hiperkapni, hipotansiyon veya barotravma) azalttığı, bunun yanı sıra mortalitenin azalmasına katkıda bulunduğu görülmüştür (84). HFOV göğüs travması olan, künt travması olan, belirgin barotravması olan ve interkostal kateterlerden hava kaçağı olduğu durumlarda ideal bir kurtarma tedavisi olabilir.

1.7.6 Likid Ventilasyon

Perfluorokarbon (PFK) renksiz ve inert olup, oksijen taşıyabilen, düşük yüzey gerilimli bir sıvıdır. Bu özelliklerinden dolayı ARDS vakalarında kullanılmıştır (85). Parsiyel ve total olmak üzere iki ayrı teknikte yapılabilir. Parsiyel LV'de akciğerler tidal volüm kadar PFK ile doldurulur ve hasta konvansiyonel mekanik ventilatörlerle havalandırılır(86). Total LV'de ise akciğerler tamamen PFK ile doldurulur ve hasta özel mekanik ventilatörle havalandırılır. Yapılan iki çalışmada fizyolojik şantın azaldığı, statik akciğer kompliyansının düzeldiği gösterilmiştir LV'nin klinik kullanımda rutine girmesi için daha fazla çalışma yapılmasına gerek vardır.

1.7.7 Ekstrakorporal Membran Oksijenasyonu

Vücut dışına alınan kan dolaşımına O₂ transferi ve CO₂ eliminasyonunu sağlar. AVECOR membran oksijenatörler ve kanı, gaz fazından ayıran ince membranlar (membran oksijenizasyonu) kullanılır. Ekstrakorporal karbondioksit temizleme (ECCO₂R), arteriyovenöz (AVCO₂R) veya venövenöz by-pass (VVO₂R) olarak iki şekilde yapılmaktadır. CESAR çalışmasında, konvansiyel tedavide altı aylık sağkalım %47, ECMO ile %63 (p= 0,03) bulunmuştur (87). Pahalı bir yöntemdir. Kullanımı konusunda prospektif randomize kontrollü çalışmalarla gösterilmiş kesin kanıt bulunmamaktadır; bu nedenle en son tedavi alternatifi olarak düşünülmesi önerilmektedir.

1.7.8 Sıvı Yönetimi

Kalp debisi, kan volümü ve oksijen sunumunu optimal seviyede tutacak en düşük pulmoner kapiller oklüzyon basıncını sağlayacak şekilde olmalıdır. ARDSnet, 2001 yılında yaptığı, prospektif, randomize, kontrollü FACTT (Prospective, Randomised, Multi-center Trial of 'Fluid Liberal' Management of Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome) çalışması ile konservatif ve liberal sıvı yönetimi karşılaştırılmıştır (88). Liberal sıvı

yönetiminin, mortalite üzerine etkisi olmamakla birlikte, ventilatördeki gün sayısı ve yoğun bakımda kalınan gün sayısında iyileşme sağladığı görülmüştür. Sonuçta; konservatif sıvı yönetiminde hedef intravasküler basınç: santral venöz basınç (CVP) \leq 4 mmHg veya pulmoner arter ortalama basıncı (PAOP) \leq 8 mmHg olarak belirlenmiştir. FACTT çalışmasında, hastaların hemodinamik monitörizasyonu için kullanılan pulmoner arter kateteriyle santral venöz kateter ayrıca karşılaştırılmıştır (89). Her iki grup arasında incelenen parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür. Bu nedenle; özel durumlar dışında pulmoner arter kateteri ile hemodinaminin takibi tüm hastalarda gerekli değildir, yerine santral venöz kateter önerilmektedir.

1.7.9 İn hale Nitrik Oksit

İnhale NO (INO) pulmoner kapiller ve arteriyollerde vazodilatasyon yapar. Pulmoner vasküler direnci azaltır. Oksijenizasyonda bir miktar iyileşme sağlar; ancak halen rutin kullanımı önerilmemektedir. Cochrane anestezi grubunun yaptığı yetişkin ve çocuklarda ALI ve ARDS'de INO kullanımıyla ilgili derleme sonucuna göre; ALI veya ARDS nedeniyle oluşan akut hipoksemik solunum yetmezliğinde INO kullanımı önerilemez (90). INO, oksijenizasyonda geçici bir iyileşme sağlar ancak mortaliteyi azaltmaz ve hastaya zararlı olabilir (90).

1.7.10 Sürfaktan Replasmanı

Sürfaktan yüzey gerilimini azaltan ve alveoler kollapsı engelleyen, esas olarak tip 2 alveol hücreleri tarafından salgılanan bir lipoprotein kompleksidir. Ayrıca, antiinflamatuar ve antibakteriyel özellikleri de vardır (91). ARDS'de hem üretimi azalmıştır, hem de mevcut sürfaktan inaktive olmaktadır. Ayrıca az miktarda üretilmekte olan sürfaktanın da disfonksiyonel olduğu gösterilmiştir (92). Bu bilgilerden yola çıkılarak ARDS'de sürfaktan tedavisinin yararlı olabileceği düşünülmüştür. Yapılan büyük bir çalışmada çeşitli nedenlere bağlı ARDS'si olan 448 hastanın bir kısmına standart tedavinin yanı sıra 24 saat süreyle sürfaktan verilmiştir. Çalışma sonuçlarında bu 24 saat içerisinde oksijenasyonda düzelme olmakla beraber mortalite ve mekanik ventilatör bağımlılığı üzerine herhangi bir etki gösterilememiştir (93).

1.7.11 Beta Agonistler

Alveollerden sıvının uzaklaştırılmasını sağlar. BALTI (The beta-agonist Lung Injury Trial) çalışmasında, intravenöz salbutamol, ekstravasküler akciğer sıvısını azaltmış, hayatta kalımda iyileşme görülmüştür (94). Ancak çalışmaya alınan hasta sayısının 40 olması, BALTI çalışmasının kısıtlılığıdır. ARDSnet tarafından yapılan randomize, plasebo kontrollü ALTA çalışmasında 282 hasta, çalışmaya dahil edilmiş ve aerolize albuterolün klinik faydasının olmadığı ve mekanik ventilatördeki ALI hastalarına rutin kullanımın önerilemeyeceği sonucuna varılmıştır (95). Çok merkezli, plasebo kontrollü, randomize BALTI-2 çalışmasında da; intravenöz salbutamolün ARDS'de faydasız olduğu, hatta kötüleşme sağladığı ve rutin kullanımının önerilemeyeceği bulunmuştur (96).

1.7.12 Kortikosteroidler

ARDS'de akut safhada kortikosteroidlerin etkileri çok az veya yoktur. Geç dönemde etkileriyle ilgili farklı sonuçlar vardır. ARDSnet tarafından yapılan çok merkezli, plasebo kontrollü, randomize LaSRS (Late steroid rescue study) çalışmasında; metilprednizolon ve plasebo alan iki grup arasında istatistiksel olarak 60 ve 180 günlük mortalitede fark bulunmamıştır. PaO₂/FiO₂, plato basıncı, kompliyansa kortikosteroid alan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzelme saptanmış; ancak yoğun bakım ve hastanede kalış süresinde her iki grup arasında fark olmadığı ve ARDS başlangıcından 14 gün sonra kortikosteroid başlananlarda mortalitede artış olduğu görülmüştür (97). Bu sonuçlar, ARDS'de kortikosteroidlerin rutin kullanımını desteklememektedir.

1.8 Travmatik Beyin Hasarı Sonrası ARDS Gelişimi

TBH sonrası pulmoner disfonksiyon gelişimi günümüzde artık iyi tanımlanmış bir durumdur (8). Bu sendromun patofizyolojik mekanizmalarının anlaşılması akut beyin hasarlı olgularda terapötik stratejilerin geliştirilmesinde katkı sağlayabilir.

Roger ve arkadaşlarının TBH olgularda yaptıkları geniş veri tabanlı otopsi çalışmalarında akciğer ağırlığında önemli bir artış bulunmuş olup, izole kafa travması hemen ya da 96 saat içinde ölen hastaların %50 sinin diğer organlarında aynı bulguya rastlanmamıştır (9). Devam eden akut nörolojik hasarlı hastalarda yapılan patolojik muayenelerde ekstra vasküler akciğer sıvısı

artışı ile karakterize ödem, konjesyon, hemoraji, bunlarla ilişkili artmış akciğer ağırlığı ve nörolojik pulmoner ödem (NPÖ) tanısı desteklendi (10). NPÖ' nün patofizyolojisine ilişkin çeşitli teoriler bulunmaktadır, bunlardan en bilineni "patlama yaralanması" teorisidir (98). Bu teori intrakranial basınçtaki artışın neden olduğu geçici intravasküler basınç artışına neden olan sempatik bir fırtına gelişimini ileri sürer ve proteinden zengin plazmayı sağlayan endotelde oluşan hasara neden olarak proteinden zengin plazmanın interstisyel ve alveolar boşluğa kaçışına neden olur. Bu duruma pulmoner vasküler hidrostatik basınç artışı ve akciğer kılcallarındaki artan geçirgenlik artışıda katkı sağlar.

Son zamanlarda patlama yaralanması teorisi reddedildi, ve beyin hasarlı olgularda pulmoner hasar gelişiminin sistemik inflamatuvar yanıtta rol oynayan integraller tarafından meydana geldiği gözlemlendi (99). Son dekatta akut beyin hasarı sonrası intrakraniyal üretimi artmış olan proinflamatuvar sitokinlerin beyinde sekonder hasardan sorumlu olduğu ve bu proinflamatuvar sitokinlerin sistemik dolaşıma serbest bırakıldığı öne sürüldü (100,101). McKeating ve arkadaşları beyin hasarından 48 saat sonra yükselmiş transkraniyal IL-6 gradiyentini rapor etti ve bunun muhtemelen intrakraniyal üretiminin glial hücrelerden kaynaklandığını öne sürdüler (101).

Bu kanıtlara dayanarak akut beyin hasarı ile ilişkili organ yetmezliği gelişimini açıklamak için "çift vuruş" modeli önerildi. Buna göre travmatik bir beyin önce sistemik inflamatuvar bir ortam yaratır (11). Bir zamanlar sağlam olan sistem bundan sonra normalden daha savunmasız hale gelir ve ikincil inflamatuvar hasarlara daha hassastır. Örn: enfeksiyonlar, mekanik ventilasyonla oluşan mekanik stres ve cerrahi işlemler gibi.

1.9 Kısaltılmış Yaralanma Skalası (Abbreviated Injury Scale- AIS)

AIS'e göre tüm yaralar ağırlık açısından en küçük ağırlık birimi 1, en büyüğü 6 olacak şekilde 6 gruba ayrılır. AIS'e göre yaralanmanın ağırlık(ciddiyet) derecesi; 1- Minör yaralanmalar(minor) 2- Orta derecede yaralanmalar(moderate) 3- Ciddi yaralanmalar (serious) 4- Ağır yaralanmalar (severe) 5- Durumu kritik olan hastalar (critical) 6- En ağır yaralanmalar, ölümün kaçınılmaz olarak beklendiği hastalar (maximum injury-virtually unsurvivable) şeklinde gruplandırılmaktadır.

2. GEREÇ ve YÖNTEM

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı'na ait yoğunbakım ünitesine (YBÜ) 1 Ocak 2013 – 1 Ocak 2016 tarihleri arasında kabul edilen hastalara yönelik arşiv taraması yapılarak kafa travması olan hastalar tespit edildi. Çalışmaya ilk 24 saat içinde YBÜ'ye başvuran kafa travmalı, kafa travması haricinde diğer organ-sistemler için değerlendirilen AIS (Abbreviated Injury Scale) skoru 1 olan, mekanik ventilasyon ihtiyacı olan, 18 yaş ve üstü, gebe olmayan, immün süprese olmayan, kronik akciğer hastalığı olmayan, toraks travmasına bağlı primer akciğer hasarı olmayan, veri tabanında bigilerine tam ulaşılan, radyolojik ve laboratuvar kayıtları uygun olan hastalar dahil edildi. 18 yaş altındaki hastalar, gebeliği olanlar, kafa travması haricinde diğer organ-sistemler için değerlendirilen AIS skoru 1'in üzerinde olanlar, toraks travmasına bağlı primer akciğer hasarı olanlar, immün süprese hastalar, zeminde ağır kronik hastalığı olanlar, mekanik ventilasyon ihtiyacı olmayan, veri tabanında bilgilerine tam ulaşamayan hastalar, radyolojik ve laboratuvar kayıtları uygun olmayan hastalar ve başvuru esnasında 24 saatten fazla süre geçen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma öncesinde Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 06.10.2016 tarihli 2016/324 sayılı kararı ile etik kurul onamı alındı.

Kliniğimizde hastalara ARDS tanısı konulurken Berlin kriterleri'ne göre değerlendirme esas alınmaktadır. Kliniğimizde rutin olarak akciğer koruyucu ventilasyon uygulanmaktadır, 6-8 ml/kg tidal volüm ve hastaya uygun PEEP kullanılmaktadır. Hastalara idame sıvısı olarak kristaloid sıvı tercih edilmekte olup restriktif sıvı tedavisi uygulanmaktadır. Kollid sıvı ihtiyaca göre belirlenmektedir. Hastaya vazoaktif ajan endikasyonu $OAB \leq 60$ ve yeterli sıvı tedavisine yanıt olmaması durumunda konulmaktadır.

Hastaların mekanik ventilatör stratejileri, hemodinamik parametreleri ve laboratuvar parametreleri incelenerek ARDS gelişimi ile ilişkileri araştırıldı. GKS için ilk kabuldeki değer alındı. Diğer parametreler için 48 saat sonraki değerler

alındı. Arşiv taraması, verilerin toplanması ve kaydedilmesi yardımcı araştırmacı tarafından yapıldı. İstatistiksel analizler Biyoistatistik anabilim dalınca yapıldı. Veriler ve sonuçlar sorumlu araştırmacı tarafından değerlendirildi.

2.1 İstatistiksel analiz

Araştırmadan elde edilen veriler bilgisayara girildi ve kalite kontrolü yapıldıktan sonra istatistiksel analiz yapıldı. Tanımlayıcı istatistiklerde; sayı dağılımları, yüzde dağılımları, ortalama, standart sapma (Ss) değerleri kullanıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermedikleri Kolmogorov - Smirnov Testi ile değerlendirildi. Kategorik değişkenlerin kategorik değişkenlerle karşılaştırılmasında Pearson Ki-kare Testi kullanıldı. Normal dağılıma uymayan sayısal değişkenlerinkategorik değişkenler ile karşılaştırılmasında Mann Whitney U Testi kullanıldı. Normal dağılıma uyan sayısal değişkenlerin kategorik değişkenler ile karşılaştırılmasında Student T Testi kullanıldı. Çalışmada istatistiksel önemlilik düzeyi $p \leq 0,05$ olarak kabul edildi.

3. BULGULAR

3.1 Çalışmaya Alınan Hastaların Sosyodemografik Özellikleri

Çalışmamızda Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı Yoğun Bakım Ünitesi'ne farklı sebeplerle başvuran ve araştırmaya dâhil edilme kriterlerine uyan 47 hasta değerlendirmeye alındı. Çalışmaya dâhil edilen hastaların 7'si (%14,9) kadın, 40'ı (%85,1) erkek idi (Şekil 3).



Şekil 3. Çalışmaya alınan hastaların cinsiyetlerine göre dağılımı

Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalamasının $33,70 \pm 2,06$ yıl olduğu, kadınların yaş ortalamasının $50,71 \pm 4,03$ yıl ve erkeklerin yaş ortalamasının ise $30,72 \pm 1,98$ yıl olduğu belirlendi. Çalışmaya alınan hastaların vücut ağırlığı ortalamasının $72,95 \pm 0,97$ kg olduğu saptandı.

3.2 Çalışmaya alınan hastaların klinik özellikleri ve laboratuvar parametreleri

Çalışmaya alınan hastaların kalp atım hızı ortalamasının $98,55 \pm 2,89$ ortalama arteriyel basınç değeri ortalamasının $81,34 \pm 1,94$ mmHg, tidal volüm ortalamasının $7,81 \pm 0,11$ ml/kg, vücut ısısı ortalamasının $36,86 \pm 0,96$ °C ve Glaskow Koma Skoru (GKS) ortalamasının $5,02 \pm 0,31$ olduğu belirlendi. Çalışmaya alınan hastaların laboratuvar parametreleri değerlendirildiğinde;

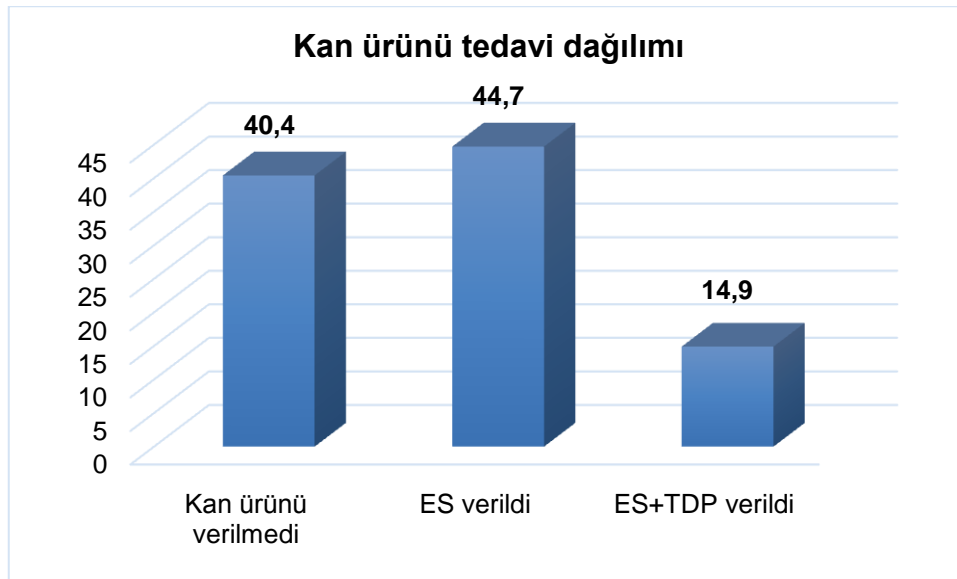
beyaz küre sayısı (wbc) ortalamasının 13622,76±542,57, hematokrit (hct) değeri ortalamasının 32,40±0,82, arteriyel kan pH seviyesi (arteriyel kan pH'i) ortalamasının 7,42±0,01, bikarbonat (HCO₃) değeri ortalamasının 22,86±0,34 ve baz açığı (BE) değeri ortalamasının -1,56±0,43 olduğu tespit edildi (Tablo 5).

Tablo 5. Çalışmaya alınan hastaların laboratuvar parametre değerleri

Parametre	Ortalama±Ss
Beyaz küre sayısı (mm ⁻³)	13622,76±542,57
Hematokrit (%)	32,40±0,82
Arteriyel kan pH seviyesi	7,42±0,01
Bikarbonat (mEq/L)	22,86±0,34
Baz açığı (mEq/L)	-1,56±0,43

3.3 Çalışmaya alınan hastaların aldıkları tedavi uygulamaları

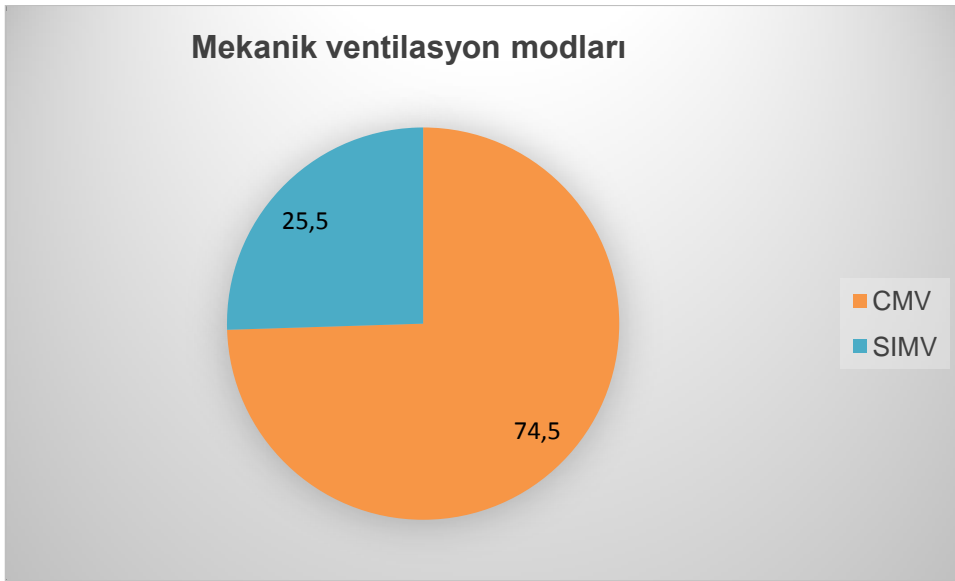
Çalışmaya alınan hastaların 19'una (%40,4) kan ürünü verilmediği, 21'ine (%44,7) eritrosit süspansiyonu verildiği ve 7' sine (%14,9) eritrosit süspaniyonu ve taze donmuş plazma (TDP) verildiği belirlendi (Şekil 4).



Şekil 4. Çalışmaya alınan hastalara uygulanan kan ürünü tedavi dağılımı

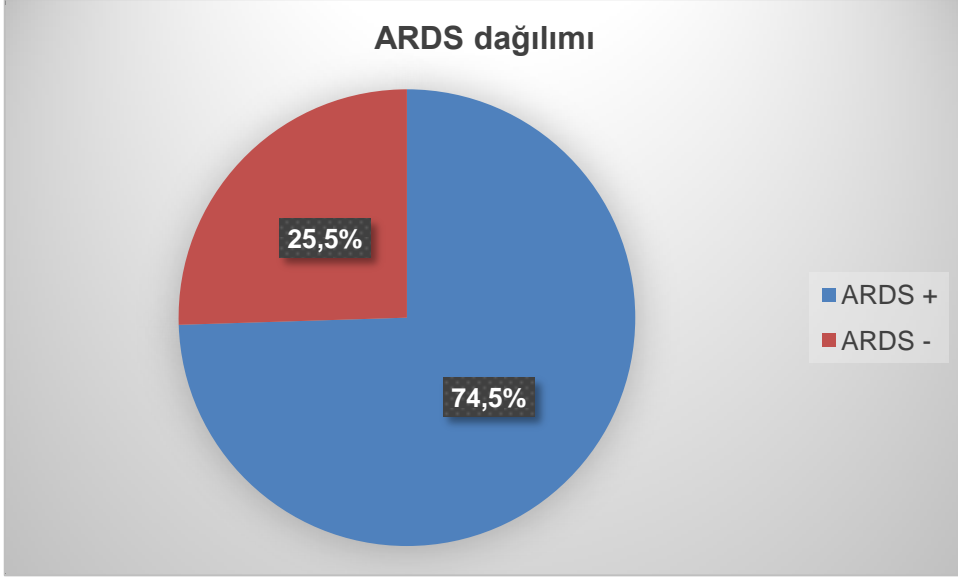
Çalışmaya alınan hastaların 15'ine (%31,9) kolloid sıvı tedavisi verildiği, 5'ine (%10,6) vazoaaktif ajan verildiği, hastaların 15'ine (%31,9) kafa travması nedeni ile operasyon uygulandığı belirlendi.

Çalışmaya alınan hastalara verilen mekanik ventilatör desteği değerlendirildiğinde; hastaların 35'ine (%74,5) kontrollü mekanik ventilasyon (CMV) ve 12'sine (%25,5) senkronize aralıklı zorunlu ventilasyon (SIMV) modunda mekanik ventilatör desteği sağlandığı belirlendi (Şekil 5).



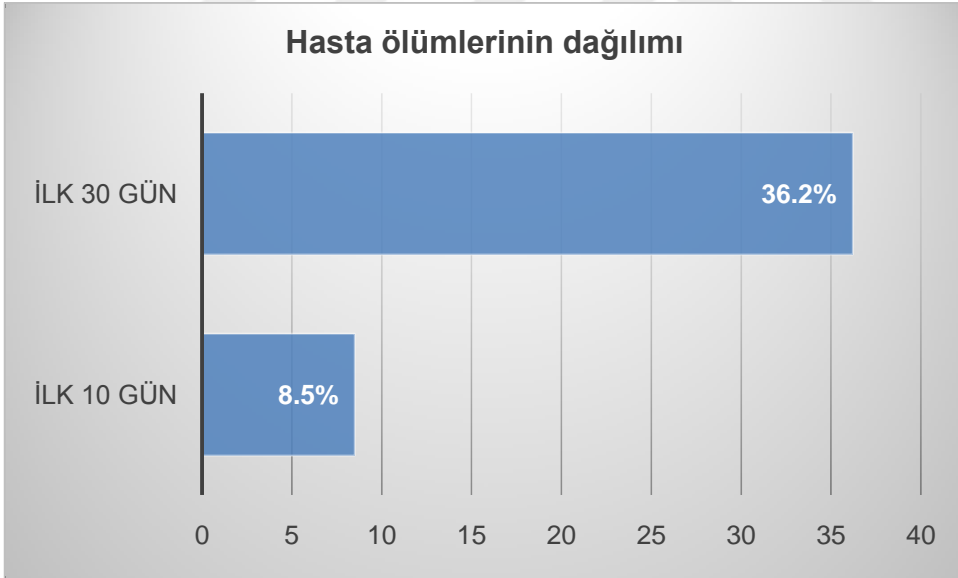
Şekil 5. Çalışmaya alınan hastalara verilen mekanik ventilatör desteği dağılımı

Çalışmaya alınan hastaların 12'sinde (%25,5) ARDS geliştiği ve 35'inde (%74,5) ise ARDS gelişmediği belirlendi (Şekil 6).



Şekil 6. Çalışmaya alınan hastalarda ARDS dağılımı

Çalışmaya alınan hastaların 4'ünün (%8,5) ilk 10 gün içinde öldüğü ve 17'sinin (%36,2) ilk 30 gün içinde öldüğü tespit edildi (Şekil 7).



Şekil 7. Çalışmaya alınan hasta ölümlerinin zamana göre dağılımı

3.4 Çalışmaya alınan hastalarda ARDS gelişimi ile ilişkili faktörlerin değerlendirilmesi

Çalışmaya alınan hastalarda ARDS gelişimi ile cinsiyet arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; kadınların 1' inde (%14,3) ARDS geliştiği ve erkeklerin ise 11'inde (%27,5) ARDS geliştiği ve cinsiyet ile ARDS gelişimi arasında istatistiksel olarak önemli bir farkın olmadığı belirlendi ($p=0,436$) (Tablo 2).

Tablo 6. Çalışmaya alınan hastaların cinsiyeti ile ARDS gelişimi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Cinsiyet	ARDS + Sayı (%)	ARDS – Sayı (%)	p değeri
Kadın	1 (%14,3)	6 (%85,7)	$p=0,436$
Erkek	11(%27,5)	29 (%72,5)	

Çalışmaya alınan hastalara uygulanan kan ürünü tedavisi ile ARDS gelişimi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; kan ürünü verilmeyen hastaların 6' sında (%31,6), eritrosit süspansiyonu (ES) verilen hastaların 3' ünde (%14,3) ve eritrosit süspansiyonu ve taze donmuş plazma (TDP) verilen hastaların 3' ünde (%42,9) ARDS geliştiği ve kan ürünü tedavisi ile ARDS gelişimi arasında istatistiksel olarak önemli bir farkın olmadığı belirlendi ($p=0,233$). Çalışmaya alınan hastalara uygulanan kolloid sıvı tedavisi ile ARDS gelişimi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; kolloid sıvı tedavisi alan hastaların 5' inde (%33,3) ARDS geliştiği ve kolloid sıvı tedavisi almayan hastaların 7' sinde (%21,9) ARDS geliştiği ve kolloid sıvı tedavisi ile ARDS gelişimi arasında istatistiksel olarak önemli bir farkın olmadığı belirlendi ($p=0,408$). Çalışmaya alınan hastalara vazoaktif ajan verilmesi ile ARDS gelişimi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; vazoaktif ajan verilen hastaların 4' ünde (%80) ARDS geliştiği ve vazoaktif ajan verilmeyen hastaların 8' inde (%19) ARDS geliştiği tespit edildi. Vazoaktif ajan tedavisi alanlarda ARDS gelişiminin vazoaktif tedavi almayanlara göre daha yüksek olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak önemli olduğu belirlendi ($p=0,006$) (Tablo 7).

Tablo 7. Çalışmaya alınan hastalara uygulanan ilaç ve kan ürünü tedavisi ile ARDS gelişimi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Değişkenler	ARDS + Sayı (%)	ARDS – Sayı (%)	p değeri
Kan ürünü tedavisi			
Kan ürünü verilmeyen	6 (%31,6)	13 (%68,4)	p=0,233
ES verilen	3 (%14,3)	18 (%85,7)	
ES ve TDP verilen	3 (%42,9)	4 (%57,1)	
Kolloid sıvı tedavisi			
Kolloid sıvı tedavi alan	5 (%33,3)	10 (%66,7)	p=0,408
Kolloid sıvı tedavi almayan	7 (%21,9)	25 (%78,1)	
Vazoaktif ajan verilmesi			
Vazoaktif ajan verilen	4 (%80,0)	1 (%20,0)	p=0,006
Vazoaktif ajan verilmeyen	8 (%19,0)	34 (%81,0)	

Çalışmaya alınan hastalara verilen mekanik ventilatör desteği ile ARDS gelişimi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; kontrollü mekanik ventilasyon (CMV) desteği sağlanan hastaların 11'inde (%31,4) ARDS geliştiği ve senkronize aralıklı zorunlu ventilasyon (SIMV) desteği sağlanan hastaların 1'inde (%8,3) ARDS geliştiği saptandı. Çalışmaya alınan hastalara verilen mekanik ventilatör desteği ile ARDS gelişimi arasında istatistiksel olarak önemli bir farkın olmadığı belirlendi (p=0,086) (Tablo 8).

Tablo 8. Çalışmaya alınan hastalara verilen mekanik ventilatör desteği ile ARDS gelişimi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Mekanik ventilatör desteği	ARDS + Sayı (%)	ARDS – Sayı (%)	p değeri
CMV	11 (%14,3)	24 (%85,7)	p=0,086
SIMV	1 (%27,5)	11 (%72,5)	

Çalışmada 30 gün içinde ölen hastalar ile ARDS gelişimi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; 30 gün içinde ölen hastaların 11'inde (%64,7) ARDS geliştiği ve 30 gün içinde ölmeyen hastaların 1'inde (%3,3) ARDS geliştiği tespit

edildi. Çalışmaya alınan hastaların içinde 30 gün içerisinde ölen hastalarda ARDS gelişiminin 30 gün içinde ölmeyen hastalara göre daha yüksek olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak önemli olduğu belirlendi ($p < 0,001$). Çalışmaya alınan hastalara kafa travması nedeniyle operasyon yapılması ile ARDS gelişimi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; operasyon yapılan hastaların 5' inde (%33,4) ARDS geliştiği ve operasyon yapılmayan hastaların 7' sinde (%21,9) ARDS geliştiği tespit edildi. Çalışmaya alınan hastalara operasyon yapılması ile ARDS gelişimi arasında istatistiksel olarak önemli bir fark olmadığı belirlendi ($p = 0,408$) (Tablo 9).

Tablo 9. Çalışmaya alınan hastaların opere olma ve ölme durumu ile ARDS gelişimi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Değişkenler	ARDS + Sayı (%)	ARDS – Sayı (%)	p değeri
Operasyon durumu			
Operasyon yapılmadı	7 (%21,9)	25 (%78,1)	p=0,408
Operasyon yapıldı	5 (%33,3)	10 (%66,7)	
30 gün içinde ölme durumu			
30 gün içinde ölen	11 (%64,7)	6 (%35,3)	p<0,001
30 gün içinde ölmeyen	1 (%3,3)	29 (%96,7)	

Çalışmaya alınan hastaların yaşları ile ARDS gelişim durumu değerlendirildiğinde; ARDS gelişen hastaların yaş ortalamasının $40,25 \pm 14,13$ yıl olduğu ve ARDS gelişmeyen hastaların yaş ortalamasının $31,45 \pm 13,66$ yıl olduğu saptandı. Çalışmaya alınan hastaların yaşları ile ARDS gelişim durumu arasında istatistiksel olarak önemli bir fark olmadığı tespit edildi ($p = 0,063$, $t = 1,908$). Çalışmaya alınan hastaların vücut ağırlıkları ile ARDS gelişim durumu arasında da istatistiksel olarak önemli bir fark olmadığı belirlendi ($p = 0,417$, $t = 0,820$) (Tablo 10).

Tablo 10. Çalışmaya alınan hastaların yaş ve vücut ağırlıkları ile ARDS gelişimi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Değişkenler	ARDS +	ARDS -	Test Değeri	p
Yaş (yıl)	40,25±14,13	31,45±13,66	1,908	0,063
Vücut ağırlıkları (kg)	74,33±7,91	72,48±6,31	0,820	0,417

3.5 Çalışmaya alınan hastaların laboratuvar parametreleri ile ARDS gelişimi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Çalışmaya alınan hastaların beyaz küre sayıları ile ARDS gelişim durumu değerlendirildiğinde; ARDS gelişen hastaların beyaz küre sayısı ortalamasının 14554,16±3664,12 olduğu ve ARDS gelişmeyen hastaların beyaz küre sayısı ortalamasının 13303,42±3736,99 olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak önemli olmadığı tespit edildi ($p=0,320$, $t=1,005$). Çalışmada ARDS gelişen hastaların hematokrit düzeyi ortalamasının 36,25±6,01 olduğu ve ARDS gelişmeyen hastaların hematokrit düzeyi ortalamasının 31,08±4,98 olduğu belirlendi. Çalışmaya alınan hastaların hematokrit düzeyleri ile ARDS gelişim durumu değerlendirildiğinde; ARDS gelişen hastalarda hematokrit düzeyinin ARDS gelişmeyen hastalara göre daha yüksek olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak önemli olduğu tespit edildi ($p=0,005$, $t=2,939$). Çalışmaya alınan hastaların arteriyel kan pH'ı ile ARDS gelişim durumu değerlendirildiğinde; ARDS gelişen hastaların arteriyel kan pH'ı ortalamasının 7,40±0,61 olduğu ve ARDS gelişmeyen hastaların arteriyel kan pH'ı ortalamasının 7,42±0,54 olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak önemli olmadığı belirlendi ($p=0,258$, $t= -1,146$). Çalışmada ARDS gelişen hastaların bikarbonat düzeyi ortalamasının 21,50±2,35 olduğu ve ARDS gelişmeyen hastaların bikarbonat düzeyi ortalamasının 23,32±2,19 olduğu belirlendi. Çalışmaya alınan hastaların bikarbonat düzeyleri ile ARDS gelişim durumu değerlendirildiğinde; ARDS gelişmeyen hastalarda bikarbonat düzeyinin ARDS gelişen hastalara göre daha yüksek olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak önemli olduğu tespit edildi ($p=0,019$, $t=-2,429$). Çalışmada ARDS gelişen hastaların baz açığı düzeyi ortalamasının -3,32±3,16 olduğu ve ARDS gelişmeyen hastaların baz açığı düzeyi ortalamasının -0,96±2,73 olduğu

belirlendi. Çalışmaya alınan hastaların baz açığı düzeyleri ile ARDS gelişim durumu değerlendirildiğinde; ARDS gelişen hastalarda baz açığı düzeyi birim değerinin ARDS gelişmeyen hastalara göre daha düşük olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak önemli olduğu tespit edildi ($p=0,017$, $t=-2,479$) (Tablo 11).

Tablo 11.Çalışmaya alınan hastaların laboratuvar parametreleri ile ARDS gelişimi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Değişkenler	ARDS +	ARDS -	Test Değeri	p
Beyaz küre sayısı (mm^{-3})	14554,16±3664,12	13303,42±3736,99	1,005	0,320
Hematokrit (%)	36,25±6,01	31,08±4,98	2,939	0,005*
Arteryel kan pH'ı	7,40±0,61	7,42±0,54	-1,146	0,258
Bikarbonat (mEq/L)	21,50±2,35	23,32±2,19	-2,429	0,019
Baz fazlalığı (mEq/L)	-3,32±3,16	-0,96±2,73	-2,479	0,017

*Student T Testi

Çalışmaya alınan hastaların ortalama arteryel basınç değeri ile ARDS gelişim durumu değerlendirildiğinde; ARDS gelişen hastaların ortalama arteryel basınç değeri ortalamasının $76,41\pm15,10$ mmHg olduğu ve ARDS gelişmeyen hastaların ortalama arteryel basınç değeri ortalamasının $83,02\pm12,49$ mmHg olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak önemli olmadığı tespit edildi ($p=0,141$, $t=-1,499$). Çalışmaya alınan hastaların tidal volüm düzeyi ile ARDS gelişim durumu değerlendirildiğinde; ARDS gelişen hastaların tidal volüm düzeyi ortalamasının $8,08\pm0,65$ olduğu ve ARDS gelişmeyen hastaların tidal volüm düzeyi ortalamasının $7,72\pm0,78$ olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak önemli olmadığı tespit edildi ($p=0,159$, $t=1,433$). Çalışmaya alınan hastaların ekspirasyon sonu pozitif basınç (PEEP) düzeyi ile ARDS gelişim durumu değerlendirildiğinde; ARDS gelişen hastaların ekspirasyon sonu pozitif basınç düzeyi ortalamasının $0,83\pm0,56$ cmH_2O olduğu ve ARDS gelişmeyen hastaların

ekspirasyon sonu pozitif basınç düzeyi ortalamasının $1,28 \pm 0,38$ cmH₂O olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak önemli olmadığı tespit edildi ($p=0,530$, $t=-0,629$). Çalışmada ARDS gelişen hastaların Glaskow Koma Skoru düzeyi ortalamasının $3,66 \pm 0,28$ olduğu ve ARDS gelişmeyen hastaların Glaskow Koma Skoru düzeyi ortalamasının $5,48 \pm 0,38$ olduğu belirlendi. Çalışmaya alınan hastaların Glaskow Koma Skoru düzeyleri ile ARDS gelişim durumu değerlendirildiğinde; ARDS gelişen hastalarda Glaskow Koma Skoru düzeyinin ARDS gelişmeyen hastalara göre daha düşük olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak önemli olduğu tespit edildi ($p=0,014$, $t=-2,451$). Çalışmada ARDS gelişen hastaların vücut ısısı düzeyi ortalamasının $37,20 \pm 0,75$ °C olduğu ve ARDS gelişmeyen hastaların vücut ısısı düzeyi ortalamasının $36,74 \pm 0,59$ °C olduğu belirlendi. Çalışmaya alınan hastaların vücut ısısı düzeyleri ile ARDS gelişim durumu değerlendirildiğinde; ARDS gelişen hastalarda vücut ısısı düzeyinin ARDS gelişmeyen hastalara göre daha yüksek olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak önemli olduğu tespit edildi ($p=0,040$, $t=2,117$). Çalışmada ARDS gelişen hastaların kalp atım hızı ortalamasının $108,25 \pm 25,37$ olduğu ve ARDS gelişmeyen hastaların kalp atım hızı ortalamasının $95,22 \pm 16,70$ olduğu belirlendi. Çalışmaya alınan hastaların kalp atım hızı ile ARDS gelişim durumu değerlendirildiğinde; ARDS gelişen hastalarda kalp atım hızı ARDS gelişmeyen hastalara göre daha yüksek olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak önemli olduğu tespit edildi ($p=0,048$, $t=2,028$) (Tablo 12).

Tablo 12. Çalışmaya alınan hastaların klinik parametreleri ile ARDS gelişimi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Değişkenler	ARDS +	ARDS -	Test Değeri	p
Ortalama arteriyel basınç (mmHg)	$76,41 \pm 15,10$	$83,02 \pm 12,49$	-1,499	0,141
Tidalvolum (ml/kg)	$8,08 \pm 0,65$	$7,72 \pm 0,78$	1,433	0,159
Ekspirasyon sonu pozitif basınç (cmH ₂ O)	$0,83 \pm 0,56$	$1,28 \pm 0,38$	-0,629	0,530
Glaskow Koma Skoru	$3,66 \pm 0,28$	$5,48 \pm 0,38$	-2,451	0,014
Vücut ısısı (°C)	$37,20 \pm 0,75$	$36,74 \pm 0,59$	2,117	0,040
Kalp atım hızı (dk)	$108,25 \pm 25,37$	$95,22 \pm 16,70$	2,028	0,048

4. TARTIŞMA

Kafa travmalı hastalarda gelişen ARDS; yoğun bakım hekimi, hemşiresi ve tüm çalışanlarını zorlayan ve ayrıca yoğun bakım ünitelerinde ciddi takip ve tedavi gerektiren bir süreçtir. Bu nedenle ARDS gelişimindeki kolaylaştırıcı faktörlerin saptanması, travmatik beyin hasarı (TBH) sonrası %20-25 aralığında seyreden ARDS insidansının daha aşağılara çekilebileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda hastalarda TBH sonrası ARDS insidansının %25.5 olduğu belirlendi. Bu oran TBH sonrası ARDS gelişiminin incelendiği benzer çalışmalarda da %20.0 -%31.0 arasında değişmektedir (1-6). Çalışmamızda belirlenen ARDS insidansının yapılan çalışmalarla benzer olduğu görülmektedir.

Çalışma kapsamında elde edilen bulgular ARDS gelişimi ile hastaların cinsiyetleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir. Benzer bazı çalışmalarda da cinsiyet ve ARDS gelişimi arasında anlamlı bir fark olmadığı rapor edilmiştir (1-4). California Üniversitesi'nde 210 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada ise cinsiyet ile ARDS gelişimi arasında anlamlı bir ilişki olduğu ve erkeklerde ARDS gelişiminin daha yüksek olduğu belirlenmiştir (2). Aynı çalışmada bunun nedeni olarak ise erkekler arasında tütün ve alkol kullanımının kadınlara oranlara daha yaygın olması ve bunun da olası yaralanmalarda ya da tedavi işlemlerinde farklılık oluşturması olarak gösterilmiştir.

Çalışmaya katılan hastaların ARDS gelişimi ve yaşları arasındaki ilişki incelendiğinde ise; ARDS gelişen hastaların yaş ortalamalarının $40,25 \pm 14,13$ yıl olduğu, ARDS gelişmeyen hastaların yaş ortalamalarının ise $31,45 \pm 13,66$ yıl olduğu ve yaş ile ARDS gelişim arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. Literatürde yapılan benzer çalışmalarda da TBH olgularda ARDS ile yaş arasında anlamlı bir farklılık bulunmadığı rapor edilmiştir (2,4).

Çalışmaya katılan hastaların ARDS gelişimleri ile vücut ağırlığı arasındaki ilişki incelendiğinde; ARDS gelişen hastaların vücut ağırlığı ortalamalarının $74,33 \pm 7,91$, ARDS gelişmeyen hastaların vücut ağırlığı ortalamalarının ise $72,48 \pm 6,31$ olduğunu ve çalışmaya katılan hastaların vücut ağırlıkları ile ARDS gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. Literatürde yapılan benzer çalışmalarda ise özellikle obez

hastalarda ARDS riskinin daha fazla olduğunu rapor eden çalışmalara rastlanmıştır (3). Çalışmamızda obez sayılabilecek hasta oranının çok düşük olmasının, vücut ağırlığı ile ARDS gelişimi arasında herhangi bir ilişki bulunamamış olmasına katkıda bulunduğu düşünülebilir.

Çalışmaya katılan hastalardan; kan ürünü almayanların %31,6'sında, eritrosit süspansiyonu (ES) alanların %14,3'ünde ve eritrosit süspansiyonu ve taze donmuş plazma (ES+TDP) alanların ise %42,9'unda ARDS gelişmiştir. Yapılan analizler ise ARDS gelişimi ile kan ürünü kullanımı arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark oluşmadığı göstermiştir. Literatürde yapılan benzer çalışmalarda ise kan ürünü kullanımı (özellikle TDP ve aferez) ile ARDS gelişimi arasında anlamlı ilişki olduğu rapor edilmiştir (2). Kan ürünü uygulamalarının başlı başına transfüzyon ile ilişkili akciğer hasarına (TRALI) yol açtığı bilinmektedir ki literatürde yer alan çalışmalar ile paralel olarak kan ürünü kullanımının ARDS gelişmesi riskini arttırması beklenir. Yapmış olduğumuz çalışmada ise anlamlı fark çıkmamasının; olgu sayısının azlığı ve hastalara masif kan ürünü transfüzyonu uygulanmamış olmasından kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmaya katılan hastalara vazoaaktif ajan verilmesi ve ARDS gelişimi arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olup olmadığı incelenmiş ve vazoaaktif ajan verilen hastaların %80,0'inde, vazoaaktif ajan verilmeyen hastaların ise %19,0'unda ARDS geliştiği gözlenmiştir. Buna göre vazoaaktif ajan tedavisi alanlarda ARDS gelişiminin vazoaaktif tedavi almayanlara göre daha yüksek olduğu ve aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu ortaya konulmuştur ($p=0,006$) (3). Yapılan bir çalışmada CVP düzeyini arttırmak için sıvı uygulanması, inotrop ajan kullanılması gibi serebral kan akımını arttırıcı müdahalelerin ARDS gelişimini arttırdığı gözlenmiştir (102). Hipotansiyon veya inotrop/vazopressör ajan kullanımının ARDS gelişiminde daha çok prediktör olarak değerlendirilebileceği düşüncesindeyiz.

Çalışmaya katılan hastalarda tidal volüm (TV) ve ARDS gelişim durumu incelenmiş ve elde edilen bulgular; ARDS gelişen hastalarda TV ortalamasının $8,08\pm 0,65$, gelişmeyen hastalarda ise $7,72\pm 0,78$ olduğunu göstermiştir. Ayrıca çalışmaya katılan hastalarda TV ve ARDS gelişimi arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Literatürde yapılan benzer çalışmalarda ise TV ve ARDS arasında istatistiksel anlamlılıklar bulunduğunu rapor eden çalışmalara

rastlanmıştır (3). Yapmış olduğumuz çalışmada ise anlamlı fark çıkmamasının; hastalarımıza 8ml/kg'ın üstünde TV kullanılmamasından ve kliniğimizde akciğer koruyucu mekanik ventilasyon uygulamalarının tercih edilmesinden kaynaklanmış olabileceği düşünülmüştür. Nitekim kafa travmalı hastalarda ARDS etiyolojisi araştırılan güncel bir çalışmada elde edilen benzer sonuç, akciğer koruyucu ventilasyonun bir parçası olarak yüksek tidal volümden kaçınma eğilimi ile ilişkilendirilmiştir (1).

Çalışmaya katılan hastaların kraniyotomi yapılmış olma durumları ve ARDS gelişimleri incelenmiş ve elde edilen bulgular; kraniyotomi yapılmış 15 hastanın 5'inde (%33,3) ARDS geliştiğini, kraniyotomi yapılmayan 32 hastanın ise 7'sinde (%21,9) ARDS geliştiğini göstermiştir. Çalışmamızda ARDS gelişimi ile kraniyotomi arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır. Elde edilen bulgular izole TBH'li kraniyotomi yapılan ve yapılmayan hastalarda ARDS gelişiminin karşılaştırıldığı benzer çalışmalarla örtüşmektedir (1-4).

Çalışmaya katılan hastaların hematokrit düzeyleri ve ARDS gelişimleri arasındaki durum incelenmiş ve elde edilen bulgular; ARDS gelişen hastaların hematokrit düzeyi ortalamasının 36,25±6,01 ve ARDS gelişmeyen hastaların hematokrit düzeyi ortalamasının ise 31,08±4,98 olduğu göstermiştir. Çalışmamızda ARDS gelişen hastalarda hematokrit düzeyinin ARDS gelişmeyen hastalara göre daha yüksek olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Bu durum hematokrit düzeyinin artmasının ARDS oluşumunu arttırdığı düşüncesini akla getirmektedir. Fakat literatürde yapılan benzer bir çalışmada hemoglobin düzeyinin ARDS gelişimine etkisi olmadığı görülmektedir (2). Hastalara yoğun bakım servisine kabulden önce olası hipotansif durumlara bağlı uygulanmış olan sıvı replasmanındaki farklılıklar ARDS gelişen hastaların hematokrit düzeylerinin daha yüksek bulunmasına neden olmuş olabilir. Yüksek serum serbest hemoglobin düzeyinin kritik hastalıklarla birlikte ARDS gelişiminde etkili bir mediyatör olduğu öne sürülmektedir (103). Dolayısı ile yüksek hematokrit düzeyi daha fazla serbest hemoglobin düzeylerine yol açarak ARDS gelişimine katkıda bulunmuş olabilir.

Çalışmaya katılan hastaların pH düzeyleri ve ARDS gelişim durumları değerlendirildiğinde; ARDS gelişen hastaların pH düzeyi ortalamasının

7,40±0,61 olduğu, ARDS gelişmeyen hastaların pH düzeyi ortalamasının ise 7,42±0,54 olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlenmiştir. Yapılan benzer çalışmalarda da fizyolojik sınırlar içerisindeki pH farkının istatistiksel açıdan anlam ifade etmediği ifade edilmektedir (4). Yapılan bir başka çalışmada ise asidozlu hastalarda ARDS gelişiminin istatistiksel olarak daha fazla görüldüğü belirtilmiştir (3). Çalışmamızda hastaların tamamı pH değerleri açısından fizyolojik sınırlar içerisinde yer almaktadır. Bu durum çalışmaya katılan hastaların pH düzeylerinin ARDS gelişimi ile ilişkili bulunmamış olmasının olası bir nedeni olarak değerlendirilebilir. Çalışmaya katılan hastaların baz açığı ve ARDS gelişim durumları değerlendirildiğinde ise; ARDS gelişen hastaların baz açığı düzeyi ortalamasının -3,32±3,16 olduğu, ARDS gelişmeyen hastaların baz açığı düzeyi ortalamasının ise -0,96±2,73 olduğu, ARDS gelişen hastalarda baz açığı düzeyi birim değerinin ARDS gelişmeyen hastalara göre daha düşük olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Literatürde yapılan benzer çalışmalarda da baz açığı olan bireylerde istatistiksel olarak ARDS'nin daha fazla gözleendiği rapor edilmektedir (2).

Çalışmaya katılan hastaların 30 günlük ölüm oranı ve ARDS gelişim durumları değerlendirildiğinde; 30 gün içinde ölen hastaların %64,7'ünde ARDS gelişmiş olduğu, 30 gün içinde ölmeyen hastaların ise %3,3'ünde ARDS gelişmiş olduğu saptanmıştır. Buna ek olarak çalışmaya katılan hastalardan 30 gün içerisinde ölenlerde ARDS gelişiminin 30 gün içinde ölmeyenlere göre daha yüksek olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlenmiştir. Elde edilen bulgular literatürde yer alan ve TBH olgularda ARDS gelişiminin mortalite üzerine etkisini inceleyen diğer çalışmaların bulgularıyla örtüşmektedir (1,2,4). Bu bulgular ışığında ARDS gelişiminin ölüm oranını anlamlı şekilde arttırdığını ifade etmek mümkündür.

Çalışmamızda hastaların ilk kabulde değerlendirilen Glaskow Koma Skoru düzeyi ortalaması ARDS gelişen hastalar için 3,66±0,28, ARDS gelişmeyen hastalar için ise 5,48±0,38 olarak saptanmıştır. ARDS gelişen hastalarda Glaskow Koma Skoru düzeyinin ARDS gelişmeyen hastalara göre daha düşük olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda hastaların arteriyel basınç değerleri, vücut ısısı, kalp atım hızı, bikarbonat düzeyi ortalamaları ve beyaz küre sayıları ile ARDS

gelişim durumları değerlendirildiğinde ARDS gelişen hastaların ateş düzeylerinin, nabız sayılarının, bikarbonat düzeylerinin ARDS gelişmeyen hastalara göre daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu; arteriyel basınç ve beyaz küre ortalamalarının ise ARDS gelişen ve gelişmeyen hastalar için benzer olduğu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı gözlenmiştir.



5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak çalışma kapsamında elde edilen bulgular; ARDS gelişiminin hastalara vazoaktif ajan verilmesi, hematokrit düzeyleri, baz açığı durumları, vücut ısısı düzeyleri, kalp atım sayıları ve bikarbonat düzeyleri ile anlamlı ilişki içinde olduğunu ve ayrıca ARDS gelişen hastaların ise yüksek oranda, 30 gün içinde öldüğü göstermiştir. Kafa travması sonrası ARDS ile ilişkili faktörlerin perfüzyon üzerine etki eden parametreler olduğu düşüncesindeyiz. Perfüzyona etki eden faktörlerin ortaya konulması için daha ayrıntılı klinik çalışmaların ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.



KAYNAKLAR

1. Imoigele P, Aisiku, MD, Jose-Miguel Yamal, et al: The incidence of ARDS and associated mortality in severe TBI using the Berlin definition. Boston, Massachusetts J Trauma Acute Care Surg 2016 Feb;80(2):308-12.
2. Hendrickson CM, Benjamin M et al: The acute respiratory distress syndrome following isolated severe traumatic brain injury. J Trauma Acute Care Surg 2016 Jun;80(6):989-9.
3. Elmer J, Hou P, et al: Acute Respiratory Distress Syndrome After Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. Crit Care Med. 2013 August ; 41(8): 1992–2001.
4. Kahn JM, Caldwell EC, et al: Acute lung injury in patients with subarachnoid hemorrhage: incidence, risk factors, and outcome. Crit Care Med 2006; 34:196–202.
5. Luciana Mascia : Acute Lung Injury in Patients with Severe Brain Injury: A Double Hit Model. Neurocrit Care (2009) 11:417–426.
6. Heffernan DS, Dossett LA, et al: Gender and ARDS in Critically Injured Adults: A Prospective Study. J Trauma. 2011 Oct; 71(4): 878–885.
7. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. Lancet 1967;2:319-23.
8. Kiwon Lee, Fred Rincon: Pulmonary Complications in Patients with Severe Brain Injury. Critical Care Research and Practice Volume 2012, Article ID 207247, 8 pages.
9. Rogers FB, Shackford SR, Trevisani GT, Davis JW, Mackersie RC, Hoyt DB. Neurogenic pulmonary edema in fatal and nonfatal head injuries. J Trauma. 1995;39:860–6.
10. Touho H, Karasawa J, Shishido H, Yamada K, Yamazaki Y. Neurogenic pulmonary edema in the acute stage of hemorrhagic cerebrovascular disease. Neurosurgery. 1989;25:762–8.
11. Scholz M, Cinatl J, Schaedel-Höpfner M, Windolf J. Neutrophils and the blood-brain barrier dysfunction after trauma. Med Res Rev. 2007;27(3):401–16.

12. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS. JAMA. 2012 Jun 20;307(23):2526-33. doi: 10.1001/jama.2012.5669.
13. Luhr DR, Antonsen K, Karlsson M. 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;159:1849.
14. M. C. Holland, R. C. Mackersie, D. Morabito et al., "The development of acute lung injury is associated with worse neurologic outcome in patients with severe traumatic brain injury," Journal of Trauma, vol. 55, no. 1, pp. 106–111, 2003.
15. S. Ghosh, S. K. Dey, M. Maltenfort, M. Vibbert, J. Urtecho, J. Jallo et al., Epidemiological Trends of Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS) After Traumatic Brain Injury in the United States, American Academy of Neurology, New Orleans, La, USA, 2012.
16. Tomaszewski JF Jr: Pulmonary pathology of acute respiratory distress syndrome. Clin Chest Med 21:435, 2000.
17. Blennerhassett JB: Shock lung and diffuse alveolar damage pathological and pathogenic considerations. Pathology 17:239, 1985.
18. Byrnes K, Cooper KR, Carey PD, et al: Pulmonary compliance: early assessment of evolving lung injury after onset of sepsis. J Appl Physiol 69:2-290, 1990.
19. Cheung O, Leslie KO: Acute lung injury, in Leslie KO, Wick MW, eds: Practical Pulmonary Pathology 1st ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2005, 71.
20. Bachofen M, Weibel ER: Structural alterations of lung parenchyma in the adult respiratory distress syndrome. Clin Chest Med. Jan;3:35, 1982.
21. Martin TR, Nakamura M, Matute-Bello G: The role of apoptosis in acute lung injury. Crit Care Med 31 [4 Suppl]: S184, 2003.
22. Abraham E: Neutrophils and acute lung injury. Crit Care Med 31[4 Suppl] : S195, 2003.
23. Ware LB, Matthay MA: Alveolar fluid clearance is impaired in the majority of patients with acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med 163:1376, 2001.

24. Matthay MA, Frang X, Sakuma T, et al: resolution of alveolar edema. Mechanisms and relationship to clinical acute lung injury, in Matthay MA, ed: Acute Respiratory Distress Syndrome. New York, MerceL Dekker, 2003, 409.
25. Matthay MA, Clerici C, Saumon G: Invited review: Active fluid clearance from the distal air spaces of the lung. *J Appl Physiol* 93:1533, 2002.
26. Hastings RH, Folkesson HG, Matthay MA: mechanisms of alveolar protein clearance in the intact lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 286:L679, 2004.
27. Bachofen M, Wiebel ER: Alterations of the gas exchange apparatus in adult respiratory insufficiency associated with septicemia. *Am Rev Respir Dis* 116:589, 1977.
28. Zimmerman GA, Albertine KH, Carveth HJ, et al: Endothelial activation in ARDS. *Chest* 116[1 Suppl]:18S, 1999.
29. Hurley JY: Types of pulmonary injury. *Ann N Y Acad Sci* 384:269, 1982.
30. Wiener-Kronish JP, Albertine KH, Matthay MA: Differential responses of the endothelial and epithelial barriers of the lung in sheep to Escherichia coli endotoxin. *J Clin Invest* 88: 864, 1991.
31. Mintun MA, Dennis DR, Welch MJ, et al: Measurements of pulmonary vascular permeability with PET and gallium-68 transferrin. *AW Afo/* 28:1704, 1987.
32. Bersten AD, Edibam C, Hunt T, et al: Incidence and mortality of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome in three Australian States. *AmJ Respir Crit Care Med* 165:443, 2002.
33. Ribes JA, Francis CW, Wagner DD: Fibrin induces release of von Willebrand factor from endothelial cells. *J Clin Invest* 79:117, 1987.
34. Hamilton KK, Sims PJ: Changes in cytosolic Ca²⁺ associated with Willebrand factor release in human endothelial cells exposed to histamine. Study of microcarrier cell monolayers using the fluorescent probe indo-1. *J Clin Invest* 79:600, 1987.
35. Prescott SM, ZimmermanGA, McIntyre TM: Human endothelial cells in culture produce platelet-activating factor (1-alkyl-2-acetyl-sn-glycero3-phosphocholine) when stimulated with thrombin. *Proc Natl Acad Sci USA* 81:3534,1984.

36. Strieter RM, Kunkel SL, Showell HJ, et al: Endothelial cell gene expression of a neutrophil chemotactic factor by TNF-alpha, and IL-1 beta. *Science* 243:1467, 1989.
37. Zimmerman GA, Prescott SM, McIntyre TM: Endothelial cell interactions with granulocytes: tethering and signaling molecules. *Immunol Today* 13:93, 1992.
38. Topham MK, Carveth HJ, McIntyre TM, et al: Human endothelial cells regulate polymorphonuclear leukocyte degranulation. *Faseb J* 12:733, 1998.
39. Puneet P, Moochhala S, Bhatia M: Chemokines in acute respiratory distress syndrome. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 288:L3, 2005.
40. Pitte JF, Mackersie RC, Martin TR, et al: Biological markers of acute lung injury: prognostic and pathogenetic significance. *Am J Respir Crit Care Med* 155:1187, 1997.
41. Park WY, Goodman RB, Steinberg KP, et al: Cytokine balance in the lung of patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 164:1896, 2001.
42. Goodman RB, Strieter RM, Martin DP, et al: Inflammatory cytokines in patients with persistence of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 154[3 Pt 1]:602, 1996.
43. Wiedermann FJ, Mayr AJ, Kaneider NC, et al: Alveolar granulocyte colonystimulating factor and alpha-chemokines in relation to serum levels, pulmonary neutrophilia, and severity of lung injury in ARDS. *Chest* 125:212, 2004.
44. Meduri GU, Kohler G, Headley S, et al: Inflammatory cytokines in the BAL of patients with ARDS. Persistent elevation over time predicts poor outcome. *Chest* 108:1303, 1995.
45. Idell S: Coagulation, fibrinolysis, and fibrin deposition in acute lung injury. *Crit Care Med* 31[4 Suppl]:S213,2003.
46. Abraham E: Coagulation abnormalities in acute lung injury and sepsis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 22:401, 2000.
47. Radermacher P, Santak B, Becker H, et al: Prostaglandin E1 and nitroglycerin reduce pulmonary capillary pressure but worsen ventilation-perfusion distributions in patients with adult respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 70:601, 1989.

48. Melot C, Lejeune P, Leeman M, et al: Prostaglandin E1 in the adult respiratory distress syndrome. Benefit for pulmonary hypertension and cost for pulmonary gas Exchange. *Am Rev Respir Dis* 139:106, 1989.
49. Kaisers U, Busch T, Deja M, et al: Selective pulmonary vasodilation in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 31[4 Suppl]:s337, 2003.
50. Zapol WM, Jones R: Vascular components of ARDS. Clinical pulmonary hemodynamics and morphology. *Am Rev Respir Dis* 136:471, 1987.
51. Zapol WM, Snider MT: Pulmonary hypertension in severe acute respiratory failure. *N Engl J Med* 296:476, 1977.
52. Villary J, Blazquez MA, Lubillo S, et al: Pulmonary hypertension in acute respiratory failure. *Crit Care Med* 17:523, 1989.
53. Steltzer H, Krafft P, Fridrich P, et al: Right ventricular function and oxygen transport patterns in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anaesthesia* 49:1039, 1994.
54. Horie T, Hildebrandt J: Volume history static equilibrium, and dynamic compliance of excised cat lung. *J Appl Physiol* 33:105, 1972.
55. Horie T, Hildebrandt J: Dynamic compliance, limit cycles, and static equilibria of excised cat lung. *J Appl Physiol* 33:423, 1971.
56. Hubmayr RD: Perspective on lung injury and recruitment a skeptical look at the opening and collapse story. *Am J Respir Crit Care Med* 165:1647, 2002.
57. Gattinoni L, Pelosi P, Crotti S, 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* 151:1807, 1995.
58. Dreyfuss D, Saumon G: Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med* 157:294, 1998.
59. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al: The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 149[3 Pt 1]:818, 1994.
60. Goodman PC, Quinones Maymi DM: Radiographic findings in ARDS, in Matthay MA, ed; *Acute Respiratory Distress Syndrome*. New York, Marcel Dekker, 2003, 55.

61. Gattinoni L, Caironi P, Pelosi P, Goodman LR. What has computed tomography taught us about the acute respiratory distress syndrome? *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1701-11.
62. Jain R, DalNogare A. Pharmacological therapy for acute respiratory distress syndrome. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 205-12.
63. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, et al. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282: 54-61.
64. Ricard JD, Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury. *Curr Opin Crit Care* 2002; 8: 12-20.
65. Belperio JA, Keane MP, Lynch JP 3rd, Strieter RM. The role of cytokines during the pathogenesis of ventilator-associated and ventilator-induced lung injury. *Semin Respir Crit Care Med* 2006; 27: 350-64.
66. Slutsky AS, Tremblay LN. Multiple system organ failure. Is mechanical ventilation a contributing factor? *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1721-5.
67. Santos CC, Zhang H, Liu M, Slutsky AS. Bench-to-bedside review: Biotrauma and modulation of the innate immune response. *Crit Care (London, England)* 2005; 9: 280-6.
68. 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: 1301-8.
69. Hager DN, Krishnan JA, Hayden DL, et al. Tidal volume reduction in patients with acute lung injury when plateau pressures are not high. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1241-5.
70. Marini JJ, Gattinoni L. Ventilatory management of acute respiratory distress syndrome: A consensus of two. *Crit Care Med* 2004; 32: 250-5.
71. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2004; 351: 327-36.
72. Grasso S, Stripoli T, De Michele M, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 761-7.

73. Stahl CA, Moller K, Schumann S, et al. Dynamic versus static respiratory mechanics in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2006; 34: 2090-8.
74. Carvalho CR, de Paula Pinto Schettino G, Maranhao B, Bethlem EP. Hyperoxia and lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 1998; 4: 300-4.
75. Gunen H, Kizkin O. The principles of mechanical ventilation in ARDS. *Tuberk Toraks* 2004; 52: 199-206.
76. Marini JJ. How to recruit the injured lung. *Minerva Anesthesiol* 2003; 69: 193-200.
77. Lapinsky SE, Mehta S. Bench-to-bedside review: Recruitment and recruiting maneuvers. *Crit Care* 2005; 9: 60-5.
78. Zavala E, Ferrer M, Polese G, et al. Effect of inverse I: E ratio ventilation on pulmonary gas exchange in acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 1998; 88: 35-42.
79. Gattinoni L, Protti A. Ventilation in the prone position: for some but not for all? *CMAJ* 2008;178:1174-6
80. Taccone P, Pesenti A, Latini R, Polli F, Vagginelli F, Mietto C, et al. Prone positioning in patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;302:1977-84.
81. Guérin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013;368:2159-68.
82. Hodgson C, Guillaume C, Tuxen DV, et al. Hypoxaemic rescue therapies in acute respiratory distress syndrome: Why, when, what and which one? *Injury* 2013;44:17009.
83. Shekar K, Davies AR, Mullany DV, Tiruvoipati R, Fraser JF. To ventilate, oscillate, or cannulate? *J Crit Care* 2013;28:655-62.
84. Sud S, Sud M, Friedrich JO, Meade MO, Ferguson ND, Wunsch H, et al. High frequency oscillation in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome (ARDS): systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;340:2327.
85. Fuhrman B, Pazcan P, De Franciss M. Perfluorocarbonassociated gas exchange. *Crit Care Med* 1991;19:712-22.

86. Hirschl R, Pranikoff T, Wise C, et al. Initial experience with partial liquid ventilation in acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 1996;275:383-9.
87. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, et al; CESAR trial collaboration. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1351-63.
88. The National Heart Lung and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network. Comparison of two fluid management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006;354:2564-75.
89. The National Heart Lung and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network. Pulmonary Artery versus Central Venous catheter to guide treatment of acute lung injury. *N Engl J Med* 2006;354:2213-24.
90. Afshari A, Brok J, Moller AM, Wetterslev J. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome (ARDS) and acute lung injury in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(7):CD002787.
91. Lewis JF, Veldhuizen RA. The future of surfactant therapy during ALI/ARDS. *Semin Respir Crit Care Med* 2006; 27: 377-88.
92. Schmidt R, Markart P, Ruppert C, et al. Time-dependent changes in pulmonary surfactant function and composition in acute respiratory distress syndrome due to pneumonia or aspiration. *Respir Res* 2007; 8: 55.
93. Spragg RG, Lewis JF, Walmrath HD, et al. Effect of recombinant surfactant protein C-based surfactant on the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2004; 351: 884-92.
94. Perkins GD, McAuley DF, Thickett DR, Gao F. The β -agonist Lung Injury Trial (BALTI). *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:281-7.
95. The National Heart Lung and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network. Randomised, placebo-controlled clinical trial of an aerosolized β -agonist for treatment of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:561-8.
96. Gao Smith F, Perkins GD, Gates S, Young D, McAuley DF, Tunnicliffe W, et al; BALTI-2 study investigators. Effect of intravenous β -2 agonist treatment on clinical outcomes in acute respiratory distress syndrome (BALTI-2): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2012;379:229-35.

97. Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, Hough CL, Lankester PN, Hyzy R, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2006;354:1671-84.
98. Theodore J, Robin ED. Pathogenesis of neurogenic pulmonary edema. *Lancet*. 1976;2:749.
99. Avlonitis VS, Fisher AJ, Kirby JA, Dark JH. Pulmonary transplantation: the role of brain death in donor lung injury. *Transplantation*. 2003;75(12):1928–33.
100. Ott L, McClain CJ, Gillespie M, Young B. Cytokines and metabolic dysfunction after severe head injury. *J Neurotrauma*. 1994; 11:447–72.
101. McKeating EG, Andrews PJ, Signorini DF, Mascia L. Transcranial cytokine gradients in patients requiring intensive care after acute brain injury. *Br J Anaesth*. 1997;78:520–3.
102. Contant CF, Valadka AB, et al: Adult respiratory distress syndrome: a complication of induced hypertension after severe head injury. *J Neurosurg*. 2001;95:560-568.
103. Janz DR, Ware LB. The role of red blood cells and cell-free hemoglobin in the pathogenesis of ARDS. *Journal of Intensive Care*. 2015; 3(20).

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AECC	: Amerika ve Avrupa Konsensus Konferansı
AIS	: Abbreviated Injury Scale- Kısaltılmış Yaralanma Skalası
ALI	: Akut Lung Injury-Akut Akciğer Hasarı
ARDS	: Acute Respiratory Distress Syndrome-Akut Sıkıntılı Solunum Sendromu
ARDSnet	: ARDS Network
ASK	: Alveoler sıvı klerensi
ATS	: Amerikan Toraks Derneği
BALTI	: The beta-agonist Lung Injury Trial (Beta agonist Akciğer Yaralanması Denemesi)
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CMV	: Kontrollü Mekanik Ventilasyon
CPAP	: Devamlı pozitif hava yolu basıncı
CRS	: İstirahatte akciğer kompliyansı
CVP	: Santral Venöz Basınç
ECCO2R	: Ekstrakorporeal CO2 Removal (Ekstrakorporeal CO2 Giderme)
ECMO	: Ekstrakorporeal Membran Oksijenizasyonu
ES	: Eritrosit süspansiyonu
ESICM	: European Society of Intensive Care Medicine
FACTT	: Prospective, Randomised, Multi-center Trial of 'Fluid Liberal' Management of Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome ('Sıvı Liberal' Prospektif, Randomize, Çok merkezli Deneme Akut Akciğer Hasarı ve Akut Solunumun Sıkıntısı Sendromu Yönetimi)
FiO2	: Fraksiyone Oksijen Konsantrasyonu
G-CSF	: Granülosit koloni stimüle edici faktör
GKS	: Glasgow Koma Skalası
HFOV	: High frekancy oscillatory ventilation-Yüksek frekanslı osilatuar ventilasyon
ICU	: Intensive Care Unit- Yoğun Bakım Ünitesi
IL-1-β	: İnterlökin 1 Beta

IL 6	: İnterlökin 6
IL8	: İnterlökin 8
INO	: İnhale Nitrik Oksit
LaSRS	: Late steroid rescue study (Geç steroid kurtarma çalışması)
LV	: Likit Ventilasyon
MV	: Mekanik ventilasyon
NF-$\kappa\beta$: Nükleer faktör kapa beta
NPÖ	: Nörolojik pulmoner ödem
PaO2	: Parsiyel Oksijen Basıncı
PaCO2	: Parsiyel Karbondioksit Basıncı
PaO2/FiO2	: Oksijenizasyon Oranı
PAOP	: Pulmoner arter ortalama basıncı
PCWP	: Pulmoner Kapiller Wedge-Kama Basıncı
PEEP	: Pozitif End Expiratory Pressure-Ekspirum Sonu Pozitif Havayolu Basıncı
PFK	: Perflorokarbon
PMNL	: Polimorfonükleer lökosit
P/V eğrisi	: Basınç/Volüm Eğrisi
SIMV	: Senkronize aralıklı zorunlu ventilasyon
SS	: Standart sapma
TA	: Arteriyel Tansiyon
TBH	: Travmatik Beyin Hasarı
TDP	: Taze donmuş plazma
TNF alfa	: Tümör Nekroz Faktör Alfa
TRALI	: Transfüzyon ile ilişkili akciğer hasarı
VILI	: Ventilatör ilişkili Akciğer Hasarı
VT	: Tidal Volüm
vWF	: Von Willebrant faktör
YBÜ	: Yoğun bakım Ünitesi

ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

Şekil 1. Normal alveol ve ALI ve ARDS'nin akut fazındaki hasarlı alveol.	15
Şekil 2. ARDS radyolojik bulguları.	18
Şekil 3. Çalışmaya alınan hastaların cinsiyetlerine göre dağılımı.	27
Şekil 4. Çalışmaya alınan hastalara uygulanan kan ürünü tedavi dağılımı.	28
Şekil 5. Çalışmaya alınan hastalara verilen mekanik ventilatör desteği dağılımı.	29
Şekil 6. Çalışmaya alınan hastalarda ARDS dağılımı.	30
Şekil 7. Çalışmaya alınan hasta ölümlerinin zamana göre dağılımı.	30



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. AECC (1994) tanımlamasına göre ALI/ARDS kriterleri	9
Tablo 2. ARDS BERLİN Tanımlaması	10
Tablo 3. ARDS Pulmoner ve ekstra pulmoner nedenleri	11
Tablo 4. ARDS histopatolojik evreleri	12
Tablo 5. Çalışmaya alınan hastaların laboratuvar parametre değerleri	28
Tablo 6. Çalışmaya alınan hastaların incisiyeti ile ARDS gelişimi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi	31
Tablo 7. Çalışmaya alınan hastalara uygulanan ilaç ve kan ürünü tedavisi ile ARDS gelişimi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi	32
Tablo 8. Çalışmaya alınan hastalara verilen mekanik ventilatör desteği ile ARDS gelişimi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi	32
Tablo 9. Çalışmaya alınan hastaların opere olma ve ölme durumu ile ARDS gelişimi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi	33
Tablo 10. Çalışmaya alınan hastaların yaş ve vücut ağırlıkları ile ARDS gelişimi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi	34
Tablo 11. Çalışmaya alınan hastaların laboratuvar parametreleri ile ARDS gelişimi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi	35
Tablo 12. Çalışmaya alınan hastaların klinik parametreleri ile ARDS gelişimi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi	36