



**ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK
YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE AKUT SOLUNUM
SIKINTISI SENDROMU TANISI İLE TAKİP EDİLEN
HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. İnci BATUN TURHAN
(Uzmanlık Tezi)**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. R. Dinçer YILDIZDAŞ**

ADANA 2018

TEŞEKKÜR

Asistanlık serüvenim boyunca kazandığım bilgi ve tecrübeye emeği geçen tüm hocalarıma,

Tez çalışmam sırasında bilgi ve deneyimi ile bana yol göstermesi dışında, çalışmalarıyla örnek olan, mesleğimin en sağlam temellerini atmamı sağlayan tez danışmanım, değerli hocam Prof. Dr. R. Dinçer Yıldızdaş'a,

Eğitim dönemimi daha keyifli sürdürmemi sağlayan tüm asistan ve yandal asistan arkasaşlarıma,

Hayatımın kaynağı, mutluluğumun sebebi, uzakta olmalarına rağmen varlıklarını desteklerini her zaman hissettiğim annem Emine BATUN, babam Sabri BATUN ve kardeşim Merve BATUN'a,

Tanıdığım ilk günden itibaren yaşamıma sevgiyi, fedakârlığı, sakinliği katan, hayatım her anını kolaylaştırıp daha renkli ve eğlenceli kılan, en büyük destekçim, can arkadaşım, yol göstericim, sevgili eşim Murat Turhan'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
TABLO LİSTESİ.....	IV
ŞEKİL LİSTESİ.....	V
KISALTMALAR.....	VI
ÖZET.....	VII
ABSTRACT.....	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Tanım ve Tarihçe.....	2
2.2. Epidemiyoloji.....	4
2.3. Etiyoloji.....	6
2.4. Patogenez.....	6
2.4.1. Patolojik Fazlar.....	9
2.4.1.1. Akut-Eksudatif Faz.....	10
2.4.1.2. Subakut-Proliferatif Faz.....	11
2.4.1.3. Kronik-Fibrotik Faz.....	11
2.5. Klinik Seyir.....	12
2.6. Tanı.....	12
2.6.1. Yaş.....	12
2.6.2. Zaman.....	12
2.6.3. Akciğer Ödemi Nedeni.....	13
2.6.4. Görüntüleme.....	13
2.6.5. Oksijenizasyon.....	13
2.7. Tedavi.....	14
2.7.1. Altta Yatan Hastalık.....	14
2.7.2. Ventilasyon Desteği.....	14
2.7.2.1. Noninvaziv Mekanik Ventilasyon.....	15
2.7.2.2. İnvaziv Mekanik Ventilasyon.....	16
2.7.2.2.1. Ventilasyon Modu.....	17
2.7.2.2.2. Akciğer Koruyucu Mekanik Ventilasyon Stratejileri...18	
2.7.2.2.2.1. Tidal hacim / Plato Basıncı Sınırlamaları...19	
2.7.2.2.2.2. Alveollerin Tekrarlayan	
Açılma/Kapanmasını Önlemek.....21	
2.7.2.2.2.3. Permisif Hiperkapni (İzin Verilebilir	
Hiperkapni).....22	
2.7.2.3. Hacim Kazandırma (Recruitment) Manevraları.....22	
2.7.2.4. Endotrakeal Tüp.....23	
2.7.2.5. Yüksek Frekanslı Oksilatuar Ventilasyon.....23	
2.7.3. Pulmoner Spesifik Yardımcı Tedaviler.....24	

2.7.3.1. İn hale Nitrik Oksit.....	24
2.7.3.2. Ekzojen Sürfaktan Tedavisi.....	25
2.7.3.3. Prone Pozisyonu.....	26
2.7.3.4. Aspirasyon.....	27
2.7.3.5. Diğer Yardımcı Tedaviler.....	27
2.7.4. Nonpulmoner Destek Tedavisi.....	27
2.7.4.1. Sedasyon, Analjezi ve Kas Gevşeticiler.....	27
2.7.4.2. Beslenme.....	28
2.7.4.3. Sıvı Tedavisi.....	28
2.7.4.4. Transfüzyon.....	29
2.7.4.5. Kortikosteroid.....	30
2.7.5. Ekstrakorporeal Membran Oksijenizasyonu.....	30
2.8. Prognoz.....	32
2.9. İzlem.....	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	33
4. BULGULAR.....	34
5. TARTIŞMA.....	48
6. SONUÇLAR.....	58
7. KAYNAKLAR.....	61
8. EKLER.....	76

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. 1994 AECC Akut Akciğer Hasarı ve Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu kriterleri.....	3
Tablo 2. Akut Solunum Sıkıntısı Sendromunun Tanımlanmasında Kullanılan Berlin kriterleri.....	3
Tablo 3. PALICC Pediatrik Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu kriterleri.....	5
Tablo 4. Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu nedenleri.....	7
Tablo 5. Akut Solunum Sıkıntısı Sendromunda patolojik fazlar.....	11
Tablo 6. Pediatrik Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu tanısında kullanılan oksijenizasyon kriterleri.....	14
Tablo 7. ARDS gelişen hastalarda cinsiyet, tip, evre ve altta yatan hastalığa göre dağılım.....	34
Tablo 8. Hastaların ortalama yaş, hastanede kalış süresi ve entübe kaldıkları süre.....	35
Tablo 9. Hastaların PIM II skoru, PRISM III ve PELOD skor ve yüzdeleri.....	35
Tablo 10. ARDS gelişen hastalarda solunum desteği uygulamaları.....	36
Tablo 11. ARDS gelişen hastalarda uygulanan pulmoner spesifik yardımcı tedaviler.....	37
Tablo 12. ARDS gelişen hastalarda mekanik ventilasyon parametreleri.....	37
Tablo 13. Uygulanan sedatif, analjezik ve kas gevşeticilerin ortalama doz ve uygulandıkları süre.....	38
Tablo 14. Uygulanan inotropoların ortalama doz ve süreleri.....	39
Tablo 15. ARDS gelişen hastalarda uygulanan nonpulmoner destek tedaviler.....	39
Tablo 16. ARDS gelişen hastalarda enteral beslenme zamanı.....	40
Tablo 17. ARDS tedavisi sırasında gelişen komplikasyonlar.....	40
Tablo 18. ARDS hastalarında mortalite oranları ve nedenleri.....	41
Tablo 19. ARDS’de etiyolojik nedenlerin evrelere göre dağılımı.....	41
Tablo 20. ARDS’de mortalite skorlarının hastalığın evreleri ile ilişkisi.....	42
Tablo 21. Hastaların taburculuk süresi, yoğun bakım yatış süresi ve entübe kaldıkları süre.....	42
Tablo 22. ARDS hastalarında oksijenizasyon kriterlerinin değerleri.....	43
Tablo 23. ARDS’de ventilatör değerlerinin evrelere göre dağılımı-1.....	44
Tablo 24. ARDS’de ventilatör değerlerinin evrelere göre dağılımı-2.....	45
Tablo 25. ARDS’de verilen sürfaktan dozunun evrelere göre dağılımı.....	46
Tablo 26. ARDS’de kullanılan sedatif, analjezik, kas gevşetici ilaçların doz ve sürelerinin evrelere göre dağılımı.....	46
Tablo-27. ARDS’de kullanılan inotropoların doz ve sürelerinin evrelere göre dağılımı.....	47

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil-1. Akut Solunum Sıkıntısı Sendromunda rol alan hücreler ve mediyatörler.....	8
Şekil-2. Akut Solunum Sıkıntısı Sendromunda patolojik fazlar.....	10
Şekil-3. İnvaziv mekanik ventilasyonda basınç-hacim eğrisi.....	17
Şekil-4. Azalmış kompliyans ile mod ilişkisi.....	18
Şekil-5. Akciğer koruyucu ventilasyonun mortalite üzerine etkisi.....	19
Şekil-6. Mekanik ventilasyonda kullanılan tidal volüm ve ekspiryum sonu tepe basıncın etkileri.....	20
Şekil 7. OI ve OSI değerlerinin dağılımı.....	43

KISALTMALAR

AECC	: Amerika ve Avrupa Konsensus Konferansı
ALI	: Akut akciğer hasarı
ARDS	: Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu
ATS	: Amerikan Toraks Derneği
BIPAP	: İki seviyeli pozitif hava yolu basıncı
CPAP	: Sürekli pozitif havayolu basıncı
DAMP	: Hasar aracılı mitokondrial yapı
DP	: Sürücü (driving) basıncı
ECMO	: Ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu
EEG	: Elektroensefalografi
ESICM	: Avrupa Yoğun Bakım Derneği
HFOV	: Yüksek frekanslı ossilatuar ventilasyon
IL	: İnterlökin
İMV	: İnvaziv Mekanik Ventilasyon
iNO	: İnhale nitrik oksit
KMV	: Konvansiyonel mekanik ventilasyon
MAP	: Ortalama hava yolu basıncı
NİMV	: Non-invaziv mekanik ventilasyon
NMB	: Nöromüsküler blokaj
Oİ	: Oksijenizasyon indeksi
OSİ	: Oksijenizasyon satürasyon indeksi
PARDS	: Pediarik Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu
PALICC	: Pediatrik Akut Akciğer Hasarı Konsensus Konferansı
PAWP	: Pulmoner arter kama basıncı
PEEP	: Pozitif ekspiryum sonu basınç
PELOD	: Pediatrik Lojistik Organ Disfonksiyonu
PIM-2	: Pediatrik Mortalite İndeksi
PIP	: Tepe inspiyum basıncı
PRISM-2	: Pediatrik Mortalite Riski
RM	: Recruitment (alveol açma) manevrası
SCCM	: Kritik Bakım Derneği
TRALI	: Transfüzyona bağlı akut akciğer hasarı
TNF	: Tümör Nekrotizan Faktör
TV	: Tidal volüm
VİAH	: Ventilatör ilişkili akciğer hasarı
YBÜ	: Yoğun bakım ünitesi

ÖZET

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu Tanısı ile Takip Edilen Hastaların Değerlendirilmesi

Amaç: Bu çalışmada Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'nde Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu gelişen hastalarda, mekanik ventilatör uygulamalarını, hastaların primer hastalıklarını, hastalığın insidansını, etyolojik nedenlerini, tanısında kullanılan oksijenizasyon kriterlerinin karşılaştırılmasını, tedavi uygulamalarını ve mortalite oranlarını değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada, 1 Ocak 2016 ile 31 Aralık 2017 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Yoğun bakım Ünitesinde takipleri sırasında Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu gelişen 33 hasta değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmada değerlendirilen toplam 33 hastanın yaşları 4 ile 204 ay arasında ve ortalama yaş 78,88 ay idi. Hastaların 17'si kadın (% 51,5), 16'sı erkek (% 48,5) idi. Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu gelişen hastaların 10'u hafif (% 30,3), 15'i orta (% 45,5) ve 8'i ağır (% 24,2) evre iken, 26'sı pulmoner (% 78,8), 7'si nonpulmoner (% 21,2) kaynaklı idi. Hastalığın evrelendirilmesinde kullanılan Oksijenizasyon İndeksi ve Oksijen Saturasyon İndeksi arasında korelasyon saptandı. 33 hastanın 1 (% 3)'i NİMV'de izlenirken 32 (% 97)'si invaziv mekanik ventilasyona alındı. Takipleri sırasında 3 (% 9,1) hastanın HFOV desteğine ihtiyacı olurken, toplam 4 (% 12,1) hastaya ECMO desteği uygulandı. Tedavi sırasında 4 (% 12,1) hastada pnömotoraks, 10 (% 30,3)'unda enfeksiyon gelişti ve bunların 7 (% 21,2)'si ventilator ilişkili pnömoni idi. Takip edilen 33 hastanın 1 (% 3)'i çoklu organ yetmezliği nedeniyle, 1 (% 3)'i refrakter hipoksemi nedeniyle exitus oldu. Hastaların, ortalama hastanede kalış süresi 38,1 gün, yoğun bakımda kalış süresi 25,9 gün ve entübe kaldıkları ortalama süre 17,0 gün idi. PIM-II, PRISM-III ve PELOD skorlarının yüksek olması durumunda hastaların takibi sırasında gelişebilecek ARDS'nin şiddetinin daha ağır olduğu, ayrıca nonpulmoner nedenli ARDS'lerin daha ileri evrelerde seyrettiği görüldü ($p<0.01$).

Sonuç: ARDS pediatrik yoğun bakım ünitelerinin önemli bir mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Tedavinin en önemli basamağını mekanik ventilasyon oluşturmaktadır. Akciğer koruyucu mekanik ventilasyon stratejisinin mortalite ve morbiditeyi azalttığı artık bilinmektedir. Mekanik ventilasyon dışı tedavilerle ilgili çalışmalar devam etmekte ve kullanımı giderek artmaktadır. Ancak ağır ve tedaviye yanıt vermeyen PARDS'lerde, VV-ECMO mutlaka aklımıza gelmelidir.

Anahtar Kelimeler: Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu, Çocuk

ABSTRACT

Evaluation of the patients with Acute Respiratory Distress Syndrome followed at Çukurova University, Pediatric Intensive Care Unit

Aim: We aimed to investigate the frequency of Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) at Çukurova University, Pediatric Intensive Care Unit (PICU) and etiological factors, underlying primary health conditions, mechanic ventilation practice, treatment modalities and mortality rates. Additionally, we aimed to compare oxygenisation criteria used for diagnosis of the patients.

Material and Methods: Thirty-three patients suffered from ARDS in their follow-up between 1 January 2016 - 31 December 2017 at Çukurova University, Pediatric Intensive Care Unit were included to the present study.

Results: Mean age at the diagnosis was 78.8 (range, 4-204) months of 33 patients included to the study. Seventeen (51.5%) patients were female and 16 (48.5%) were male. Mean hospitalization duration was 38.1 days, of which a mean of 25.9 days passed in PICU. The mean duration of ventilation from an endotracheal tube was 17 days. Mild, moderate and severe ARDS were found in 10 (30.3%), 15 (45.5%) and 8 (24.2%) of the patients respectively. The origin of ARDS was pulmonary in 26 (78.8%) and non-pulmonary in 7 (21.2%). Correlation was found between Oxygenisation Index and Oxygenisation Saturation Index which were used in disease staging. Thirty-three (97%) patients were followed on Invasive Mechanical Ventilation (IMV) and remaining one (3%) on Non-invasive Mechanical Ventilation (NIMV). High flow oscillatory ventilation was performed to three (9.1%) patients while 4 (12.1%) undergone Extra-Corporeal Membrane Oxygenisation (ECMO). Four (12.1%) patients developed pneumothorax and 10 (30.3%) suffered from infections of which 7 (21.2%) with ventilator associated pneumonia. One (3%) patient deceased due to multi-organ dysfunction and another one (3%) from refractory hypoxemia. Higher Pediatric Index of Mortality (PIM)-II, Pediatric Risk of Mortality (PRISM)-III and Paediatric Logistic Organ Dysfunction (PELOD) scores were correlated with severe ARDS, besides they cause higher stages of non-pulmonary ARDS ($p<0.01$).

Conclusion: ARDS is still the leading cause of mortality in PICUs. Mechanical ventilation is the most important part of the treatment. It is known that lung protective mechanical ventilation strategies decrease the morbidity and mortality. Use of mechanical ventilation-off treatment modalities are increasing and studies on this topic are ongoing. However, venovenous-ECMO should be considered in severe and refractory pulmonary ARDS treatment.

Keywords: Acute Respiratory Distress Syndrome, Child

1. GİRİS ve AMAÇ

Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS), çeşitli etyolojik nedenlerle, alveolo-kapiller membran geçirgenliğinde artış sonucu gelişen, ani başlangıçlı, non kardiyojenik, her iki akciğerde ödem ile karakterize, oksijen tedavisine dirençli, hipoksemik akut solunum yetmezliği sendromudur.

İlk olarak 1967 yılında Ashbaugh ve arkadaşları¹ tarafından tanımlanmıştır. 1994 yılında, Amerika ve Avrupa Konsensus Konferansında (AECC)², ani başlangıçlı solunum yetmezliği, ciddi hipoksemi, akciğer grafisinde bilateral yaygın infiltrasyonların varlığı ARDS'nin tanı kriterleri olarak kabul edildi. 2011 Berlin kriterleri³ ile tanı kriterleri yeniden belirlenerek ARDS, hafif, orta ve ağır olarak üç kısma ayrıldı. Berlin kriterlerinin ardından 2015 yılında Pediatrik Akut Akciğer Hasarı Konsensus Konferansı'nda (PALICC)⁴, akut akciğer hasarı terimi ortadan kaldırıldı ve ARDS şiddetinin hafif, orta ve ciddi oksijenizasyon eksikliği olarak derecelendirilmesi önerildi.

Erişkin popülasyonda ARDS insidansı daha yüksek olmakla birlikte, çocuk popülasyondaki görülme sıklığı, 100.000 kişide, yılda 2,2 ile 12,8 arasında bildirilmiştir.^{5,6} ARDS, pediatrik yoğun bakım ünitesinde yatışlarının % 2,2-2,6'sının nedenidir.^{5,6} Mortalitesi % 18-32,8 arasında değişmektedir.⁵⁻⁸ En sık nedeni sepsis ve pnömoni olup, primer akciğer hastalığı nedeniyle veya akciğer dışı birçok nedenden dolayı gelişebilir. Tedavide, primer hastalığın tedavisi ve destek tedavileri yer alır.

Ülkemizde çocukluk çağı ARDS ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Biz bu çalışmamızda; çocuk yoğun bakım ünitemizdeki ARDS insidansını, nedenlerini, altta yatan hastalıkları, mekanik ventilatör uygulamalarını, ARDS'de kullanılan oksijenizasyon kriterlerinin karşılaştırılmasını, tedavi uygulamalarını, mortalite oranlarını değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım ve Tarihçe

Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu, çeşitli pulmoner ve non-pulmoner etiyolojilerin neden olduğu akut, diffüz, inflamatuvar akciğer hasarıdır. Patofizyolojinin temelinde alveolo-kapiller membran geçirgenliğindeki artış vardır. Hipoksemi, akciğer direk grafisinde bilateral opasiteler, akciğer kompliyansının azalması ve artmış fizyolojik ölü boşluk, klinik bulgulardır. Ödem, inflamasyon, hiyalin membran oluşumu veya pulmoner hemoraji ile karakterize difüz alveoler hasar tipik patolojik belirleyicilerdir.⁹

1821'de Rene Laennec, kalp yetmezliği olmayan hastada pulmoner ödem ile karakterize yeni bir sendrom tanımladı.¹⁰ Daha sonra bu sendromu tanımlamak için “çifte pnömoni”, “şok akciğeri” ve “travma sonrası akciğer” gibi farklı terimler kullanıldı. ARDS ilk kez, 1967 yılında Ashbaugh ve ark. tarafından altta yatan çeşitli hastalıkları bulunan, akciğer grafilerinde bilateral infiltrasyon, azalmış fonksiyonel rezidüel kapasite, azalmış kompliyans ve refrakter hipoksemi tesbit edilen solunum yetmezliğindeki erişkin hastalarda tanımlanmıştır. Bu klinik tablonun altında sürfaktan fonksiyon bozukluğu ve alveollerde hyalin membran oluşmasından kaynaklandığı düşünülerek başlangıçta yenidoğan solunum sıkıntısı sendromu (hiyalin membran hastalığı) ile patofizyolojik benzerlikleri nedeniyle “erişkin tipi solunum sıkıntısı sendromu” olarak adlandırıldı. Ashbaugh ve ark. yaptığı bu ilk tanımda belirsiz ölçütler kullanılmıştı ve diğer tıbbi durumları dışlayacak kadar spesifik değildi.

1994 yılında, AECC’de ARDS kriterlerini yeniden tanımlandı. Bu kriterler, akut başlangıçlı hipoksemi, akciğer grafisinde bilateral infiltrasyon, pozitif ekspiryum sonu basıç (PEEP) düzeyinden bağımsız $PaO_2/FiO_2 \leq 200$ olması ve sol atriyal hipertansiyonun klinik bulgusunun olmaması veya pulmoner arter uç (wedge) basıncı <18 mmHg olması şeklinde belirlendi.^{2,11} Bu tanımlamaya gelen eleştiriler, akut teriminin tam olarak tanımlanmaması ve çocuk popülasyona özgü tanım ve kavramların eksik olduğu yönündeydi. Yetişkinlerde ve çocuklarda gelişen ARDS arasında farklılıklar olduğu bilinmesine rağmen, çocuk yoğun bakım uzmanları, çocuk hastalara spesifik bir tanımın olmaması nedeniyle çocuk hastalarda, yetişkin akut akciğer hasarı

(ALI) ve ARDS kriterlerini kullanmak zorunda kalmıştır. AECC’de tanımlanan ALI ve ARDS kriterleri Tablo-1’de görülmektedir.

Tablo 1. 1994 AECC Akut Akciğer Hasarı ve Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu kriterleri

ALI ve ARDS için önerilen kriterler				
	Zaman	Oksijenizasyon	AC Grafisi	Pulmoner arter Wedge Basıncı
ALI Kriterleri	Akut Başlangıç	$PaO_2/FiO_2 \leq 300$	Bilateral infiltrasyon	≤ 18 veya sol atriyal hipertansiyonun klinik bulgusunun olmaması
ARDS Kriterleri	Akut Başlangıç	$PaO_2/FiO_2 \leq 200$	Bilateral infiltrasyon	≤ 18 veya sol atriyal hipertansiyonun klinik bulgusunun olmaması

2012 yılında, Avrupa Yoğun Bakım Derneği (ESICM), Kritik Bakım Derneği (SCCM) ve Amerikan Toraks Derneği (ATS), ARDS için Berlin kriterleri olarak bilinen yeni kriterler geliştirdi (Tablo-2).

Tablo 2. Akut Solunum Sıkıntısı Sendromunun tanımlanmasında kullanılan Berlin kriterleri

ARDS Berlin Kriterleri		
Zaman	1 hafta içerisinde ortaya çıkan veya kötüleşen solunum sıkıntısı	
Akciğer Grafisi	Efüzyon, kollaps veya nodül ile açıklanamayan bilateral opasite	
Ödem Kaynağı	Solunum yetmezliğinin, sıvı yüklenmesi veya kalp yetmezliği ile tam olarak açıklanamaması, Diğer ödem nedenlerini dışlamak için ekokardiyografi gibi objektif ölçütlerle değerlendirme	
Oksijenizasyon	Hafif	PaO_2/FiO_2 200-300 arasında ve $PEEP$ veya $CPAP \geq 5cmH_2O$
	Orta	PaO_2/FiO_2 100-200 arasında ve $PEEP \geq 5cmH_2O$
	Ağır	$PaO_2/FiO_2 \leq 100$ ve $PEEP \geq 5cmH_2O$

Bu tanımlamada da çocuk hastalar için kriterler tanımlanmamıştı ancak, AECC kriterlerindeki, akut kavramı süresinin net olmaması nedeniyle süre sınırlandırılarak bir hafta içerisinde ortaya çıkan veya kötüleşen solunum sıkıntısı olarak tanımlandı, akciğer

grafisindeki bilateral infiltrasyon terimi, efüzyon, kollaps veya nodül ile açıklanamayan bilateral opasite şeklinde düzenlendi, hipokseminin şiddetini tanımlamada PaO_2/FiO_2 oranı değerlerini kullanmak için en az 5 cmH₂O PEEP düzeyi gerekliliği şeklinde yeni tanımlamalar getirildi. Pulmoner ödemin kardiyak kökenini dışlamak için pulmoner arter wedge basıncı (PAWP) ölçümü gereksinimi kaldırıldı. Ayrıca, ARDS, hipoksemi derecesine göre hafif, orta ve ağır olarak sınıflandırıldı ve ALI/ARDS ayrımı kaldırılarak ALI, hafif ARDS gurubuna dahil edildi.⁹

Berlin tanımı, yetişkinlerde ARDS için yeni referans oldu. Bununla birlikte, her iki tanımda da risk faktörleri, etiyoloji, patofizyoloji ve progresyon açısından yetişkinler ile çocuklar arasındaki farklar dikkate alınmamıştır. AECC tanımı gibi Berlin tanımında da çocuk popülasyonun spesifik özellikleri dikkate alınmadığından çocuklarda uygulanabilirliği sınırlı kalmıştır.¹² Berlin tanımının, ARDS olan çocuklarda klinik şiddetin derecesini ayırt etmede AECC tanımından daha üstün olduğu görülmüştür. Berlin tanımında, hafif ve orta derecede ARDS olan hastalara kıyasla ağır ARDS hastalarında daha yüksek mortalite ve daha uzun ventilatörde kalış süresinin olduğu gösterilmiştir.

Çocuk popülasyonun değerlendirilmesinde, ARDS'nin önceki yetişkin temelli tanımlarındaki önemli kısıtlılıkları nedeniyle, 2015 yılında, 8 ülkeden 27 uzmandan oluşan bir grup, 3 toplantı içeren 2 yıllık uzlaş konferansı sürecinden sonra PALICC çocuklara özgü ARDS tanımlama önerilerini yayınladılar. Bu öneriler Tablo-3'te görülmektedir.

Bu önerilerde, Çocuk ARDS (PARDS)'nin tanısı, etiyolojisi ve tedavisi gibi 9 ana başlık üzerinde durulmuş, 151 görüş bildirilmiş ve bunların 132'si üzerinde görüş birliğine varılmıştır. Fakat, tartışmalı konuların varlığı ve tedavi seçeneklerinin değişebilme olasılığı nedeniyle yeni konferansların yapılması gerektiği vurgulanmıştır.⁴

2.2. Epidemiyoloji

Çocuklarda ARDS insidansı ve mortalitesi erişkinlerden farklıdır ve göreceli olarak daha düşüktür. Amerika Birleşik Devletleri, Avrupa ve Avusturalya'daki çocuklarda prevalansı yılda 2-12,8 vaka / 100.000 kişidir.¹³ Yenidoğan dönemi dahil olmak üzere her yaş gurubunda ARDS gelişebilir, ancak prevalansı yaşla birlikte artar. Ek olarak, cinsiyet arasında yaygınlık açısından önemli olabilecek farklılıklar nadir

olarak görülmektedir.¹⁴ 1980'lerde bildirilen % 55-65 olan ölüm oranı son 20 yılda önemli ölçüde azalarak % 35-40'lara gerilemiştir. Bu azalmanın, mekanik ventilasyona yaklaşımdaki değişikliklerin ve ARDS hastalarının yoğun bakım desteğindeki değişikliklerin bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Birçok çalışma, çocuklarda ölüm oranının yetişkinlerdekine göre daha düşük olduğunu ve % 18-27 arasında değiştiğini göstermektedir. Bununla birlikte, Avustralya verileri, ARDS'den kaynaklı çocuk ölümlerinin, yetişkinlerde gözlemlendiği oranda yüksek olabileceğini göstermiştir.^{7,8} Erişkinler ve çocuk hastalar arasındaki ARDS epidemiyolojisindeki farklılıkların nedenleri açık değildir.

Tablo 3. PALICC Pediatrik Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu kriterleri

Yaş	Perinatal dönemle ilişkili akciğer hastalığı olanlar ayrı tutulur			
Başlangıç Zamanı	Kliniğin son 1 hafta içinde gelişmesi			
Ödem Kaynağı	Kalp yetmezliği ve aşırı sıvı yüklenmesiyle tam açıklanamayan solunum yetmezliği			
Akciğer Grafisi	Akut pulmoner parankimal hastalık ile uyumlu yeni infiltrasyonların akciğer grafi bulguları			
Oksijenizasyon	Noninvaziv Ventilasyon	İnvaziv mekanik ventilasyon		
	Tam yüz maske BİPAP veya CPAP≥ 5cm H ₂ O PF oranı ≤ 300 SF oranı ≤ 264	Hafif	Orta	Ağır
		4<OI<8	8<OI<16	OI≥16
		5<OSI<7,5	7,5<OSI<12,3	OSI≥12,3
Özel Populasyonlar				
Siyanotik kalp Hastalığı	Altta yatan kardiyak hastalık ile açıklanamayan ani oksijenizasyon bozukluğu gelişen hastalarda yaş, başlangıç zamanı, ödemin kaynağı ve görüntüleme bulguları yukarıdaki kriterlere uyuyor ise PARDS tanısı konur.			
Kronik akciğer Hastalığı	Ani oksijenizasyon bozukluğu gelişen hastalarda yaş, başlangıç zamanı, ödemin kaynağı yukarıdaki kriterlere uyuyor ise ve akciğer görüntülemeye yeni tutulum bulguları varsa PARDS tanısı konur.			
Sol ventrikül disfonksiyonu	Sol ventrikül disfonksiyonu ile açıklanamaya oksijenizasyon bozukluğu ve akciğer grafisinde yeni infiltrasyon saptanan hastalarda yaş, başlangıç zamanı, ödemin kaynağı yukarıdaki kriterlere uyuyor ise PARDS tanısı konur			

Oİ: Oksijenizasyon indeksi, $(\text{FiO}_2 \times \text{ortalama hava yolu basıncı} \times 100)/\text{PaO}_2$ **OSİ:** Oksijenizasyon saturasyon indeksi, $(\text{FiO}_2 \times \text{ortalama hava yolu basıncı} \times 100)/\text{SpO}_2$, **SpO₂:** Oksijen saturasyonu, **CPAP:** Sürekli pozitif hava yolu basıncı, **BİPAP:** İki seviyeli pozitif hava yolu basıncı

Genetik açıdan, ARDS duyarlılığını etkileyecek toplam 34 gen bildirilmiştir.¹⁵ Bu genlerin büyük bir kısmı ARDS'nin şu an açıklanan patofizyolojik yollarıyla ilişkilidir. Bunlar arasında inflamasyon, epitelyal hücre fonksiyonu, endotelyal hücre fonksiyonu, pıhtılaşma, oksidatif hasarlanma ve apoptoz sayılabilir.¹⁵⁻¹⁹ ARDS ile

ilişkili bildirilen diğer genetik mutasyonlar, sürfaktan disfonksiyonu⁷ ve erkeklerde epidermal büyüme faktörü gen polimorfizmine bağlanmıştır.²⁰

ARDS insidansı ve sonuçları için etnik farklılıkları öne süren yeterli çalışma bulunmamaktadır. Şimdiye kadar Afrika popülasyonunda yaklaşık dokuz gen ve Asya popülasyonundaki üç genin ARDS ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir.⁷ Diğer Amerikan etnik kökenlilerle karşılaştırıldığında, Afrika kökenli Amerikalılarda ARDS'nin daha kötü seyrettiği bildirilmiştir.²¹⁻²³ Epidemiyolojik çalışmalardan bazıları, erkek çocuklarda ARDS insidansının biraz daha yüksek olduğunu bildirmiş ancak mortalitede anlamlı fark olmadığını belirtmiştir.^{5,7,24}

2.3. Etiyoloji

ARDS, çeşitli pulmoner ve non-pulmoner etiyolojilerin sonuçları olarak ortaya çıkar. ARDS ile ilişkili en sık görülen durumlar sepsis ve enfeksiyöz pnömonidir.^{5,25-29} En sık görülen risk faktörü, vakaların % 79'unda görülen nonpulmoner kaynaklı ciddi sepsistir.³⁰ Sepsis ile ilişkili ARDS vakalarında şok ve trombositopeni gelişimi kötü prognozu gösterebilir.²⁷ Diğer yaygın etiyolojiler arasında aspirasyon pnömonisi, gastrik içeriğin aspirasyonu, majör travma, pulmoner kontüzyon, yanıklar, inhalasyon yaralanması, masif transfüzyon veya transfüzyona bağlı akut akciğer hasarı (TRALI) sayılabilir.^{5,25-29} Eritrosit süspansiyonu, taze donmuş plazma ve trombositler dahil olmak üzere tüm kan ürünlerinin transfüzyonu ARDS gelişimi ile ilişkilendirilmiştir.^{31,32} Diğer nedenler arasında akut pankreatit, yağ embolisi, zehirlenmeler, boğulma, ilaç reaksiyonu, malignite ve akciğer transplantasyonu yer alır. Ventilatör ilişkili akciğer hasarı (VİAH), ARDS gelişimi için etiyolojilerden biri olarak belgelenmiştir.³³ ARDS nedenleri Tablo-4'te verilmektedir.

2.4. Patogenez

İnsan akciğer gelişimi neonatal dönemde 50 milyon alveol ile başlar ve yetişkin bir akciğerde 500 milyon alveol ve yaklaşık 50 m² yüzey alanı ile tamamlanır. Alveolarizasyonun önemli kısmı yaşamın ilk 2 yılında gerçekleşir. Normal alveolar epitel iki farklı hücre tipinden oluşur. Tip I alveolar hücreler, Tip II alveolar hücreler

tarafından oluşturulur. Düz ve ince yapıdadır, alveolar yüzey alanının % 90'ını oluşturur ve ince bir alveolar sıvı tabakası ile kaplıdır, gaz değişimini sağlarlar ve çok yüksek oksijen konsantrasyonuna maruz kalırlar. Proliferasyon ve farklılaşma yetenekleri yoktur. Tip II alveoler hücreler, geri kalan alveolar yüzey alanını oluşturular ve yaralanmaya dirençli kübik veya yuvarlak hücrelerdir. Gaz alışverişine katılmazlar, ancak yüzey aktif madde olan sürfaktanın sentezi, iyon nakli ve diğer pulmoner savunma mekanizmalarında yer alırlar.

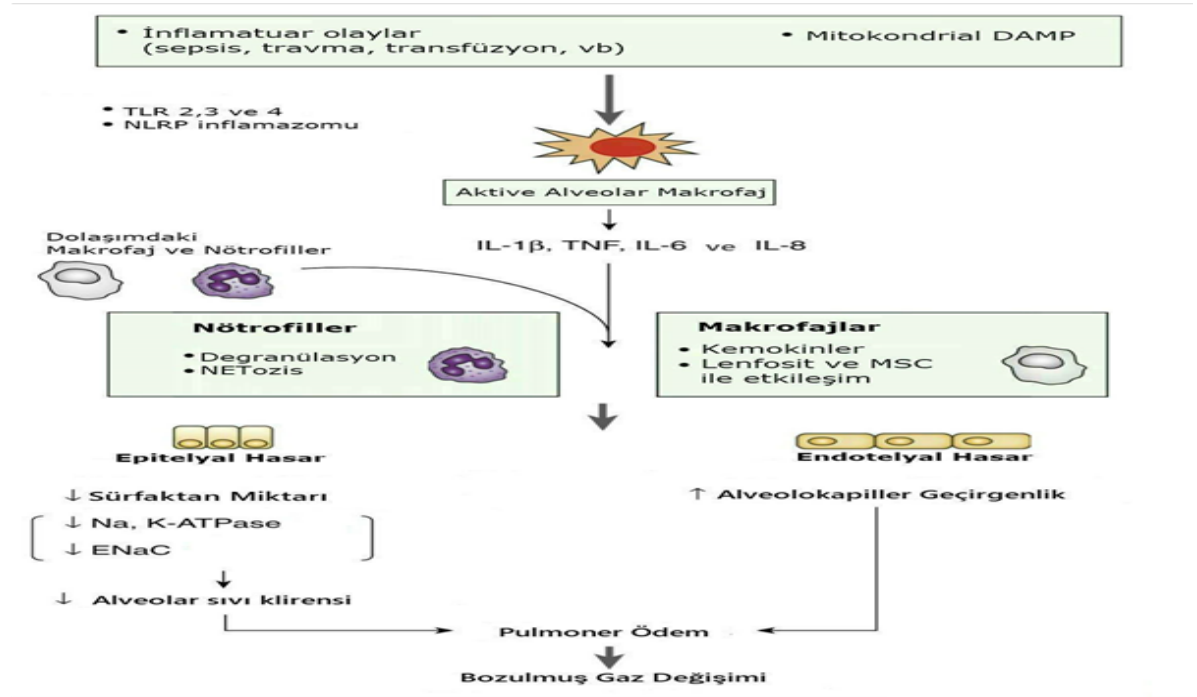
Tablo 4. Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu nedenleri

Pulmoner (Direk Akciğer Hasarı)	Nonpulmoner (İndirek Akciğer Hasarı)
Pnömoni	Sepsis / SIRS
Aspirasyon	Major Travma
İnhalasyon Yanığı	Pankreatit
Boğulma	Ciddi Yanık
Pulmoner Kontüzyon	Transfüzyon ile İlişkili Akciğer Hasarı
	Şok
	Zehirlenmeler

Alveolar epitel ve pulmoner mikrovasküler endotel, iki katmanlı alveo-kapiller bariyeri oluştururlar. Bu bariyer gaz değişimi işlevini yerine getirirken, pulmoner morfolojinin bütünlüğünü ve dış etkilere korunmayı sağlar. Bu bariyerin bozulması, geçirgenliğin artmasına, alveoller içerisine proteinden zengin sıvı geçişine, sürfaktan üretiminin disfonksiyonuna ve alveoller içerisine biriken sıvının temizlenememesine neden olan iyon transport bozukluğuna sebep olur. Bu değişiklikler, ARDS patofizyolojisinin temel özelliği olup, disfonksiyonel lökositlerden, interlökin ve tümör-nekroz faktörü gibi pro-inflamatuar sitokinlerin salınımı ve bozulmuş inflammatuar yanıt ile birliktedir.

Akciğer vasküler endotel hasarı, ARDS'nin en önemli başlangıç sebebidir. Akciğer vasküler permeabilitesindeki artışın esas olarak akciğer mikrosirkülasyon seviyesinde gerçekleştiği gösterilmiştir. Bu da normal akciğer vasküler basıncı varlığında bile protein açısından zengin sıvının birikimine neden olur.^{34,35} İnflamasyonu

başlatan olay ve hasar aracılı mitokondrial yapı (DAMP), TLR2,3,4 ve NLRP inflamazomu aracılığıyla makrofajları aktive eder. Makrofajların aktivasyonu, Tümör Nekrotizan Faktör (TNF), interlökin (IL)-1, IL-6 ve IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımıyla sonuçlanır.^{5,7,35} Bu sitokinler nötrofilleri akciğerlere yönlendirerek kapiller endotelyum ve alveoler endotelyumda daha fazla hasar oluştururlar.³⁸ Nötrofil bağımlı akciğer hasarı gösterilen en önemli mekanizma olmasına rağmen, akciğer endotelindeki hasar çeşitli mekanizmalarla ortaya çıkabilir.^{39,40} Hem enfeksiyöz hem de nonenfeksiyöz akciğer hasarının gelişmesinde, nötrofillerin akciğer kapillerinde birikimi ve aktifleşmesi sonucunda, normal endotelial bariyer fonksiyonunun kaybına neden olan, proteaz, reaktif oksijen türleri, proinflamatuvar sitokinler ve prokoagülan moleküller gibi çeşitli toksik mediyatörlerin salınımı ile vasküler geçirgenlikte artış gerçekleşir. Ayrıca bu inflamatuvar sitokinler alveolde epiteliyal hasar oluşturarak sürfaktan miktarında azalmaya, Na/K-ATPase pompasının inhibisyonuyla alveolar sıvı klirensinde azalmaya ve pulmoner ödeme sebep olur. Akciğerde, ekstravasküler akciğer sıvısının artması kompliyansın düşmesine, dolayısı ile alveolar bozulmuş gaz değişimine ve solunum işinin artmasına neden olur (Şekil-1). Ventile olmayan akciğer alanlarında devam eden perfüzyon nedeni



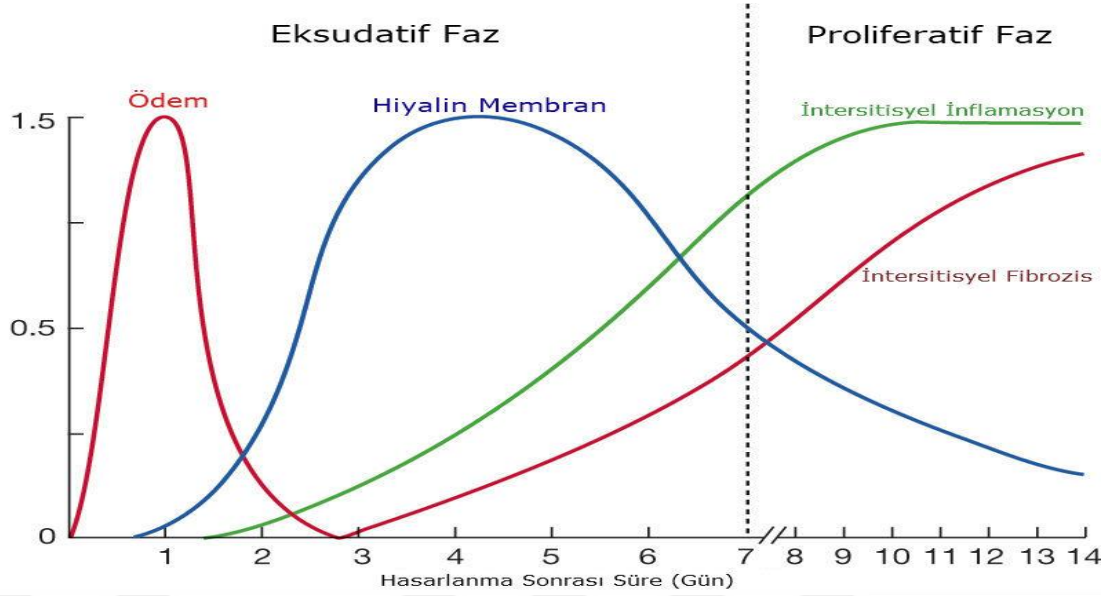
Şekil 1. Akut Solunum Sıkıntısı Sendromunda rol alan hücreler ve mediyatörler

ile oksijen tedavisine rağmen hipoksemi devam eder. Bu safhada akciğer grafisinde bilateral infiltrasyon, bilgisayarlı tomografide alveol içinde homojen olmayan görüntüler tesbit edilebilir.⁴¹

Doğumsal immün yanıt tepkisi, ARDS patofizyolojisinde büyük rol oynar. Nötrofilleri, makrofajları ve dendritik hücreleri içeren çoklu immünolojik süreçler doku hasarlanmasına aracılık ederler. Lokal olarak akciğerlerden veya sistemik olarak ekstrapulmoner bölgelerden gelen inflamasyonu tetikleyen olaylar, bronş epitelini, alveolar makrofajları ve vasküler endotelyumu etkileyerek, protein bakımından zengin ödem sıvısının alveollere birikmesine ve daha sonra bozulmuş gaz değişimine bağlı hipoksemiye neden olur. Alveoler makrofajlar, inflamatuvar sürecin gelişmesinde ve aynı zamanda ARDS'nin gerilemesinde merkezi bir rol oynarlar.⁴² Alveoler makrofajlar uyarıldıktan sonra nötrofilleri ve dolaşımdaki makrofajları pulmoner hasarın olduğu bölgelere çekerler. Bu hücreler, inflamatuvar yanıtı devam ettiren proteazlar, reaktif oksijen türleri, eikosanoidler, fosfolipitler ve sitokinler dahil olmak üzere, çeşitli biyoaktif mediyatörlerin sentezine katılırlar. Bu araçların bir diğer etkisi, özellikle alveolar tip II epitelyal hücreler olmak üzere, distal hücrelerde, hücre ölümünü uyarmak ya da hücrel hasar oluşturmaktır. Tip II hücreler, akciğer iç yüzeyinde alveoler yüzey gerilimini düşüren pulmoner sürfaktanı sentezler ve salgırlar. Aynı zamanda Tip II hücreler, alveol içerisindeki sıvıyı kontrol etmek için aktif olarak iyon transportuna katılır. Tüm bu inflamatuvar olaylar akut eksüdatif fazın tipik histolojik değişikliklerine yol açar, bu da akciğer mekaniğinin ve gaz değişiminin önemli ölçüde bozulmasıyla sonuçlanır.⁴³ ARDS'nin ilk inflamatuvar ve/veya rezolüsyon fazları sırasında, alveolar makrofajlar parakrin etki ile epitelyal hücreler, lenfositler, mezenkimal hücreler ve diğer hücreleri aktive ederek inflamasyonun ve doku hasarının artmasına neden olur.^{44,45,46}

2.4.1. Patolojik Fazlar

Çocuk ARDS'sinde akciğerdeki yapısal hasarın seyri klasik olarak birbiri üzerine örtüşen üç fazda değerlendirilir. Şekil-2'de ARDS'de gelişen patolojik olayların ve fazların zamana göre çizelgesi verilmiştir.



Şekil 2. Akut Solunum Sıkıntısı Sendromunda patolojik fazlar

2.4.1.1 Akut-eksüdatif faz

İlk 24-72 saat içerisinde gözlenir, alveoler tip I hücrelerin nekrozu ve diffüz alveoler hasar ile birlikte vasküler geçirgenlikte artış ve inflamatuvar hücrelerin göçü ile karakterizedir. Alveollerde nötrofil, makrofaj ve eritrosit birikimi ile birlikte interstisyel ve alveolar ödem gelişir. Hipokseminin en ağır olduğu dönemdir. Mikroskopik düzeyde AC'lerde hyalen membranlar, ödem ve alveollerde zedelenme görülür. Bu dönemde ışık mikroskobu ile saptanabilen en erken değişiklikler kapiller konjesyon, interstisyel ve alveolar ödem ve intra-alveoler hemorajidir.^{47,48} Bununla birlikte, eksüdatif fazın ayırt edici histolojik özellikleri, alveoler kanal boyunca en belirgin olarak görülen, alveoler septaların uçlarına yapışan ve sıklıkla bitişik alveollerin ağızlarını kapatacak şekilde gözlenen, eozinofilik hiyalin membranlardır.^{48,49} Hiyalin membranlar, endotelyal epitelyal bariyer hasarının ardından alveoler boşluğa sızan ve hücresel artıklar ile karışan yoğunlaşmış plazma proteinlerinden oluşur. Eksüdatif fazda, endotelyal hücrelerde şişme, interendotelyal kavşaklarda genişleme ve artan sayıda pinositotik vezikül gibi endotelyal hasarın ultrastrüktürel kanıtları vardır.⁵⁰⁻⁵² Kapiller endoteldeki, düzensiz ve hafif değişikliklerin tersine, alveolar yüzeydeki yapışkan hiyalin membranlar, fibrin ve bazal membrandaki hasar ve ayrışma genellikle tip I hücrelerin yaygın nekrozunu gösterir. Tablo-5'te ARDS'de tanımlanan patolojik fazların özellikleri özetlenmiştir.

Tablo 5. Akut Solunum Sıkıntısı Sendromunda patolojik fazlar

Akut-eksüdatif faz
-Alveolo-kapiller bariyerde hasar, Tip I pnömositlerde nekroz
-Proteinden zengin nonkardiyojenik pulmoner ödem gelişimi
-Nötrofillerin aktivasyonu ve alveolleri infiltrasyonu
-Hyalin membran gelişimi
-Tip II pnömosit hasarına bağlı sürfaktan disfonksiyonu
Klinik: Pulmoner ödem, atelektazi, hipoksi, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu
Subakut-proliferatif faz
-İnflamasyonun devamı ve fibroblast proliferasyonu
-Hücrel proliferasyon ve hyalin membran gelişimi nedeniyle alveolar septalarda genişleme
-Pulmoner hipertansiyonda kötüleşme
Klinik: Artan ölü boşluk nedeniyle ventilasyonda yetersizlik
Kronik-fibrotik faz
-Proteinden zengin sıvının alveolleri doldurması
-Süfaktan etkinliğinin azalması ve alveolar kollaps
-Akciğer kompliyansında azalma, fonksiyonel rezidüel kapasitede azalma

2.4.1.2. Subakut-proliferatif faz

İlk hasardan yaklaşık 72 saat sonra başlayan ve yaklaşık 7 gün süren, alveolar epitelyal tip II onarımı ile ilişkili dönemdir. Alveolde de belirgin hyalin membranları vardır. Subakut fazda ödemin bir kısmı genellikle emilir ve alveolar epitelyal tip II hücrelerin onarım ve proliferasyonu ile ilgili bulgular görülür. Tip II hücreler, ARDS kliniğinin başlangıcını takip eden 3 gün içinde alveolar septa boyunca çoğalmaya başlarlar ve 10. güne kadar alveollerde fibrozis gözlenir.^{53,49}

2.4.1.3. Kronik-fibrotik faz

Mezenkimal hücre (interstisyel fibroblast ve miyofibroblast) göçü, kollajen gibi hücre dışı matriks proteinlerinin proliferasyonu ve sekresyonu ve kollajen sentezinin ve kronik yeniden yapılanmanın belirgin şekilde düzenlenmesi ile karakterizedir. Pek çok hastada iyileşme, sadece ödem ve akut inflamasyonun aşamalı olarak gerilemesiyle fibrozis olmadan düzelir.

2.5. Klinik Seyir

Başlangıç döneminde, ARDS'ye neden olan pirimer patoloji ve diffüz alveoler hasarın birlikte oluşturdıkları tablo ön plana çıkar. Akut solunum sıkıntısı genellikle akut olarak 12-48 saat içinde hızla gelişir.¹² Bu süre içinde giderek artan takipne, dispne, hipoksi vardır. Öksürük ve göğüs ağrısı gibi şikayetler olabilir. Oskültasyonda yaygın raller duyulabileceği gibi belirgin dinleme bulgusu olmayabilir. Klinik tablo organ yetmezliğine ve hastalığın şiddetine göre değişkendir. Laboratuvar incelemelerinde sıklıkla lökositoz görülür ve eşlik eden hastalığa ait anormallikler bulunabilir. Ayrıca laktik asidoz, respiratuvar alkaloz, hipoksi ve alveolo-arteriyel oksijen gradientinde artış saptanabilir. Akciğer grafisinde bilateral infiltrasyonların çok yaygın ve yoğun olması şart değildir, bazen beklenenden daha az yaygınlıkta tutulum görülebilmektedir. Hipokseminin derecesi ile radyolojik bulgular korele değildir.

2.6. Tanı

2015 yılında, PALICC'te çocuklara özgü ARDS tanı kriterleri tanımlanmıştır.

2.6.1. Yaş

ARDS her yaşta gelişebilir. Fakat perinatal dönem ile ilişkili akut hipoksemiye yol açan aşağıdaki nedenler tanı kriteri olarak alınmaz.

1-Prematüriteyle ilişkili akciğer hastalıkları

2-Perinatal akciğer hasarı (Mekonyum aspirasyonu, doğumla ilgili pnömoni ve sepsis)

3-Diğer konjenital anomaliler (konjenital diyafragma hernisi veya alveolokapiller displazi)

2.6.2. Zaman

Bilinen klinik hasarı takiben 7 gün içinde akut hipokseminin ve radyolojik değişikliklerin meydana gelmesi.

2.6.3. Akciğer Ödemi Nedeni

Kalp yetmezliği ve aşırı sıvı yüklenmesine bağlı olmayan pulmoner ödem gelişimi. Sol ventriküler disfonksiyonu olan hastalarda PARDS kriterleri var ise ve olay sol ventrikül disfonksiyonu ile açıklanamıyorsa bu hastalar ARDS olarak kabul edilmelidir.

2.6.4. Görüntüleme

Akciğer filminde akut pulmoner parankimal hastalık ve yeni infiltrasyon çocuk ARDS tanısı için şarttır. İnfiltrasyon genellikle bilateralidir. Kardiyak yetmezliği veya kardiyojenik komponenti dışlamak için ekokardiyografi yapılmalıdır.

2.6.5. Oksijenizasyon

ARDS'nin en önemli özelliklerinden biri hipoksemdir. Hipokseminin derecesi önemlidir. Çocuk hastalarda arter kan gazı ölçümü her zaman mümkün olmayabilir. Bu durumda oksijenizasyon indeksi (OI) yerine oksijenizasyon satürasyon indeksi (OSİ) kullanılmalıdır. Non-invazif basınç desteği uygulanan hastalarda PaO_2/FiO_2 (P/F) bakılmadığında SpO_2/FiO_2 (S/F) değeri kullanılabilir. Oksijen tedavisi SpO_2 değerini % 88 ile % 97 arasında tutacak şekilde ayarlanır. Tablo-6'da çocuk solunum sıkıntısı sendromu tanısında kullanılan oksijenizasyon kriterleri verilmiştir.

Siyanotik konjenital kalp hastaları, kronik akciğer hastaları ve sol ventriküler disfonksiyonu olan hastalar için de PARDS tanı kriterleri ayrı olarak belirtilmiştir.

Siyanotik konjenital kalp hastaları: Altta yatan kardiyak hastalık ile açıklanamayan, yaş, başlangıç zamanı, ödemin kaynağı ve görüntüleme bulguları ile PARDS kriterlerinin geçerli olduğu hastalarda ani oksijenizasyon bozukluğu gelişmesi.

Kronik akciğer hastaları: Yaş, başlangıç zamanı, ödemin kaynağı ile PARDS kriterlerine uygun hastalarda görüntülemede yeni tutulum bulguları ve ani oksijenizasyon bozukluğu gelişmesi.

Sol ventriküler disfonksiyonu: Sol ventrikül disfonksiyonu ile açıklanamayan, yaş, başlangıç zamanı, ödemin kaynağı ile PARDS kriterlerinin geçerli olduğu hastalarda görüntülemede yeni tutulum bulgularının oluşması ve ani oksijenizasyon bozukluğu gelişmesi.

Tablo 6. Pediatrik Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu tanısında kullanılan oksijenizasyon kriterleri

İnvazif mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda oksijenizasyonun tarifi		
Hafif	Orta	Ağır
$4 \leq OI < 8$	$8 \leq OI < 16$	$OI \geq 16$
$5 \leq OSI < 7.5$	$7.5 \leq OSI < 12.3$	$OSI \geq 12.3$
*Non-invazif mekanik ventilasyon (NİV) uygulanan hastalarda oksijenizasyonun tarifi		
En az 5 cm H ₂ O CPAP/BİPAP non-invazif mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda P/F oranının ≤ 300 ya da S/F oranının ≤ 264 olması yeterlidir.		

OI: Oksijenizasyon indeksi, $(FiO_2 \times \text{ortalama hava yolu basıncı} \times 100) / PaO_2$

OSI: Oksijenizasyon saturasyon indeksi, $(FiO_2 \times \text{ortalama hava yolu basıncı} \times 100) / SpO_2$

SpO₂: Oksijen saturasyonu, **CPAP:** Sürekli pozitif hava yolu basıncı, **BİPAP:** İki seviyeli pozitif hava yolu basıncı

*NİV’de oksijenizasyonun tarifinde hafif, orta ve ağır gibi derecelendirmeler yoktur.

2.7. Tedavi

ARDS, alveolo-kapiller bariyerin inflamatuvar hasarı ve protein açısından zengin sıvının alveolar boşluğa ekstrasvazasyonu ile karakterize, ciddi hipoksemik solunum yetmezliği formudur. Son yıllarda ARDS tedavisi için birçok model geliştirilmiş olsa da tedavinin temelini, altta yatan hastalığın tedavisi ve destek tedavileri oluşturmaktadır. İnflamasyonu modüle etmeyi amaçlayan çeşitli tedavi yöntemlerinin mortalite üzerine etkisi gösterilememiş olup yalnızca koruyucu mekanik ventilasyon, nöromusküler bloker kullanımı ve yüzüstü pozisyon verilmesinin, mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir.^{54,55,56}

2.7.1. Altta Yatan Hastalık

PARDS’de tedavinin temelini, patolojiye sebep olan hastalığın tedavisi oluşturmaktadır. Enfeksiyon durumunda enfeksiyon kaynağı bulunarak erken dönemde uygun antibiyotik tedavisi başlanmalıdır.

2.7.2. Ventilasyon Desteği

Hastalarda, akciğer kompliyansının kötüleşmesi sonucu gelişen artan solunum işi ile birlikte, ortalama hava yolu basıncını arttırmak ve diğer alveolleri açma manevralarını oluşturmak, oksijen uygulanmasına ek olarak daha fazla yarar sağlar. Bu, invaziv veya noninvaziv olarak sağlanabilir.

2.7.2.1. Noninvaziv Mekanik Ventilasyon

Noninvaziv Mekanik Ventilasyon (NİMV) uygulanması, solunum işini azaltmak, hava yolu açılmasını kolaylaştırmak ve oksijenizasyonu iyileştirmek için etkin bir tedavi olabilir. Oronazal veya tam yüz maskesi ile sürekli pozitif havayolu basıncı (CPAP) ve iki seviyeli pozitif hava yolu basıncı (BIPAP) uygulamaları, akut solunum yetmezliği ile başvuran ve entübasyon gerekebilecek bazı hastalarda yeterli oksijenizasyon ve ventilasyonun sağlanmasında başarılı olmuştur. NİMV, küçük hava yolu açıklığını koruyan sürekli bir pozitif ekspiratuar basınç sağlar, ekspiratuar sonu akciğer hacimini ve akciğer kompliyansını artırarak etki eder. Böylece inspirasyonu başlatmak için gereken alveolar basınçtaki değişikliği azaltır. NİMV'a bağlı komplikasyonların invaziv mekanik ventilasyona göre çok daha az olması ve sedatif ilaçların kullanılmaması veya daha az kullanılabilmesi gibi avantajları nedeniyle erken dönemde, özellikle immünsuprese hastalarda olmak üzere seçilmiş vakalarda giderek daha fazla kullanılmaya başlanmıştır.^{4,57,58} Çocuk ARDS tedavisi için NİMV kullanımını destekleyen nispeten az veri bulunmaktadır ve yetişkinlerde randomize kontrollü çalışmalarda çelişkili sonuçlar vardır. Antonelli ve ark. çok merkezli, çeşitli nedenlerden kaynaklanan akut hipoksemik solunum yetmezliği olan erişkin hastaları içeren prospektif çalışmasında, ARDS hastalarında NİMV'in daha az etkili olduğu ve entübasyona ihtiyaç duyma riskinin arttığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada ARDS hastalarında NİMV başarısı % 50 olarak bulunmuştur. Bu bazı hastaların NİMV'den fayda göreceğini gösterse de NİMV başarısızlığı durumunda % 54 oranında mortalite görülmüştür.⁵⁹ Özellikle şok, metabolik asidoz ve ağır hipoksemi bulunan durumlar NİMV başarısızlığı için bağımsız risk faktörleridir.⁶⁰ Bu nedenle NİMV, ARDS ciddiyeti az olan hastalarda dikkatle uygulanabilir ancak yakın gözlem altında tutulmalıdır. NİMV kullanımıyla başarısız olunuyorsa ve hasta kötüleşiyorsa entübasyon geciktirilmemelidir.^{59,61} Yanez ve ark. tarafından çocuklarda yapılan randomize çalışmada, akut hipoksemik solunum yetmezliği olan 50 çocukta, NİMV ile standart bakım karşılaştırılmış ve NİMV alan grupta entübasyon sıklığının anlamlı derecede düşük olduğu belirtilmiş idi.⁶² Kalp hızı ve solunum hızının da NİMV grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur.

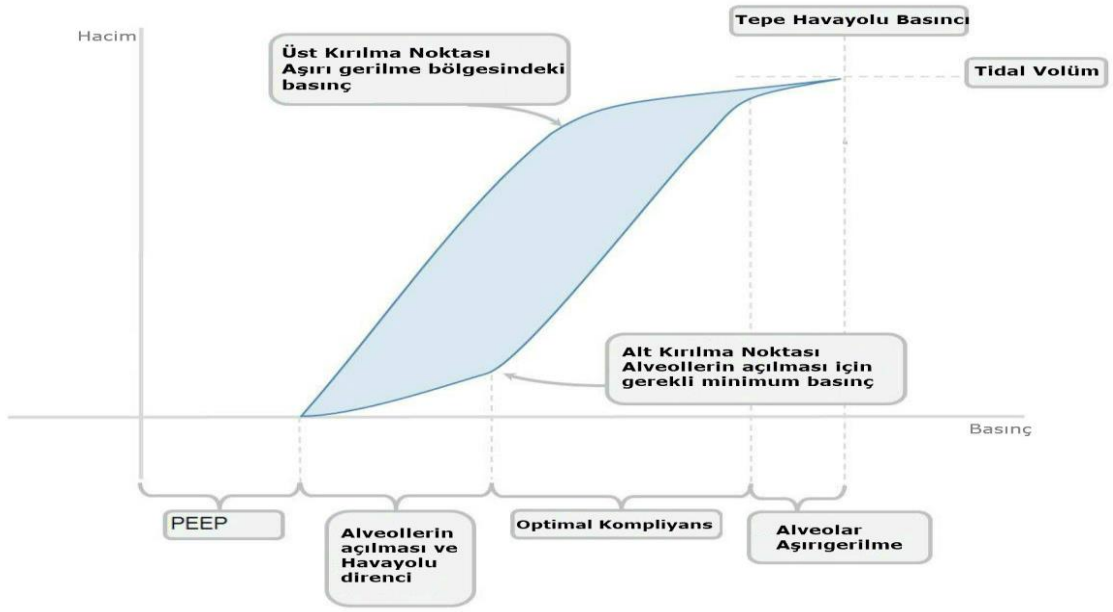
Endotrakeal entübasyona bağlı gelişebilecek travmanın engellenmesi, fizyolojik öksürük ve havayolu savunma mekanizmaların korunması, uygulama sırasında hastanın

beslenebilmesi ve konuşabilmesi, daha az sedasyon ve weaningin daha kolay olması NİMV'nin önemli avantajlarıdır. Kalp veya solunum durması, ciddi ensefalopati, üst gastrointestinal sistem kanaması, hemodinamik instabilite, yüz travması, üst havayolu obstrüksiyonu, yoğun sekresyon ve yüksek aspirasyon riski NİMV kullanımı için kontrendikasyon oluşturur. NİMV uygulanması sırasında en sık görülen komplikasyon maskenin kullanımına bağlı gelişen rahatsızlıktır. Yüzde eritem, klostrofobi, burun kökü ülseri, nazal konjesyon, ağız ve burun kuruluğu, mideye hava dolması diğer komplikasyonlar olup major komplikasyonlar ise en az sıklıkta görülen aspirasyon pnömonisi, hipotansiyon ve pnömotorakstır.

PALICC, ARDS'nun erken döneminde, invaziv mekanik ventilasyon komplikasyonu açısından riski yüksek olan hastalara NİMV uygulanabileceğini bildirmiştir. Ancak komplikasyonlar ve invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı durumunda geç kalınmaması için yakın takip önerilmiştir.

2.7.2.2. İnvaziv Mekanik Ventilasyon

Akut solunum yetmezliği olan hastalarda yeterli gaz değişimini sağlamak için mekanik ventilasyon kaçınılmazdır. Mekanik ventilasyon uygulaması ile solunum işinin azaltılması, istenilen düzeyde oksijenizasyon ve atelektazik alanların açılması sağlanır. Ayrıca uygun PEEP düzeyi ile alveollerin ekspiryum sırasında kollabe olması önlenir. Mekanik ventilasyonda temel amaç, altta yatan neden tedavi edilene kadar yeterli oksijenizasyonu sağlamak ve akciğerleri VİAH'tan korunmaktır. Bununla birlikte mekanik ventilasyon akciğer hasarını ve inflamasyonu arttırabilir. Bunun sebebi alveollerdeki aşırı gerilme (volütravma) ve alveollerin inspiryum-ekspiryum döngüsünde tam kapanıp tekrar açılması (atelektotravma)'dır. Bu hasarların gelişmesini önlemek için tidal volüm (TV) ve tepe inspiryum basıncının (PIP) kontrol altında tutularak alveollerin aşırı gerilmesinin engellenmesi ve ekspiryumda alveollerin kollabe olmasını engelleyecek yeterli PEEP uygulanması gerekir. Şekil-3'te invaziv mekanik ventilasyonda basınç-hacim ilişkisi verilmiştir.



Şekil 3. İnvaziv mekanik ventilasyonda basınç-hacim eğrisi

Oksijenizasyon ve ventilasyon hedefleri PARDS ağırlığına göre farklılık gösterir. PEEP'in 10 cm H₂O'dan düşük olduğu hafif PARDS için hedef SpO₂ % 92-97 olarak kabul edilir. PEEP değeri en az 10 cm H₂O olan PARDS hastalarında daha düşük (% 88-92) SpO₂ değerleri hedeflenir.

2.7.2.2.1. Ventilasyon modu

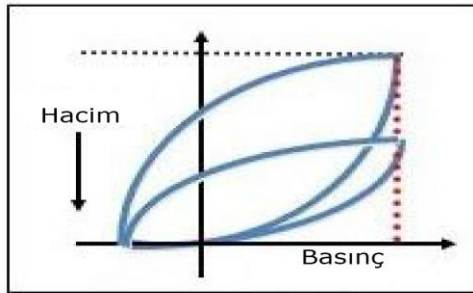
ARDS gelişen vakalarda akciğerler homojen şekilde etkilenmezler, bazı bölgeler hiç etkilenmeden kalırken, bazı bölgelerde konsolidasyon ve nekroz gelişir. Bu iki farklı akciğer dokusu arasında orta düzeyde etkilenen bölgeler çoğunluktadır. Gaz alışverişi de lezyonların ciddiyetine paralel olarak aynı oranda, etkilenir. Konsolidasyon alanlarında bulunan alveoller, gaz değişimi özelliklerini kaybetmişlerdir. Orta düzeyde etkilenmiş bölgelerde genellikle alveoller kollabe olmuş, açılabilir ve gaz alışverişine kazandırılabilir durumdadırlar. İnvaziv mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda pozitif basınçlı ventilasyon temel olarak basınç kontrollü ve volüm kontrollü olmak üzere ikiye ayrılır. Volüm kontrollü ventilasyonda hastaya sabit bir tidal volüm sağlanmaya çalışılır, inspiratuar basınç sınırlandırılabilmesine rağmen, ARDS hastalarının akciğerlerindeki kompliyansa azalma ve heterojenite nedeniyle akciğerin farklı bölgeleri uygulanan basınçtan farklı düzeyde etkilenir. Basınç kontrollü mekanik

ventilasyonda ise hastaya uygulanan sabit bir basınç ile yeterli tidal volüme ulaşılmaya çalışılır. Uygun olmayan ventilasyon akciğerlerde yeni inflamatuvar süreç başlatabileceği gibi, mevcut inflamasyonu artırarak uzak organ disfonksiyonuna neden olabilir.⁶³ Şekil-4'te kompliyansı azalmış akciğer dokusunun farklı ventilasyon modlarındaki basınç-hacim grafiği verilmiştir. Mekanik ventilasyon uygulanması sırasında kullanılan mod seçeneklerinin birbirine üstünlüğünü gösteren hiçbir veri bulunmamaktadır. En iyi mod klinisyenin en çok kullandığı en çok tecrübe sahibi olduğu moddur. Bu yüzden, PALICC'te, PARDS hastalarında kullanılması gereken ventilasyon modu konusunda öneri sunulmamıştır.

Basınç Kontrollü Ventilasyon

Kompliyans ↓

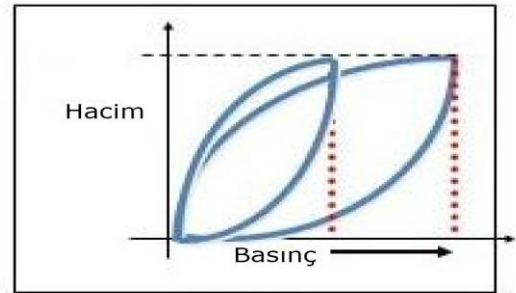
Azalmış Tidal Volüm



Hacim Kontrollü Ventilasyon

Kompliyans ↓

Artmış İnspiratuvar Basınç

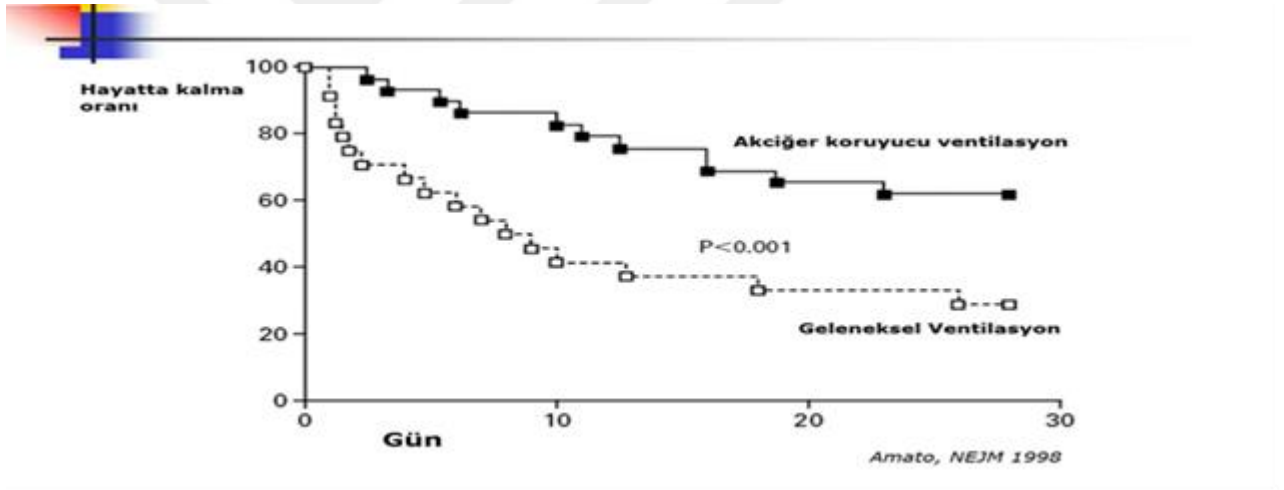


Şekil 4. Azalmış kompliyans ile mod ilişkisi

2.7.2.2.2. Akciğer Koruyucu Mekanik Ventilasyon Stratejileri

Mekanik ventilasyon hayat kurtarıcı ve ileri yaşam desteğinin vazgeçilmez öğelerinden biri olmakla birlikte mekanik ventilasyon uygulanması sırasında masif alveoler kollaps, alveollerin tekrarlayan açılıp kapanma döngüsü ve alveolar aşırı gerilme alveoler hasarı devam ettirebilir hatta arttırabilir. Mekanik ventilasyona bağlı komplikasyonlar arasında en önemlilerinden birisi VİAH'tır. Barotravma yani hava yolu basıncının yüksekliğine bağlı komplikasyonlar kendini, pnömomediastinum, pnömotoraks veya subkütan amfizem olarak gösterse de VİAH, barotravma sonucunda oluşmaz. VİAH'nın gelişmesinde önemli rol oynayan iki faktör, volutravma ve atelettotravmadır.^{64,65} Bu iki mekanizmaya ek olarak gelişen biyotravma, hücre

düzeyinde bağışıklık sistemini aktive edecek mediatörlerin salınması ve buna bağlı olarak akciğerin ve diğer organların yaralanmasına sebep olur. Alveollerin yaralanmasına bağlı olarak, progresif yüksek geçirgenlikli interstisyel ve alveoler ödem, alveoler kanama, hiyalin membran gelişimi, sürfaktan kaybı ve alveolar çökme (kollaps) ile sonuçlanır.^{66,67} ARDS tedavisinde prognozu doğrudan etkileyen en önemli faktör mekanik ventilasyon stratejisidir. Akciğeri koruyan ventilasyon stratejisinin mortalite ve morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir. Amato ve ark. yaptığı çalışmada düşük tidal volüm ve yüksek PEEP yanında driving basıncının 20 cmH₂O'nun altında uygulandığında mortalitede azalma olduğu gösterilmiştir.⁶⁸ PALICC'te de VİAH'ı önlemek için akciğer koruyucu stratejilerin uygulanması önerilmiştir. Akciğer koruyucu ventilasyonun mortalite üzerine etkisi Şekil-5'te gösterilmiştir.

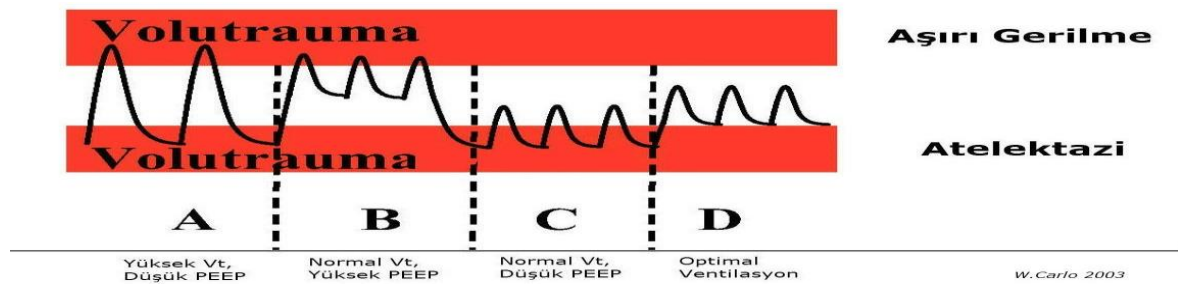


Şekil 5. akciğer koruyucu ventilasyonun mortalite üzerine etkisi

2.7.2.2.1. Tidal hacim / Plato basıncı sınırlamaları

Mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda yüksek TV, VİAH için bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmıştır.⁶⁹ ARDS'deki heterojen konsolidasyon veya atelektazi nedeniyle, her inspiriyum sırasında hastaya uygulanan tidal volümün orantısız bir bölümü açık olan alveollere iletilir. Bu, normal tidal volüm verilmesine rağmen bölgesel olarak bazı alveollerde aşırı gerilime ve buna bağlı olarak da VİAH'a neden olabilir.⁷⁰ Bu nedenle normal akciğerlerle karşılaştırıldığında, hasarlı olan akciğerler volütravma gelişmesi açısından daha büyük risk taşırlar. Volütravmanın önlenmesi amacıyla düşük

tidal hacimli ventilasyon uygulanır. Düşük tidal hacimli ventilasyon, alveollerin aşırı gerilmesini sınırlamak için hastanın geleneksel tidal hacimlere kıyasla daha küçük bir hacmin kullanılarak ventile edilmesi anlamına gelir. ARDS Ağı çalışmasında, 861 hasta randomize olarak, standart TV (12 ml/kg) ve plato basıncı < 50 cmH₂O veya düşük TV (6 ml/kg) ve P plato < 30 cmH₂O uygulanmış.⁵⁴ Düşük TV grubunun, 28 günlük mortalitesi standart TV grubuna göre daha düşük bulunmuş ve düşük TV grubunda akciğer haricindeki organ veya sistemlerin bozukluğu olmadan geçirilen gün sayısında anlamlı bir artış görülmüştü. Her iki grup arasında ise barotravma açısından bir fark saptanamamıştı. Çocuklarda da erişkinlerde olduğu gibi düşük tidal hacim uygulanması ve hastalığın şiddetine göre hastaya özel tidal hacim kullanılması önerilmiştir. PALICC gurubu, kompliyansı normale yakın olan PARDS'li hastalarda tidal hacim 5-8 mL/kg, akciğer kompliyansının azalmış olduğu ağır PARDS hastalarında ise 3-6 mL/kg olarak önermektedir. Alveollerin gerilimini direk olarak ölçmek mümkün olmadığı için plato basıncı belirteç olarak kullanılır. ARDS'li hastalarda, plato basıncı 30 cmH₂O veya altında tutulduğunda mortalitede azalma görülmüştür.⁵⁴ Buna ek olarak Terragni ve ark. yaptığı çalışmada 28 cmH₂O'dan düşük bir plato basıncının, akciğerleri yüksek oranda havalanmayan hastalarda daha yararlı olabileceğini düşündürmektedir.⁷¹ Plato basıncı 30 cm H₂O'yu geçiyor ise tidal hacmin 6 ml/kg altında olacak şekilde ayarlanması önerilmektedir. Düşük tidal hacimli ventilasyon faydalarının yanında bir takım yan etkileri de vardır. Düşük tidal hacimli ventilasyon hiperkapniye neden olabilir ve permisif hiperkapnik ventilasyon stratejisi gerektirir.⁷² Buna ek olarak, bazı hastalarda uygulamak için yüksek dozda sedasyon ve nöromusküler blokaj gerekebilir. PALICC'te ARDS hastalarında düşük tidal volüm uygulanmasını önermiştir. Düşük PEEP ve yüksek tidal volüm etkileri şekil-6'da gösterilmiştir.



Şekil 6. Mekanik ventilasyonda kullanılan tidal volüm ve ekspiryum sonu tepe basıncın etkileri

2.7.2.2.2. Alveollerin Tekrarlayan Açılma/Kapanmasını Önlemek

VİAH'ın gelişmesinde önemli rol oynayan ikinci faktör, atelettotravma yani atelettaziye bağılı travmadır.⁷³ Tidal volümün akciğerlerde dağılımı sırasında özellikle havalanmış ve atelettazili bölgeler arasındaki alanlar yaralanma açısından yüksek risk oluşturmaktadır.⁷⁴ Siklik atelettazi, tidal atelettazi veya atelettotravma olarak adlandırılan bu olay konsolidasyon veya atelettazi açısından heterojen dağılım gösteren hastalarda VİAH'ın daha kolay gelişmesine neden olur.⁷⁵ Parankimal hastalıklar heterojen olduğunda açılıp kapanmakta olan komşu alveollerin zararlı etkisine veya başka bir deyişle atelettotravmaya maruz kalan alveol sayısında artış görülür. Sıfır PEEP (ZEEP) ile karşılaştırıldığında PEEP'in atelettaziyi düzelttiği ve terminal ünitelerinin tekrar tekrar açılıp ve kapanması nedeniyle oluşan akciğer epitel hücrelerinin yaralanmasını, yani atelettotravmayı önlediği gösterilmiştir.⁷⁶ Mekanik ventilasyon sırasında alveolleri açık tutmak ve siklik atelettaziyi azaltmak için uygulanan başlıca yöntem PEEP'dir. PEEP uygulanırken, özellikle yüksek düzeylerde, atelettaziyi önleyici yararlı etkilerinin yanında alveolar gerilmeyi arttırıcı ve venöz dönüşü azaltıcı zararlı etkileri de göz önünde bulundurulmalıdır. PEEP ayrıca atelettatik alveolleri açarak, akciğer volümünü arttırarak ve pulmoner şantı azaltarak oksijenizasyonu arttırmaktadır. Düşük PEEP atelettaziye neden olurken, çok yüksek PEEP akciğerdeki hasarın artmasına neden olur. En uygun PEEP, volüm-basınç eğrisindeki 'lower inflection point' denilen alt kırılma noktasının üzerindeki PEEP değeridir. Amato ve ark. yaptığı çalışmada alt kırılma noktasının 2 cmH₂O üzerindeki değer optimal PEEP değeri olarak vurgulanmıştır. Yine aynı çalışmada düşük tidal volüm ve yüksek PEEP yanında driving (sürücü) basıncı (DP) 20 cmH₂O altında uygulandığında mortalitede azalma saptanmıştır.⁶⁸ DP, inspiryum sonundaki hava yolu basıncı (P_{Plato}) ve PEEP arasındaki farktır. PALICC'te orta seviye yükseltilmiş PEEP (10-15 cm H₂O) değerleri önerilmiş olup şiddetli PARDS hastalarında özellikle PEEP'in 15 cm H₂O'nun üzerine çıkarılması gerektiğinde plato basıncı sınırlandırmasına dikkat edilmesi ve oksijen sunumu, solunum sistemi kompiyansı ile hemodinamik belirteçlerin yakın takip edilmesi gerekliliği vurgulanmıştır.

2.7.2.2.3. Permisif Hiperkapni (İzin Verilebilir Hiperkapni)

ARDS'li hastalarda akciğerleri koruyucu mekanik ventilasyon uygulamaları hiperkapniye sebep olabilmektedir. Yüksek PEEP ve düşük tidal volüm uygulanması ARDS'li hastalarda ölü boşluk alanının daha da arttırarak hiperkapni gelişimini kolaylaştırır. Permisif hiperkapni, pH >7.20-7.25 olmak şartıyla PaCO₂'nin 80 mmHg'ye kadar yükselmesine izin verilebilmesidir. pH değeri 7.20-7.25 seviyelerinin altına gerilemediği sürece akciğerlerin aşırı distansiyonuna ve yüksek plato basınçına neden olacak ventilator değerlerinden kaçınmak gerekir. Bu şartlar altında yüksek PaCO₂ değerlerinin çok iyi tolere edildiği ve ciddi solunumsal asidozun sık görülmediği bildirilmiştir.⁷⁷ Ancak, düşük tidal volümlü ventilasyon sırasında bazı ARDS hastalarında PaCO₂'nin hızlı yükselmesi ile birlikte pH 7.20'nin altına düşebilir. Bu durumda pH normale dönene kadar frekans ve tidal volüm arttırılarak önlem alınmalıdır.⁷⁸ Kafa içi basıncı artışı, pulmoner hipertansiyon, hemodinamik bozukluklar ve ciddi ventrikül disfonksiyonu permisif hiperkapni için kontrendikasyon oluşturur. PALICC'te orta ve ağır şiddetteki PARDS hastalarında ventilatör ilişkili akciğer hasarını azaltmak için 'permisif hiperkapni'nin akciğer koruyucu strateji kılavuzlarında tarif edildiği gibi pH değerinin 7.15 ile 7.30 arasında tutulacak şekilde uygulanması önerilmektedir.

2.7.2.3. Hacim Kazandırma (Recruitment) Manevraları

Açık akciğer alanlarının kapanmasını önlemek için gerekli basınç daha az iken kapalı olan alveolun tekrar kazanılması için yüksek basınca ihtiyaç vardır. Kritik açılma basıncına ulaşıldığında kapalı olan akciğer açılabilir ve alveol içerisindeki basınç belli bir basıncın altına düşmediği sürece açık kalır. ARDS'de açık akciğer ventilasyonunun bir parçası olarak recruitment (alveol açma) manevralarının (RM) rolü tartışmalıdır. Koruyucu ventilasyon stratejilerinde en sık kullanılan RM, 40 cmH₂O basınçta 40 sn'lik statik RM'dir. Bu değerlerde RM uygulanan geniş randomize kontrollü bir çalışma hastanın sağ kalımını iyileştirmede başarısız bulunmuş ancak kurtarma tedavilerinin kullanım sıklığında ve refrakter hipoksemide azalma görülmüştür.⁷⁹ Çocuklarda ise bu konu ile ilgili hiçbir veri yoktur.

2.7.2.4. Endotrakeal Tüp

PARDS'da akciğer kompliyansı azaldığından, hava kaçacağını önlemek ve yeterli ventilasyonun sağlanabileceği gerekli basıncı elde edebilmek için kaflı endotrakeal tüple entübe edilmelidir. PALICC'te de benzer önerilerde bulunulmuştur.

2.7.2.5. Yüksek Frekanslı Ossilatuar Ventilasyon

Yüksek frekanslı ossilatuar ventilasyon (HFOV) çok yüksek frekansta (300-900 soluk/dk) çok küçük tidal volümler kullanmak suretiyle sabit bir ortalama havayolu basıncı sağlamaya yönelik tekniktir. HFOV'nin başlıca avantajları, daha düşük hacim ve basınç değişiklikleri nedeniyle sıklık gerilimin olmaması, distal hava yollarında daha düşük basınçlarda etkin gaz değişiminin sağlanması ve endojen sürfaktan üretiminin daha az baskılanmasıdır. Yüksek frekanslı ventilasyon ilk kez 1972 yılında Heijman ve ark. tarafından anestezi altındaki hastalarda konvansiyonel mekanik ventilatörle (KMV) 120/dk frekansta yapılmıştır.⁸⁰ 1992'de Clark ve ark. HFOV'nin KMV kadar güvenli olduğunu ancak prognoza olumlu etkisi olmadığını bildirmişlerdir.⁸¹ Sonraki çalışmalarda da, HFOVnin prognoza olumlu etkileri ve komplikasyonları hakkında çelişkili sonuçlar bulunmuştur.^{82,83} 1993 yılında Arnold ve ark. yaptığı çalışmada konvansiyonel ventilasyona yanıtız solunum yetmezliği olan 7 çocuktan 6'sı HFOV tedavisi ile düzelmiştir.⁸⁴ HFOV'nin KMV ile karşılaştırıldığı bir metaanalizde, HFOV'nin ARDS'li hastalarda oksijenizasyonu iyileştirdiği ve tedavide başarısızlık riskini (refrakter hipoksemi, hiperkapni, hipotansiyon veya barotravma) azalttığı gibi, hastane mortalitesi veya 30 günlük mortaliteyi de azalttığı görülmüştür.⁸⁵ HFOV'de kullanılan TV genellikle anatomik ölü boşluktan daha küçüktür. Konvansiyonel ventilasyon sırasında uygulanacak TV'nin ölü boşluğa eşit veya daha küçük olması durumunda alveolar ventilasyon gerçekleşmez. Ancak suprafizyolojik hızlara çıkıldığı zaman ölü boşluktan küçük tidal volümlerde yeterli ventilasyon ve CO₂ eliminasyonu sağlanabilmektedir. HFOV'de daha düşük volümlerin kullanılması akciğer hasarına yol açan volüt travma riskini azaltır. HFOV'de ventilatör devresinde proksimalde yüksek değerlerde olan basıncın çok az bir kısmı alveollere ulaşır. Sürekli hava akımı sayesinde CO₂ atılır ve alveol düzeyinde istenen basınç oluşturulur. HFOV'de pistonunun hareketi sadece inspiryum değil ekspiryumda da aktif olarak rol alır. HFOV sırasında gaz transport dağılımı tidal volüm ve frekansa bağlıdır ve çok daha uniformdur. Kapalı bir

sistem içerisindeki havaya osilasyon yaptırıldığından, solunum yollarına uygulanan hacim ve basınç değişiklikleri çok az olur, minimum basınçla optimal alveolar ventilasyon sağlanır. Böylece farklı kompliyanstaki akciğer bölgerinde daha iyi havalanma sağlanır ve kompliyansı az olan bölgelerde alveolar gerilmeler daha az olur. HFOV’de ortalama hava yolu basıncı (MAP)’nın başlıca etkisi akciğere hacim kazandırılması ve oksijenizasyon üzerinedir. MAP arttırıldıkça akciğer hacmi ve oksijenizasyon artar. MAP ayarlanarak akciğer volümü değiştirilir. MAP’nin ayarı kritiktir, optimal akciğer volümünü sağlayacak şekilde yüksek ancak aşırı distansiyon geliştirmeyecek düzeyde olmalıdır. HFOV’de ventilasyon amplitüd, frekans ve inspiratuar-ekspiratuar zamanlara bağlıdır. Amplitüd arttırıldığında tidal hacim artar. Bu dakika ventilasyonunu arttırarak CO₂ eliminasyonunu arttırır. Amplitüd gücünün yeterliliği klinik olarak göğüs duvarının titreşim derecesine göre belirlenir. Frekansın arttırılması ise toplam inspiratuar ve ekspiratuar zamanları kısaltarak tidal hacmin azalmasına neden olur. Bu nedenle frekansın arttırılması, KMV’un aksine CO₂ eliminasyonun azalmasına yol açar. HFOV kullanımı, volütravma ve atelettotravmayı azaltır ancak HFOV’un barotravma üzerine etkileri net belirlenememiştir. 2009 yılında Yıldızdaş ve ark. tarafından yapılan retrospektif çalışmada, HFOV uygulanan hastalarda PaO₂/FiO₂ oranının ve OI’nin belirgin olarak daha iyi olduğu saptandı. Ancak mortalite oranları, ortalama arterial kan basıncı ve kalp hızında anlamlı fark yoktu. HFOV kullanımı sırasında kardiyak output ve tidal volümün sürekli takibi gereklidir. PALICC, göğüs kafesi kompliyansının azaldığı hipoksik solunum yetmezliği hastalarında plato hava yolu basınçları 28 cm H₂O’i geçtiği takdirde HFOV’nin alternatif olarak kullanılabileceğini belirtmiş ancak rutin kullanımını önermemiştir.

2.7.3. Pulmoner Spesifik Yardımcı Tedaviler

2.7.3.1. İnhal Nitrik Oksit

İnhale nitrik oksit (iNO) selektif pulmoner bir vazodilatördür, antienflamatuar etkilerinin de olduğu öne sürülmüştür ancak kesin olarak kanıtlanmamıştır.⁸⁶ ARDS’ta inhale nitrik oksit’in rutin olarak kullanılması önerilmemektedir. Ancak, pulmoner hipertansiyon varlığı veya şiddetli sağ ventiküler disfonksiyonu olan hastalarda kullanımı düşünülebilir. İnhalasyon yoluyla uygulanması sayesinde sadece ventilasyon yapan alveoller bu tedaviyi alır ve hipotansiyon gibi sistemik etkiler en aza indirgenir.

Sadece ventile olan akciğer alanlarını selektif olarak dilate etme özelliğinden dolayı iNO ventilasyon perfüzyon uyumunu sağlar ve pulmoner şant azalır. Bu etki sayesinde hem oksijenizasyon iyileşir, hem de pulmoner arter basıncı azalır.⁸⁷ Ek olarak, ciddi ARDS vakalarında, ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu (ECMO)'na geçişte tedaviye eklenebilir. Kullanıldığında, toksisiteyi en aza indirmek ve belirlenen etki olmadan sürekli kullanımı ortadan kaldırmak için fayda değerlendirmesi derhal ve seri olarak yapılmalıdır. Tedavi başladıktan sonra ilk 24-48 saatte oksijenizasyonda düzelme beklenir. Oksijenizasyonda düzelme görülüyorsa toksisite riski açısından azalılarak kesilmelidir. Tedaviye ilk başlandığında hipotansiyon, taşikardi, hipoksemi gibi yan etkiler görülebilir, ayrıca iNO kırmızı kan hücrelerinde oksidatif stres ve methemoglobinemi oluşturma riski taşır.⁸⁸ İmmün supresyon ve renal hasara sebep olabilir. Tedavinin hızlı kesilmesinde ise rebound pulmoner hipertansiyona gelişebilir. ARDS'de iNO'nin profilaktik kullanımına dair raporlarda tedavi ve plasebo grupları arasında sağ kalım ve ventilatörden bağımsız geçirilen günler açısından hiçbir fark bulunamamıştır.⁸⁹ PALICC, pulmoner hipertansiyon veya şiddetli sağ ventrikül disfonksiyonu olan ARDS hastalarında iNO kullanımının değerlendirilebileceğini belirtmiş ancak rutin kullanımını önermemiştir. Ayrıca ciddi ARDS vakalarında ECMO desteğine geçişte kullanabileceği bildirilmektedir.

2.7.3.2. Ekzojen Sürfaktan Tedavisi

Doğal pulmoner sürfaktan akciğer fizyolojisinde önemli bir rol oynar; alveol içindeki yüzey geriliminin düşürülmesinden ve distal solunum yollarının fonksiyonel bütünlüğünün korunmasından sorumludur. Tip II alveolar hücreler tarafından oluşturulan ve depolanan bir fosfolipoproteindir. Sürfaktan eksikliği, atelektazi, alveolar sıvı birikimi ve ciddi hipoksemiye neden olarak solunum yetmezliği ile sonuçlanır. Ekzojen sürfaktan tedavisinin başlangıcından beri, yenidoğanlarda solunum sıkıntısı sendromundan ölüm oranı % 50 azalmıştır.⁹⁰ ARDS gelişiminde rol oynayan faktörlerden biri de sürfaktan eksikliği veya disfonksiyonudur. Buna, ARDS gelişimi sırasında alveol içerisine geçen plazma proteinleri, lipaz, proteaz veya oksidanlar gibi inflamasyon araçları tarafından sürfaktanın protein bileşeni veya fosfolipid bileşeninin inhibisyonu veya hasarı, tip II pnömositlerde gelişen hasarın bir sonucu olarak yüzey aktif maddenin sentezinin, depolanmasının veya sekresyonunun inhibisyonu ve yüksek

hacimli mekanik ventilasyon uygulanmasının neden olduğu sürfaktan kaybı neden olabilir. Sürfaktan miktarının azalması, akciğer kompliyansını ve fonksiyonel rezidüel kapasiteyi azaltır, bunun sonucunda pulmoner ödem ve atelektazi gelişerek solunum yetmezliğine sebep olur.^{91,92} Lopez-Herce ve ark. 1999 yılında 13'ü pulmoner hastalık 7'si kardiyak hastalık olan toplam 20 ARDS'li çocuk hastada yaptığı çalışmada toplam 50 ile 200 mg/kg arasında Curosurf uygulanmış. Pulmoner hastalığı olan 13 hastada ilk doz sürfaktandan sonra PaO₂/FiO₂ anlamlı derecede artış ve OI'de anlamlı azalma tesbit edilmiş. PaCO₂ düzeyinde anlamlı değişiklik olmamış. 7 kardiyak hastada ise PaO₂/FiO₂, OI ve PaCO₂ düzeylerinde anlamlı değişiklik saptanmamış.⁹³ Wilson ve ark. 42 çocukta yaptıkları randomize prospektif çalışmada sürfaktan uygulanan hastalarda oksijenizasyonun iyileştiği, mekanik ventilasyon süresinin kısaldığı, fakat mortalite üzerine etkisi olmadığını belirtmiştir.⁹⁴ Yapıcıoğlu ve ark. yaptığı prospektif çalışmada sürfaktan kullanımıyla oksijenizasyonun düzeldiği, ventilatör desteğinin azaldığı ancak mortalitede anlamlı fark olmadığı saptanmıştır.⁹⁵ PALICC, PARDS'de sürfaktan tedavisini rutin olarak önermemektedir.

2.7.3.3. Prone Pozisyonu

Hastaların sırtüstü yatması atelektazide artış ve yerçekimine bağlı olarak akciğer alanlarında konsolidasyona eğilim meydana getirir. Prone pozisyonu hastanın yüzüstü yatırılmasıdır. Prone pozisyon verme vücuda uygulanan yerçekiminin yönünün yer değiştirmesini sağlar ve akciğerlere kalbin kompresyonunu azaltır. Prone pozisyonunda alveollerin daha yüksek bir yüzdesi ventilasyona açılır.⁹⁶ Özellikle ARDS'nin erken dönemlerinde uygulanan prone pozisyonunun oksijenizasyonu düzelttiği belirtilmektedir.⁹⁷ Prone pozisyonu, fonksiyonel rezidüel kapasiteyi arttırarak, perfüzyon dağılımını değiştirerek, posterior segmentlerin drenajını sağlayarak, diyafram hareketini arttırarak ve lenfatik akımı düzelterek oksijenizasyonu arttırır.⁹⁸ Ayrıca prone pozisyonu alveoler aşırı distansiyonu azaltarak ventilatörün indüklediği akciğer hasarını azaltır.⁹⁶ Prone pozisyonu uygulanan ARDS hastalarında mortalitede % 12'ye varan düşme bildirilmiştir.⁹⁹ Guérin ve ark. 466 erişkin ARDS hastası üzerinde yaptığı çok merkezli prospektif randomize çalışmada rasgele seçilen hastalara 16 saatlik prone pozisyonu seansları uygulanmış ve şiddetli ARDS hastalarında prone grubunda, supin grubuna göre sağkalım anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş. Martha ve ark. 102 çocuk

ARDS hastası üzerinde yaptığı çok merkezli randomize çalışmada ise prone pozisyonu verilen hastaların oksijenizasyonunda iyileşme görülmesine rağmen ventilatörsüz gün sayısı, akciğer hasarının düzelme zamanı, organ yetmezliği ve mortalite üzerine etkisi açısından anlamlı fark bulunamamıştır. Prone pozisyonunun optimal süresinin henüz tam olarak tanımlanmamış olmasına rağmen sıklıkla günde en az 16 saatlik süre önerilmektedir.¹⁰⁰ Çoklu travma hastalarında yüzde, omurgada ve pelviste stabil olmayan kırıklar olması, eksternal fiksator bulunması ve travmatik beyin hasarının bulunması prone pozisyon için uygun olmayabilir. Prone pozisyonu PALICC tarafından rutin tedavi olarak önerilmemiştir ancak ciddi PARDS vakalarında seçenek olarak düşünülebileceği belirtilmiştir.

2.7.3.4. Aspirasyon

PARDS hastalarında havayolu açıklığını sağlamak için açık veya kapalı aspirasyon sisteminin kullanılmasını destekleyecek yeterli veri yoktur. PALICC, şiddetli PARDS vakalarında, derecruitment riskini en aza indirmek için aspirasyon tekniğine dikkat edilmesini önermektedir. Aynı zamanda endotrakeal aspirasyon öncesi rutin izotonik salin uygulaması önermemektedir ancak, yoğun salgıların uzaklaştırılması için lavajın bazen gerekli olabileceğini belirtilmiştir.

2.7.3.5. Diğer Yardımcı Tedaviler

İnhale veya IV prostaglandin, plazminojen aktivatörleri, fibrinolitik ajanlar veya antikoagülanlar, inhale β -adrenerjik reseptör agonistleri, N-asetilsistein gibi ajanların kullanımını destekleyen veri yoktur ve kullanımları önerilmemektedir.

2.7.4. Nonpulmoner Destek Tedavisi

2.7.4.1. Sedasyon, Analjezi ve Kas Gevşeticiler

Mekanik ventilasyon desteği alan ARDS'li hastaların, etkili minimal dozda hedefe yönelik sedasyon ve analjezi kullanımı, hastanın mekanik ventilasyona toleransını kolaylaştırır ve oksijen sunumunu, oksijen tüketimini ve solunum işinin optimizasyonunu sağlar. Sedasyon ve analjezinin tek başına mekanik ventilasyonu etkinliğini sağlamada yetersiz kaldığında ise, tedaviye nöromüsküler blokaj (NMB) eklenmelidir. Kas gevşeticiler kullanıldığında hastaların yakın takip edilmesi gerekir.

Kas gevşeticiler kritik hastalık polinöropati ve miyopati gelişmesi riskini artırır. Rutin önerilmemekle beraber, kullanıldığı durumlarda kritik hastalık miyopatisi yapma riski bulunmaktadır. Konvülziyon riski olan hastalarda nöromusküler blokaj yapıcı ajan kullanılması gerekiyor ise elektroensefalografi(EEG) ile izlenmelidir. Needham ve ark. ARDS'li erişkin hastalarda yaptığı çok merkezli randomize çalışmada nöromusküler blokaj yapıcı ajan (sisatrakuryum) verilen hastalarla plasebo gurubu karşılaştırılmış ve sisatrakuryum verilen hastalarda, ventilatörde ve yoğun bakımda geçirilen gün sayısı ve organ yetmezliği gün sayısı anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Plasebo gurubunda pnömotoraksın daha sık ve daha erken geliştiği görülürken 28 günlük mortalitenin sisatrakuryum gurubunda anlamlı derecede daha düşük olduğu gösterilmiştir.¹⁰¹ PALICC, ARDS'li çocuk hastalara; mekanik ventilasyona toleransını kolaylaştırmak ve oksijen sunumunu, oksijen tüketimini ve solunum işini optimize etmek için minimal düzeyde, etkili, hedefe yönelik sedasyon, analjezi ve gerekli durumlarda kas gevşetici verilmesi önerilmiştir.

2.7.4.2. Beslenme

Beslenme tüm kritik hastalarda önemlidir. Malnütrisyonun çocuk yoğun bakımdaki hastalarda mortalite, morbidite ve yoğun bakımda kalış süresini artırdığı bilinmektedir. Herhangi bir kontrendikasyon yok ise mekanik ventilatöre bağlı hastalarda enteral beslenmeye erken dönemde (24-48 saat) başlanmalıdır. PALICC, ARDS'li çocuk hastaların iyileşmelerini kolaylaştırmak, büyümelerini sürdürmek ve metabolik ihtiyaçlarını karşılamak için bir beslenme planı yapılması ve tolere edildiği anda enteral beslenmeye geçilmesini önerilmektedir.

2.7.4.3. Sıvı Tedavisi

ARDS tedavisindeki sıvı desteğinde amaç kardiyak debi, kan volümü ve oksijen sunumunu optimal seviyede tutacak en düşük pulmoner kapiler oklüzyon basıncını sağlamaktır.¹⁰² Bu hastalarda intravenöz sıvı tedavi dengesinin sağlanması önemlidir, pozitif sıvı yükü olan ARDS hastalarında klinik sonuçların olumsuz yönde etkilendiği birçok çalışmada ortaya konmuştur.¹¹⁹ Hemodinamik olarak stabil olan hastalarda negatif dengede kalmanın oksijenizasyonda ve klinik iyileşmede yararlı olduğu bildirilmiştir.¹⁰³ Diüretik tedaviye yanıt vermeyen böbrek yetmezliğinde veya % 10'dan

fazla sıvı yükü olan hastalarda renal replasman tedavisi uygulanabilir. PALICC, ARDS'li çocuk hastalarda yeterli intravasküler sıvı hacmi ve optimum oksijenizasyonu sağlayacak fakat pozitif sıvı dengesinde kalmayacak bir sıvı tedavisi yönetimi önermiştir.

2.7.4.4. Transfüzyon

Anemi, kritik hastaların çoğunda görülür ve yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'nde takip edilen hastalarda erken dönemde ortaya çıkar. YBÜ'ye kabulünden 3 gün sonra hastaların % 95'inde anemi tespit edildiği bildirilmiştir.^{105,106} Yoğun bakım hastalarının anemi sebepleri multifaktöriyeldir. Tanı amacıyla tekrarlayan kan alımları en önemli sebep iken koagülopatiler, intravasküler hemoliz, gastrointestinal sistem kayıpları, yara yeri kanamaları, beslenme yetersizliği, inefektif eritrosit üretimi diğer sık görülen sebeplerdir. Bunlara ek olarak yoğun bakım hastalarında eritropoetin sentezinin baskılanması ve proinflamatuvar sitokinlerin kemik iliği üzerine direkt inhibitor etkiside anemi gelişimine sebep olur.¹⁰⁷ Bu yüzden YBÜ'lerde doku oksijenizasyonunu düzeltmek amacıyla sıklıkla eritrosit transfüzyonu uygulanmaktadır. Ancak, depolanmış eritrositlerde ATP ve 2,3 difosfogliserat miktarı azalmış olduğundan eritrositlerin oksijen transport fonksiyonu ve oksijenin dokuya sunumu kısmen bozulmaktadır. Yapılan kan transfüzyonlarının doku oksijenizasyonunu ve mikrosirkülasyonunu ne kadar etkilediği konusunda birçok çalışma yapılmıştır. Hebert ve ark.'nın yaptığı Transfusion Requirements in Critical Care (TRICC) çalışmasında hastalar Hb'nin 10-12 gr/dl arasında tutulduğu serbest transfüzyon grubu ile Hb değerinin 7-9 gr/dl arasında tutulduğu kısıtlanmış transfüzyon grubunu karşılaştırmışlar. Her iki transfüzyon grubu 30 günlük mortalite arasında farklılık bulunmazken, kısıtlanmış transfüzyon uygulanan grupta hastane mortalitesi daha düşük bulunmuştur.¹⁰⁸ Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan CRIT (Anemia and blood transfusion in the critically ill) çalışmasında transfüzyon alt sınırı 8,6 gr/dl olarak belirlenmiş ve transfüzyon miktarı arttıkça hastanede ve YBÜ'de kalış süresinin arttığı ayrıca transfüzyon uygulanmayan hastalarda mortalitenin daha düşük olduğu bulunmuş.¹⁰⁹ SOAP (Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients) çalışmasında ise 3147 hasta karşılaştırılmış ve diğer çalışmaların aksine transfüzyon yapılmayan grubun mortalitesinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir.¹¹⁰ PALICC, siyanotik kalp hastalığı, kanama ve şiddetli hipoksemi

durumları haricinde, PARDS'li çocuklarda hemoglobinin 7,0 g/dL düzeyi, eritrosit transfüzyonu için alt sınır olarak kabul edilmesini önermiştir.

2.7.4.5. Kortikosteroid

ARDS'de fibroproliferasyonun genel olarak klinik başladıktan sonraki bir hafta içinde başladığı belirtilmekle birlikte, ARDS'nin üç ayrı evresinin (eksüdatif, proliferatif, fibrotik) arasında kesin sınırlar bulunmamaktadır.¹¹¹ ARDS'de kortikosteroid kullanımı ile çeşitli çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Erken dönemde ARDS gelişimini önlemek amacıyla septik şoktaki hastalara kısa süreli olarak uygulanan yüksek doz kortikosteroidlerin yararlı olmadığı, hatta infeksiyon riskini ve mortaliteyi arttırdığı çalışmalarda gösterilmiştir.^{112,113} Erken dönemin aksine geç (fibroproliferatif) dönemde kortikosteroid tedavinin yararlı olabileceğini düşündüren çalışmalar bulunmaktadır.^{114,115} ARDS gelişiminde akut eozinofilik pnömoni gibi steroidlere yanıt veren bir durum söz konusu ise yararlı olduğu bildirilmiştir.¹¹⁶ Bir metaanalizde, kritik hastalarda koruyucu amaçlı steroid kullanımının ARDS gelişme riskini ve mortaliteyi artırdığı, ancak ARDS tablosunun hemen başında kortikosteroid kullanımının faydalı etkileri olabileceği yorumu yapılmıştır.¹¹⁷ Ancak PALICC, ARDS hastalarında rutin kullanımı önermemektedir.

2.7.5. Ekstrakorporeal Membran Oksijenizasyonu

Solunum desteğinin yetersiz kaldığı, oksijenizasyonun istenilen düzeyde sağlanamadığı durumlarda, solunum yetmezliğinin nedeninin düzeltilebileceği veya hastanın akciğer transplantasyonu için uygun olabileceği düşünüldüğünde ECMO endikasyonları düşünülebilir. Yaşam destek önlemlerinin sınırlı olacağı hastalarda ECMO'nun kullanılması önerilmemektedir. ECMO desteği alan çocuklarda en yüksek sağ kalım oranları status astmatikus, aspirasyon pnömonisi ve RSV pnömonisinde görülmektedir.

Kesin belirteçler olmamakla birlikte mekanik ventilasyonda yüksek derecede destek ihtiyacı olanlar ilk 7 gün içinde ECMO açısından değerlendirilmelidir:

1- Ağır solunum yetmezliği: $PaO_2/FiO_2 < 60-80$ ya da $OI > 40$

2- Konvansiyonel mekanik ventilasyon ve diğer kurtarma tedavi yöntemlerine yetersiz cevap

3- Yüksek ventilatör basınçları: (konvansiyonel mekanik ventilatörde Ortalama Havayou Basıncı >20-25 cmH₂O ya da HFOV'de >30 cmH₂O ya da iyatrojenik barotravma bulgusu)

4- Hiperkapneik solunum yetmezliği: Uygun ventilatör ve hasta yönetimine rağmen ciddi, sebat eden respiratuvar asidoz (pH<7,1). Beraberinde hipoksemi ya da ventilasyon zorlukları yaşanan hastalarda daha erken başlanabilir (bu hastalarda ekstrakorporeal CO₂ uzaklaştırıcı sistemler başarısız olabilir).

5- Kontraendikasyonların olmaması

Yaşam şansı sınırlı olanlar, ciddi nörolojik hasarı olanlar, ECMO sırasında gelişen hasara bağlı uzun süren rehabilitasyon gerektirmiş hastalarda ECMO kontraendikedir.

Kesin kontraendikasyonlar:

- Ölümcül kromozomal anormallikler (trizomi 13,18)
- Ciddi nörolojik bozukluk (kitle etkisi oluşturan kafa içi kanama)
- Pulmoner infiltrasyonu olan allojenik kemik iliği nakli alıcıları
- Tedavi edilemez malignite

Rölatif kontrendikasyonlar:

- ECMO başlamadan önceki süre >14 gün
- Öncesinde geçirilmiş nöroşirurjik cerrahi ya da kafa içi kanama (son 1-7 günde)
- Uzun dönem prognozu kötü olan kronik hastalık varlığı
- Damar anomalileri
- Süt çocuklarında femoral damarların uygunsuzluğu

Yüksek riskli hastalar:

- Pertüsis pnömonisi olan bebekler veya yaygın herpes simplex
- CMV enfeksiyonu
- Ciddi çoklu organ yetmezliği
- Ciddi koagülopati ya da trombositopeni
- Tekrarlayan ECMO

2.8. Prognoz

ARDS'nin geliştiği ilk birkaç günden sonra alveoler ödemde çözölme ve oksijenizasyonda düzelme eğilimi başlar, ancak genellikle mekanik ventilasyon gereksinimi devam etmektedir. Bu süreçte alveollerin temizlenmeye başlamasıyla radyolojik bir iyileşme görölabilir ancak interstisyel ödemin çözölmesi biraz daha gecikecektir. Bu aşamaya gelindiğinde prognozu belirleyen en önemli faktörler; barotravma, nazokomiyal infeksiyon, çoklu organ disfonksiyonu sendromu gibi komplikasyonlardır.¹¹⁸ Bu majör komplikasyonların yanında derin ven trombozu, malnutrisyon, kateter infeksiyonu, gastrointestinal kanama, nöromusküler blokaj ve sedasyon yapan ilaçların yan etkileri gibi faktörler de belirleyici olabilir. Akut solunum sıkıntısı sendromu hastalarının büyük bir kısmında primer ölüm nedeni solunum yetmezliği değildir. Fakat solunum yetmezliği nedeniyle uzayan yoğun bakım tedavisi ve nazokomiyal pnömoni, çoklu organ yetmezliği gibi komplikasyonlar mortaliteyi arttırmaktadır. İnateı inflamasyon ve fibrosis gelişimi de ARDS hastalarının prognozunu kötü yönde etkiler. Akciğerlerle ilgili olarak iki faktör mortalite için bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır. Bunlar, ARDS nedeninin primer akciğer hasarı olması ve ARDS başladıktan sonraki üçüncü günde oksijenizasyon bozukluğunun derecesidir.^{119,120} Majör travmaya bağlı gelişen akciğer hasarında mortalite oranları nispeten düşük olmasına rağmen özellikle sepsis ve aspirasyon pnömonisine bağlı ARDS, en yüksek mortalite riskini taşımaktadır.^{121,122} Pediatrik hastalarda mortalite % 22-40 arasında değişmektedir.¹²³⁻¹²⁵

2.9. İzlem

ARDS tanısı alan tüm hastaların taburculuktan sonraki bir yıl içerisinde solunum fonksiyonları açısından semptomlarının sorgulanması ve invaziv mekanik ventilasyon uygulanan hastaların pulse oksimetre ile değerlendirilmesi gerekir. Aynı zamanda yeterli gelişimsel yaşı ve kabiliyete sahip mekanik ventilatör desteği almış PARDS'li tüm çocuklara, taburcu olduktan sonraki ilk yıl içinde pulmoner fonksiyon anormalliklerinin taranması için spirometre yapılması gerekmektedir. Ayrıca orta ve şiddetli PARDS'den hayatta kalan çocuklar için hastaneden taburcu edilmesinden sonraki 3 ay içinde fiziksel, nörokognitif işlevleri açısından değerlendirilmesi önerilmektedir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya 1 Ocak 2016 ile 31 Aralık 2017 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde takipleri sırasında ARDS gelişen 33 hasta dahil edildi. ARDS tanısı için, PALICC (Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference) önerileri referans alındı. Takipleri sırasında ARDS gelişen her hasta için ayrı değerlendirme formu dolduruldu. Çalışma için, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Birimi'nden onay alındı.

Çalışmaya dahil olan hastaların, yaş, cinsiyet, yoğun bakıma yatış ve taburculuk tarihleri, entübasyon ve ekstübasyon tarihleri, entübe kaldıkları süre, primer hastalıkları, PIM-2 (Pediatric Index of Mortality), PRISM-2 (Pediatric Risk of Mortality) ve PELOD (Pediatric Logistic Organ Dysfunction) skorları, yoğunbakım ve hastanede kalış süreleri, entübe kaldıkları süre, kan gazı değerleri, hemoglobin minimum ve maksimum değerleri, invaziv (Mod, PIP, PEEP, MAP, Frekans, TV, FiO₂, T_i/T_E, PS) mekanik ventilasyon parametrelerinin minimum ve maksimum değerleri, oksijenizasyon kriterleri (O_İ, OS_İ, SF, PF), inotrop, sedatif, analjezik ve kas gevşetici alıp almadığı, aldığı ajanların doz ve süreleri, destek tedavileri alıp almadığı, takipleri sırasında gelişen komplikasyonlar ve exitus nedenleri kaydedildi

Çukurova Üniversitesi Biyoistatistik Bölümü tarafından değerlendirilen verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 20.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum-maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiği kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen sayısal ölçümlerin iki grup karşılaştırmasında Mann Whitney U ikiden fazla grubun karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis Testi kullanıldı. Aynı bireyler üzerinde iki farklı zamanda yapılan sayısal ölçümlerin karşılaştırmada bağımlı gruplarda t-testi, farkların normal dağılım göstermediği durumlarda Wilcoxon testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

4. BULGULAR

Bu çalışmada, 2016-2017 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde takipleri sırasında ARDS gelişen 33 hasta değerlendirildi. Çalışma gurubundaki hastaların yaşları 4 ile 204 ay arasında ve hastaların 17'si kadın (% 51,5), 16'sı erkek (% 48,5) idi. Hastaların 10'u Hafif (% 30,3), 15'i orta (% 45,5) ve 8'i ağır (% 24,2) evre iken, 26'sı pulmoner (% 78,8), 7'si nonpulmoner (% 21,2) ARDS idi. Nonpulmoner ARDS'lerin tamamının nedeni sepsis iken, pulmoner ARDS'lerin 25'i pnömoni (% 96,2), 1'i ise yabancı cisim aspirasyonu (% 3,8) nedeniyle gelişti. Toplam 33 hastadan 6'sında (% 18,2) herhangi bir kronik hastalık bulunmazken, 10'unda (% 30,3) nörolojik, 4'ünde (% 12,1) hematolojik-onkolojik, 4'ünde (% 12,1) immünolojik, 1'inde (% 3,0) kardiyak, 3'ünde (% 9,1) metabolik ve 5'inde (% 15,2) nefrolojik hastalık bulunmaktaydı. Tablo-7'de ARDS gelişen hastalarda cinsiyet, tip, evre ve altta yatan hastalığa göre dağılım verilmiştir.

Tablo 7. ARDS gelişen hastalarda cinsiyet, tip, evre ve altta yatan hastalığa göre dağılım

			Sayı	Yüzde
Cinsiyet	Kadın		17	% 51,5
	Erkek		16	% 48,5
ARDS Evre	Hafif		10	% 30,3
	Orta		15	% 45,5
	Ağır		8	% 24,2
ARDS Tipi	Nonpulmoner	Sepsis	7	% 21,2
	Pumoner	Pnömoni	25	% 75,8
		Yabancı cisim aspirasyonu	1	% 3,0
Altta Yatan Hastalık	Yok		6	% 18,2
	Nörolojik		10	% 30,3
	Hematolojik-Onkolojik		4	% 12,1
	İmmünolojik		4	% 12,1
	Kardiyak		1	% 3,0
	Metabolik		3	% 9,1
	Nefrolojik		5	% 15,2

ARDS gelişen hastaların ortalama yaşı 78,9 ay idi. Hastanede ortalama kalış süresi 38,1 gün, yoğun bakımda kalış süresi 25,9 gün ve entübe kaldıkları ortalama süre 17,0 gün idi. Tablo-8’de ortalama yaş, hastanede kalış süreleri ve entübe kaldıkları süreler verilmiştir.

Tablo 8. Hastaların ortalama yaş, hastanede kalış süresi ve entübe kaldıkları süre

	Ortalama (Min/Max)
Yaş (ay)	78,9 (4/204)
Yoğun Bakım Yatış Süresi (gün)	25,9 (7/63)
Hastane Yatış Süresi (gün)	38,1 (13/85)
Entübasyon Süresi (gün)	17,0 (2/66)

ARDS gelişen hastaların yoğun bakıma yatışları sırasındaki PIM II skoru ortalaması 47,6, PRISM III skoru ortalaması 23,7 ve PELOD skoru 23,6 iken, PRISM III %’si 51,4, PELOD %’si 37,0 olarak belirlendi. Tablo-9’da PIM II skoru, PRISM III ve PELOD skor ve yüzdeleri verilmiştir.

Tablo 9. Hastaların PIM II skoru, PRISM III ve PELOD skor ve yüzdeleri

	Ortalama (Min/Max)
PIM II	47,6 (10,2/100)
PRISM III	23,7 (7,8/51,0)
PRISM III %	51,4 (10,6/99,5)
PELOD	23,6 (11,0/51,0)
PELOD %	37,0 (1,3/100)

ARDS gelişen 33 hastanın 1 (% 3)’i NİMV’de izlenirken, 32 (% 97)’si invaziv mekanik ventilasyona alındı. İnvaziv ventilasyona alınan 32 hastanın 24 (% 75,0)’ü kafli tüple, hafif ARDS olan hastaların 8 (% 25,0)’i kafsız tüple entübe edilmişti ve hastaların tamamında basınç kontrollü mod kullanıldı. İnvaziv mekanik ventilasyona alınan 32

hastanın tamamında koruyucu mekanik ventilasyon stratejileri uygulandı ve toplam 30 (% 90,9) hastaya recruitment manevrası uygulandı. Takipleri sırasında, 3 (% 9,1) hastanın HFOV desteğine ihtiyacı olurken, toplam 4 (%12,1) hastaya ECMO desteği uygulandı. Tablo-10'da ARDS gelişen hastalarda solunum desteği uygulamaları verilmiştir.

Tablo 10. ARDS gelişen hastalarda solunum desteği uygulamaları

			Sayı	Yüzde
Ventilatör Modu	İnvaziv Ventilasyon	Basınç Kontrol	32	% 97
		Volüm Kontrol	0	% 0
	Noninvaziv Ventilasyon		1	% 3
Tüp Tipi		Kaflı	24	% 75,0
		Kafsız	8	% 25,0
Koruyucu Ventilasyon		Yapılan	32	% 97
		Yapılamayan (NİMV)	1	% 3
Açma (Recuirtment) Manevrası		Yapılan	30	% 90,9
		Yapılmayan	3	% 9,1
HFOV		Uygulanan	3	% 9,1
		Uygulanmayan	30	% 90,9
ECMO		Uygulanan	4	% 12,1
		Uygulanmayan	29	% 87,9

Toplamda sadece ECMO desteği alan 1 (% 3) hastaya iNO tedavisi uygulandı. ECMO desteği alan 4 hastadan 1'i (% 25) exitus olurken, yaşam oranı % 75 olarak belirlendi. Sürfaktan tedavisi uygulanan 14 (% 45,4) hastanın 11 (% 33,3)'ine endotrakeal, 3 (% 9,1)'üne bronkoskopi ile ve 1 (% 3)'ine hem endotrakeal hemde bronkoskopi ile sürfaktan uygulandı. 11 (% 33,3) hastaya prone pozisyonu verildi. Tablo-11'de ARDS gelişen hastalarda uygulanan pulmoner spesifik yardımcı tedaviler verilmiştir.

Tablo 11. ARDS gelişen hastalarda uygulanan pulmoner spesifik yardımcı tedaviler

			Sayı	Yüzde
Nitrik Oksit		Verilen	1	% 3
		Verilmeyen	32	% 97
Egzojen Süpfaktan	Verilen	Endotrakeal	11	% 33,3
		Bronkoskopi	3	% 9,1
		Endotrakeal+ Bronkoskopi	1	% 3
	Verilmeyen		18	% 54,6
Prone Pozisyonu		Verilen	11	% 33,3
		Verilmeyen	22	% 66,7

İMV’de takip edilen hastaların PIP minimum değęrlerinin ortalaması 20,6, PIP maximum ortalaması 28,0 iken, PEEP minimum ortalama 5,5, PEEP maksimum ortalama 8,2 tesbit edildi. MAP minimum ortalaması 10,1 ve MAP maksimum ortalaması 15,8 bulunurken, TV minimum ortalama değeri 7,7 ve TV maksimum ortalama değeri 8,8 olarak tesbit edildi (Tablo-12).

Tablo 12. ARDS gelişen hastalarda mekanik ventilasyon parametreleri

	Ortalama (Min/Max)
PIP Minimum	20,6 (15/30)
PIP Maximum	28,0 (20/43)
PEEP Minimum	5,5 (4/7)
PEEP Maximum	8,2 (5/12)
MAP Minimum	10,1 (7/17)
MAP Maximum	15,8 (10/29)
TV Minimum	7,7 (5,70/9,60)
TV Maximum	8,8 (6,4/10,1)

Hastaların tedavileri sırasında ortalama 13,8 gün midazolam, 4,2 gün roküronyum, 14,3 gün fentanyl ve 14,7 gün kloralhidrat uygulanmış idi. Uygulanan midazolam dozu ortalama 0,16 mg/kg/st, roküronyum dozu 7,7 mcg/kg/dk, fentanyl dozu 1,4 mcg/kg/saat ve kloralhidrat dozu 79,9 mg/kg olarak belirlendi. Tablo-13'te hastalara uygulanan sedatif, analjezik ve kas gevşeticilerin ortalama doz ve uygulandıkları süre verilmiştir.

Tablo 13. Uygulanan sedatif, analjezik ve kas gevşeticilerin ortalama doz ve uygulandıkları süre

	Median	Ortalama (Min/Max)
Midazolam (mg/kg/st)	0,1	0,16 (0/0,5)
Midazolam süre (gün)	9,0	13,8 (0/40)
Roküronyum (mcg/kg/dk)	7,0	7,7 (7/14)
Roküronyum (gün)	3,0	4,2 (2/10)
Fentanyl (mcg/kg/st)	1,0	1,4 (0/5,0)
Fentanyl (gün)	11,0	14,3 (3/40)
Kloralhidrat (mg/kg)	75,0	79,9 (50/100)
Kloralhidrat (gün)	11,0	14,7 (4/36)

Hastaların tedavileri sırasında uygulanan inotropoların ortalama süreleri, adrenalin 11,4 gün, noradrenalin 9,1 gün, dopamine 8,0 gün ve dobutamin 12,3 gün idi. İnotropoların ortalama dozları ise adrenalin 0,13 mcg/kg/dk, noradrenalin 0,14 mcg/kg/dk, dopamine 10,0 mcg/kg/dk ve dobutamin 10,0 mcg/kg/dk olarak belirlendi. Tablo-14'te hastalara uygulanan inotropoların ortalama doz ve süreleri verilmiştir.

Tablo 14. Uygulanan inotropların ortalama doz ve süreleri

	Median	Ortalama (Min/Max)
Adrenalin (mcg/kg/dk)	0,1	0,13 (0,1/0,3)
Adrenalin (gün)	12,0	11,4 (3/33)
Noradrenalin (mcg/kg/dk)	0,1	0,14 (0/0,3)
Noradrenalin (gün)	9,0	9,1 (1/33)
Dopamin (mcg/kg/dk)	10,0	10,0 (10,0/10,0)
Dopamin (gün)	9,5	8,0 (2/33)
Dobutamin (mcg/kg/dk)	10,0	10,0 (10,0/10,0)
Dobutamin (gün)	12,0	12,3 (3/25)

ARDS gelişen hastalardan 32 (% 97)'sine erken dönemde enteral beslenme başlanırken, 1 (% 3) hastaya gastrointestinal cerrahi problemlerinden dolayı erken dönemde enteral beslenme başlanamadı. Tedavileri sırasında 32 (% 97) hastada negatif sıvı dengesinde, 1 (% 3) hastada pozitif sıvı dengesinde kalındı. 19 (% 57,6) hastaya transfüzyon uygulanırken, 14 (% 42,4) hastanın transfüzyon ihtiyacı olmadı. Hiçbir hastaya İV steroid tedavisi verilmedi. Tablo-15'te ARDS gelişen hastalarda uygulanan nonpulmoner destek tedaviler verilmiştir.

Tablo 15. ARDS gelişen hastalarda uygulanan nonpulmoner destek tedaviler

		Sayı	Yüzde
Enteral Beslenme	Var	32	% 97
	Yok	1	% 3
Sıvı Balansı	Negatif	32	% 97
	Pozitif	1	% 3
Transfüzyon	Yapılan	19	% 57,6
	Yapılmayan	14	% 42,4
İV Steroid	Verilen	0	% 0
	Verilmeyen	33	% 100

ARDS nedeniyle takip edilen hastalara ortalama 13. saatte enteral beslenme başlandı. En erken beslenme başlama zamanı 2. saatti, en geç ise abdominal cerrahi nedeniyle 90. saatte beslenme başlanan hastaydı. Tablo-16'da ARDS gelişen hastalarda enteral beslenme zamanları verilmiştir.

Tablo 16. ARDS gelişen hastalarda enteral beslenme zamanı

	Ortalama (Min/Max) (Median)
Beslenme Zamanı (saat)	13,0 (2/90) (8)

ARDS tedavisi sırasında 4 (% 12,1) hastada pnömotoraks gelişti. Takip edilen hastaların 10 (% 30,3)'unda nosokomiyal enfeksiyon gelişti. Bunların 7 (% 21,2)'si ventilator ilişkili pnömoni, 1 (% 3)'i kan akımı ilişkili enfeksiyon ve 2 (% 6,1)'si üriner sistem enfeksiyonu idi. Tablo-17'de ARDS tedavisi sırasında gelişen komplikasyonlar verilmiştir.

Tablo 17. ARDS tedavisi sırasında gelişen komplikasyonlar

		Sayı	Yüzde
Barotravma	Yok	29	% 87,9
	Var	4	% 12,1
Enfeksiyon	Yok	23	% 69,7
	Ventilatör ilişkili pnömoni	7	% 21,2
	Kan akımı ilişkili	1	% 3,0
	Üriner sistem	2	% 6,1

ARDS nedeniyle takip edilen 33 hastanın, 1 (% 3)'i çoklu organ yetmezliği nedeniyle, 1 (% 3)'i refrakter hipoksemi nedeniyle exitus oldu. Tablo-18'de mortalite oranları ve nedenleri verilmiştir.

Tablo 18. ARDS hastalarında mortalite oranları ve nedenleri

		Sayı	Yüzde
Mortalite	Yok	31	% 94,0
	< 28 gün	1	% 3,0
	> 28 gün	1	% 3,0
Exitus Nedenleri	Yok	33	% 94,0
	Çoklu organ yetmezliği	1	% 3,0
	Refrakter hipoksemi	1	% 3,0

ARDS tanısıyla takip edilen hastaların etiyolojik nedenlerinin evrelere göre dağılımına bakıldığında, pulmoner nedenli ARDS'lerin 10 (% 38,5)'ü Evre 1'de, 12 (% 46,2)'si Evre 2'de ve 4 (% 15,4)'ü Evre 3'te idi. Nonpulmoner nedenli ARDS'lerin hiçbirisi Evre 1'de yer almazken, 3 (% 49,2)'ü Evre 2'de ve 4 (% 57,1)'ü Evre 3'te yer aldı. ARDS tanısıyla takipli hastaların etiyolojik nedenlerinin hastalığın şiddetine etkisine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). Nonpulmoner nedenli ARDS'lerin daha ileri evrelerde seyrettiği görüldü (Tablo-19).

Tablo 19. ARDS'de etiyolojik nedenlerin evrelere göre dağılımı

		ARDS Evre			Toplam	P
		Evre 1	Evre 2	Evre 3		
ARDS Tipi	Pulmoner	10 (% 38,5)	12 (% 46,2)	4 (% 15,3)	26 (% 78,8)	0,036
	Nonpulmoner	0 (% 0)	3 (% 42,8)	4 (% 57,2)	7 (% 21,2)	

Hastaların yoğun bakıma kabulünde bakılan mortalite skorlarının ARDS'nin evresi ile bağlantısına bakıldığında, PIM-II skoru ortalamaları, Evre 1'deki hastalarda 35,3, Evre 2'de 40,8 ve Evre 3'te 75,8 bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$). PRISM-III skoru ortalamaları, Evre 1'deki hastalarda 21,1, Evre 2'de 22,8 ve Evre 3'te 28,5 olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). PELOD skoru ortalamaları ise Evre 1'de 19, Evre 2'de 20,2 ve Evre 3'te 35,9 bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$). Hastaların yoğun bakıma kabulünde bakılan PIM-II, PRISM-III ve PELOD skorlarının yüksek olması durumunda hastaların takibi sırasında gelişebilecek ARDS'nin şiddetinin daha ağır olduğu görüldü (Tablo-20).

Tablo 20. ARDS’de mortalite skorlarının hastalığın evreleri ile ilişkisi

		ARDS Evre			P
		Evre 1	Evre 2	Evre 3	
PIM-II	Ortalama (Min/Max)	35,3 (11,5/100)	40,8 (10,2/95,6)	75,8 (55,4/100)	0,004
PRISM-III	Ortalama (Min/Max)	21,1 (8/43)	22,8 (7,8/51)	28,5 (22/41)	0,030
PRISM %	Ortalama (Min/Max)	42,4 (10,6/99,5)	46,8 (11,7/99)	71,3 (49,5/90,5)	0,013
PELOD	Ortalama (Min/Max)	19,0 (11/50)	20,2 (11/34)	35,9 (20/51)	0,005
PELOD %	Ortalama (Min/Max)	18,2 (1,3/99,9)	26,5 (1,3/89,6)	80,3 (16,2/100)	0,006

ARDS gelişen hastaların hastanede yatış süresi ortalamaları, Evre 1’de 31,1 gün, Evre 2’de 37,7 gün ve Evre 3’te 48,2 gün iken, yoğun bakımda ortalama kalış süreleri Evre 1’de 23,8 gün, Evre 2’de 22,1 gün ve Evre 3’te 37,0 olarak bulundu. ARDS gelişen hastalarda ARDS’nin evresi ile hastanede ve yoğun bakımda kalış süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo-21).

Tablo 21. Hastaların taburculuk süresi, yoğun bakım yatış süresi ve entübe kaldıkları süre

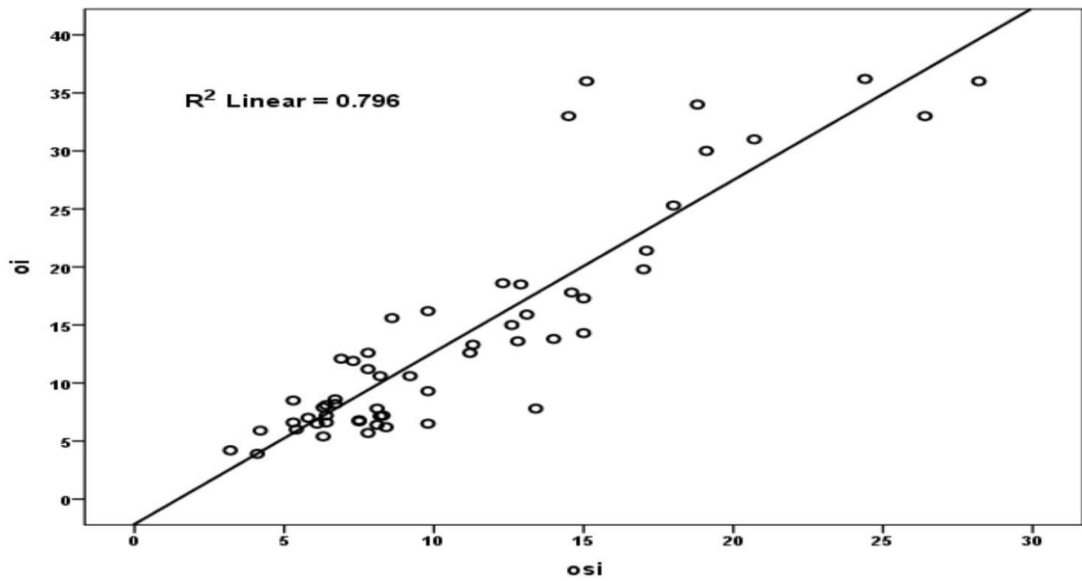
		ARDS Evre			P
		Evre 1	Evre 2	Evre 3	
Taburculuk süresi (gün)	Ortalama (Min/Max)	31,1 (13/53)	37,7 (14/65)	48,2 (22/85)	0,337
Yoğunbakım yatış süresi (gün)	Ortalama (Min/Max)	23,8 (9/43)	22,1 (7/57)	37,0 (10/63)	0,481
Entübe kaldığı süre (gün)	Ortalama (Min/Max)	22,4 (5/66)	12,1 (2/36)	25,0 (7/50)	0,450

ARDS'nin evrelemesinde kullanılan oksijenizasyon kriterlerinden OI'nin ortalama değeri 14,0 iken, OSI'nin ortalama değeri 10,9 olarak bulundu. Tablo-22'de OI ve OSI ortalama değerleri verilmiştir.

Tablo 22. ARDS hastalarında oksijenizasyon kriterlerinin değerleri

	Ortalama	Min	Max
OI	14,0	3,9	36,2
OSI	10,9	3,2	28,2

ARDS'nin tanı kriterler arasında yer alan ve hastalığın evrelendirilmesinde kullanılan OI ve OSI arasında korelasyon saptandı (**R=0,892**) (Şekil-7).



Şekil 7. OI ve OSI değerlerinin dağılımı

Hastaların İMV'de takipleri sırasında, PIP'nin minimum değerlerinin ortalaması Evre 1'de 20,3, Evre 2'de 20,1, Evre 3'te 21,8 bulundu ve bu değerlerin hastalığın evresi ile bağlantısı istatistiksel olarak anlamlı değil idi ($p>0.05$). PIP'nin maksimum değerlerinin ortalaması ise Evre 1'de 24,1, Evre 2'de 26,8 ve Evre 3'te 34,8 olarak bulundu. PIP'nin maksimum değerinin hastalığın evresi ile birlikte arttığı görüldü ($p<0.05$). PEEP'in minimum değerlerinin ortalaması Evre 1'de 5,3, Evre 2'de 5,6 ve

Evre 3'te 5,6 bulunurken, bu değerin de hastalığın evresi ile bağlantısı istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). PEEP'in maksimum değerlerinin ortalaması ise Evre 1'de 5,9, Evre 2'de 7,7, Evre 3'te 10,6 olarak bulundu. PEEP'in de maksimum değerinin hastalığın evresi ile birlikte arttığı görüldü ($p<0.05$). MAP minimum değerlerinin ortalaması, Evre 1'de 9,4, Evre 2'de 10,1, Evre 3'te 10,8 bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı değildi. MAP maksimum değerlerinin ortalaması Evre 1'de 12,7, Evre 2'de 15,2, Evre 3'te 20,6 olarak bulundu ve MAP maksimum değerinin hastalığın evresi ile birlikte arttığı görüldü ($p<0.05$) (Tablo-23).

Tablo 23. ARDS'de ventilatör değerlerinin evrelere göre dağılımı-1

		ARDS Evre			P
		Evre 1	Evre 2	Evre 3	
PIP Minimum	Ortalama (Min/Max)	20,3 (15/27)	20,1 (17/24)	21,8 (15/30)	0,527
PIP Maksimum	Ortalama (Min/Max)	24,1 (20/32)	26,8 (20/31)	34,8 (26/43)	0,001
PEEP Minimum	Ortalama (Min/Max)	5,3 (4/7)	5,6 (5/7)	5,6 (5/7)	0,685
PEEP Maksimum	Ortalama (Min/Max)	5,9 (5/8)	7,7 (6/10)	10,6 (9/12)	0,001
MAP Minimum	Ortalama (Min/Max)	9,4 (8/11)	10,1 (8/14)	10,8 (7/17)	0,542
MAP Maksimum	Ortalama (Min/Max)	12,7 (10/16)	15,2 (10/23)	20,6 (17/29)	0,001

İMV'de takipleri sırasında hastaların, TV minimum değerlerinin ortalaması Evre 1'de 7,6, Evre 2'de 7,8, Evre 3'te 7,4 iken, TV maksimum değerlerinin ortalaması Evre 1'de 8,6, Evre 2'de 8,8, Evre 3'te 8,8 olarak bulundu ve TV'nin ARDS evresi ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). FiO₂ minimum değerlerinin ortalamaları Evre 1'de 41,1, Evre 2'de 41,0, Evre 3'te 42,5 olup ARDS'nin evresi ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). FiO₂ maksimum değerlerinin ortalamaları

ise Evre 1’de 48,3, Evre 2’de 57,0, Evre 3’te 71,9 olarak bulundu ve ARDS’nin ileri evrelerinde FiO₂ maksimum değerlerinin ortalamalarının arttığı görüldü ($p<0.05$). Bu hastaların PS minimum değerlerinin ortalaması, Evre 1’de 7,7, Evre 2’de 5,1, Evre 3’te 3,8 iken, PS maksimum değerlerinin ortalaması, Evre 1’de 11,1, Evre 2’de 10,7, Evre 3’te 13,8 olarak bulundu ve PS’nin ARDS evresi ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$) (Tablo-24).

Tablo 24. ARDS’de ventilatör değerlerinin evrelere göre dağılımı-2

		ARDS Evre			
		Evre 1	Evre 2	Evre 3	
Tidal Volüm	Ortalama	7,6	7,8	7,4	0,497
Minimum	(Min/Max)	(5,70/9,40)	(7,0/9,60)	(6,80/8,20)	
Tidal Volüm	Ortalama	8,6	8,8	8,8	0,965
Maximum	(Min/Max)	(6,4/10,0)	(7,2/10,1)	(8,0/10,0)	
FiO₂	Ortalama	41,1	41,0	42,5	0,405
Minimum	(Min/Max)	(40,0/45,0)	(35,0/50,0)	(40,0/50,0)	
FiO₂ Maximum	Ortalama	48,3	57,0	71,9	0,001
	(Min/Max)	(40,0/60,0)	(50,0/60,0)	(60,0/90,0)	
PS	Ortalama	7,7	5,1	3,8	0,085
Minimum	(Min/Max)	(6/10)	(0/9)	(0/10)	
PS	Ortalama	11,1	10,7	13,8	0,045
Maximum	(Min/Max)	(6/20)	(5/16)	(10/17)	

ARDS gelişen hastalarda verilen sürfaktan tedavisinde dozun evreye etkisine bakıldığında, sürfaktan uygulanan toplam 15 hastanın, 13 (% 86,7)’üne 100 mg/kg’dan Poraktant alfa uygulanmış. Bunların 1 (% 7,7)’i Evre 1’de, 5 (% 38,5)’i Evre 2’de ve 7 (% 53,8)’si Evre 3’te yer alırken, 200 mg/kg’dan Beraktant uygulanan 2 (% 13,3) hastanın ikisinde Evre 2’de yer aldı. Sürfaktan uygulama dozu ile ARDS’nin şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken ($p>0.05$), ileri evrelerde sürfaktan kullanımının arttığı ve daha fazla sayıda hastaya sürfaktan kullanıldığı görüldü (Tablo-25).

Tablo 25. ARDS’de verilen sürfaktan dozunun evrelere göre dağılımı

		ARDS Evre			Toplam	P
		Evre 1	Evre 2	Evre 3		
Sürfaktan	100 mg/kg	1 (% 7,7)	5 (% 38,5)	7 (% 53,8)	13 (% 86,7)	0,267
	200 mg/kg	0 (% 0)	2 (% 100)	0 (% 0)	2 (% 13,3)	
Toplam		1 (% 6,6)	7 (% 46,7)	7 (% 46,7)	15 (% 100)	

ARDS tedavisinde kullanılan sedatif, analjezik ve kas gevşetici ilaçlarının doz ve sürelerinin hastalığın evresi ilerledikçe arttığı görüldü, ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$) (Tablo-26).

Tablo 26. ARDS’de kullanılan sedatif, analjezik, kas gevşetici ilaçların doz ve sürelerinin evrelere göre dağılımı

		ARDS Evre			P
		Evre 1	Evre 2	Evre 3	
Midazolam mg/kg/dk (doz)	Ortalama / Median (Min/Max)	0,1 / 0,1 (0/0,2)	0,16 / 0,1 (0,05/0,4)	0,23 / 0,25 (0,05/0,5)	0,220
Midazolam Süre (gün)	Ortalama / Median (Min/Max)	12,9 / 9 (0/40)	11,8 / 8 (3/40)	26,0 / 20,5 (5/35)	0,087
Kloralhidrat (doz)	Ortalama / Median (Min/Max)	77,7 / 75 (58/100)	83,3 / 100 (50/100)	-	0,925
Kloralhidrat (gün)	Ortalama / Median (Min/Max)	16,7 / 10 (4/36)	14,0 / 11 (10/21)	-	0,862
Roküronyum (doz)	Ortalama / Median (Min/Max)	8,4 / 7 (7/14)	7,6 / 7 (7/10)	7 / 7 (7/7)	0,938
Roküronyum (gün)	Ortalama / Median (Min/Max)	2,8 / 3 (2/4)	3,7 / 3 (2/6)	6,8 / 6,5 (4/10)	0,116
Fentanyl (doz)	Ortalama / Median (Min/Max)	1,1 / 1 (1,0/2,0)	1,5 / 1 (0/4,0)	1,8 / 2,5 (0/5,0)	0,333
Fentanyl (gün)	Ortalama / Median (Min/Max)	14,3 / 11 (3/40)	11,7 / 8 (3/40)	20,6 / 31,5 (5/35)	0,099

ARDS tedavisinde kullanılan inotropaların doz ve sürelerini hastalığın evresine göre değerlendirildiğinde, hastalığın evresi ilerledikçe, ilaç kullanım sürelerinin arttığı görüldü. Ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$) (Tablo-27).

Tablo 27. ARDS’de kullanılan inotropaların doz ve sürelerinin evrelere göre dağılımı

		ARDS Evre			P
		Evre 1	Evre 2	Evre 3	
Adrenalin (doz)	Ortalama / Median (Min/Max)	-	0,12 / 0,1 (0,1/0,3)	0,15 / 0,15 (0,1/0,3)	0,787
Adrenalin (gün)	Ortalama / Median (Min/Max)	-	6,4 / 7 (3/10)	20,33 / 23,5 (6/33)	0,173
Noradrenalin (doz)	Ortalama / Median (Min/Max)	-	0,16 / 0,16 (0/0,3)	0,15 / 0,15 (0/0,3)	0,870
Noradrenalin (gün)	Ortalama / Median (Min/Max)	-	3,50 / 3,5 (1/6)	12,0 / 6 (3/33)	0,364
Dopamin (gün)	Ortalama / Median (Min/Max)	9,5 / 9,5 (7/12)	4,0 / 3 (2/10)	16,7 / 8 (4/33)	0,064
Dobutamin (gün)	Ortalama / Median (Min/Max)	-	6,0 / 6 (3/9)	28,33 / 30 (25/30)	0,110

5. TARTIŞMA

Çeşitli etiyolojik nedenlerle, alveolo-kapiller membran geçirgenliğinde artış sonucu gelişen, ani başlangıçlı, non kardiyojenik, her iki akciğerde ödem ile karakterize, oksijen tedavisine dirençli, hipoksemik akut solunum yetmezliği sendromu ARDS olarak tanımlanır. İlk kez, 1967 yılında Ashbaugh ve ark. tarafından altta yatan çeşitli hastalıkları bulunan, akciğer grafilerinde bilateral infiltrasyon, azalmış fonksiyonel rezidüel kapasite, azalmış kompliyans ve refrakter hipoksemi tesbit edilen solunum yetmezliğindeki erişkin hastalarda tanımlanan ARDS'nin daha sonra erişkin hastalar için birçok kez yeni tanımlama kriterleri belirlenmiştir. Pediatrik hastalar için ise tanımlama kriterleri 2015 yılında, 8 ülkeden 27 uzmandan oluşan bir grubun, 3 toplantı içeren 2 yıllık uzlaşısı konferansı sürecinden sonra belirlenmiştir. Bu tanımlamalarla ARDS kavramı öncesine göre daha iyi anlaşılmıştır. Pediatrik popülasyonda ARDS ile ilgili çalışma sayısı az olmakla birlikte epidemiyolojik ve klinik sonuçlar açısından farklı merkezlerde yapılan çalışmalar arasında değişkenlikler bulunmaktadır.^{3,126}

Dünya genelinde insidansının 1,5-79/100.000 olduğu belirtilmektedir. Ancak insidans, Avrupa'da Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'den daha düşüktür.^{14,21,127} İsveç, Danimarka ve İzlanda'yı kapsayan uluslararası bir çalışmada yıllık ARDS insidansı ise 13,5/100.000 olarak bulunmuştur.¹²⁸ Bu çalışmalar daha çok erişkin yaş grubunu kapsamaktadır. Pediatrik yaş grubu için insidans verileri net olmamakla beraber pediatrik yoğun bakım ünitelerinde izlenen hastalarının % 0,6-7,2'sini ARDS'li hastalar oluşturmaktadır.¹²⁹ Zimmerman ve ark. ABD'de yoğun bakıma yatırılan 6 ay-15 yaş arasındaki hastaları 1 yıllık bir süre boyunca takip etmişler ve çalışmalarında ARDS insidansının 9,5/100.000 olduğunu belirlemişler idi.²⁴ Bindl ve ark. Avrupa popülasyonunda yaptığı çalışmada ARDS insidansı 3,4/100.000 olarak bildirilmiştir.¹³⁰ Avustralya ve Yeni Zelanda'dan yapılan çok merkezli, prospektif, gözlemsel bir çalışmada, insidansın 2,9/100.000 olduğu bildirilmiştir.⁵ Bizim çalışmamızda ise pediatrik yoğun bakımımızda takip edilen hastaların % 2'sinde ARDS geliştiğini tesbit ettik. Bu sonuç diğer pediatrik yoğun bakım ünitelerine benzer idi.

ARDS, çeşitli pulmoner ve non-pulmoner etiyolojilerin sonuçları olarak benzer klinik özellikleri taşıyan birçok farklı fizyolojik mekanizma sonucu gelişebilmektedir. Direkt akciğer kaynaklı bir hasar sonucu gelişen ARDS, akciğer dışı bir nedene bağlı

gelişen ARDS'ye göre daha şiddetli seyretmekte ve akciğer kompliyansındaki azalma daha ciddi olmaktadır. ARDS ile ilişkili en sık görülen durumlar sepsis ve enfeksiyöz pnömonidir.^{5,25} En sık görülen risk faktörü, vakaların % 79'unda görülen nonpulmoner kaynaklı ciddi sepsistir.³⁰ Tekrarlayan acil transfüzyonlar, ciddi travma ve gastrik içeriğin aspirasyonu diğer sık nedenler olarak görülmektedir.¹³¹ Etiyolojide pediatrik hastalar ile erişkinler arasında farklar olmakla birlikte her iki grupta da pnömoni, sepsis, aspirasyon ve travma ARDS'nin % 63-92'sini oluşturmaktadır.^{5,132} Arroliga ve ark.'nın erişkin hastalarda yaptığı çalışmada, ARDS'nin % 76'sının direk akciğer hasarlanması ile geliştiğini saptarken, % 18'inin sepsis, % 6'sının da diğer sebeplerden geliştiği tesbit etmişler idi.¹³³ Bizim çalışmamızda diğer çalışmalara benzer olarak hastaların % 78,8 pulmoner ARDS iken, % 21,2'si nonpulmoner idi. Nonpulmoner ARDS'lerin tamamı sepsis nedeni ile gelişirken, pulmoner ARDS'lerin bir tanesi yabancı cisim aspirasyonu, 25'i pnömoni nedeni ile gelişmişti.

PIM, PRISM ve PELOD, pediatrik yoğun bakım ünitelerinde sık kullanılan mortalite skorlarıdır. PIM, logaritmik yöntemlerle mortalite riskinin belirlenmesidir. PRISM ise hastalık nedeniyle normal fizyolojinin bozulmasından kaynaklanan mortalite olasılığını belirler. Bu skorların etkinliği açısından yapılan çalışmalarda, Slater ve ark. PIM II'yi PRISM III'e oranla mortaliteyi belirleme açısından daha anlamlı olarak saptamışlardır.¹³⁴ Tekerek ve Akyıldız'ın yaptıkları çalışmada PIM II, PRISM III ve PELOD skorları içerisinde en anlamlı skoru PRISM III olarak saptamışlar idi.¹³⁵ Bizim yoğun bakımımızda tüm hastaların yatışları sırasında PIM, PRISM, PELOD skorlarına bakılmaktadır. Literatürde ARDS gelişen hastalarda mortalite skorlarının ARDS'nin şiddetine etkisini inceleyen bir çalışmaya rastlayamadık. Yaptığımız çalışmada ARDS gelişen hastaların mortalite skorları evrelere göre değerlendirildiğinde, PIM-II, PRISM-III ve PELOD skorları yüksek olan hastalarda ARDS geliştiğinde, ARDS'nin daha ileri evrelerde olduğunu saptadık.

ARDS'nin tanı kriterlerinden biri olan hipokseminin derecesini belirlemede OI ve OSI kullanılmaktadır. OI'nin dezavantajı, arterial kan örneğine ihtiyaç olmasıdır. OSI'nin de hipokseminin derecesini belirlemede OI kadar etkili olduğu çalışmalarla gösterilmektedir. DesPrez ve ark. yaptığı çalışmada, ARDS olan hastalarda OSI ile OI korele olduğu belirtilmiş idi. ARDS tanısı anındaki OSI'nin OI'ye benzer şekilde, daha az ventilatörsüz gün sayısı ile anlamlı olarak ilişkili iken, sadece OSI artmış mortalite

ile ilişkili bulunmuştu.¹³⁶ Rawat ve ark. 74 yenidoğanda yaptığı çalışmada da OI ve OSI korele bulunmuştu.¹³⁷ Bizim çalışmamızda da OI ve OSI arasında pozitif korelasyon saptandı ($R=0,892$).

ARDS tedavisinin en önemli basamağı mekanik ventilasyon desteğidir. Ventilasyon desteği invaziv veya noninvaziv olarak uygulanabilir. ARDS'nin hafif evresinde, NİMV kullanılabilir. Uygun hastalara NİMV kullanılması ile İMV'de entübasyondan kaynaklanan bazı komplikasyonlar engellenebilir. Meduri ve ark.'nin yaptığı çalışmada, çeşitli etiyolojilerden kaynaklanan solunum yetersizliklerinde NİMV ile tedavi edilen 158 hasta değerlendirilmiş, ARDS tanısı alan 41 hastanın 27 (% 66)'sinde NİMV ile entübasyonun önlendiği görülmüş idi.¹³⁸ Ferrer ve ark. tarafından yapılan çalışmada ciddi hipoksemik solunum yetersizliği olan hastalara NİMV ya da standart medikal oksijen tedavisi uygulanmış, entübasyon oranı NİMV grubunda % 25, standart tedavi grubunda % 52 olarak bulunmuş idi. NİMV grubunun entübasyon oranında, yoğun bakım mortalitesinde, septik şok gelişiminde ve 90 günlük sağkalımda anlamlı düzelmeler saptandığı bildirilmiş idi.¹³⁹ Scala ve ark. çalışmasında NİMV'nin kullanılmasının sağ kalım oranını ve ventilasyon desteğinin süresini etkilememiş, ancak daha düşük oranda komplikasyon görülmüş idi.¹⁴⁰ Bir meta-analizde NİMV desteğinin, İMV gereksiniminde ve mortalitede azalmaya etkisi olmadığı bildirilmiş idi.¹⁴¹ PALICC, ARDS'nin erken döneminde, invaziv mekanik ventilasyon komplikasyonu açısından riski yüksek olan hastalara (özellikle immüsupresif olanlar) NİMV uygulanabileceğini bildirmiştir. Bizim takip ettiğimiz ARDS gelişen hastalardan sadece 1'inde NİMV uygulandı ve hastanın İMV ihtiyacı olmamıştı.

Noninvaziv mekanik ventilasyondan fayda görmeyen veya ciddi hipoksemi ve hiperkapnisi olan hastalarda İMV kaçınılmazdır. Ancak uygun olmayan ventilasyon, akciğerlerde mevcut inflamasyonu arttıracak gibi yeni inflamatuvar süreç başlatabilir, ayrıca uzak organ disfonksiyonuna neden olabilir.⁶³ Ventilator parametrelerinin iyi ayarlanması durumunda, völüm kontrollü ve basınç kontrollü modlar arasında belirgin fark bulunmamakla birlikte,⁷⁸ çocuklarda seçilecek mod konusunda yeterli çalışma yoktur. Kallet ve ark. yaptığı çalışmada, basınç kontrollü modun völüm kontrollü moda göre solunum işini daha fazla azalttığını göstermişler idi.¹⁴² Thompson ve ark. yaptığı çok merkezli çalışmada ise her iki modun da kullanılabileceği belirtilmiş idi.¹⁴³ Sonuç olarak çocuklarda basınç kontrollü ve völüm kontrollü mekanik ventilasyonun birbirine

üstünlüğünü gösteren hiçbir veri yoktur. PALICC'te, PARDS hastalarında kullanılması gereken ventilasyon modu konusunda herhangi bir öneri sunulmamıştır. Bizim çalışmamızda, invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastaların tamamında basınç kontrollü mod kullanıldı.

ARDS tedavisinde prognozu doğrudan etkileyen en önemli faktör mekanik ventilasyon stratejisidir. Akciğeri koruyucu mekanik ventilasyon stratejisinin mortalite ve morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir. Kapalı olan alveollerin açılmasını, açık olan alveollerin kapanmamasını sağlamak ve alveollerin tekrarlayan açılıp kapanma döngüsünden doğacak hasarın engellenmesi için akciğer koruyucu mekanik ventilasyon stratejilerden biri olan yüksek PEEP uygulanır. ARDS'de alveolleri açık tutmak için gereken basınç kapalı olan alveolleri açmak için gerekli olan basınçtan her zaman daha düşüktür. Yapılan çalışmalarda kollabe olma eğilimindeki alveollerin yetersiz PEEP düzeyleri ile tekrarlayan şekilde açılıp kapanmasının akciğer hasarını arttırdığı görülmüştür.¹⁴⁴ Bu nedenle, ARDS'de düşük kompliyanslı bölgeleri açık tutacak fakat normal kompliyanslı bölgelerde aşırı havalanmaya neden olmayacak VT ve PEEP düzeylerinin ayarlanması gerekir. ALVEOLI çalışmasında, yüksek PEEP ile düşük PEEP uygulanan hasta grupları karşılaştırılmış, ventilatörsüz gün sayısı ve mortaliteler arasında fark bulunamamış idi.¹⁴⁵ Ancak Webster ve ark. yaptığı çok merkezli çalışmada, yüksek PEEP ile açık akciğer ventilasyonu uygulanan hastalarda mortalite oranının daha düşük, ventilatöre bağlı gün sayısının daha az olduğu saptanmış idi.¹⁴⁶ PALICC'te, orta seviye yükseltilmiş PEEP (10-15 cm H₂O) değerleri önerilmiş olup, şiddetli PARDS hastalarında özellikle PEEP'in 15 cm H₂O'nun üzerine çıkarılması gerektiğinde, plato basıncı sınırlandırılmasına dikkat edilmesi ve oksijen sunumu, solunum sistemi kompliyansı ile hemodinamik belirteçlerin yakın takip edilmesi gerekliliği vurgulanmış idi. Bizim çalışmamızda da, ARDS'li hastalarımızdaki PEEP uygulamalarımız PALICC önerilerine benzerdi.

Diğer bir akciğer koruyucu mekanik ventilasyon stratejisi volütravmanın önlenmesi amacıyla düşük TV uygulanması ve plato basıncının sınırlandırılmasıdır. Düşük TV konusunda yapılan en önemli çalışma olan ARDS Ağ çalışmasında, 861 hasta standart TV ve plato basıncı ile düşük TV ve plato basıncı olarak randomize edilmiş, düşük TV grubunun, 28 günlük mortalitesi, standart TV grubuna göre daha düşük bulunmuş idi. Düşük TV grubunda, akciğer haricindeki organ veya sistemlerin

bozukluğu olmadan geçirilen gün sayısında anlamlı bir artış görülmüş idi ve her iki grup arasında barotravma açısından bir fark saptanamamış idi.⁵⁴ Amato ve ark. yaptığı çalışmada, düşük tidal volüm ve yüksek PEEP yanında driving (sürücü) basıncı 20 cmH₂O altında uygulandığında mortalitede azalma saptanmıştır.⁶⁸ PALICC, hastalık şiddetine göre, hastaya özgü tidal hacimleri kullanmasını, kompliyansı normale yakın olan PARDS'li hastalarda tidal hacim 5-8 mL/kg, akciğer kompliyansının azalmış olduğu ağır PARDS hastalarında ise 3-6 mL/kg olarak belirlenmesini önermektedir. Bizim çalışmamızda, İMV ile takip edilen 32 hastanın tamamında koruyucu mekanik ventilasyon stratejileri; düşük tidal volüm, sınırlandırılmış pik basıncı ve yeterli PEEP uygulanmıştır.

Basınç ve volüm sınırlamasına ek olarak, recruitment manevralarının açık akciğer ventilasyonundaki yeri tartışmalıdır. RM, transpulmoner basınçta istemli olarak geçici bir artış sağlanarak, kapalı olan alveollerin yeniden açılmasını sağlamak için yapılmaktadır. RM ile ekspirasyon sonu akciğer volümünde meydana gelen bir artış, stabil olmayan akciğer ünitelerinin tekrar tekrar açılıp kapanmasını engelleyerek gaz değişimini iyileştirebilir ve ventilatöre bağlı akciğer hasarını azaltabilir. Ancak diğer taraftan RM, havalanan alveollerin aşırı gerilmesine neden olarak VİAH'a da yol açabilir. RM konusundaki çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Oczenski,¹⁴⁷ Pova¹⁴⁸ ve Villagra'nın¹⁴⁹ çalışmalarında, RM'den sonra oksijenizasyonda düzelmeler olduğu gösterilmiştir. Foti,¹⁵⁰ Li¹⁵¹ ve Talmor¹⁵² çalışmalarında ise, RM'nin bazıları ilk 15 ile 20 dakikada olmak üzere, takip eden 24 saat içerisinde bu oksijenizasyon iyileşmesinde hızlı bir geri bozulma olduğunu bildirmektedir. RM ile ilgili çocuklarda yapılan çalışma yoktur. PALICC, ağır oksijenizasyon bozukluklarında, yavaş yavaş PEEP arttırıp, azaltılarak RM yapılabileceğini belirtmiş, ancak uzun süreli kullanılmasını önermemiştir. Bizim çalışmamızda, ARDS gelişen 33 hastanın 32'si İMV'de takip edilmiş ve bunların 30'una RM uygulanmış idi.

İnvaziv Mekanik Ventilasyon ile yüksek basınçlara rağmen etkin ventilasyon sağlanamayan hastalarda HFOV denenebilir. HFOV akciğerleri, İMV'de kullanılan basınçtan daha yüksek sabit bir ortalama havayolu basıncı ile ossile eder. Ossilasyonlar endotrakeal tüpte yüksek basınç dalgalanmalarına neden olurken, alveoler seviyede basınç dalgalanmaları daha azdır. Alveolar seviyedeki basınç değişiklikleri endotrakeal tüp boyutu, solunum sayısı, inspirasyon zamanı, akciğer kompliyansı gibi birçok

değişkene bağlıdır. HFOV distal havayollarında daha düşük basınçlarda etkin gaz değişimi sağlarken, endojen sürfaktan üretiminin daha az baskılar. PARDS'de HFOV endikasyonları, $OI >13-15$ olması veya yüksek ventilatör ayarlarının gerekmesidir. Yüksek ventilatör ayarları genel olarak $P_{plat} \geq 30-35$ cmH₂O, $PIP \geq 35$, $PEEP \geq 10-15$, $mean Paw > 24$ cmH₂O olarak kabul edilir. Yapılan çalışmalarda, HFOV'nin oksijenizasyonu iyileştirdiği ancak uzun dönemde mortalite üzerine etkisi olmadığı saptanmıştır. Bollen ve ark. yaptıkları çalışmada, HFOV kullanımının oksijenizasyonu iyileştirdiğini belirtmişler idi.¹⁵³ Arnold ve ark. yaptığı çalışmada ise, HFOV'nin pediatrik hastalarda mortalite üzerine etkisi saptanmamış ancak kronik akciğer hastalığı gelişme riskini azalttığı görülmüştür.¹⁵⁴ 2013 yılında yayınlanan 795 erişkin hastanın değerlendirildiği OSCAR çalışmasında, ARDS hastalarında HFOV ve konvansiyonel mekanik ventilasyon karşılaştırılmış, hastane mortalitesinde ve 30 günlük mortalitede, HFOV ile konvansiyonel mekanik ventilasyon arasında hiçbir fark bulamamış idi.¹⁵⁵ Beş farklı ülkede yapılan çok merkezli OSCILLATE çalışmasında ise, standart ventilasyona kıyasla erken HFOV uygulanmasının mortaliteyi azaltmadığı ve hatta mortalitede artış olabileceğinden çalışma erken sonlandırılmış idi.¹⁵⁶ PALICC, göğüs kafesi kompliyansının azaldığı, hipoksik solunum yetmezliği hastalarında, plato hava yolu basınçları 28 cm H₂O'ı geçtiği takdirde, HFOV'nin alternatif olarak kullanılabileceğini belirtmiş ancak rutin kullanımını önermemiştir. Bizim çalışmamızda, 33 hastadan 3'üne HFOV uygulandı.

İnhale Nitrik Oksit, selektif pulmoner bir vazodilatördür, antienflamatuar etkilerinin de olduğu öne sürülmüştür, ancak kesin olarak kanıtlanmamıştır.⁸⁶ Sokol ve ark. yaptığı randomize kontrollü çalışmada, iNO'nun geçici olarak oksijenlenmeyi iyileştirdiği, ancak mortalite üzerine etkisi olmadığı gösterilmiş idi.¹⁵⁷ PALICC, ARDS'de, iNO'nun rutin olarak kullanılmasını önermemektedir. Ancak pulmoner hipertansiyon veya şiddetli sağ ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda ve ECMO desteği alan hastalarda düşünülebileceği belirtilmiştir. Bizim hastalarımızdan sadece ECMO desteği alan 1 hastaya iNO tedavisi uygulanmış idi.

Doğal pulmoner sürfaktan akciğer fizyolojisinde önemli bir rol oynar. Alveoller içindeki yüzey geriliminin düşürülmesinden ve distal solunum yollarının fonksiyonel bütünlüğünün korunmasından sorumludur. ARDS gelişiminde rol oynayan önemli faktörlerden biri de sürfaktan eksikliği veya disfonksiyonudur. Sürfaktan eksikliği ve

inaktivasyonu, ARDS'nin karakteristik patofizyolojisine yol açan alveoler kollaps ve pulmoner ödemini indükler. ARDS'deki sürfaktan disfonksiyonu, hastalığın akut eksüdatif fazında en belirgindir ve teorik olarak sürfaktan tedavisinin en büyük faydaları olduğu evredir.¹⁵⁸ Sürfaktan tedavisi ile kollabe alveollerin açılması, akciğer kompliyansının düzeltilmesi ve buna bağlı olarak mortalite ve morbiditenin azaltılması amaçlanır. ARDS'li hastalarda, sürfaktan tedavisinin, randomize kontrollü çalışmalarda, özellikle de erişkinlerde sağkalım da dahil olmak üzere uzun vadeli sonuçları iyileştirmede sınırlı başarı elde edilmiştir.^{159,160} Wilson ve ark., solunum yetmezliği olan 42 çocuk hastada, intratrakeal kalfaktant uygulamasının iyi tolere edildiğini ve oksijenizasyonda hızlı bir iyileşme, daha erken ekstübasyon ve yoğun bakım yatış süresinin azalması ile ilişkili olduğunu göstermişler idi.¹⁶¹ Yine Wilson ve ark. yaptığı çok merkezli placebo kontrollü çalışmada, sürfaktanın oksijenizasyonu iyileştirdiği ve mortaliteyi önemli ölçüde azalttığı belirtilmiş idi. Ancak önceki çalışmanın aksine, ventilatörde kalış süresi ve hastanede kalış süresi arasında fark yok idi.¹⁶² PALICC, yeterli çalışma olmaması nedeniyle rutinde sürfaktan uygulanmasını önermemektedir. Ancak sürfaktanın zararlı olduğunu gösteren herhangi bir çalışma yoktur. Bizim hastalarımızdan, orta ve ağır ARDS olan 15 hastaya sürfaktan uygulanmış idi.

Prone pozisyonu hastanın yüzüstü yatırılmasıdır. Hastaların sırtüstü yatması atelektazide artış ve yerçekimine bağlı olarak akciğer alanlarında konsolidasyona eğilim meydana getirir. Özellikle ARDS'nin erken dönemlerinde uygulanan prone pozisyonunun, oksijenizasyonu düzelttiği belirtilmektedir.⁹⁷ ARDS'li olgularda, prone pozisyonu ile ilgili yapılan randomize çalışmalarda, prone pozisyonunun akciğerlerin dorsal bölgelerini havalandırdığını ve oksijenizasyonu arttırdığı gösterilmiştir.^{163,164} Prone pozisyonu uygulanan ARDS hastalarında, mortalitede % 12'ye varan düşme bildirilmiştir.⁹⁹ PALICC, Prone pozisyonunu rutin tedavi yöntemi olarak önermemektedir. Ancak, ciddi PARDS vakalarında bir seçenek olarak düşünülebileceğini belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda, 33 hastadan 11'ine prone pozisyonu verilmiş idi.

İnvaziv mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda, hastanın mekanik ventilasyona toleransını kolaylaştırmak, biotravma riskini azaltmak ve oksijen sunumunun, oksijen tüketiminin ve solunum işinin optimizasyonunu sağlamak amacıyla sedasyon ve analjezi kullanılır. Ayrıca şiddetli ve orta derecede ARDS'de prone

pozisyonu, ECMO ve HFOV uygulamaları sırasında, derin sedasyon gerektirmektedir. Bunlar yetersiz kaldığında ise tedaviye kas gevşeticiler eklenebilir. Gainnier ve ark., 56 hasta üzerinde yaptığı çok merkezli çalışmada, nöromusküler bloker ajan kullanımı ile PaO_2/FiO_2 oranında anlamlı düzelme olduğunu tesbit etmişlerdir.¹⁶⁵ Needham ve ark., ARDS'li erişkin hastalarda yaptığı çok merkezli randomize çalışmada ise, nöromusküler blokaj yapıcı ajan (sisatrakuryum) verilen hastalar ile plasebo gurubu karşılaştırılmış ve sisatrakuryum verilen hastalarda, ventilatörde ve yoğun bakımda geçirilen gün sayısı ve organ yetmezliği gün sayısı anlamlı olarak düşük bulunmuş idi. Plasebo gurubunda, pnömotoraksın daha sık ve daha erken geliştiği görülürken, 28 günlük mortalitenin sisatrakuryum grubunda anlamlı derecede daha düşük olduğu gösterilmiş idi.¹⁰¹ PALICC, pediatrik hastaların mekanik ventilasyona toleransını kolaylaştırmak, oksijen sunumunu, oksijen tüketimini ve solunum işini optimize etmek için minimal düzeyde ancak etkin ve hedefe yönelik sedasyon-analjezi kullanılmasını önermektedir. Sedasyonun ve analjezinin etkin mekanik ventilasyonu sağlamada yetersiz kaldığında ise, nöromusküler blokajın minimal ancak etkili dozda tedaviye eklenmesini önermektedir.

ARDS'li hastalarda herhangi bir kontrendikasyon yok ise erken dönemde (24-48 saat) enteral beslenmeye başlanmalıdır. PALICC, ARDS'li çocuk hastaların iyileşmelerini kolaylaştırmak, büyümelerini sürdürmek ve metabolik ihtiyaçlarını karşılamak için bir beslenme planı yapılmasını ve hastaların tolere ettiği anda enteral beslenmeye başlanmasını önermektedir. Bizim çalışmamızda da, erken enteral beslenme uygulaması yapılmıştır.

ARDS tedavisindeki sıvı desteğinde amaç, kardiyak debi, kan volümü ve oksijen sunumunu optimal seviyede tutacak en düşük pulmoner kapiler oklüzyon basıncını sağlamaktır¹⁰². Pozitif sıvı yükünün, ARDS hastalarında klinik sonuçları olumsuz yönde etkilediği çalışmalarla gösterilmiştir.¹⁰³ PALICC, ARDS'li çocuk hastalarda yeterli intravasküler sıvı hacmi ve optimum oksijenizasyonu sağlayacak fakat pozitif sıvı dengesinde kalmayacak bir sıvı tedavisi yönetimi önermiştir. Bizim çalışmamızda da, negatif sıvı balansı sağlanmaya çalışılmıştır.

VV-ECMO, konvansiyonel tedavilere yanıt vermeyen, geri döndürülebilir kardiyopulmoner yetersizlik durumunda, kalp ve akciğer fonksiyonları düzelene kadar, kardiyopulmoner sistemi destekleyen, mekanik dolaşım ve solunum desteği sağlayan bir

yöntemdir. ECMO bir tedavi yöntemi değil, bir destek yöntemidir, bu yüzden, ARDS’de, geleneksel tedaviler, akciğerleri desteklemekte yetersiz olursa ECMO desteği uygulanmalıdır. ECMO etkinliğinin araştırıldığı kontrollü bir çalışma olan CESAR çalışmasında, 180 solunum yetmezliği olan hasta geleneksel mekanik ventilasyon ya da ECMO tedavisine alınarak, ECMO etkinliği araştırılmış, exitus ya da ciddi morbidite ECMO grubunda % 37 hastada oluşurken, geleneksel mekanik ventilasyon yöntemleri uygulanan grupta % 53 hastada oluşmuş idi.¹⁶⁶ Pettignano ve ark. yaptığı çalışmada, ECMO desteği yapılan 82 ARDS tanılı çocuk hasta değerlendirilmiş, VV-ECMO desteği alan hastaların VA-ECMO hastalarına göre oksijenizasyonun daha iyi olduğu belirtilmiş idi. VV-ECMO’de yaşam oranı % 81, VA-ECMO’da % 64 olarak bulunmuş ve VV-ECMO’nun ciddi akut solunum yetmezliği olan pediatrik hastalarda yeterli oksijenizasyonu etkin bir şekilde sağlayabileceği belirtilmiş idi.¹⁶⁷ ECMO’ya alınan hastaların ECMO desteğinden ayrılma oranı % 45-80 ve hastane mortalite oranı % 22-70 arasında bildirilmektedir.^{168,169} PALICC, ciddi ARDS’li ve tedaviye yanıt vermeyen çocukların ECMO ile desteklenmesini önermektedir. Bizim çalışmamızda, 33 hastadan 4’ü ECMO desteğine ihtiyaç duydu, bu hastalardan biri exitus olurken, yaşam oranımız % 75 idi.

ARDS yüksek morbidite ve mortalite ile seyreden ciddi bir problemdir. ARDS’ye bağlı ölümlerin, ancak % 5’i solunum yetmezliğine bağlı iken, geri kalan kısım sepsis ve çoklu organ yetmezliğine bağlıdır. Pediatrik ARDS’de mortalite yüksek olup, % 22-40 arasında değişmektedir.¹²³⁻¹²⁵ Akciğerlerle ilgili olarak iki faktör mortalite için bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır. Bunlar, ARDS nedeninin pirimer akciğer hasarı olması ve ARDS başladıktan sonraki üçüncü gündeki oksijenizasyon bozukluğunun derecesidir.^{35,39} Luecke ve ark. yaptığı çalışmada pulmoner ve nonpulmoner kaynaklı ARDS’ler arasında mortalite açısından fark bulunmazken, nonpulmoner ARDS’lerin hastanede kalış süresi daha uzun bulunmuş idi.¹⁷⁰ Argawal ve ark., yaptığı çalışmada da mortaliteler arasında fark bulamamışlar idi.¹⁷¹ Suntharalingam ve ark. çalışmasında ise, pulmoner ARDS’de mortalitenin daha yüksek olduğunu tesbit etmişler idi.¹⁷² Majör travmaya bağlı gelişen akciğer hasarında mortalite oranları nispeten düşük olmasına rağmen, özellikle sepsis ve aspirasyon pnömonisine bağlı ARDS, en yüksek mortalite riskini taşımaktadır.^{9,40} Yakın tarihli bir meta analizde, mortalite oranı % 33,7 olarak bulunmuştur. ARDS hastalarının

incelendiği çok merkezli bir çalışmada ise mortalite % 41 olarak bulunmuştur.¹⁴ Bu çalışmada, mortalitenin yaşla birlikte arttığı gösterilmiştir. Panico ve ark. yatığı çalışmada ise, mortalite oranı % 39,3 olarak bulunmuştu.¹⁷³ Bizim alışmamızda, pulmoner kaynaklı ARDS’de mortalite oranı % 3,8 iken nonpulmoner kaynaklı ARDS’nin mortalite oranı % 14,2 idi. Tüm ARDS’li hastalarda mortalite oranı % 6 olarak bulundu.

Sonuç olarak, ARDS pediatrik yoğun bakım ünitelerinin önemli bir mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Tedavinin en önemli basamağını mekanik ventilasyon oluşturmaktadır. Akciğer koruyucu mekanik ventilasyon stratejisinin mortalite ve morbiditeyi azalttığı artık bilinmektedir. Mekanik ventilasyon dışı tedavilerle ilgili çalışmalar devam etmekte ve kullanımı giderek artmaktadır. Ancak ağır ve tedaviye yanıt vermeyen PARDS’lerde, VV-ECMO mutlaka aklımıza gelmelidir.

6. SONUÇLAR

1- 1 Ocak 2016 ile 31 Aralık 2017 tarihleri arasında, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde takip edilen 1750 hastadan, ARDS tanısı alan 33 hasta değerlendirildi.

2- Çalışma grubundaki hastaların yaşları 4 ile 204 ay arasında ve ortalama yaş 78,8 ay iken, hastaların 17'si kız (% 51,5), 16'sı erkek (% 48,5) idi.

3- Çalışma grubundaki hastaların, 10'u hafif (% 30,3), 15'i orta (% 45,5) ve 8'i ağır (% 24,2) evre ARDS iken, 26'sı pulmoner (% 78,8), 7'si ise nonpulmoner (% 21,2) ARDS idi.

4- Nonpulmoner ARDS'lerin tamamının nedeni sepsis iken, pulmoner ARDS'lerin 25'i pnömoni (% 96,2), 1'i ise yabancı cisim aspirasyonu (% 3,8) nedeniyle gelişti.

5- Çalışma grubundaki hastaların, 6'sında (% 18,2) herhangi bir kronik hastalık bulunmazken, 10'unda (% 30,3) nörolojik, 4'ünde (% 12,1) hematolojik-onkolojik, 4'ünde (% 12,1) immünolojik, 1'inde (% 3,0) kardiyak, 3'ünde (% 9,1) metabolik ve 5'inde (%15,2) nefrolojik hastalık bulunmaktaydı.

6- Hastaların hastanede ortalama kalış süresi 38,1 gün, yoğun bakımda kalış süresi 25,9 gün ve entübe kaldıkları ortalama süre 17,0 gün idi.

7- Hastaların yoğun bakıma yatışları sırasındaki PIM II skoru ortalaması 47,6, PRISM III skoru ortalaması 23,7 ve PELOD skoru 23,6 iken PRISM III %'si 51,4, PELOD %'si 37,0 olarak belirlendi.

8- Hastaların 1'i (% 3) NİMV'de izlenirken, 32'si (% 97) invaziv mekanik ventilasyona alındı ve tamamında basınç kontrollü mod kullanıldı.

9- İnvaziv mekanik ventilasyona alınan 32 hastanın, tamamında koruyucu mekanik ventilasyon stratejileri ve toplam 30 (% 90,9) hastaya recruitment manevrası uygulandı. 33 hastadan 11'ine prone pozisyonu verildi.

10- Takipleri sırasında 3 (% 9,1) hastanın HFOV desteğine ihtiyacı olurken, toplam 4 (% 12,1) hastaya ECMO desteği uygulandı.

11- HFOV'ye alınan 3 hastanın, 2'si exitus olurken, ECMO desteği alan 4 hastadan 1'i exitus oldu.

12- Sadece bir hastaya iNO uygulanırken, 33 hastanın 15'ine (% 45,5) sürfaktan uygulandı.

13- Hastaların PIP minimum ortalaması 20,6 cmH₂O, PIP maximum ortalaması 28,0 cmH₂O iken, PEEP minimum ortalama 5,5 cmH₂O, PEEP maksimum ortalama 8,2 cmH₂O tesbit edildi. MAP minimum ortalaması 10,1 cmH₂O ve MAP maksimum ortalaması 15,8 cmH₂O bulunurken, TV minimum ortalaması 7,7 cmH₂O ve TV maksimum ortalaması 8,8 cmH₂O olarak tesbit edildi.

14- Hastaların tedavileri sırasında ortalama 13,8 gün midazolam, 4,2 gün roküronyum ve 14,3 gün fentanyl uygulanmış idi.

15- Hastalara uygulanan midazolam dozu ortalama 0,16 mg/kg/st, roküronyum dozu 7,7 mcg/kg/dk ve fentanyl dozu 1,4 mcg/kg/saat olarak belirlendi.

16- Hastaların tedavileri sırasında, uygulanan inotropoların ortalama süreleri adrenalin 11,4 gün, noradrenalin 9,1 gün, dopamine 8,0 gün ve dobutamin 12,3 gün idi.

17- İnotropoların ortalama dozları ise, adrenalin 0,13 mcg/kg/dk, noradrenalin 0,14 mcg/kg/dk, dopamine 10,0 mcg/kg/dk ve dobutamin 10,0 mcg/kg/dk olarak belirlendi.

18- Tedavileri sırasında 32 (% 97) hastada negatif sıvı dengesinde, 1 (% 3) hastada pozitif sıvı dengesinde kalındı.

19- Hastalardan 32 (% 97)'sine erken dönemde enteral beslenme başlandı.

20- Hastaların tedavileri sırasında, 4 (% 12,1) hastada pnömotoraks gelişti.

21- Hastaların 10 (% 30,3)'unda nosokomiyal enfeksiyon gelişti. Bunların 7'si (% 21,2) ventilator ilişkili pnömoni, 1'i (% 3) kan akımı ilişkili enfeksiyon ve 2'si (% 6,1) üriner sistem enfeksiyonu idi.

22- Pulmoner nedenli ARDS'lerin, 10'u (% 38,5) Evre 1'de, 12'si (% 46,2) Evre 2'de ve 4'ü (% 15,4) Evre 3'te idi. Nonpulmoner nedenli ARDS'lerin hiçbiri Evre 1'de yer almazken, 3'ü (% 49,2) Evre 2'de ve 4'ü (% 57,1) Evre 3'te yer aldı. Nonpulmoner nedenli ARDS'lerin daha ileri evrelerde seyrettiği görüldü ($p<0.05$).

23- Hastaların yoğun bakıma kabulünde bakılan PIM-II, PRISM-III ve PELOD skorlarının yüksek olması durumunda, hastaların takibi sırasında gelişebilecek ARDS'nin şiddetinin daha ağır olduğu görüldü ($p<0.05$).

24- Primer hastalığın, gelişen ARDS'nin şiddetine etkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

25- ARDS gelişen hastalarda, ARDS'nin evresi ile hastanede ve yoğun bakımda kalış süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0.05$)

26- ARDS'nin evrelemesinde kullanılan oksijenizasyon kriterlerinden, OI'nin ortalama değeri 14,0 iken, OSI'nin ortalama değeri 10,9 olarak bulundu ve OI ve OSI arasında pozitif korelasyon saptandı (**$R=0,892$**)

27- Takip edilen 33 hastanın 1'i (% 3) çoklu organ yetmezliği nedeniyle, 1'i (% 3) refrakter hipoksemi nedeniyle exitus oldu. ARDS gelişen hastalarda mortalite oranı % 6 olarak tesbit edildi.

28- Pulmoner kaynaklı ARDS'de mortalite oranı % 3,8 iken, nonpulmoner kaynaklı ARDS'nin mortalite oranı % 14,2 idi.



7. KAYNAKLAR

1. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, et al. Acute respiratory distress in adults. *Lancet*. **1967**;2:319–323.
2. 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* **1994**;149:818–824.
3. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome: The Berlin definition. *JAMA* **2012**;307:2526–2533.
4. Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Pediatric acute respiratory distress syndrome: consensus recommendations from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med* **2015**;16:428–39.
5. Erickson S, Schibler A, Numa A, Nuthall G, Yung M, Pascoe E, et al. Acute lung injury in pediatric intensive care in Australia and New Zealand: a prospective, multicenter, observational study. *Pediatr Crit Care Med* **2007** Jul. 8 (4):317-23.
6. Zhu YF, Xu F, Lu XL, Wang Y, Chen JL, Chao JX, et al. Mortality and morbidity of acute hypoxemic respiratory failure and acute respiratory distress syndrome in infants and young children. *Chin Med J* **2012** Jul. 125 (13):2265-71.
7. López-Fernández Y, Azagra AM, de la Oliva P, Modesto V, Sánchez JI, Parrilla J, et al. Pediatric Acute Lung Injury Epidemiology and Natural History study: Incidence and outcome of the acute respiratory distress syndrome in children. *Crit Care Med* **2012** Dec. 40 (12):3238-45.
8. Kneyber MC, Brouwers AG, Caris JA, Chedamni S, Plötz FB. Acute respiratory distress syndrome: is it underrecognized in the pediatric intensive care unit?. *Intensive Care Med* **2008** Apr. 34 (4):751-4.

- 9. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al.** Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* **2012** Jun 20. 307(23):2526-33.
- 10. Bernard GR.** Acute respiratory distress syndrome: a historical perspective. *Am J Respir Crit Care Med* **2005**;172(7):798–806.
- 11. Artigas A, Bernard GR, Carlet J, et al.** The American European Consensus Conference on ARDS, part 2. Ventilatory, pharmacologic, supportive therapy, study design strategies, and issues related to recovery and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* **1998**; 157:1332–1347
- 12. De Luca D, Piastra M, Chidini G, et al.** Respiratory Section of the European Society for Pediatric Neonatal Intensive Care (ESPNIC). The use of the Berlin definition for acute respiratory distress syndrome during infancy and early childhood: multicenter evaluation and expert consensus. *Intensive Care Med* **2013**;39(12):2083–2091.
- 13. Rotta AT, Piva JP, Andreolio C, de Carvalho WB, et al.** Progress and perspectives in pediatric acute respiratory distress syndrome. *Rev Bras Ter Intensiva* **2015**; 27: 266- 273
- 14. Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, et al.** Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med* **2005**;353(16):1685–1693.
- 15. Meyer NJ, Christie JD.** Genetic heterogeneity and risk of acute respiratory distress syndrome. *Semin Respir Crit Care Med* **2013** Aug. 34 (4):459-74.
- 16. Matthay MA, Ware LB, Zimmerman GA.** The acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest* **2012** Aug. 122 (8):2731-40.
- 17. Gao L, Barnes KC.** Recent advances in genetic predisposition to clinical acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* **2009** May. 296 (5):L713-25.

- 18. Wei Y, Wang Z, Su L, et al.** Platelet count mediates the contribution of a genetic variant in LRRC16A to ARDS risk. *Chest* **2015** Mar. 147 (3):607-17.
- 19. Reilly JP, Christie JD.** Linking genetics to ARDS pathogenesis: the role of the platelet. *Chest* **2015** Mar. 147 (3):585-6.
- 20. Sheu CC, Zhai R, Su L, et al.** Sex-specific association of epidermal growth factor gene polymorphisms with acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir J* **2009** Mar. 33 (3):543-50.
- 21. Brun-Buisson C, Minelli C, Bertolini G, et al.** Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Results from the ALIVE study. *Intensive Care Med* **2004** Jan. 30 (1):51-61.
- 22. Erickson SE, Shlipak MG, Martin GS, et al.** Racial and ethnic disparities in mortality from acute lung injury. *Crit Care Med* **2009** Jan. 37 (1):1-6.
- 23. Moss M, Mannino DM.** Race and gender differences in acute respiratory distress syndrome deaths in the United States: an analysis of multiple-cause mortality data (1979- 1996). *Crit Care Med* **2002** Aug. 30 (8):1679-85.
- 24. Zimmerman JJ, Akhtar SR, Caldwell E, et al.** Incidence and outcomes of pediatric acute lung injury. *Pediatrics* **2009** Jul. 124 (1):87-95.
- 25. Ware LB, Matthay MA.** The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* **2000** May 4. 342 (18):1334-49.
- 26. Pepe PE, Potkin RT, Reus DH, et al.** Clinical predictors of the adult respiratory distress syndrome. *Am J Surg* **1982** Jul. 144 (1):124-30.

27. **Fein AM, Lippmann M, Holtzman H, et al.** The risk factors, incidence, and prognosis of ARDS following septicemia. *Chest* **1983** Jan. 83 (1):40-2.
28. **Paret G, Ziv T, Augarten A, et al.** Acute respiratory distress syndrome in children: a 10 year experience. *Isr Med Assoc J* **1999** Nov. 1 (3):149-53.
29. **Cullen ML.** Pulmonary and respiratory complications of pediatric trauma. *Respir Care Clin N Am* **2001** Mar. 7 (1):59-77.
30. **Rubenfeld, G. D., E. Caldwell, E. Peabody, et al.** Incidence and outcomes of acute lung injury. *N. Engl. J. Med* **2005**;353(16):1685-1693.
31. **Gong MN, Thompson BT, Williams P, et al.** Clinical predictors of and mortality in acute respiratory distress syndrome: potential role of red cell transfusion. *Crit Care Med* **2005** Jun. 33 (6):1191-8.
32. **Khan H, Belsher J, Yilmaz M, et al.** Fresh-frozen plasma and platelet transfusions are associated with development of acute lung injury in critically ill medical patients. *Chest* **2007** May. 131 (5):1308-14.
33. **Neto AS, Simonis FD, Barbas CS, et al.** Lung-Protective Ventilation With Low Tidal Volumes and the Occurrence of Pulmonary Complications in Patients Without Acute Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review and Individual Patient Data Analysis. *Crit Care Med* **2015** Oct. 43 (10):2155-63.
34. **Staub NC.** Pulmonary edema. *Physiol Rev* **1974**;54:678–811.
35. **Staub NC.** Pulmonary edema due to increased microvascular permeability. *Annu Rev Med* **1981**;32:291–312.
36. **Piantadosi CA, Schwartz DA.** The acute respiratory distress syndrome. *Ann Intern Med* **2004**;141:460-70.

37. **Miller EJ, Cohen AB, Matthay MA.** Increased interleukin-8 concentrations in the pulmonary edema fluid of patients with acute respiratory distress syndrome from sepsis. *Crit Care Med* **1996**;24:1448-54.
38. **Windsor AC, Mullen PG, Fowler AA, Sugerman HJ.** Role of the neutrophil in adult respiratory distress syndrome. *Br J Surg* **1993**;80:10-7.
39. **Flick MR, Perel A, Staub NC.** Leukocytes are required for increased lung microvascular permeability after microembolization in sheep. *Circ Res* **1981**;48:344–51.
40. **Matthay MA, Zimmerman GA.** Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: four decades of inquiry into pathogenesis and rational management. *Am J Respir Cell Mol Biol* **2005**;33:319–
41. **Desai SR.** Acute respiratory distress syndrome: Imaging of the injured lung. *Clin Radiol* **2002**;57:8-1
42. **Aggarwal, N. R., L. S. King, and F. R. D'Alessio.** Diverse macrophage populations mediate acute lung inflammation and resolution. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* **2014**. 306: L709–L725.
43. **Castro, C. Y.** ARDS and diffuse alveolar damage: a pathologist's perspective. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* **2006**. 18: 13–19.
44. **Geiser, T. K. Atabai, P. H. Jarreau, L. B. Ware, J. Pugin, and M. A. Matthay.** Pulmonary edema fluid from patients with acute lung injury augments in vitro alveolar epithelial repair by an IL-1beta-dependent mechanism. *Am J Respir Crit Care Med* **2001**.163: 1384–1388.
45. **D'Alessio, F. R., K. Tsushima, N. R. Aggarwal, et al.** CD4+CD25+Foxp3+ Tregs resolve experimental lung injury in mice and are present in humans with acute lung injury. *J Clin Invest* **2009**; 119: 2898–2913.

46. Kim, J. and P. Hematti. Mesenchymal stem cell-educated macrophages: a novel type of alternatively activated macrophages. *Exp Hematol* **2009**; 37: 1445–1453.

47. Nash G, Blennerhassett JB, Pontoppidan H. Pulmonary lesions associated with oxygen therapy and artificial ventilation. *N Engl J Med* **1967**; Feb 16;276(7):368–374.

48. Orell SR. Lung pathology in respiratory distress following shock in the adult. *Acta Pathol Microbiol Scand A* **1971**;79(1):65–76.

49. Pratt PC. Pathology of adult respiratory distress syndrome. *Monogr Pathol* **1978**; 19: 43–57.

50. Albertine KH. Ultrastructural abnormalities in increased-permeability pulmonary edema. *Clin Chest Med* **1985**; 6:345–369

51. Bachofen M, Weibel ER Alterations of the gas exchange apparatus in adult respiratory insufficiency associated with septicemia. *Am Rev Respir Dis* **1977**;116:589-615,

52. Riede UN, Joachim H, Hassenstein J, et al. The pulmonary air-blood barrier of human shock lungs. *Pathol Res Pract* **1978**;162:41-72,

53. Katzenstein AA, Bloor CM, Liebow AA Diffuse alveolar damage: The role of oxygen, shock and related factors. *Am J Pathol* **1976**; 85(1):209-228.

54. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* **2000**;342: 1301–1308.

55. Papazian, L., J. M. Forel, A. Gacouin, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* **2010**;363: 1107–1116.

56. **Gue´rin, C., J. Reigner, J. C. Richard, et al.** PROSEVA Study Group. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* **2013**; 368: 2159–2168.
57. **Teague WG.** Noninvasive ventilation in the pediatric intensive care unit for children with acute respiratory failure. *Pediatr Pulmonol* **2003**; Jun. 35 (6):418-26.
58. **Essouri S, Chevret L, Durand P, et al.** Noninvasive positive pressure ventilation: five years of experience in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* **2006**; Jul. 7 (4):329-34.
59. **Antonelli M, Conti G, Moro ML, et al.** Predictors of failure o noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a multi-center study. *Intensive Care Med* **2001**;27(11):1718-28.
60. **Rana S, Jenad H, Gay PC, et al.** Failure of non-invasive ventilation in patients with acute lung injury: observational cohort study. *Crit Care* **2006**;10: R79
61. **Rocker GM, Mackenzie MG, Williams B, Logan PM.** Noninvasive positive pressure ventilation: successful outcome in patients with acute lung injury/ARDS. *Chest* **1999**; 115: 173-7
62. **Yañez LJ, Yunge M, Emilfork M, et al.** A prospective, randomized, controlled trial of noninvasive ventilation in pediatric acute respiratory failure. *Pediatr Crit Care Med* **2008**;9:484–489
63. **Verbrugge SJ, Sorm V, Veen A et al.** Lung overinflation without positive end expiratory pressure promotes bacteremia after experimental *Klebsiella pneumoniae* inoculation. *Intensive Care Med* **1998**;24: 172-7.
64. **Curley GF, Laffey JG, Zhang H, Slutsky AS.** Biotrauma and Ventilator-Induced Lung Injury: Clinical Implications. *Chest* **2016**; 150: 1109-17.
65. **Tremblay LN, Slutsky AS.** Ventilator-induced lung injury: From the bench to the bedside. *Intensive Care Med* **2006**; 32: 24-33.

- 66. Slutsky AS, Ranieri VM.** Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med* **2013**; 369: 2126-36
- 67. Rouby JJ, Brochard L.** Tidal recruitment and overinflation in acute respiratory distress syndrome: yin and yang. *Am J Respir Crit Care Med* **2007**; 175: 104-6
- 68. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, et al.** Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* **1998**; 338: 347-54.
- 69. Gajic O, Dara SI, Mendez JL, et al.** Ventilator-associated lung injury in patients without acute lung injury at the onset of mechanical ventilation. *Crit Care Med* **2004**; 32: 1817-24
- 70. Gattinoni L, Pesenti A.** The concept of “baby lung”. *Intensive Care Med* **2005**; 31: 776-84
- 71. Terragni PP, Rosboch G, Tealdi A, et al.** Tidal hyperinflation during low tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* **2007**; 175: 160-6
- 72. Hickling KG, Henderson SJ, Jackson R.** Low mortality associated with low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in severe adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* **1990**; 16: 372-7.
- 73. Gattinoni L, Protti A, Caironi P, Carlesso E.** Ventilator-induced lung injury: the anatomical and physiological framework. *Crit Care Med* **2010**; 38: 539-48.
- 74. Mead J, Takishima T, Leith D.** Stress distribution in lungs: A model of pulmonary elasticity. *J Appl Physiol* **1970**; 28: 596-608.
- 75. Maunder RJ, Shuman WP, McHugh JW, et al.** Preservation of normal lung regions in the adult respiratory distress syndrome. Analysis by computed tomography. *JAMA* **1986**; 255: 2463-5.

76. Muscedere JG, Mullen JB, Gan K, Slutsky AS. Tidal ventilation at low airway pressures can augment lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* **1994**; 149: 1327-34.

77. Hickling KG, Walsch J, Henderson S, Jackson R. Low mortality rate in ARDS using low-volume pressure-limited ventilation with permissive hypercapnia. *Crit Care Med* **1994**; 22:1568-78.

78. Brower RG, Fessler HE. Mechanical ventilation in ALI and ARDS. *Clin Chest Med* **2000**; 21: 491-510

79. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, et al. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* **2008**; 299:637-45

80. Heijman, K., Heijman, L., Jonzon, A. et al. High frequency positive-pressure ventilation during anaesthesia and routine surgery in man. *Acta Anaesthesiol Scand* **1972**; 16(3): 176-87

81. Clark RH, Gerstmann DR, Null DM, de Lamos RA. Prospective randomized comparison of high-frequency oscillatory and conventional ventilation in respiratory distress syndrome. *Pediatrics* **1992**; 89:5-12.

82. Ogawa Y, Miyasaka K, Kawano T, et al. A multicenter randomized trial of high-frequency oscillatory ventilation as compared with conventional mechanical ventilation in preterm infants with respiratory failure. *Early Hum Dev* **1993**; 32:1-10.

83. Wiswell TE, Graziani LJ, Kornhauser MS, et al. High frequency jet ventilation in the early management of respiratory distress syndrome is associated with a greater risk for adverse outcomes. *Pediatrics* **1996**; 98:1035-43.

84. Arnold JH, Truog RD, Thompson JE. High frequency oscillatory ventilation in pediatric respiratory failure. *Crit Care Med* **1993**;21:272-278.

- 85. Sud S, Sud M, Friedrich JO, 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.
- 86. Papadimos TJ, Medhkour A, Yermal S.** Successful use of inhaled nitric oxide to decrease intracranial pressure in a patient with severe traumatic brain injury complicated by acute respiratory distress syndrome: a role for an anti-inflammatory mechanism? *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* **2009**;17:5.
- 87. Max M, Kuhlen R, Dembinski R, Rossaint R.** Effect of aerosolized prostacyclin and inhaled nitric oxide on experimental hypoxic pulmonary hypertension. *Intensive Care Med* **1999**;25:1147-54.
- 88. Hodgson C, Guillaume C, Tuxen DV, et al.** Hypoxaemic rescue therapies in acute respiratory distress syndrome: Why, when, what and which one? *Injury* **2013**;44:1700-9
- 89. Adhikari NK, Burns KE, Friedrich JO, et al.** Effect of nitric oxide on oxygenation and mortality in acute lung injury: systematic review and meta-analysis. *BMJ* **2007**;334:779
- 90. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al.** European consensus guidelines on management of respiratory distress syndrome—2016 update. *Neonatology* **2017**;111(2):107–125
- 91. Lewis JF, Jobe AH** Surfactant and the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* **1993**;147:218–233.
- 92. Gregory TJ, Longmore WJ, Moxley MA, et al.** Surfactant chemical composition and biophysical activity in acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest* **1991**;88:1976–1981.
- 93. Lopez-Herce J, de Lucas N, Carillo A, et al.** Surfactant treatment for acute respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child* **1999**;80:248–252

- 94. Wilson DF, Zaritsky A, Bauman LA, Dockery K.** Instillation of calf lung surfactant extract (calfactant) is beneficial in pediatric acute hypoxemic respiratory failure. Members of the mid-Atlantic pediatric critical care network. *Crit Care Med* **1999**;27: 188-95
- 95. Yapicioglu H, Yildizdas D, Bayram I, et al HL.** The use of surfactant in children with acute respiratory distress syndrome: Efficacy in terms of oxygenation, ventilation and mortality. *Pulm Pharm Ther* **2003**;16:327-333
- 96. Gattinoni L, Protti A.** Ventilation in the prone position: for some but not for all? *CMAJ* **2008**;178:1174-6.
- 97. Vollman KM.** Prone positioning for the ARDS patient. *Dimens Crit Care Nurs* **1997**;16:184-93.
- 98. Albert RK.** The prone positioning acute respiratory distress syndrome: Where we are, and where do we go from here. *Crit Care Med* **1997**;25:1453-4.
- 99. Stocker R, Neff T, Stain S, et al.** Prone positioning and low volume pressure limited ventilation improve survival in patients with severe ARDS. *Chest* **1997**;111:1008-11.
- 100. Guérin C, Reignier J, Richard JC, et al.** Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* **2013**;368:2159-68.
- 101. Needham CJ, Brindley PG.** Best evidence in critical care medicine: The role of neuromuscular blocking drugs in early severe acute respiratory distress syndrome. *Can J Anaesth* **2012**;59:1058
- 102. Shoemaker WC, Appel PL, Waxmann K, et al.** Clinical trial of survivors' cardiorespiratory patterns as therapeutic goals in critically ill postoperative patients. *Crit Care Med* **1982**;10:398-403.

103. Grams ME, Estrella MM, Coresh J, et al. Fluid balance, diuretic use, and mortality in acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* **2011**;6:966-73.

104. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, et al: National Heart Lung and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome ARDS Clinical Trials Network; Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* **2006**;354:2564-75.

105. Nguyen BV, Bota DP, Melot C, Vincent JL. Time course of hemoglobin concentrations in nonbleeding intensive care unit patients. *Crit care Med* **2003**;31:406-10

106. Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, et al. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA* **2002**;288:1499-507.

107. Napolitano LM. Scope of the problem: epidemiology of anemia and use of blood transfusions in critical care. *Crit Care* **2004**;8 (Suppl 2):S1-8.

108. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* **1999**;340:409-17

109. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, et al. The CRIT Study: Anemia and blood transfusion in the critically ill--current clinical practice in the United States. *Crit Care Med* **2004**; 32: 39-52

110. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* **2006**;34:344-53

111. Bellingan GJ. The pathogenesis of ALI/ARDS. *Thorax* **2002**;57:540-6.

112. Lucas CE, Ledgerwood AM. Pulmonary response of massive steroids in seriously injured patients. *Ann Surg* **1981**;194:256-61.

- 113. Bernard GR, Luce JM, Sprung CL, et al.** High-dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* **1987**;317:1565-70.
- 114. Hooper RG, Kearl RA.** Established ARDS treated with a sustained course of adrenocortical steroids. *Chest* **1990**;97:138-43.
- 115. Meduri GU, Headley S, Tolley E, et al.** Plasma and BAL cytokine response to corticosteroid rescue treatment in late ARDS. *Chest* **1995**;108:1315-25.
- 116. Philit F, Etienne-Mastroianni B, Parrot A, et al.** Idiopathic acute eosinophilic pneumonia: a study of 22 patients. *Am J Respir Crit Care Med* **2002**; 166:1235-9.
- 117. Peter JV, John P, Graham PL, et al.** Corticosteroids in the prevention and treatment of acute respiratory distress syndrome (ARDS) in adults: meta-analysis. *BMJ* **2008**;336:1006-91
- 118. Gattinoni L, Bombino M, Pelosi P, et al.** Lung structure and function in different stages of severe adult respiratory distress syndrome. *JAMA* **1994**;271:1772-9.
- 119. Monchi M, Bellenfant F, Cariou A, et al.** Early predictive factors of survival in the acute respiratory distress syndrome. A multivariate analysis. *Am J Respir Crit Care Med* **1998**;158:1076-81.
- 120. Estenssoro E, Dubin A, Laffaire E, et al.** Incidence, clinical course, and outcome in 217 patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* **2002**;30:2450-6.
- 121. Hudson LD, Milberg JA, Anardi D, Maunder RJ.** Clinical risks for development of the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* **1995**;151:293-301.

- 122. Zilberberg MD, Epstein SK.** Acute lung injury in the medical ICU: comorbid conditions, age, etiology, and hospital outcome. *Am J Respir Crit Care Med* **1998**;157:1159-64.
- 123. Cheifetz IM.** Pediatric acute respiratory distress syndrome. *Respir Care* **2011**;56(10):1589-1599.
- 124. Monahan LJ.** Acute respiratory distress syndrome. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* **2013**;43(10):278-284.
- 125. Wong JJ, Loh TF, Testoni D, et al.** Epidemiology of pediatric acute respiratory distress syndrome in Singapore: risk factors and predictive respiratory indices for mortality. *Front Pediatr* **2014**;2:78.
- 126. Villar J, Blanco J, A-ón JM, et al.** The ALIEN study: Incidence and outcome of acute respiratory distress syndrome in the era of lung protective ventilation. *Intensive Care Med* **2011**;37:1932-41
- 127. Villar J, Blanco J, Kacmarek RM.** Current incidence and outcome of the acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care* **2016**;22:1-6.
- 128. Luhr OR, Antonsen K, Karlsson M, et al.** Incidence and mortality after acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome in Sweden, Denmark, and Iceland. The ARF Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* **1999**;159:1849-61
- 129. Atabai K, Matthay MA.** The pulmonary physician in critical care. 5: Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: Definitions and epidemiology. *Thorax* **2002**;57:452–8.
- 130. Bindl L, Dresbach K, Lentze MJ:** Incidence of acute respiratory distress syndrome in German children and adolescents: A population-based study. *Crit Care Med* **2005**; 33:209–312
- 131. Fowler AA, Hamman RF, Good JT, et al.** Adult respiratory distress syndrome: risk with common predispositions. *Ann Intern Med* **1983**;98:593-7

- 132. Flori HR, Glidden DV, Rutherford GW, et al:** Pediatric acute lung injury: Prospective evaluation of risk factors associated with mortality. *Am J Respir Crit Care Med* **2005**; 171:995–1001
- 133. Bertsen AD, Edibam C, Hunt T.** Incidence and mortality of acute respiratory distress syndrome in three Australian States. *Am J Respir Crit Care Med* **2002**;165(4):443-8.
- 134. Slater A, Shann F, Group APS.** The suitability of the Pediatric Index of Mortality (PIM), PIM2, the Pediatric Risk of Mortality (PRISM), and PRISM III for monitoring the quality of pediatric intensive care in Australia and New Zealand. *Pediatr Crit Care Med* **2004**;5:447-54.
- 135. Tekerek NÜ, Akyıldız BN.** Üçüncü basamak bir merkezde çocuk yoğun bakım hastalarının prognozunun değerlendirilmesi. *Türkiye Çocuk Hast Derg* **2017**; 11:221-5.
- 136. DesPrez K., McNeil J.B., Wang C., et al.** Oxygenation saturation index predicts clinical outcomes in ARDS. *Chest* **2017**, 152, 1151–1158.
- 137. Rawat M, Chandrasekharan PK, Williams A, et al.** Oxygen Saturation Index and Severity of Hypoxic Respiratory Failure. *Neonatology* **2015**;107:161–6.
- 138. Meduri GU, Turner RE, Abou-Shala N, et al.** Non- invasive positive pressure ventilation via face mask. *Chest* **1996**;109:179-93
- 139. Ferrer M, Esquinas A, Leon M, et al.** Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure. A randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* **2003**;168:1438-44
- 140. Scala R, Nava S, Conti G, et al.** Noninvasive versus conventional ventilation to treat hypercapnic encephalopathy in chronic obstructive pulmonary disease. *Intensive Care Med* **2007**;33:2101-8.

141. Agarwal R, Reddy C, Aggarwal AN, Gupta D. Is there a role for noninvasive ventilation in acute respiratory distress syndrome? A meta-analysis. *Respir Med* **2006**;100:2235-8

142. Kallet RH, Campbell AR, Alonso JA, et al. The effects of pressure control versus volume control assisted ventilation on patient work of breathing in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Respir Care* **2000**; 45(9): 1085-1096.

143. Thompson BT, Hayden D, Matthay MA, et al. Clinicians' approaches to mechanical ventilation in acute lung injury and ARDS. *Chest* **2001** 120(5):1622-7.

144. Parker JC, Hernandez LA, Peevy KJ. Mechanisms of ventilation induced lung injury. *Crit Care Med* **1993**; 21: 131-143.

145. The National Heart, Lung and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Eng J Med* **2004**; 351:327-36.

146. Webster NR, Cohen AT, Nunn JF. Adult respiratory distress syndrome. How many cases in the UK? *Anaesthesia* **1988**;43(11):923-6.

147. Oczenski W, Hormann C, Keller C, et al. Recruitment maneuvers during prone positioning in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* **2005**; 33:54-61.

148. Povoas P, Almeida E, Fernandes A, et al. Evaluation of a recruitment maneuver with positive inspiratory pressure and high PEEP in patients with severe ARDS. *Acta Anaesthesiol Scand* **2004**;48:287-293

149. Villagra A, Ochagavia A, Vatua S, et al. Recruitment maneuvers during lung protective ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* **2002**;165:165-170.

- 150. Foti G, Cereda M, Sparacino ME, et al.** Effects of periodic lung recruitment maneuvers on gas exchange and respiratory mechanics in mechanically ventilated acute respiratory distress syndrome (ARDS) patients. *Intensive Care Med* **2000**;26:501-507.
- 151. Li M-Q, Zhang Z, Li S-M, et al.** Comparative study on recruitment maneuvers in acute respiratory distress syndrome with pulmonary and extra pulmonary origin. *Chin Crit Care Med* **2006**;18:355-358.
- 152. Talmor D, Sarge T, Legedza A, et al.** Cytokine release following recruitment maneuvers. *Chest* **2007**;132:1434-1439.
- 153. Bollen C, van Well GT, Sherry T, et al.** High frequency oscillatory ventilation compared with conventional mechanical ventilation in adult respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial *Critical Care* **2005**;9:R430
- 154. Arnold JH, Hanson JH, Toro-Figuero LO, et al.** Prospective, randomized comparison of high-frequency oscillatory ventilation and conventional mechanical ventilation in pediatric respiratory failure. *Crit Care Med* **1994**;22:1530–1539.
- 155. Young D, Lamb S, Shah S, et al.** for the OSCAR study group. High-frequency oscillation for acute respiratory distress syndrome. *NEJM* **2013**,
- 156. Ferguson ND, Cook DJ, Guyatt GH, et al.** for the OSCILLATE trial investigators and the Canadian Critical Care Trials Group. High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome. *NEJM* **2013**;
- 157. Sokol J, Jacobs SE, Bohn D.** Inhaled nitric oxide for acute respiratory failure in children and adults: A meta-analysis. *Anesth Analg* **2003**;97:988-99.
- 158. Raghavendran K, Willson D, Notter RH.** Surfactant therapy for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Clin* **2011**;27:525–559.

- 159. Anzueto A, Baughman RP, Guntupalli KK, et al.** Aerosolized surfactant in adults with sepsis-induced acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* **1996**; 334:1417–21.
- 160. Gregory TJ, Steinberg KP, Spragg R, et al.** Bovine surfactant therapy for patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* **1997**;155:109–31.
- 161. Willson DF, Jiao JH, Bauman LA, et al.** Instillation of calf lung surfactant extract (calfactant) is beneficial in pediatric acute hypoxemic respiratory failure. *Crit Care Med* **1999**;27:188–195.
- 162. Willson DF, Thomas NJ, Markovitz BP, et al.** Effect of exogenous surfactant (calfactant) in pediatric acute lung injury: a randomized controlled trial. *JAMA* **2005**;293:470–476.
- 163. Guerin C; Badet M, Rosselli s, et al.** Effects of prone position on alveolar recruitment and oxygenation in acute injury. *Intensive Care Medicine* **1999**; 25:1222–1230.
- 164. Pelosi P, Brazzi L, Gattioni L.** Prone position in acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir J* **2002**; 20: 1017-28.
- 165. Gannier M, Roch A, Forel JM, et al.** Effect of neuromuscular blocking agents on gas exchange in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* **2004**;32:113-9.
- 166. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipat R, et al.** 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
- 167. Pettignano R, Fortenberry JD, Heard ML, et al.** Primary use of the venovenous approach for extracorporeal membrane oxygenation in pediatric acute respiratory failure. *Pediatr Crit Care Med* **2003**;4:291-298.

- 168. Duncan BW, Hraska V, Jonas RA, et al.** Mechanical circulatory support in children with cardiac disease. *J Thorac ardiovasc Surg* **1999**;117:529-42.
- 169. Saito A, Miyamura H, Kanazawa H, et al.** Extracorporeal membrane oxygenation for severe heart failure after Fontan operation. *Ann Thorac Surg* **1993**;55:153-5.
- 170. Luecke T, Muench E, Roth H, et al.** Predictors of mortality in ARDS patients referred to a tertiary care centre: a pilot study. *Eur J Anaesthesiol* **2006**. 23:403–410
- 171. Agarwal R, Srinivas R, Nath A, et al.** Is the mortality higher in the pulmonary vs the extrapulmonary ARDS? A meta analysis. *Chest* **2008**;133:1463–1473
- 172. Suntharalingam G, Regan K, Keogh BF, et al.** Influence of direct and indirect etiology on acute outcome and 6-month functional recovery in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* **2001**; 29: 562–566.
- 173. Panico FF, Troster EJ, Oliveira CS, et al.** Risk factors for mortality and outcomes in pediatric acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Pediatr Crit Care Med* **2015**.16:e194–e200

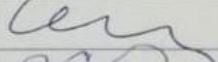
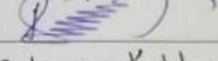
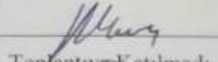
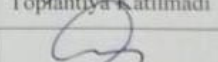
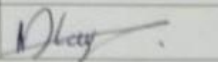
8.EKLER

EK.1. ETİK KURUL KARARI

T.C. ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Toplantı Sayısı	Tarih
60	13 Ocak 2017

KARAR NO 4- Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda, Prof. Dr. Dinçer Yıldızdaş yönetiminde, Araş. Gör. Dr. İnci Batun tarafından yürütülmesi öngörülen, "Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde ARDS Gelişen Hastaların Değerlendirilmesi" başlıklı tıpta uzmanlık tez projesi araştırma etiği yönünden değerlendirildi. Toplantıya katılan üyelerin oybirliğiyle uygun olduğuna karar verildi. Projede tez yöneticisi olarak yer alan etik kurul üyesi Prof. Dr. Dinçer Yıldızdaş oylamaya katılmadı.

BAŞKAN	Doç Dr Selim Kadioğlu Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	
ÜYELER	Prof Dr Davut Alptekin Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı	
	Prof Dr Dinçer Yıldızdaş Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Oylamaya Katılmadı
	Prof Dr Mehmet Kanadaşı Kardiyoloji Anabilim Dalı	
	Prof Dr Gülşah Seydaoğlu Biyoistatistik Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Prof Dr Gürhan Sakman Genel Cerrahi Anabilim Dalı	
	Doç Dr Suat Gezer Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Av. Zehra Bulut Hukukçu Üye	Toplantıya Katılmadı
	Dr Neşe Kayrın Kurum Dışı Üye	

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası, Balcalı 01330 Adana
Telefon: 0322 338 60 60 dahili 3465, Faks: 0322 338 67 22

EK-2. AKUT SOLUNUM SIKINTISI SENDROMU GELİŞEN HASTALARIN DEĞERLENDİRME FORMU

ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE ARDS GELİŞEN
HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

AD SOYAD:	PROTOKOL NO:
YAŞ:	PRİMER HASTALIĞI:
CİNSİYET:	
AĞIRLIK	PİM: RAKAM YÜZDE
YATIŞ TARİHİ:	PRİSİM3: RAKAM YÜZDE
ENTÜBASYON TARİHİ:	PELOD: RAKAM YÜZDE
EXTÜBASYON TARİHİ:	YOĞUN BAKIMDAN ÇIKIŞ TARİHİ:
RE-ENTÜBASYON TARİHİ:	TABURCU TARİHİ:
EXITUS TARİHİ:	28 GÜNLÜK MORTALİTE:

KG(ARTERYAL)		PH	PCO2	PO2	BE	HCO3	LAKTAT	SO2
	TARİH/SAAT							
GELİŞ								

	HAFİF	ORTA	AĞIR
ARDS			

NON-INVAZIV MV						
ORONAZAL		SpO2:	FİO2	AKIŞ	IPAP	EPAP
NAZAL		SpO2:	FİO2	AKIŞ		
YÜKSEK AKIŞ O2		FLOW	FİO2			
BUBBLE CPAP		FİO2	PEEP			

ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE ARDS GELİŞEN
HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

ENDOTRAKEAL TÜP: KAFLI () KAFSIZ () ÇAP:
TRAKEOSTOMİ: VAR() YOK()

MV BAŞLANGIÇ DEĞERLERİ	MOD	PIP	PEEP	MAP	FRK	TV(ML/KG)	FIO2	TI/TE	PS

TARİH/ SAAT	PaO2/FiO2	OI	OSI	SF	EVRE

ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE ARDS GELİŞEN
HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

TEDAVİ	E/H	DOZ	UYGULANAN GÜN
SEDASYON			
SEDATİF AJAN			
KAS GEVŞETİCİ			
KAS GEVŞETİCİ AJAN			
İNOTROP			
İNOTROP AJAN			
ANAJEZİ			
ANALJEZİK AJAN			

		EVET	HAYIR	
<u>SULFAKTAN VERİLDİ Mİ</u>				
VERİLDİ İSE; UYGULAMA YOLU/DOZU				
<u>HFOV ALINDI Mİ</u>				
<u>HACİM KAZANDIRMA MANEVRA SI YAPILDI Mİ</u>				
<u>KORUYUCU MV YAPILDI Mİ</u>				
<u>PRONE POZİSYONU VERİLDİ Mİ</u>				
<u>ECMO UYGULANDI Mİ</u>				
<u>İV STEROİD UYGULANDI Mİ</u>				
<u>NQ UYGULANDI Mİ</u>				
<u>BESLENME BAŞLANDI Mİ</u>				
BAŞLANMA ZAMANI				
<u>TRANSFÜZYON YAPILDI Mİ</u>				
SIVI BALANSI		NEGATİF	POZİTİF	

	MİN	MAX		AÇIK	KAPALI
Hgb			ASPIRASYON		

MV'DEN AYIRMA	SPONTAN SOLUNUM TESTİ	RSİ	DİREKT
---------------	-----------------------	-----	--------

ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE ARDS GELİŞEN
HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

KOMPLİKASYONLAR	EVET	HAYIR
PNOMOTORAKS		
BAROTRAVMA		
KARDİYOVASKÜLER DİSFONKSİYON		
ENFEKSİYON		
MALNUTRİSYON		
MALNUTRİSYON GELİŞTİ İSE KAÇ KİLO KAYBI OLDU		
EXİTUS		

EXİTUS NEDENİ
ÇOKLU ORGAN YETMEZLİĞİ ()
REFRAKTER HİPOKSEMİ ()
ŞOK ()

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : İnci BATUN TURHAN
Dogum Tarih ve Yeri : 29.06.1987, Diyarbakır
Medeni Durumu : Evli
Adres : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD
Telefon : 0 534 477 51 40
E. posta : incibatun@gmail.com
Mezun Oldugu Tıp Fakültesi : Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Görev Yerleri : Diyarbakır 112 KKM
Yabancı Dil(ler) : İngilizce