

Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS) Tanı ve Tedavi Rehberi



Editörler

Doç. Dr. Fatma YILDIRIM

Dr. Öğr. Üyesi Pervin HANCI YILMAZTÜRK



TÜSAD Eğitim Kitapları Serisi

@ 2024 TÜSAD | Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği

TÜSAD Eğitim Kitapları Serisi – 31

Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS) Tanı ve Tedavi

Rehberi Editörler : Doç. Dr. Fatma YILDIRIM
Dr. Öğr. Üyesi Pervin HANCI YILMAZTÜRK

Tüm hakları saklıdır. Telif hakkı sahibinin izni olmaksızın yayının hiçbir kısmı elektronik, mekanik, fotokopi ve benzeri yollarla aktarılamaz, yayımlanamaz ve yeniden kullanımını sağlayan bir sistemde saklanamaz.

Bu kitapta yer alan bilgilerin doğru olması için azami çaba gösterilmiş olsa da, nihai sorumluluk yazara aittir. Kitaptaki bilgilerin kullanılmasından kaynaklanan hatalardan ya da herhangi bir sonuçtan yayımcılar ve yazarlar sorumlu değildir.

Dizgi : İbrahim Yıkılmaz (iyikilmaz@gmail.com)

Yayınevi : Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği

Yayın Tarihi : 2024

ISBN : 978-605-70455-8-4

EDİTÖRLERİN ÖNSÖZÜ

Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) aşırı inflamasyonun bir sonucu olarak ortaya çıkan ve yoğun bakım ünitesine (YBÜ) kabullerin %10'unu oluşturan, hızla ilerleyen akut hipoksik solunum yetmezliğinin en ağır formudur. ARDS'nin tanımı ilk olarak 1967 yılında Ashbaugh ve arkadaşları tarafınca yapılsa da bu tanımlamadan önce pürülan bronşit, fulminan pnömoni, ıslak akciğer, şok akciğeri gibi değişik adlandırmalarla literatürde yer almıştır. Semptom spektrumu, şiddet dereceleri, çok çeşitli nedenleri ile teşhis ve tedavisi zor bir sendromdur. SARS-CoV-2 pandemisi nedeniyle gerek yoğun bakım hekimleri gerekse diğer hekimler tarafından farkındalığı ve tanınırlılığındaki artışla birlikte son yıllarda ARDS yönetiminde ilerlemeler kaydedilmiştir. Kritik bakım gerektiren hastalar için bu yaygın mortalite ve morbidite nedenin etkin bir şekilde ele alınması gerekmektedir.

Bu kitap, ARDS'nin klinik tablosunu, tanı ve tedavi yöntemlerini, araştırma gelişmelerini ve daha fazlasını yapılandırılmış bir konu sırasıyla ele alarak, okuyuculara kapsamlı bir bakış sunmayı amaçlamaktadır. Sizlere, bu önemli kitap aracılığıyla, ARDS hakkında derin bir bilgi aktarımı yapma fırsatını bulmaktan büyük bir mutluluk ve heyecan duyuyoruz.

Bu kitabın hazırlanmasında emeği geçen tüm yazarlar ve editör ekibine, basımevi çalışanlarına titiz ve özverili çalışmalarından dolayı teşekkür ederiz. Bu kitabın Göğüs Hastalıkları ve Yoğun Bakımda hizmet veren tüm hekimler için ARDS hastalarının yönetiminde güvenilir ve kapsamlı bir kaynak olmasını dileriz.

Doç. Dr. Fatma YILDIRIM
Dr. Öğr. Üyesi Pervin HANCI YILMAZTÜRK

İÇİNDEKİLER

EDİTÖRLERİN ÖNSÖZÜ.....	iii
YAZARLAR	vii

BÖLÜM 1

Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu Tanımı ve Günümüzdeki Son Durum.....	1
<i>Doç. Dr. Fatma Yıldırım, Prof. Dr. Müge Aydoğdu</i>	

BÖLÜM 2

Akut Solunum Sıkıntısı Sendromunda Epidemiyoloji ve İnsidans	13
<i>Dr. Öğr. Üyesi Kamil Gönderen</i>	

BÖLÜM 3

Akut Solunum Sıkıntısı Sendromunda Etiyoloji ve Patogenez	19
<i>Uzm. Dr. Nilgün Özlem Alptekinoğlu Mendil</i>	

BÖLÜM 4

Akut Solunum Sıkıntısı Sendromunda Radyolojik Bulgular	31
<i>Uzm. Dr. Nilüfer Yiğit, Doç. Dr. Erhan Uğurlu</i>	

BÖLÜM 5

COVID-19 ilişkili Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu: Patofizyolojisi, Fenotipleri ve Yönetimi.....	41
<i>Doç. Dr. Pınar Yıldız Gülhan, Prof. Dr. Akın Kaya</i>	

BÖLÜM 6

Akut Solunum Sıkıntısı Sendromunda Noninvaziv Mekanik Ventilasyon ve Yüksek Akış Nazal Oksijen Tedavisinin Yeri	55
<i>Doç. Dr. Nalan Demir, Uzm. Dr. Hülya Deniz Mısıır</i>	

BÖLÜM 7

Akut Solunum Sıkıntısı Sendromunda Akciğer Koruyucu Mekanik Ventilasyon	67
<i>Uzm. Dr. Tuğba Yıldırım, Doç. Dr. Serpil Öcal</i>	

BÖLÜM 8

Akut Solunum Sıkıntısı Sendromunda Uygun PEEP Tespiti için Kullanılan Yöntemler ...83

Uzm. Dr. Ömer Emgin, Doç. Dr. Kazım Rollas

BÖLÜM 9

Akut Solunum Sıkıntısı Sendromunda Kullanılan Mekanik Ventilasyon Modları ve Mortalite Üzerine Etkileri93

Uzm. Dr. Süleyman Yıldırım, Prof. Dr. Cenk Kıraklı

BÖLÜM 10

Akut Solunum Sıkıntısı Sendromunda Destek Tedaviler: Sedasyon, Aneljezi, Beslenme, Venöz Tromboemboli Profilaksisi ve Sıvı Dengesi 103

Doç. Dr. Derya Hoşgün, Uzm. Dr. Ümit Karatepe

BÖLÜM 11

Akut Solunum Sıkıntısı Sendromunda Kurtarıcı Tedaviler: Rekrutment Manevraları, Nöromusküler Blokör Kullanımı ve Diğer Medikal Tedaviler 111

Uzm. Dr. Aysel Yazar Mercan, Prof. Dr. Melda Türkoğlu

BÖLÜM 12

Akut Solunum Sıkıntısı Sendromunda Pron Pozisyonlama..... 121

Uzm.Dr. Ahmet Uysal, Dr.Öğr. Üyesi Pervin Hancı Yılmaztürk

BÖLÜM 13

Akut Solunum Sıkıntısı Sendromunda Ekstrakorporeal Tedavi Yöntemleri..... 135

Öğr. Gör. Dr. Esat Kıvanç Kaya, Doç. Dr. Ebru Ortaç Ersoy

BÖLÜM 13

Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu Hastasının Mekanik Ventilatörden Ayrılması (Weaning) ve Rehabilitasyon 157

Uzm. Dr. Aslı Melek, Doç. Dr. Serpil Öcal

YAZARLAR

Prof. Dr. Müge AYDOĞDU

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, ANKARA

Doç. Dr. Nalan DEMİR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi, Yoğun Bakım Eğitim Kliniği, ANKARA

Uzm. Dr. Ömer EMGİN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yoğun Bakım Eğitim Kliniği, İZMİR

Doç. Dr. Ebru ORTAÇ ERSOY

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, ANKARA

Dr. Öğr. Üyesi Kamil GÖNDEREN

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Yoğun Bakım Ünitesi, İZMİR

Doç. Dr. Pınar Yıldız GÜLHAN

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, DÜZCE

Doç. Dr. Derya HOŞGÜN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Yoğun Bakım Ünitesi, ANKARA

Uzm. Dr. Ümit KARATEPE

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Elazığ Fetki Sekin Şehir Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, ELAZIĞ

Prof. Dr. Akın KAYA

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, ANKARA

Öğr. Gör. Dr. Esat Kıvanç KAYA

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, ANKARA

Prof. Dr. Cenk KIRAKLI

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yoğun Bakım Eğitim Kliniği, İZMİR

Uzm. Dr. Aslı MELEK

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Eğitim Kliniği, ANKARA

Uzm. Dr. Nilgün Özlem Alptekinoğlu MENDİL

Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi, MERSİN

Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS) Tanı ve Tedavi Rehberi

Uzm. Dr. Hülya Deniz MISIR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi, Yoğun Bakım Kliniği, Göğüs Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi, ANKARA

Doç. Dr. Serpil ÖCAL

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, ANKARA

Uzm. Dr. Kazım ROLLAS

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yoğun Bakım Eğitim Kliniği, İZMİR

Doç. Dr. Melda TÜRKOĞLU

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, ANKARA

Doç. Dr. Erhan UĞURLU

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, DENİZLİ

Uzm. Dr. Ahmet UYSAL

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, EDİRNE

Doç. Dr. Fatma YILDIRIM

Etlik Şehir Hastanesi, Yoğun Bakım Eğitim Kliniği, Göğüs Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi, ANKARA

Uzm. Dr. Tuğba YILDIRIM

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Eğitim Kliniği, ANKARA

Uzm. Dr. Süleyman YILDIRIM

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yoğun Bakım Ünitesi, İZMİR

Dr. Öğr. Üyesi Pervin HANCI YILMAZTÜRK

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, EDİRNE

Uzm. Dr. Aysel YAZAR MERCAN

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, ANKARA

Uzm. Dr. Nilüfer YİĞİT

TC Sağlık Bakanlığı Burdur Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, BURBUR

BÖLÜM 1

Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu Tanımı ve Günümüzdeki Son Durum

Doç. Dr. Fatma Yıldırım, Prof. Dr. Müge Aydoğdu

Giriş

Akut solunum sıkıntı sendromu (ARDS) kardiyojenik pulmoner ödem dışındaki sebeplerle ortaya çıkan akciğer inflamasyonu ve akut hipoksemik solunum yetmezliği ile karakterize klinik bir sendromdur (1). Patofizyolojik olarak alveolo-kapiller membranın bütünlüğünü kaybetmesi sonucu proteinden zengin, eksüda vasfında hidrostatik olmayan sıvı ile pulmoner ödem gelişir. Klinik olarak ARDS ani gelişen, oksijen tedavisine cevap vermeyen ağır hipoksemi ve dispne ile karakterizedir. Akciğer görüntülemelerinde [akciğer grafisi ya da toraks bilgisayarlı tomografi (BT)] difüz, bilateral infiltrasyonlar mevcuttur (2).

I. ARDS Tanımının Gelişimi

İlk olarak 1967'de Ashbaugh ve ark'ları, 12 hastada aniden ortaya çıkan takipne, hipoksemi ve akciğerlerdeki komplians kaybı durumunu "respiratuar distress sendromu" olarak tanımlamışlardır (3). Klinik ve patolojik bulgular infantlarda görülen respiratuar distress sendromuna, konjestif atelektazi ve perfüzyon sonrası ortaya çıkan akciğer hasarına benziyordu. Bu sendromun teorik olarak alveoler yüzey aktif ajanı ile ilişkili olduğu düşünüldü ve pozitif ekspiryum sonu basıncının (PEEP) atelektazilerin açılması ve hipoksemisinin düzelmesinde yardımcı olabileceği ilk kez vurgulandı (3). Bu tanımlama yapıldıktan sonra ARDS'nin dünya çapında yüksek morbidite ve mortaliteye sahip major bir klinik problem olduğu fark edildi.

Daha sonra 1988 yılında Murray ve ark'ları "yetişkin respiratuar distress sendromu" (Adult Respiratory Distress Syndrome) ifadesini ilk kez kullanmışlar ve solunum yetmezliğinin ağırlığını belirleyen "Akciğer Hasar Skorunu" (Lung Injury Score) tanımlamışlardır (4). Her parametrenin 0-4 arası puanlandığı akciğer hasarı skoru; (1) hipoksemi derecesini [Parsiyel arteriyel oksijen basıncı (PaO_2)/ inspire edilen oksijen fraksiyonu (FiO_2)], (2) statik akciğer kompliansını, (3) PEEP düzeyini, (4) radyolojik olarak infiltrasyonların yaygınlığını değerlendirmektedir. Bu skora göre 0 puan akciğer hasarı olmadığına, <2.5 puan hafif-orta dereceli akciğer hasarına, >2.5 puan ağır akciğer hasarına işaret etmektedir (4).

Daha sonra 1992 yılında American Thoracic Society (ATS) ve European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) birlikteliğinde gerçekleştirilen Amerikan-Avrupa Konsensus Konferansı'nda (American European Consensus Conference, AECC) PEEP gözetilmeksizin

$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ mmHg akut akciğer hasarı (Acute Lung Injury, ALI) ve $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ mmHg ARDS olarak tanımlanmıştır (5).

Takiben 2012 yılında Berlin kriterleri ile ARDS tanımı modifiye edilmiştir (6). Tanımlama-
daki her revizyon klinik bakım ve epidemiyolojik, gözlemsel ve girişimsel araştırmalar
için ARDS hastalarını doğru belirlemek için gerçekleştirilmiştir. Berlin tanımında 1992
konsensusundaki bir takım soru işaretlerine açıklık getirilmiştir. 'Akut' kavramına za-
manlama olarak bir netlik getirilmiş; bilinen bir klinik olaydan sonra 1 hafta içinde yeni
ortaya çıkan ya da kötüleşen solunum semptomları olarak tanımlanmıştır. Akciğer gra-
fisi ya da toraks BT'deki bilateral opasitelerin plevral efüzyon, atelektazi veya nodüllere
bağlı olmayan opasiteler olması gerektiği belirtilmiştir. ARDS için bariz bir risk faktörü
olmayan hastalarda ödemin kalp yetmezliği ya da sıvı yüklenmesine bağlı olmadığı
ekokardiyografi gibi destekleyici testlerle doğrulanması gerektiği vurgulanmıştır. Akut
akciğer hasarı (ALI) kavramı ortadan kaldırılmış ve en az 5 cmH_2O PEEP altında $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$
200-300 mmHg ise hafif ARDS; 200-100 mmHg ise orta ARDS; < 100 mmHg ise ağır ARDS
olarak sınıflandırılmıştır. Çünkü Berlin tanı kriterleri 4188 hastayı içeren bir meta-ana-
lizis sonuçlarına dayanmaktaydı. Bu meta-analize göre hafif ARDS'de mortalite %27,
orta ARDS'de %35, ağır ARDS'de %45'e kadar çıkmaktaydı (6). Günümüzde $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$
oranı halen ARDS hastalarının sınıflandırılmasında ve ağırlıklarının belirlenerek tedavi
seçiminde ve prognozun öngörülmesinde en sık kullanılan parametredir. ARDS Berlin
tanımı, önemli bir adım olarak kabul edilmesine rağmen yayınlandıktan kısa süre sonra
bazı kısıtlılıklarının olduğu fark edilmiştir (7). Özellikle, noninvaziv veya invaziv ventilas-
yon gerektirmesi, mekanik ventilasyonun kullanılmadığı durumlarda tanımda zorluk
yaratmaktaydı (8).

Berlin tanımının yayınlanmasından itibaren geçen 10 yılda ARDS çalışmaları ile elde
edilen bazı gelişmeler Berlin tanımının genişletilmesini, modifiye edilmesini gerekli kılmış-
tır. Bunlardan birincisi ARDS'de oksijenizasyon kriterinin değerlendirilmesi için kan
gazı yerine noninvaziv pulse oksimetrik metodların kullanılmasıdır. Bu durum gözlemsel
çalışmalarda ve klinik araştırmalarda çalışılmış ve valide edilmiştir (9,10).

İkinci olarak 2015'teki FLORALI çalışması sonrası ağır hipoksemik solunum yetmezliğinin
tedavisinde yüksek akış nazal oksijen (high flow nasal oxygen, HFNO) kullanımı artmıştır
ve Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) pandemisi sırasında HFNO kullanımı oldukça
yaygın hale gelmiştir (11). HFNO ile tedavi edilen akut hipoksemik solunum yetmezliği
hastaları Berlin tanımına göre minimum 5 cmH_2O PEEP ile invaziv veya noninvaziv me-
kanik ventilasyon gerektiren akut hipoksemik solunum yetmezliği kriterini sağlamıyor
ve ARDS olarak tanımlanmıyorlardı (12,13). Üçüncüsü kaynakları kısıtlı olan bölgelerde
akciğer grafisi, arteriyel kan gazı ölçümü ve mekanik ventilasyonun her zaman bulunma-
ması nedeniyle Berlin tanımı ile ARDS tanısı koymak her zaman mümkün olmamaktay-
dı. Bu kısıtlılıklar ilk olarak Berlin tanımının Kigali modifikasyonunun geliştirilmesine yol
açmıştır (14).

2016 yılında geliştirilen Kigali modifikasyonu gelişmekte olan ülkelerde ARDS'ye farklı bir bakış açısı getirmiştir (14). Riviello ve ark.'nın (14) yaptığı çalışmada düşük-gelirli, gelişmemiş ülkelerde ARDS epidemiyolojisinin bilinmediği ve arter kan gazı, akciğer grafisi, mekanik ventilatör (MV) gibi kaynakların sınırlı olduğu; Berlin tanı kriterlerine göre birçok hastada ARDS tanısının atlandığı vurgulanmıştır. Bu nedenle araştırmacılar Berlin tanı kriterlerinde modifikasyonlarla kaynakların kısıtlı olduğu ortamlarda Kigali ARDS tanı kriterlerini önermişlerdir. Ancak Kigali modifikasyonu güncel ARDS tanımına resmi olarak dahil edilmemiştir. Kigali modifikasyonunda ARDS; bilinen klinik etkenden sonra 1 hafta içinde gelişmesi veya yeni veya kötüleşen solunum semptomlarının varlığı, oksijenizasyon $SpO_2/FiO_2 < 315$ (PEEP zorunluluğu olmadan), akciğer görüntülemesinde akciğer grafisinde veya ultrasonda tek başına effüzyonla, lobar/akciğer kollapsı ile, nodülle açıklanamayan bilateral opasitelerin olması, solunum yetmezliğinin tek başına kalp yetmezliği veya sıvı aşırı yükü ile açıklanamaması (objektif değerlendirme gerektirir; örneğin ekokardiyografi) olarak tanımlanmıştır. Kigali modifikasyonu ile Berlin tanımındaki minimum 5 cmH₂O PEEP zorunluluğu kaldırılmış, hipoksemi derecesini değerlendirirken PaO_2/FiO_2 yerine periferik oksijen saturasyonu (SpO_2/FiO_2) oranı önerilmiştir. $SpO_2/FiO_2 \leq 315$ ve SpO_2 'nin ≤ 97 olduğunda ARDS tanısının konulabileceği önerilmiştir. Bu kriterler Rice ve ark.'nın yaptığı çalışmaya dayanmaktaydı (15). Bu çalışmada SpO_2/FiO_2 oranı 235 ve 315; PaO_2/FiO_2 200 ve 300 mmHg ile uyuşmaktaydı ve yüksek sensitivite ve spesifisite göstermekteydi (15). Bu çalışmada ek olarak bilateral akciğer opasiteleri toraks USG ile değerlendirilmiştir. Akciğer ultrasonundan her alanda en az 1 tane saptanan B çizgileri ve/veya akciğeri konsolidasyonu, beraberinde plevral effüzyon yoksa akciğer grafisindeki bilateral akciğer opasiteleri ile uyumlu kabul edilmiştir (15). Kigali çalışması 6 hafta süresince prospektif olarak yapılmıştır. Hipoksemik solunum yetmezliği olan hastalar günlük akciğer USG'si ile değerlendirilmiştir. Toplam 1046 hasta incelenmiş, 126 hipoksik hastanın 88'inde SpO_2/FiO_2 oranı ≤ 315 saptanmış ve 42'si (%4) Kigali tanımına göre ARDS tanısı almıştır (14). Hastaların sadece %30,9'u yoğun bakım ünitesine (YBÜ) alınmış ve hepsine mekanik ventilasyon uygulanmıştır (14) (Tablo 1). Eğer Berlin tanımları kullanılsaydı; bu hastaların hiçbirisi fark edilmeyecekti. Bu çalışma ve daha önce gerçekleştirilen LUNG SAFE çalışması dünya çapında birçok ülkede ARDS farkındalığının düşük olduğunu, birçok hastanın tanı alamadığını ve halen geçerliliğini olan Berlin ARDS tanı kriterlerinin birçok klinik senaryoda yetersiz kaldığını göstermektedir (16).

II. COVID-19 İlişkili ARDS'de Berlin Tanı Kriterleri için Modifikasyon Önerisi

Tüm dünyayı 2019 yılından itibaren etkileyen "Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2'ye (SARS-CoV-2)" bağlı COVID-19 pandemisinde; bilateral infiltrasyonları olan HFNO uygulanan hastaların MV'deki ARDS hastalarına benzer inflamatuvar belirteçlere sahip oldukları ve benzer hipoksemi düzeyleri olduğu gösterilmiş ve Berlin tanımında bir modifikasyona gidilebileceği tartışmaları alevlenmiştir (17). COVID-19 pandemisi ile birlikte hipoksemik solunum yetmezliğinin ilk 7 günde değil 10-14. günden sonra da gelişebileceği ortaya konmuştur. Pandemi HFNO uygulanan birçok hastanın akut solunum yetmezliği ve kardiyak dışı pulmoner ödem tablosu mevcuttu. Bu hastalar akut solunum

Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS) Tanı ve Tedavi Rehberi

Tablo 1. Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu için Amerika-Avrupa Uzlaşı Konferansı, 2012 Berlin ve Kigali Kriterleri

Özellikler	AECC Tanımı	2012 ARDS Berlin Kriterleri	Berlin Kriterleri için Kigali Modifikasyonu
Zamanlama	Akut ortaya çıkış	1 hafta içerisinde bilinen klinik durumun yeni ortaya çıkması veya kötüleşmesin solunumsal semptomları	1 hafta içerisinde bilinen klinik durumda solunumsal semptomların kötüleşmesi veya yeni ortaya çıkması
Oksijenizasyon	$PaO_2/FiO_2 \leq 200$ mmHg (Eğer $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg ise akut akciğer hasarı olarak tanımlanır)	Hafif PaO_2/FiO_2 200-300 mmHg Orta PaO_2/FiO_2 100-200 mmHg Ağır $PaO_2/FiO_2 < 100$ mmHg	$SpO_2/FiO_2 < 315$
PEEP Gerekliliği	Yok	Minimum 5 cmH ₂ O PEEP invazif mekanik ventilasyonda gerekli. (Hafif ARDS'de non-invaziv mekanik ventilasyon kabul etmekte)	AECC'deki gibi PEEP zorunluluğu yok.
Akciğer Görüntülemesi	Akciğer grafisinde bilateral infiltrasyonlar	Akciğer grafisi ya da toraks tomografisinde plevral efüzyon, atelektazi ya da nodüllerle açıklanamayan bilateral opasitelerin olması	Akciğer grafisi ya da toraks USG'de plevral efüzyon, atelektazi ya da nodüllerle açıklanamayan bilateral opasitelerin olması
Ödemin Kaynağı	Pulmoner arter basıncı ölçüldüğünde kama basıncının < 18 mmHg olması ya da sol atriyum basınç artışının olmaması	Solunum yetmezliğinin tam olarak kalp yetmezliği ya da intravasküler volüm fazlalılığı ile açıklanamaması (Eğer bariz bir risk faktörü yoksa hidrostatik ödemin dışlanması için EKO gibi objektif değerlendirme gerekir)	Solunum yetmezliğinin tam olarak kalp yetmezliği ya da intravasküler volüm fazlalılığı ile açıklanamaması (Eğer bariz bir risk faktörü yoksa hidrostatik ödemin dışlanması için EKO gibi objektif değerlendirme gerekir)
Özellikler	AECC Tanımı	2012 ARDS Berlin Kriterleri	Berlin Kriterleri için Kigali Modifikasyonu
Zamanlama	Akut ortaya çıkış	1 hafta içerisinde bilinen klinik durumun yeni ortaya çıkması veya solunumsal semptomların kötüleşmesi	1 hafta içerisinde bilinen klinik durumda solunumsal semptomların kötüleşmesi veya yeni ortaya çıkması
Oksijenizasyon	$PaO_2/FiO_2 \leq 200$ mmHg (Eğer $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg ise akut akciğer hasarı olarak tanımlanır)	Hafif PaO_2/FiO_2 200-300 mmHg Orta PaO_2/FiO_2 100-200 mmHg Ağır $PaO_2/FiO_2 < 100$ mmHg	$SpO_2/FiO_2 < 315$

AECC: Amerika-Avrupa Uzlaşı Raporu, PaO_2/FiO_2 : Parsiyel oksijen basıncı/Fraksiyone oksijen oranı, PEEP: Pozitif ekspiriyum sonu basıncı, EKO:Ekokardiyografi

yetmezliğinin erken dönemlerinde ARDS tedavi yaklaşımları için adaydırlar. HFNO'nun ağız kapalı bir şekilde uygulanması durumunda 2-5 cmH₂O PEEP sağlayabileceği gösterilmiştir. Berlin tanı kriterlerindeki 5 cmH₂O PEEP etkisini karşılayabilmekteydi. Bu kriterin eklenmesi epidemiyolojik olarak bakıldığında ARDS'nin erken evrelerde saptanmasını sağlayabilir. COVID-19 pandemisi ile birlikte ARDS tanımına en az 30 L/dk akımla HFNO uygulanmasının; oksijenizasyon ve radyolojik bulgular aynı kalarak Berlin tanımındaki sürenin 14 güne uzatılmasının ve SpO₂/FiO₂ < 315 kriteri ile Kigali modifikasyonunun eklenebileceği belirtilmiştir (17).

III. ARDS Ağırlığının Değerlendirilmesi

Günümüzde ARDS hastalarının ağırlığının belirlenmesinde temel faktör olarak oksijenizasyon kullanılmaktadır. Berlin kriterlerine göre ARDS ağırlığının PaO₂/FiO₂'ye göre sınıflanması, akciğer hasarının ciddiyetini belirlemede çok az faydalıdır. Bir çalışmada Berlin ARDS kriterlerine göre ağır ARDS olarak sınıflandırılan hastalar 48 saatlik normal bakım sonrası tekrar değerlendirilmiş ve orta, hafif ve ARDS dışı olarak sınıflandırılmışlardır. Hastane mortalitesi bu hastalarda belirgin farklı saptanmıştır (18). 1988'de Murray ve ark. tarafından tanımlanan "akciğer hasar skorunun" da mortaliteyi öngörmedeki gücü Berlin tanı kriterlerine benzer bulunmuştur (%58 vs %60) (19,20). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada orta ARDS'nin PaO₂/FiO₂ 150 mmHg sınırı alınarak 2 değişik subgrubu tanımlanmıştır. Ağırlık açısından bu subgrup ayrımının ARDS hastalarının daha homojen dağılımını sağlayabileceği düşünülmüştür (21,22). PaO₂/FiO₂ oranı, hesaplandığı andaki PEEP düzeyini dikkate almamaktadır. Sayed ve ark. tarafından yakın zamanda yapılan bir çalışmada ARDS ağırlığı için PaO₂/(FiO₂xPEEP) yani P/FP_e kullanımı önerilmiştir (23). Bu oran hafif ARDS için 40-60 mmHg, orta ARDS için 20-40 mmHg ve ağır ARDS için < 20 mmHg olarak tanımlanmıştır. Bu yeni tanımlamanın Berlin tanı kriterlerindeki PEEP boşluğunu dolduracağı iddia edilmiştir. Bu hipotezler, makine öğrenme yöntemi ile test edilmiştir. Hastalar YBÜ'ye yatış günlerine göre ARDS başlangıcından ilk 24 saat, 24-48. saat ve 48.-72 saat olarak üçe ayrılmış; ARDS ağırlığının en iyi YBÜ yatışının 3. gününde değerlendirildiği bulunmuştur. Bu modelde P/FP_e eğri altındaki alan (AUC) 0.788'e ulaşmıştır. Önceki PaO₂/FiO₂ modeline göre 8000 hastalık bir seride yapılmış bu çalışmada tespit edilen hastalık ağırlığı ile gerçek ağırlık arasındaki uyum %37,6 artmıştır (23).

Ağırlık derecelendirmesinde oksijenizasyonun yanı sıra görüntüleme yöntemlerindeki konsolidasyon ve yaygınlık da kullanılmaktadır. Radiographic Assessment of Lung Edema (RALE) skoru, akciğer grafisinde alveoler opasitelerin yoğunluğunu ve yaygınlığını değerlendirmek için geliştirilmiştir (24). ARDS hastalarında RALE skorunda, her radyografik kadranda konsolidasyon açısından 0-4 arası, opasifikasyon açısından 0-3 arası skorlanmaktadır. Bu skorların çarpımlarının toplamı RALE skorunu vermektedir (maksimum skor=48). Warren ve ark. (24) 72 organ donöründen çıkarılan akciğer ağırlıkları ile radyografilerini (derevasyon kohortu) ARDSNet çalışmasından aldıkları 174 hastanın (doğrulama kohortu) radyografik ve klinik verileri ile karşılaştırmıştır. ARDS hastalarında yüksek RALE skorları total akciğer ağırlığı ile güçlü korelasyon göstermiştir (p=0,59,

$p < 0,001$); yüksek RALE skoru daha düşük $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ve daha kötü sağkalım ile ilişkili bulunmuştur. Konservatif sıvı yönetimi 3 gün boyunca RALE skorunda anlamlı azalma sağlamıştır (24). Bu radyolojik skorlama sisteminin ARDS ağırlığını değerlendirmek üzere tanıma eklenmesi konusu tartışılmış, çalışmaların kısıtlı olması ve tüm dünyada uygulanabilirliğinin düşük olması nedeniyle ARDS tanımında henüz yer bulamamıştır.

IV. Yeni Global ARDS Tanımı

Berlin ARDS tanı kriterlerinde bir takım tartışmalı konular olduğu için, ARDS konusunda deneyimli 32 bilim insanı ile bir konsensüs konferans toplantısı ve 6 sanal toplantı gerçekleştirilmiştir (Haziran 2021 ve Mart 2022 arası) ve tüm dünyayı örnekleyecek şekilde çeşitli ülkelerin yoğun bakım derneklerinden görüş alınmıştır. Bu toplantılar sonrası yeni global ARDS tanımı ile ilgili ilk bilgiler yakın bir zamanda Temmuz 2023'te yayınlanmıştır (25). Berlin tanımı kısıtlılıkları, yenileme nedeni ve yeni global ARDS tanımında yapılan değişiklikler Tablo 2'de özetlenmiştir. Oluşturulan yeni global ARDS kriterleri de Tablo 3'te sunulmuştur. Bu yeni tanımlamada 4 ana öneri sunulmuştur; 1) Minimum 30 L/dk akım hızı ile uygulanan HFNO'nun tanıma dahil edilmesi 2) $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ mmHg veya $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 < 315$ (eğer SpO_2 %97 ise) kriterlerinin hipoksemi tespiti için kullanılması 3) Görüntüleme kriterlerinde bilateral opasite şartının devamı ama ultrasonun özellikle kısıtlı imkana sahip ülkelerde görüntüleme seçeneği olarak kabul edilmesi 4) Kısıtlı imkana sahip ülkelerde ARDS tanısı için PEEP, oksijen akış hızı ve spesifik solunum destek cihazlarına gerek duyulmaması. Bu ileri sürülen yeni Global ARDS tanımının da uygulanabilirliği, güvenilirliği ve prognostik değeri konularına gelecekteki çalışmalar açıklık getirecektir. Gelecekteki çalışmalarla geliştirilecek olan bir diğer konu da tanısız spesifikitesi olan spesifik bir biyobelirteç bulunmasıdır. Bu konuda tanı ve tedavi yönetimine yardımcı olması için çok fazla çalışma, fenotipik analiz mevcuttur. Bu fenotipik analizler, mevcut çalışmaların subgrup analizi ile gerçekleştirilmekte ve spesifik fenotiplere yönelik bireyselleştirilmiş tedaviler geliştirilmeye çalışılmaktadır. Günümüzde en çok kabul gören hipo ve hiperinflamatuvar fenotiplerdir. Ancak bu fenotipleme, tüm dünyada yapılmasının zorluğu ve bu sınıflamanın sağlayacağı faydaların net olarak ortaya konamaması nedeniyle henüz global tanımlarda yer bulamamıştır (26-31).

Tablo 2. Berlin Tanımında Kısıtlılıklar, Yenileme Nedenleri ve Yeni Global ARDS Tanımı (25 nolu kaynaktan uyarlanmıştır.)

Berlin Tanımı	Kriteri Yenileme Nedeni	Yeni Global Tanımlama
Bilinen bir nedenden sonra 1 hafta içinde akut başlangıç olması veya yeni veya kötüleşen solunum semptomlarının olması	Başlangıç süresi COVID-19 gibi bazı durumlarda 1 haftadan daha uzun olabilir.	HFNO uygulanan hastaların dahil edilmesi bu daha uzun sürede ARDS gelişen hastaların dahil edilmesini sağlayacaktır; dolayısıyla zaman kriteri değiştirilmemiştir.
Akciğer grafisinde veya tomografisinde tek başına effüzyonla, lobar/akciğer kollapsı ile veya nodüllerle açıklanamayan bilateral opasitelerin olması	Bazı kliniklerde, imkanları kısıtlı birimlerde akciğer grafisi ve tomografisi bulunmayabilir.	Bilateral akciğer havalanmasının kaybolduğunun gösterilmesinde akciğer ultrasonu kullanılabilir (çok sayıda B çizgisi ve/veya konsolidasyonlar); ancak ultrasonu yapan kişinin deneyimli ve iyi eğitim almış olması şartıyla
PaO_2/FiO_2 'ye göre üç ağırlık kategorisi tanımlanmıştır. Tüm kategorileri değerlendirirken PEEP ≥ 5 cmH ₂ O gerektiği için invaziv veya noninvaziv mekanik ventilasyon kullanımı gereklidir. Hafif ARDS bunun dışındadır; CPAP ≥ 5 cmH ₂ O ile değerlendirilebilir.	Pulse oksimetre ile SpO_2/FiO_2 ölçümü sıklıkla kullanılmaktadır ve PaO_2/FiO_2 'ye alternatif olarak valide edilmiştir. ARDS kriterlerini karşılayan ağır hipoksemilerde HFNO sıklıkla, artarak kullanılmaktadır. Kaynakların kısıtlı olduğu durumlarda invaziv ve noninvaziv mekanik ventilasyon yapılamayabiliyor.	$SpO_2 \geq \%97$ olması durumunda SpO_2/FiO_2 hastalık ağırlığının tespiti ve değerlendirmesi için kullanılabilir. Entübe olmayan ARDS hastaları için yeni bir kategori oluşturulmuştur; ARDS kriterlerini taşıyan HFNO ≥ 30 L/dk ile takip edilen hastalar. Kaynakları kısıtlı ülkeler için modifiye ARDS tanımında PaO_2/FiO_2 , PEEP veya HFNO kullanımının yeri yoktur.

COVID-19: Koronavirüs hastalığı 2019, HFNO: High flow nasal oxygen, ARDS: Akut solunum sıkıntısı sendromu, PaO_2/FiO_2 : Parsiyel oksijen basıncı/Fraksiyone oksijen oranı, SpO_2/FiO_2 : Periferik oksijen saturasyonu/Fraksiyone oksijen oranı, PEEP: Pozitif ekspiryum sonu basıncı, CPAP: Sürekli pozitif hava-yolu basıncı

Tablo 3. Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu Yeni Global Tanımlama Tanısal Kriterleri (25 nolu kaynaktan uyarlanmıştır.)

Kavramsal Model: ARDS, pnömoni, akciğer dışı enfeksiyon, travma, transfüzyon, yanık, şok gibi predispozan faktörler tarafından tetiklenen akut difüz inflamatuvar akciğer hasarıdır. Ortaya çıkan hasar artmış pulmoner ve vasküler permeabiliteye, akciğer ödeme ve gravite bağımlı atelektaziye neden olur; bunların hepsi akciğer havalı alanının azalmasına katkıda bulunur. Klinik yansımaları artmış şant, artmış alveoler ölü boşluk ve azalmış akciğer kompliansı ile ilişkili ortaya çıkan arteriyel hipoksemi ve difüz radyografik opasiteler. Klinik tablo uygulanan medikal tedaviden etkilenir (pozisyon, sedasyon, paralizi ve sıvı dengesi). Histolojik bulgular değişkenlik gösterir ve intraalveoler ödem, inflamasyon, hiyalin membran oluşumu ve alveoler hemorajiyi içerebilir.			
Tüm Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu Kategorilerine Uygulanan Kriterler			
Risk faktörleri ve ödemin kaynağı	Pnömoni, akciğer dışı enfeksiyon, travma, transfüzyon, aspirasyon veya şok gibi akut predispozan risk faktörleri tarafından tetiklenir. Pulmoner ödem sadece ve tek başına kardiyojenik pulmoner ödeme/sıvı aşırı yüküne bağlı değildir ve hipoksemi/gaz değişim anormallikleri sadece atelektazi ile açıklanamaz. Bu durumların varlığında ARDS için predispozan risk faktörü varsa ARDS tanısı koyulabilir.		
Zamanlama	Predispozan risk faktörü başlangıcından sonra 1 hafta içinde akut başlangıçlı veya kötüleşen hipoksemik solunum yetmezliğinin gelişimi veya yeni veya kötüleşen solunum semptomlarının ortaya çıkması		
Akciğer görüntülemesi	Akciğer grafisinde ve bilgisayarlı tomografisinde bilateral opasitelerin izlenmesi veya ultrasonda tek başına efüzyonla, atelektazi ile veya nodül/kitle ile açıklanamayan bilateral B çizgilerinin ve/veya konsolidasyonlarının saptanması		
Spesifik Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu Kategorilerine Uygulanan Kriterler			
	Entübe olmayan ARDS	Entübe ARDS	Kısıtlı kaynağı olan durumlarda modifiye tanımlama
Oksijenizasyon	≤ 30 L/dak akış hızı ile uygulanan HFNO veya en azından 5 cmH ₂ O PEEP uygulanan NİMV/CPAP altında PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 300 mmHg veya SpO ₂ /FiO ₂ ≥315 (eğer SpO ₂ ≤ %97 ise)	Hafif: 200 < PaO ₂ /FiO ₂ < 300 mmHg veya 235 ≤ SpO ₂ /FiO ₂ ≤ 315 (eğer SpO ₂ ≤ % 97 ise) Orta: 100 < PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 200 mmHg veya 148 < SpO ₂ /FiO ₂ ≤ 235 (eğer SpO ₂ ≤ %97 ise) Ağır; PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 100 mmHg veya SpO ₂ /FiO ₂ ≤ 148 (eğer SpO ₂ ≤ %97 ise)	SpO ₂ /FiO ₂ ≤ 315 (eğer SpO ₂ ≤ %97 ise) İmkanları kısıtlı durumlarda tanı için PEEP veya minimum oksijen akış hızı gerekmez

ARDS: Akut solunum sıkıntısı sendromu, PaO₂/FiO₂: Parsiyel oksijen basıncı/Fraksiyone oksijen oranı, PEEP: Pozitif ekspiryum sonu basıncı, HFNO: High flow nasal oxygen, PaO₂/FiO₂: Parsiyel oksijen basıncı/Fraksiyone oksijen oranı, SpO₂/FiO₂: Periferik oksijen saturasyonu/Fraksiyone oksijen oranı, CPAP: Sürekli pozitif havayolu basıncı.

V. ARDS Tanısında Makine Öğrenmenin Yeri Olabilir mi?

Klinik metodlar heterojen bir sendrom olan ARDS'nin tanınmasında yetersiz kalabilmekte ve hastalar atlanabilmektedir. Bhattarai ve ark. (32) makine öğrenmenin (machine learning-ML) hastalığın heterojenitesinin anlaşılması ve öngörücü algoritmaların geliştirilmesinde kullanılabileceğini öne süren bir çalışma yapmışlardır. Ventilatör dalga form analizlerinden büyük bir veri tabanı oluşturulmuştur. Süpervizör olmadan ML algoritması takip edilerek yapılan fenotip belirlenmesinin oldukça heterojen olan ARDS popülasyonunu daha homojen sınıflara ayırmada önemli olabileceği düşüncesi oluşmuştur (32). Çalışma sonuçları umut verici olsa da genellenebilir olmaması ve alarm yoğunluğu ile ilgili endişeler bu algoritmaların benimsenmesinde sorun yaratabilir. Bhattarai ve ark.'nın çalışmasında ARDS için öngörücü modeller hastanelerin elektronik sağlık kayıtlarından ve mevcutta var olan MIMIC III veri tabanı ve ARDS network çalışmaları kullanılarak oluşturulmuştur (33). ML algoritmaları sadece ARDS'si olan hastaların tespit edilmesinde değil, aynı zamanda ARDS gelişebilecek hastaların öngörülmesinde kullanılabilecek değişkenler de içerebilir; gelecekte ARDS tanısında kolaylık sağlayabilir.

KAYNAKLAR

1. Thompson BT, Chambers RC, Liu KD. Acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2017;377:562-72.
2. Yıldırım F, Karaman İ, Kaya A. Current situation in ARDS in the light of recent studies: Classification, epidemiology and pharmacotherapeutics. Tuberk Toraks. 2021 Dec;69(4):535-546.
3. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. Lancet. 1967 Aug 12;2(7511):319-23.
4. Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. Am Rev Respir Dis. 1988 Sep;138(3):720-3.
5. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. Am J Respir Crit Care Med. 1994 Mar;149(3 Pt 1):818-24.
6. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. JAMA. 2012;307(23):2526-33.
7. Angus DC. The acute respiratory distress syndrome: what's in a name? JAMA. 2012;307(23):2542-4.
8. Grasselli G, Calfee CS, Camporota L, Poole D, Amato MBP et al. ESICM guidelines on acute respiratory distress syndrome: definition, phenotyping and respiratory support strategies. Intensive Care Med 2023 Jul;49(7):727-759.
9. Rice TW, Wheeler AP, Bernard GR, Hayden DL, Schoenfeld DA, Ware LB; National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Network. Comparison of the SpO₂/FIO₂ ratio and the PaO₂/FIO₂ ratio in patients with acute lung injury or ARDS. Chest. 2007 Aug;132(2):410-7.
10. Brown SM, Grissom CK, Moss M, Rice TW, Schoenfeld D, Hou PC, Thompson BT, Brower RG; NIH/NHLBI PETAL Network Collaborators. Nonlinear Imputation of Pao₂/Fio₂ From Spo₂/Fio₂ Among Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome. Chest. Aug 2016;150(2):307-13.
11. Frat JP, Thille AW, Mercat A, Girault C, Ragot S, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. N Engl J Med. Jun 4 2015;372(23):2185-96.

12. Ware LB. Go with the Flow: Expanding the Definition of Acute Respiratory Distress Syndrome to Include High-Flow Nasal Oxygen. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(4):380-382.
13. Matthay MA, Thompson BT, Ware LB. The Berlin definition of acute respiratory distress syndrome: should patients receiving high-flow nasal oxygen be included? *Lancet Respir Med* 2021 Aug;9(8):933-936.
14. Riviello ED, Kiviri W, Twagirumugabe T, Mueller A, Banner-Goodspeed VM, et al. Hospital Incidence and Outcomes of the Acute Respiratory Distress Syndrome Using the Kigali Modification of the Berlin Definition. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(1):52-9.
15. Rajan GR. Ultrasound lung comets: a clinically useful sign in acute respiratory distress syndrome/ acute lung injury. *Crit Care Med*. 2007 Dec;35(12):2869-70.
16. Bellani G, Pham T, Laffey JG. Missed or delayed diagnosis of ARDS: a common and serious problem. *Intensive Care Med*. Jun 2020;46(6):1180-1183.
17. Matthay MA, Thompson BT, Ware LB. The Berlin definition of acute respiratory distress syndrome: should patients receiving high-flow nasal oxygen be included? *Lancet Respir Med*. 2021 Aug;9(8):933-936.
18. Villar J, Blanco J, del Campo R, Andaluz-Ojeda D, Díaz-Domínguez FJ, Muriel A, et al. Assessment of PaO₂/FiO₂ for stratification of patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome. *BMJ Open* 2015;5:e006812.
19. Kangelaris KN, Calfee CS, May AK, Zhuo H, Matthay MA, Ware LB, et al. Is there still a role for the lung injury score in the era of the Berlin definition ARDS? *Ann Intensive Care* 2014;4:4.
20. Thompson BT, Matthay MA. The Berlin definition of ARDS versus pathological evidence of diffuse alveolar damage. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:675-7.
21. Maiolo G, Collino F, Vasques F, Rapetti F, Tonetti T, Romitti F, et al. Reclassifying acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(12):1586-1595.
22. Villar J, Fernández RL, Ambrós A, Parra L, Blanco J, Domínguez-Berrot AM, et al. A clinical classification of the acute respiratory distress syndrome for predicting outcome and guiding medical therapy. *Crit Care Med*. 2015;43(2):346-353.
23. Sayed M, Riaño D, Villar J. Novel criteria to classify ARDS severity using a machine learning approach. *Crit Care*. 2021 Apr 20;25(1):150.
24. Warren MA, Zhao Z, Koyama T, Bastarache JA, Shaver CM, et al. Severity scoring of lung oedema on the chest radiograph is associated with clinical outcomes in ARDS. *Thorax*. 2018;73(9):840-846.
25. Matthay MA, Arabi Y, Arroliga AC, Bernard G, Bersten AD, et al. A New Global Definition of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2024 Jan 1;209(1):37-47.
26. Sinha P, Delucchi KL, McAuley DF, O'Kane CM, Matthay MA, Calfee CS. Development and validation of parsimonious algorithms to classify acute respiratory distress syndrome phenotypes: a secondary analysis of randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2020;8(3):247-257.
27. Maddali MV, Churpek M, Pham T, Rezoagli E, Zhuo H, et al. Validation and utility of ARDS subphenotypes identified by machine-learning models using clinical data: an observational, multicohort, retrospective analysis. *Lancet Respir Med*. 2022;10(4):367-377.
28. Delucchi K, Famous KR, Ware LB, Parsons PE, Thompson BT, Calfee CS; ARDS Network. Stability of ARDS subphenotypes over time in two randomised controlled trials. *Thorax*. 2018;73(5):439-445.
29. Sinha P, Delucchi KL, Thompson BT, McAuley DF, Matthay MA, Calfee CS; NHLBI ARDS Network. Latent class analysis of ARDS subphenotypes: a secondary analysis of the statins for acutely injured lungs from sepsis (SAILS) study. *Intensive Care Med*. 2018;44(11):1859-1869.

30. Famous KR, Delucchi K, Ware LB, Kangelaris KN, Liu KD, Thompson BT, Calfee CS; ARDS Network. Acute Respiratory Distress Syndrome Subphenotypes Respond Differently to Randomized Fluid Management Strategy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(3):331-338.
31. Calfee CS, Delucchi K, Parsons PE, Thompson BT, Ware LB, Matthay MA; NHLBI ARDS Network. Subphenotypes in acute respiratory distress syndrome: latent class analysis of data from two randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2014;2(8):611-20.
32. Bhattarai S, Gupta A, Ali E, Ali M, Riad M, Adhikari P, Mostafa JA. Can Big Data and Machine Learning Improve Our Understanding of Acute Respiratory Distress Syndrome? *Cureus*. 2021 Feb 24;13(2):e13529.
33. Zbiral M, Weber M, König S, Kraft F, Ullrich R, Krenn K. Usefulness and limitations of the acute respiratory distress syndrome definitions in non-intubated patients. A narrative review. *Front Med (Lausanne)*. 2023 Feb 23;10:1088709.

BÖLÜM 2

Akut Solunum Sıkıntısı Sendromunda Epidemiyoloji ve İnsidans

Dr. Öğr. Üyesi Kamil Gönderen

Giriş

Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), akut hipoksemik solunum yetmezliği, azalmış akciğer kompliansı ve kardiyojenik pulmoner ödeme bağlı olmayan bilateral radyografik infiltratlar ile karakterizedir (1). Başlıca alveola-kapiller membranda inflamasyon ve destrüksiyona bağlı alveola-kapiller permeabilite artışıyla ortaya çıkan ARDS'nin insidansı ve prevalansı değişik hasta gruplarında ve ülkelerde farklılık göstermektedir. Risk faktörlerinin heterojenitesi, klinisyenler tarafından vakaların tanınırlılığının farklı olması, Berlin 2012 ARDS kriterlerine rağmen vaka tanımlarındaki farklılıklar epidemiyolojik farklılıkların ana kaynağıdır. Yapılan çalışmalarda ARDS risk faktörlerinin tanımlanması, klinisyenlerin ARDS farkındalığındaki artışla ARDS insidansı son 20 yılda artış göstermiştir (2). Bu bölümde ARDS epidemiyolojisi güncel çalışmalar eşliğinde sunulacaktır.

Yıllara Göre ARDS İnsidansındaki Değişim

Akut solunum sıkıntısı sendromunun (ARDS) küresel sıklığını belirlemede çeşitli zorluklar vardır. Az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde mekanik ventilatör (MV), yeterli yoğun bakım ekipmanı, arteriyel kan gazı cihazı, iyi eğitilmiş yoğun bakım hekimi ve uygun yoğun bakım yatağının olmaması gibi nedenler ARDS tanısı konma oranı ve dolayısıyla epidemiyolojisi hakkında güvenilir veri elde etmeyi güçleştirmektedir. Hindistan'da üçüncü basamak bir hastanenin cerrahi yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) yatan hastalarda 12 ay süre ile Amerikan-Avrupa Konsensus Konferansı (AECC) kriterlerine göre ARDS prevalansı değerlendirilmiş ve toplam 902 hastanın 67'sine (%7,4) ARDS tanısı konulmuştur (2). ARDS insidansındaki farklılıklar, bazı çalışmalarda vakaların, hastane sistemi üzerindeki kodlamalardan tespit edilmesi, bazı çalışmalarda ARDS tanısının klinisyen tarafından tespit edilmesi gibi farklı yöntemlerin kullanımına da bağlı olabilir. ARDS'nin kısmen önlenabilir hastane kaynaklı bir komplikasyon olabileceğini gösteren, sadece solunum yetmezliği olan hastalarda değil, tüm hastalarda düşük tidal volüm ile ventilasyon yapıldığında ARDS insidansının yıllar içinde azaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur (3,4). 2001 ile 2008 yılları arasında YBÜ'de yatan hastalarda ARDS gelişimini azaltmak için uygulanan program ile 2008'deki ARDS insidansının 2001 yılında bildirilen ARDS insidansına göre yarı yarıya azaldığı gösterilmiştir (5). Erişkinlerde ARDS insidansı üzerine yayınlanmış ikisi Avrupa'dan, biri Brezilya'dan üç prospektif çalışmanın birinde AECC kriterleri ve ikisinde Berlin kriterleri kullanılmıştır. Her iki tanımlamada da orta ve ağır ARDS grubunda yer alan hastalarda 6,3 ile 7,2 yeni ARDS vakası/100.000 nüfus/yıllık insidans bildirmiştir (6,7). Villar et al. (6) İspanya'da yaptıkları çalışmada ARDS insidansı

daha önce yapılan epidemiyolojik çalışmalarla uyumlu bulunmuştur. Hernu et al. (7) 10 farklı YBÜ'de yürüttükleri 6 aylık prospektif çalışmada, ARDS için Berlin kriterlerini karşılayan 240 hastanın 197'sinde (%82,1) orta veya ağır ARDS olduğunu bildirmiştir. Caser et al. (8) 15 aylık süre içinde Brezilya'daki 14 YBÜ'de yaptığı prospektif gözlemsel bir çalışmada 7000'den fazla YBÜ hastasını incelemişler ve AECC tanımlarını karşılayan akut akciğer hasarı (49 hasta) ve ARDS (81 hasta) tanısı alan 130 hasta tespit etmiştir. Bu çalışmada ARDS insidansı 10,1 vaka/100.000 nüfus/yıl, AECC kriterlerine göre orta ve ağır ARDS insidansı 6,3 vaka/100.000 nüfus/yıl bulunmuştur (8).

Bugüne kadarki ARDS'nin epidemiyolojisi, insidansı, mortalitesi, tanınması ve sonuçlarına ilişkin en büyük uluslararası kohort çalışması, 50 ülke 459 YBÜ'yü içeren 4 hafta yürütülen LUNG SAFE (The Large Observational Study to Understand the Global Impact of Severe Acute Respiratory Failure) çalışmasıdır (9). Bu çalışmada, ARDS'li hastaların tanınma oranının %60 olduğu, bu oranın hafif ARDS'de %51, ağır ARDS'de ise %78,5 olduğu bildirilmiştir. ARDS hastalarının erken dönemde tanı alma şansını arttıran başlıca faktörler hasta başına düşen hemşire ve hekim sayısının fazla olması, hastanın genç olması, PaO_2/FiO_2 oranının düşük olması, pnömoni ya da pankreatit varlığı olduğu bulunmuştur. Klinisyenlerin ARDS'yi tanıma oranının azalmasından sorumlu tutulan başlıca faktörlerin hastalarda risk faktörlerinin olmaması, kardiyak yetmezliğin tabloya eşlik etmesi olarak bulunmuştur. YBÜ yatan hastaların %10'u, MV desteği alan hastaların %23'ü, YBÜ yatak başına yılda 5,5 ARDS hastası olduğu bildirilmiştir. YBÜ'de yatan hastalarda ARDS insidansı, Avrupa, Kuzey Amerika, Güney Amerika, Asya, Afrika ve Okyanusya'da YBÜ yatağı başına sırası ile 0,48, 0,46, 0,31, 0,27, 0,32 ve 0,57 vaka olarak bildirilmiştir. ARDS gelişmeyen hastalarda mortalite oranı %12, ARDS gelişen hastalarda mortalite oranı %29 olarak bildirilirken ARDS şiddetinin artması mortalite oranında da %40'a kadar artışla ilişkilendirilmiştir. Çalışma kış ve viral mevsimde yapılmış olmasına ve hızlıca düzelen hastaları da kapsamına rağmen hastane mortalitesi %35-45 bulunmuştur (9). Bu oran daha önceki geniş verilerle yapılan çalışmalarla uyumlu bir orandır. Toplam 3147 hastanın değerlendirildiği 2002 yılında yapılan SOAP (Sepsis Occurrence in Acutely ill Patients) çalışması ile 2012 yılında yapılan ICON (Intensive Care Over Nations) çalışmaları karşılaştırılmış ve YBÜ yatışı sırasında ARDS prevalansı (%5,1'e karşı %5,0), YBÜ yatışı sırasında MV ihtiyacı olan hastalarda ARDS sıklığı (%10,4'e karşı %10,7), YBÜ mortalitesi (%41,1'e karşı %36,9) ve hastane mortalitesi (%46,2'ye karşı %44,4) her iki çalışmada da benzer saptanmıştır (12). Güney Kore'de 14,600 ARDS hastası ile yapılan çalışmada bir aylık mortalite %48,6, 1 yıllık mortalite %70,3 tespit edilmiştir. Geçmişte ve günümüzdeki ARDS mortalitesinin karşılaştırıldığı sistematik derlemede mortalite oranının %11-85 arasında değiştiği ve yüksek mortalite oranlarının çoğunlukla randomize kontrollü ve prospektif gözlemsel çalışmaların sonucunda elde edildiği bildirilmiştir (13,14). ARDS insidansı ve mortalitesi ile ilgili yapılmış diğer çalışmalar Tablo 1'de sunulmuştur.

Yoğun bakımda MV'de izlenen hastaların büyük çoğunluğunun ARDS gelişme riski altında olduğunun görülmesi üzerine ARDS gelişimini önlemeye yönelik çabalar artmıştır. Bu amaçla risk altındaki hastaların ARDS gelişmeden önce teşhis edilmesi ve ağır ARDS'ye

ilerlemesini önlenemesi için tedavilerinin optimize edilmesi amacıyla skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Lung Injury Prediction Score (LIPS), akut akciğer hasarı (ALI) geliştirme riski taşıyan hastaları belirlemek için geliştirilmiştir. LIPS bileşenleri arasında; şok (2 puan), aspirasyon (2 puan), sepsis (1 puan), pnömoni (1,5 puan), omurga cerrahisi (1,5 puan), akut karın cerrahisi (2 puan), kardiyak cerrahi (2,5 puan), aort cerrahisi (3,5 puan), travmatik beyin hasarı (2 puan), duman inhalasyonu (2 puan), boğulayazma (2 puan), akciğer kontüzyonu (1,5 puan), çoklu kırıklar (1,5 puan), alkol kötüye kullanımı (1 puan), obezite (VKİ > 30 kg/m², 1 puan), hipoalbuminemi (1 puan), kemoterapi (1 puan), FiO₂ > 0,35 veya oksijen ihtiyacının > 4 L/dak olması (2 puan), takipne >30 nefes/dk (1,5 puan), SO₂ < %95 (1 puan), asidoz (pH < 7,35, 1,5 puan) ve diabetes mellitus (1 puan) şeklinde puanlama sistemi geliştirilmiş ve 4'ün üzerinde bir LIPS, ortalama 2 gün içinde ARDS gelişme riskinin artışı ile ilişkilendirilmiştir (15). YBÜ'de ARDS riski taşıyan hastaların epidemiyolojik özelliklerini ve sonuçlarını araştırmak için yapılan PROVENT (A Practical of Ventilation in Critically Ill at Ventilation) çalışmasında ARDS gelişme riski artmış olan hastalar LIPS > 4 olan hastalar olarak tanımlanmıştır. Çalışma sonucunda LIPS skoru yüksek hastalarda ARDS prevalansı daha yüksek bulunmuştur [19/260 (%7) ve 17/556 (%3); p=0.004]. Hastane mortalitesi (%16'ya karşı %32, p<0.0001), YBÜ mortalitesi (%12'ye karşı %29; p<0.0001) ve 90 günlük mortalite (%17'ye karşı %31; p<0.0001) LIPS > 4 olan ARDS hasta grubunda anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (16). ARDS gelişimini önlemeye yönelik çalışmalardan birisi LIPS skoru yüksek olan hastalarda aspirin kullanımı ile ARDS gelişimini ve insidansını azaltmaya yöneliktir. Acil servis başvurusu anında LIPS skoru yüksek hastalara 325 mg yükleme dozunun ardından 81 mg/gün aspirin tedavisi verilmiş, LIPS skoru yüksek diğer gruba plasebo verilerek iki grup karşılaştırılmış ancak iki grup arasında 7. günde ARDS gelişimi, ARDS insidansı ve mortalite açısından fark saptanmamıştır (17).

Sonuç olarak; ARDS insidansı ve sıklığı ülkelere, klinisyenlerin ARDS'si tanıma yetilerine, hasta gruplarına, akciğer koruyucu MV stratejilerinin uygulanıp uygulanmadığına ve bir çok diğer faktörlere bağlı olarak değişmektedir. ARDS hastalarının erken tanınip erken-den tedavi modalitelerine başlanması mortaliteyi azaltıcı en önemli faktörlerden biridir.

Tablo 1. Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu İnsidansı ile İlgili Çalışmalar

Yazar, çalışma yılı (Referans)	Çalışma aralığı	Ülke	Orta ve Ağır ARDS insidansı		ARDS insidansı	
			/100000 kişi/yıl Hastane yatışı (%)	Tüm yo-ğun ba-kım yatışı (%)	/100000 kişi/yıl Hastane yatışı (%)	Tüm yoğun bakım yatışı (%)
Sigurdsson M et al., 2013 (18)	1988–2010	İzlanda	3.65-9.63			
Nolan S et al., 1997 (19)	1990–1994	Avustralya	7.3-9.3			
Luhr OR et al., 1999 (20)	1997	İzlanda, Norveç, İsveç, Danimarka,	13.5		17.9	
Bersten AD et al., 2002 (21)	1999	Avustralya	28		34	
Brun-Buisson C et al., 2004 (22)	1999	Avrupa		6.1		7.1
Rubenfeld GD et al., 2005 (23)	1999–2000	ABD	58.7		78.9	
Manzano F et al., 2005 (24)	2001	İspanya	23		25.5	
Sakr et al., 2005 (25)	2002	Avrupa		10.6		12.5
Li G et al., 2011 (5)	2001 2008		81 38.3			
İrlanda kritik bakım çalışma grubu, 2008 (26)	2006	İrlanda			19	
Caser et al., 2014 (8)	2006–2007	Brezilya	6.3		10.1	
Linko et al., 2009 (27)	2007	Finlandiya	5		10.6	
Villar et al., 2011 (6)	2008-2009	İspanya	7.2			
Hernu et al., 2013 (24)	2012	Fransa	26.3			
Bellani et al., 2016 (9)	2014	50 ülke				10.6

KAYNAKLAR

1. 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;307(23):2526-33.
2. Singh G, Gladdy G, Chandy TT, Sen N. Incidence and outcome of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome in the surgical intensive care unit. *Indian J Crit Care*. 2014;18:659-665.
3. Serpa Neto A, Cardoso SO, Manetta JA, Pereira VG, Espósito DC, Pasqualucci Mde O, et al. Association between use of lung-protective ventilation with lower tidal volumes and clinical outcomes among patients without acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *JAMA*. 2012;308(16):1651-9.
4. Simonis FD, Serpa Neto A, Binnekade JM, Braber A, Bruin KCM, Determann RM, et al. Effect of a Low vs Intermediate Tidal Volume Strategy on Ventilator-Free Days in Intensive Care Unit Patients Without ARDS: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;320(18):1872-1880.
5. Li G, Malinchoc M, Cartin-Ceba R, Venkata CV, Kor DJ, Peters SG, et al. Eight-year trend of acute respiratory distress syndrome: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Jan 1;183(1):59-66.
6. Villar J, Blanco J, Añón 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;37:1932-1941.
7. Hernu R, Wallet F, Thiollere F, et al. An attempt to validate the modification of the American-European consensus definition of acute lung injury/acute respiratory distress syndrome by the Berlin definition in a university hospital. *Intensive Care Med*. 2013;39:2161-70.
8. Caser EB, Zandonade E, Pereira E, et al. Impact of distinct definitions of acute lung injury on its incidence and outcomes in Brazilian ICUs: prospective evaluation of 7133 patients. *Crit Care Med*. 2014;42:574-582.
9. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. *JAMA*. 2016;315(8):788-800.
10. Bellani G, Pham T, Laffey JG. Missed or delayed diagnosis of ARDS: a common and serious problem. *Intensive Care Med*. 2020;46(6):1180-3.
11. McNicholas BA, Rooney GM, Laffey JG. Lessons to learn from epidemiologic studies in ARDS. *Curr Opin Crit Care*. 2018;24(1):41-8.
12. Sakr Y, François B, Solé-Violan J, Kotfis K, Jaschinski U, Estella A, et al. Temporal changes in the epidemiology, management, and outcome from acute respiratory distress syndrome in European intensive care units: a comparison of two large cohorts. *Crit Care*. 2021;25(1):87.
13. Oh TK, Song IA, Lee AJH. Association of economic status and mortality in patients with acute respiratory distress syndrome. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(6):1815.
14. Máca J, Jor O, Holub M, Sklienka P, Burša F, Burda M, et al. Past and present ARDS mortality rates: a systematic review. *Respir Care*. 2017;62(1):113-22.
15. Gajic O, Dabbagh O, Park PK, Adesanya A, Chang SY, Hou P, et al. Early identification of patients at risk of acute lung injury: Evaluation of lung injury prediction score in a multicenter cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 183(4):462-70.
16. Neto AS, Barbas CSV, Simonis FD, Artigas-Raventós A, Canet J, Determann RM, et al. Epidemiological characteristics, practice of ventilation, and clinical outcome in patients at risk of acute respiratory distress syndrome in intensive care units from 16 countries (PROVENT): An international, multicentre, prospective study. *Lancet Respir Med*. 2016;4(11):882-93.

17. Kor DJ, Carter RE, Park PK, Festic E, Banner-Goodspeed VM, Hinds R, Talmor D, et al. US Critical Illness and Injury Trials Group: Lung Injury Prevention with Aspirin Study Group (US-CIITG: LIPS-A). Effect of Aspirin on Development of ARDS in At-Risk Patients Presenting to the Emergency Department: The LIPS-A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315(22):2406-14.
18. Sigurdsson MI, Sigvaldason K, Gunnarsson TS, Moller A, Sigurdsson GH. Acute respiratory distress syndrome: nationwide changes in incidence, treatment and mortality over 23 years. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2013;57(1):37-45.
19. Nolan S, Burgess K, Hopper L, Braude S. Acute respiratory distress syndrome in a community hospital ICU. *Intensive Care Med*. 1997;23(5):530-538.
20. Luhr OR, Antonsen K, Karlsson M, Aardal S, Thorsteinsson A, Frostell CG, et al. Incidence and mortality after acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome in Sweden, Denmark, and Iceland. The ARF Study Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(6):1849-1861.
21. Bersten AD, Edibam C, Hunt T, Moran J; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Incidence and mortality of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome in three Australian States. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(4):443-8.
22. Brun-Buisson C, Minelli C, Bertolini G, Brazzi L, Pimentel J, Lewandowski K, et al. ALIVE Study Group. Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Results from the ALIVE study. *Intensive Care Med*. 2004;30(1):51-61.
23. Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, Weaver J, Martin DP, Neff M, et al. Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med*. 2005;353(16):1685-93.
24. Manzano F, Yuste E, Colmenero M, Aranda A, García-Horcajadas A, Rivera R, et al. Granada Respiratory Failure Study Group. Incidence of acute respiratory distress syndrome and its relation to age. *J Crit Care*. 2005;20(3):274-80.
25. Sakr Y, Vincent JL, Reinhart K, Groeneveld J, Michalopoulos A, Sprung CL, et al. Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients Investigators. High tidal volume and positive fluid balance are associated with worse outcome in acute lung injury. *Chest*. 2005;128(5):3098-108.
26. Irish Critical Care Trials Group. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome in Ireland: a prospective audit of epidemiology and management. *Crit Care*. 2008;12(1):R30.
27. Linko R, Okkonen M, Pettilä V, Perttilä J, Parviainen I, Ruokonen E, et al. FINNALI-study group. Acute respiratory failure in intensive care units. FINNALI: a prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2009;35(8):1352-61.

BÖLÜM 3

Akut Solunum Sıkıntısı Sendromunda Etiyoloji ve Patogenez

Uzm. Dr. Nilgün Özlem Alptekinoğlu Mendil

Giriş

Morbidite ve mortalitesi oldukça yüksek olan, hayatta kalan hastaların ise yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS); 1967’de ilk tanımlanmasından bu yana yıkıcı bir solunum yetmezliği olarak tıp dünyasını meşgul etmeye devam etmektedir. Bu sendrom sadece hidrostatik kuvvetlerde bozulma ile açıklanamayan alveoler kapiller geçirgenliğin artışı ile diffüz pulmoner infiltrasyon ve oksijen sunumunun hızla bozulması şeklinde kliniğe yansıyan kardiojenik olmayan pulmoner ödem tablosudur (1).

ARDS aspirasyon sonrası akciğer enfeksiyonu gibi direkt akciğer hasarı ya da travma ve akut pankreatit gibi pek çok ekstrapulmoner olaya sekonder indirekt hasar ile oluşabilir. Sebep ne olursa olsun birbiriyle örtüşen ve etkileşim halinde olan çok sayıda yolağın aktivasyonu ve düzensizliği ile akciğerlerde patolojik süreç tetiklenerek ciddi hipoksemi, hiperkapni ve akciğer kompliyansında azalma meydana gelir. Akut solunum yetmezliğinin tedavisi en zor nedenlerinden olan ARDS yoğun bakım ünitesi (YBÜ) başvurularının %4-10’unda tespit edilmiştir (2). Ancak Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) salgını ile beraber ARDS insidansında keskin bir artış yaşanmış ve küresel farkındalık artmıştır. Hastalığın patofizyolojisi halen net olarak açıklanamamış olmasına rağmen son yapılan çalışmalarda tanımlamadaki yeni gelişmeler bu kadar heterojen bir sendromun tedavisinde daha homojen fenotiplerin ortaya çıkmasını sağlayarak yol gösterici olmuştur (3). Bu bölümde hala bilinmeyenleri çok olan, ARDS’nun güncel literatür ışığında etiopatogenez ele alınacaktır.

I. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

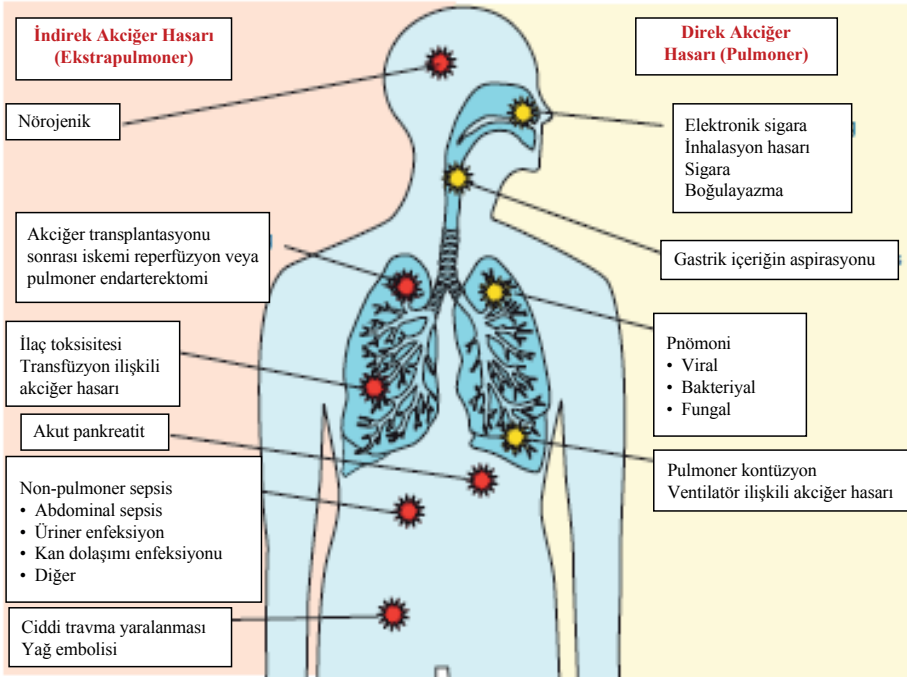
ARDS primer olarak doğrudan akciğerlere hasar veren faktörlere bağlı olarak ortaya çıkabileceği gibi sistemik inflamatuvar süreç sonrası dolaylı akciğer hasarına bağlı da gelişebilir. ARDS’ye yol açan nedenler pulmoner ve ekstrapulmoner nedenler olmak üzere iki grupta incelenebilir (Şekil 1). Sepsis ARDS’nin en sık nedenidir (2). Çeşitli patojenlerin neden olduğu pulmoner septisemi etiolojide ilk sıralarda iken abdominal ve üriner enfeksiyonlara bağlı ortaya çıkan non-pulmoner septisemi de sık nedenler arasında sayılır. Non-enfeksiyöz nedenler arasında; şokla birlikte ciddi travmatik yaralanmalar, masif kan transfüzyonu, mide içeriğinin aspirasyonu ve pankreatit en yaygın olanlarıdır.

ARDS’ye yatkınlığı artıran birçok durum iyi bilinmesine karşın, bireysel ve çevresel risk faktörleri konusundaki farkındalık istenen düzeyde değildir. Kronik alkol kullanımının ve aktif ya da pasif sigara içiciliğinin ARDS insidansını arttırdığı bilinmektedir (4,5). Rhee

Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS) Tanı ve Tedavi Rehberi

ve ark. yaptıkları prospektif çalışmada, çapı $< 2,5 \mu\text{m}$ solunabilir partikül ve ozona uzun süre maruziyetin ARDS gelişimi için bağımsız risk faktörü olduğunu bulmuştur (6). Yine vitamin D eksikliğinin ARDS gelişimi için risk faktörü olduğu gösterilmiş; ciddi derecedeki vitamin D eksikliği post-op birinci günde ekstrasvasküler akciğer sıvı indeksi ve pulmoner vasküler permaabilite indeksi gibi alveolar hasar belirteçlerinde artış ile ilişkili bulunmuştur (7,8).

Pnömoni, sepsis ya da travma gibi, klinik risk faktörü olan önemli sayıdaki hastada ARDS gelişmediği de gözlenmektedir; bu da hastalığın patogenezinde genetik yatkınlığı da içeren başka sebeplerin olduğunu düşündürmektedir. Ancak çoğu tanımlanan varyant nadir görülmüş ve ARDS için yüksek riskler içermemektedir (9). Avrupa kökenli olanlarda yaklaşık %60 daha yaygın olarak saptanan haptoglobin varyantının (Hp-2) sepsiste artan ARDS riski ile ilişkisi gösterilmiştir (10).



Şekil 1: ARDS Etiyolojisinde Rol Oynayan Risk Faktörleri (3 nolu kaynaktan uyarlanmıştır.)

Ayrıca 2000 yılından bu yana, ARDS'ye neden olan geleneksel risk faktörlerine yenileri eklenmiştir. ARDS için tetikleyici neden olarak travmatik yaralanma; transfüzyon stratejileri, optimal sıvı tedavisi ve mekanik ventilasyon yönetimindeki değişikliklerle azalmıştır. 2018 yılında genç sağlıklı e-sigara kullanıcılarında sigara ile ilişkili akciğer hasarı görülerek; e-sigara ARDS'nin yeni bir nedeni olarak ortaya çıkmıştır (11-13). İmmünoterapötikler dahil olmak üzere çeşitli kemoterapi ajanlarının neden olduğu ilaca bağlı ARDS de artan nedenler arasında sayılabilir (14). ARDS ilk tanımlandığından bu yana viral pnömoni nedenler arasındadır (2), ancak ARDS'ye neden olma olasılığı yüksek olan suşlar peri-

yodik olarak ortaya çıkmıştır. Bunlar; SARS-CoV (2003), H1N1 influenza (2009), MERS-CoV (2012) ve SARS-CoV-2 virus (2019) ajanlarını içerir. COVID-19 pandemisine neden olan SARS-CoV-2 ilişkili ARDS nedeni ile dünya çapında en az altı milyon insanın öldüğü rapor edilmiştir (15).

II. Patofizyoloji

Sağlıklı koşullarda, alveoler epitelin %40'ını oluşturan, buna karşın alveol duvar yüzeyinin %95'ini kaplayan tip I pnömositlerin mitoz potansiyeli yoktur, bu nedenle de rejenerasyon yetenekleri bulunmamaktadır. Alveol yüzeyinin %3'ünü oluşturan, ancak sayıca %60'ına tekabül eden tip II pnömositler akciğer sürfaktanı olarak bilinen fosfolipid salgırlarlar. Sürfaktan alveollerin yüzey gerilimini azaltır, böylece alveollerin açık kalması sağlanır ve gaz değişimi kolaylaşır (16). Sağlıklı bir akciğerde sirkülasyon interstisyel alanda minimum sıvı kalmasını sağlayacak ve alveollerde sıvı birikmesini önleyecek şekilde düzenlenmiştir. İnterstisyel lenfatikler ile alveoller arasında bulunan sızmayı önleyen sıkı bağlantılar ve intravasküler proteinlerin onkotik basıncı sayesinde bu denge korunur. Ancak akciğerin herhangi bir nedenle hasarlanması ile patolojik süreç başlar (17).

Etiyolojik nedenler farklı olsa da, ARDS'de akciğerlerde oluşan patolojik yanıt hep aynıdır. ARDS'nin patogonomik bulgusu açık akciğer biyopsisinde diffüz alveolar hasarın (DAH) saptanmasıdır. Berlin kriterlerine göre ARDS tanısı almış olguların otopsilerinin sadece %45'inde DAH saptanmıştır (18,19). Ancak ciddi hipoksemik olan hastalarda çoğu zaman DAH tanısı için gerekli invaziv işlem yapmak mümkün olmamaktadır. Hayvan modellemelerindeki limitasyonlar ve akut kritik hastalık boyunca insanlarda mekanik çalışmadaki zorluklar karmaşık ARDS patafizyolojik paterni ve gerçek prevelansı anlayabilmemizi engeller. DAH hiyalin membran birikimi ve nötrofilik alveolit ile karakterizedir. Yapısal çalışmalarda akciğer endotel ve epitelindeki hasarın önemi açıkça tanımlanmış ve ARDS patofizyolojisi alveole-kapiller membran hasarı anahtar rol oynamaktadır (20).

a. Akciğer Epitelyal-Endotelial Bariyer Hasarı

ARDS alveolar-kapiller hasar ile başlayarak eksüdatif evre, akciğer fonksiyonlarının düzelmesi ve iyileşme ile karakterize proliferatif evre ve akut hastalık sürecinin sonuna işaret eden fibrotik evre olmak üzere farklı fazlarla ilerler (1).

Tip 1 epitel hücre harabiyetinin olduğu ve ilk 72 saatte görülen eksüdatif evrede, proinflamatuar sitokinlerin [tümör nekroz faktör, interlökin- 1 (IL-1), IL-6, IL-8] nötrofilleri akciğere toplayıp reaktif oksijen radikalleri ve proteazlar gibi toksik mediyatörlerin açığa çıkması ile proteinden zengin sıvıların, hücrelerin, inflammatuar mediyatörlerin ve koagülasyon faktörlerinin interstisyuma ve alveoler alana dolması sonucu ödem görülür (17). Kardiyojenik olmayan akciğer ödemi ARDS vakalarında ilk izlenen bulgudur. Bu dönemdeki diğer bulgular alveolar hemoraji, beyaz küre birikimi (nötrofil yoğunlukta olmak üzere), fibrin birikimi ve alveolar ödemin sürfaktan sentezini olumsuz yönde etkilemesi sonucu gelişen alveolar atelektezi yani kollapstır (17). Histopatolojik olarak, eozinofilik birikimler olarak da adlandırılan hiyalin membran oluşumu tipiktir. Genel olarak 4. günden başlayarak 10. gün

sonuna kadar devam eden proliferatif evrede, tip I epitel hücrelerinin yerini almak üzere tip II epitel hücreleri proliferasyon gösterir. Fibroblast ve miyofibroblast aktivasyonuna bağlı olarak skuamöz metaplazi, interstisyumun miyofibroblastlarla infiltrasyonu ve kollajenin erken depolanması ile granülasyon başlar. Fibrotik evrede ise proliferatif evreyi takiben ortamda kollajen birikmesi ile normal akciğer yapısının obliterasyonu, difüz fibrozis söz konusudur (3,17).

b. Alveole-Kapiller Bariyer Hasarının Fizyolojik Sonuçları

Akciğer endotelindeki inflamasyon, apoptozis ve prokoagülan yolların aktivasyonu başta olmak üzere bir çok farklı biyolojik süreçler ile ekstrasvasküler akciğer sıvısının artması, alveoler ödem akciğer kompliyansını düşürerek solunum işinin artmasına yol açar. Ventilasyon olmayan akciğer alanlarında perfüzyon devam ettiği için ventilasyon/perfüzyon uyumsuzluğu ve aynı zamanda sağdan sola intrapulmoner şant nedeniyle oksijen tedavisine dirençli arterial hipoksemi görülür (21). Solunum yetmezliğinin önemli bir bileşeni de pulmoner ölü boşluktaki artışa paralel olarak hiperkapni meydana gelmesidir. Pulmoner ölü boşluğun artması ve solunum kompliyansında azalma ARDS'de mortalitenin bağımsız prediktörleridir (22). Mikrovasküler trombozlar ve mikrovasküler yatakta ciddi hasar; pulmoner arteriyel hipertansiyona ve akut sağ ventrikül disfonksiyonuna neden olur ki her ikisi de kötü prognoz ile ilişkilidir (23). Akciğerin epitelyal ve endotelyal hasarı sonucu solunum iş yükünün artışından sorumlu direkt fizyolojik sonuçlar ve klinik bulgular Tablo 1'de özetlenmiştir (3).

Tablo 1. ARDS'nin Patolojik Bulgularının Fizyolojik ve Klinik Sonuçları

Patolojik Bulgular	Fizyolojik Değişiklikler	Klinik Bulgular
Alveole-kapiller membran hasarı ile interstisyel ve alveoler ödem oluşumu	Akciğer kompliyansının azalması	Solunum iş yükü artışı
Diffüz alveoler hasar	Ventilasyon/perfüzyon uyumsuzluğu ve şant	Diffüz bilateral opasite ile şiddetli hipoksemi
Sürfaktan inaktivasyonu ve üretiminde azalma	Ekspiryum sonu alveoler kollaps	Pozitif ekspiryum sonu basınç ile alveoler kollaps önenebilir
Trombosit ve endotel aktivasyonu ile akciğerde mikrovasküler tromboz veya damar yatağının harabiyeti	Ventilasyonda ölü boşluk artışı ve pulmoner hipertansiyon	Hiperkapni sağ kalp yetmezliği
Sistemik dolaşıma akciğer inflamatuvar mediatörlerin geçişi	Sistemik inflamatuvar cevap sendromu	Çoklu organ yetmezliği

c. Akciğer ve sistemik inflamasyon

ARDS'de hem lokal hem de sistemik akut inflamasyon epitelyal ve endotelyal hasara katkıda bulunur. Nötrofiller normalde sağlıklı alveollerde bulunmaz. Alveole-kapiller sıkı bağlantıların hasarı ile vasküler bölgeden alveole göç eden nötrfiller; prostaglandinler

ve lökotrienler gibi proinflamatuvar lipid türevi mediatörler, proteazlar ve serbest oksijen radikal salınımını arttırarak hasarı arttırır (24).

Ekstraselüler nötrofilik DNA, histonlar, proteazlar patofizyolojik süreç boyunca alveol içine salınır ve inflamasyonu arttırarak IL-1- β , IL-18'in lokal salınımına neden olur. Nötrofil artışı doku makrofajları tarafından sağlanır. Böylece makrofajlar patojen veya hastalık ilişkili moleküler paternler ile makrofaj tanıma reseptörleri arasındaki bağlantılar sayesinde proinflamatuvar bir fenotipe dönüşmüş olur (25,26). Nötrofilik kemoreaktan salınımına akciğer epitelyal hücreleri de katkıda bulunur. Endotelyal, alveoler ve epitelyal hücreler arasındaki patofizyolojik yollar, kemoreaktan gradientine cevap olarak interstisyel fibroblastlar ile düzenlenir (24).

ARDS'de mevcut kanıtlar makrofajlara ek olarak dentritik hücreler, lenfositler de dahil olmak üzere bir dizi bağışıklık hücrelerinin alveol içi inflamasyonu düzenlemede rolü olduğunu göstermiştir (27). ARDS'de akciğer inflamasyonuna ek olarak, sistemik inflamasyon yaygındır ve muhtemelen akciğer dışı organ yetmezliğinin yaygın olarak görülmesine katkıda bulunur. Renal ve/veya kraniyal etkilenmenin hem kısa dönem sonuçları hem de uzun dönem sonuçları kötü prognoz ile ilişkilidir (28,29).

d. Rezolüsyon ve Fibrozis

ARDS rezolüsyonu alveole-kapiller membran tamiri, alveoler ödemin gerilemesi, inflamatuvar hücrelerin ve sitokinlerin uzaklaştırılmasını içeren çok yönlü bir süreçtir. İnflamasyonun çözülmesi proinflamatuvar yolağın inaktivasyonunu ve antiinflamatuvar sürecin aktivasyonu gerektirir. Bu sürecin koordinasyonunda düzenleyici T hücreleri hayati bir öneme sahiptir (27). Nötrofiller alveoler makrofajlar tarafından fagositozla ve apoptozis ile alveollerden temizlenir. Katekolamin ve kortikosteroidleri içeren endojen faktörler epitelyal hasarın restorasyonunda rol oynar (30).

İnsanlarda interstisyel tabakayı incelemenin zorluğu nedeniyle ARDS'de fibroblastlar gibi interstisyel hücrelerin rolü hem akut evrede hem de rezolüsyon evresinde tam olarak anlaşılamamıştır. Aslında profibrotik yollar ARDS'nin ilk gününden itibaren tetiklenir. ARDS sonrası akciğer fibrozisi 2000 yılından bu yana akciğer koruyucu ventilasyon stratejileri ile yaygın görülmesine rağmen azalmıştır. Ancak COVID-19 pandemisi ile beraber bazı hastalarda uzayan süreler nedeniyle ciddi refrakter hipoksemiye ventilatör ilişkili akciğer hasarı oluşmadan yönetmedeki zorluklar ve ARDS şiddeti nedeniyle fibrozis artmıştır (31).

III. ARDS Fenotipleri

Klinik ve biyolojik olarak heterojen bir sendrom olan ARDS'nin 1967'deki orijinal tanımından bu yana doğru alt kategorilere ayırma hakkında tartışmalar devam etmektedir. Alt kategorilere ayırmamanın en büyük avantajı klinik tanımdan çok büyük klinik çalışmalar ile tedavi stratejilerinin değerlendirilmesini sağlamasıdır. Heterojen ARDS hastalarında yapılan büyük kohort çalışmalarında düşük tidal volüm, restriktif sıvı stratejileri

ve pron pozisyon gibi destekleyici tedavilerin mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (32-34). Bununla birlikte farmakolojik müdahaleler sağkalımda net bir fayda sağlamamıştır (35). Tedavide net bir farmakolojik ajan olmaması ve bu anlamlı olmayan sonuçlar heterojeniteye atfedilmiştir (36).

ARDS kriterlerini taşıyan hastaların daha homojen gruplara ayrılması fenotiplendirme olarak adlandırılır. Böylece daha hassas müdahalelerin değerlendirebileceği düşünülür (37). Ancak daha nadir alt gruplarda hem klinik çalışmalar hem de hasta bakımı giderek karmaşık hale gelmektedir. Daha küçük gruplarda hedefe yönelik müdahalelerin yararı da daha büyük gruplara göre istatistiksel olarak anlamlılıkta azalma riskine karşı tartışmalıdır (38,39). Fenotiplendirme ile ilgili tanımlamalar Tablo 2’de gösterilmiştir (3).

Tablo 2. Heterojen ARDS’de Fenotipleme İle İlgili Tanımlamalar

	Tanım	Hastanın Sınıflandırılması
Fenotip	Çevresel maruziyet ve genotipin etkileşiminden kaynaklanan klinik olarak gözlemlenebilen bir dizi özellik	ARDS
Subgrup	Bir fenotip içindeki hastaların alt grupları (örneğin; ARDS’nin PaO_2/FiO_2 ağırlık sınıflandırması)	Düşük PaO_2/FiO_2 ile ARDS
Subfenotip	Subgruplardan güvenilir bir şekilde ayırt edilebilen verilere dayalı alt grup (subfenotipler farklı popülasyonlarda da tekrarlanabilir olmalıdır.)	Hiperinflamatuvar subfenotip
Endotip	Hedefe yönelik bir tedaviye farklı yanıt veren, farklı fonksiyonel veya patobiyolojik mekanizmaya sahip bir alt fenotiptir	Bilinmiyor
ARDS: Akut Solunum Distres Sendromu, PaO_2 : Parsiyel arteriyel oksijen basıncı, FiO_2 : İnspire edilen oksijen fraksiyonu.		

ARDS popülasyonunun herhangi bir kritere göre sınıflandırılması ile ne kadar keyfi olursa olsun, bir alt grup oluşturur. Örneğin, keyfi bir şekilde tek bir değişken ile her zaman iki alt grup sağlanır ve sadece bu değişkenin sınırı değiştiğinde alt gruplar, subfenotipler değişecektir. Farklı bir fonksiyonel özellik veya patobiyolojik mekanizma ile tanımlandığında bir endotip olarak alt fenotipe atıfta bulunulur. Bu endotipe sahip olmayan hastalarla karşılaştırıldığında hedefe yönelik bir tedaviye farklı yanıt verirler (37). Alt fenotipler ve endotiplerin kullanımı ortak bir patofizyolojiyi paylaşan ARDS hastalarında alt grupları tanımlayarak sonuçta tedavi edilebilir özelliklerin belirlenmesine neden olabilir (40).

A. Etiyoloji Göre ARDS Fenotipleri

ARDS’ye yol açan nedenler pulmoner ve ekstrapulmoner nedenler olmak üzere iki grupta Resim 1’de gösterilmiştir. Direkt pulmoner nedenlere bağlı oluşan ARDS’de alveoler inflamasyon ve alveoler epitelyum hasarı daha fazla görülmüştür (41). Örneğin alveoler boşlukta kaspaz-1’e bağlı yolakların aktivasyonu pulmoner ARDS’de gösterilmiştir (42). Ekstrapulmoner risk faktörü söz konusu olduğunda ise endotel hasarı ve sistemik infla-

masyon artar. Bu da her iki akciğeri etkileyen interstisyel ödeme neden olur ki yüksek PEEP ve rekrutment manevralarına daha iyi yanıt alınır (43,44). Pulmoner ve ekstrapulmoner ARDS'de biyolojik ve fizyolojik heterojenite yıllardır araştırmalarda odak noktası olmuştur. Ancak onlarca yıldır yapılan çalışmalar ile tedavide bir atılım sağlanamamıştır. Buna karşılık masif kan transfüzyonuna bağlı ARDS gibi özel nedenlerle oluşan ARDS'de risk faktörlerini önceden optimize etmek iyatrojenik ARDS olgularını azaltabilir (45). İmmün fonksiyon bozukluğunun görüldüğü COVID-19 ilişkili ARDS homojen bir popülasyonun incelenmesine olanak sağlamıştır. Solunum desteğine ihtiyaç duyan hastalar; Recovery çalışmasında kortikosteroid tedavisinden ve IL-6 inhibitörlerinin erken uygulanmasından fayda görmüşlerdir (46-48).

B. Biyolojik Alt Fenotipler

Proinflamatuvar konak yanıtı ve klinik özelliklere göre 2014 yılında hiperinflamatuvar ve hipoinflamatuar alt fenotipler tanımlandı. Daha yüksek IL-6, IL-8 ve tümör nekroz faktörü reseptörü-1; daha düşük bikarbonat ve protein-C plazma konsantrasyonlarına sahip olanlar hiperinflamatuvar alt fenotip olarak tanımlanmıştır (49). Hiperinflamatuvar ARDS hastaları hipoinflamatuar hastalara göre daha sık sepsis gibi ekstrapulmoner kaynaklıdır. Aynı zamanda yoğun bakım yatış süreleri uzun, ventilatörsüz gün sayıları az, 90 günlük mortalite oranları yüksek ve inotrop ihtiyacı olan hastalardır. Sistemik inflamasyondaki farklılıkları belirleyen ise hastanın alveoler konak yanıtıdır. İnflamatuar heterojenitede sistemik ve alveoler inflamasyon iç içe girmiştir (Şekil 2) (3,50). Ancak ARDS olan hastalarda sistemik ve alveoler inflamasyon mutlaka ilişkili değildir. Paneller arasında alveoler inflamasyon olmadan sistemik ve sistemik inflamasyon olmadan alveoler inflamasyon gösterilmiş olsa da; sistemik ve alveoler inflamasyonun şiddeti, muhtemelen hastadan hastaya önemli ölçüde değişen bir spektrumda mevcuttur ve bu da heterojenliğe katkıda bulunur (3).

C. Radyolojik Alt Fenotipler

ARDS klasik olarak akciğer radyografisinde bilateral diffüz alveoler infiltrasyon şeklinde tanımlanmasına rağmen, akciğer tomografisinde radyografik morfolojiye göre iki farklı alt fenotip tanımlanmıştır. Akciğerlerde yaygın havalanma kaybı ile karakterize non-fokal alt fenotip, alveoler rekrutment stratejilerine ve yüksek PEEP tedavisine iyi cevap verir (51). Fenotiplerin ayrılabilmesi için tomografi ile değerlendirme gerekmektedir. Akciğer ultrasonu alternatif olabilir, ancak radyografi yanlış sınıflandırmaya neden olur (52,53). Akciğer morfolojisi alt fenotiplerinde yapılan ilk randomize kontrollü çalışmada standart ventilasyon stratejileri ile kişiselleştirilmiş tedavi karşılaştırılmıştır. Kişiselleştirilmiş ventilasyon stratejisinin mortaliteye katkısı gösterilememiştir. Çalışmada tomografi görüntülemenin seyrek kullanılmış olması etkindir. Doğru sınıflama yapıldığında %10 mortalitede düşüş gösterilmiştir (52).

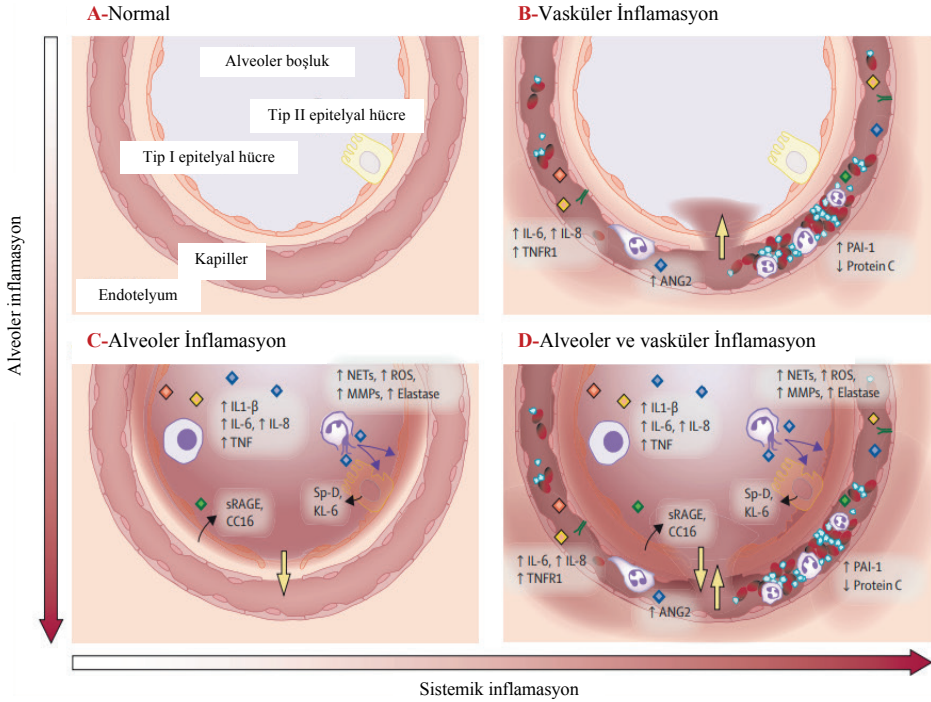
D. Fizyolojik Alt Fenotipler

Şant fraksiyonu ve ölü boşluk ventilasyonu gibi fizyolojik karakterler ve kantitatif tomografi görüntüleme verilerine göre sınıflanan iki alt fenotip rekrutment manevralarına farklı yanıt verir. Rekrutment manevralarına iyi yanıt veren hastalar tomografide

Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS) Tanı ve Tedavi Rehberi

normal havalanan akciğer dokusu daha az, ölü boşluk daha fazladır. Aynı zamanda bu hastalar düşük PaO_2/FiO_2 oranına sahip ve mortalite oranı da yüksektir. PEEP'de artış ölü boşluk ventilasyonunu azaltır ve respiratuar sistem kompliyansını düzeltir (54).

Sonuç olarak; ARDS'nin patofizyolojisi halen tam anlaşılamamış ve karmaşık olmasına rağmen yeni çalışmalar daha iyi anlamamıza yardımcı olmuştur. Daha homojen biyolojik ve klinik fenotiplerin tanımlanması kişiselleştirilmiş tedavilere yol gösterici olmaya devam edecektir. Gelecekte randomize kontrollü daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.



Şekil 2: ARDS gelişiminde sistemik ve alveoler inflamasyon birlikteliği; sistemik hipoinflamatuar süreç (A, C) ve hiperinflamatuar süreç (B, D), alveoler hipoinflamatuar ve hiperinflamatuar süreç arasındaki fark (A,B), sistemik hipoinflamatuar ve hiperinflamatuar süreç arasındaki fark (C,D)

(A) İnflamasyon ve hasar olmadan normal alveol (B) Hiperinflamatuar alt fenotipteki değişiklikler (alveoler inflamasyon olmadan endotelial disfonksiyon ve koagülasyon ile karakterize permeabilite artışı ve alveoler ödemle sonuçlanan sistemik inflamasyon) (C) Sistemik hiperinflamasyon olmadan alveoler hiperinflamatuar değişiklikler (proinflamatuar stokin üretiminde alveoler epitelial hücreler, makrofajlar ve nötrofiller anahtar rol oynar. Nötrofillerden salgılanan çeşitli mediyatörler ile Tip-1 ve tip-2 pnömosit hasarı olur. Sonuçta permeabilite artışı ile alveoler ödem meydana gelir. (D) Hem alveoler hem de sistemik hiperinflamasyonla meydana gelen patolojik değişiklikler. ANG2:anjiopietin-2, CC16:klara hücresi proteini, IL: interlökin, MMP:matris metalloproteinaz, NET:hücre dışı nötrofil, PAI-1:Plazminojen aktivatör inhibitör-1. ROS:reaktif oksijen radikalleri, sRAGE:soluble receptor for advanced glycation end products, Sp-D:sürfaktan protein-D, TNF:tümör nekroz faktör, TNFR1:TNF reseptörü 1 (3 nolu kaynaktan uyarlanmıştır).

KAYNAKLAR

1. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet*. 1967;2:319-23.
2. Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. *JAMA*. 2016;315:788-800.
3. Liew D J Bos, Lorraine B Ware. Acute respiratory distress syndrome: causes, pathophysiology, and phenotypes. *Lancet*. 2022;400:1145-56.
4. Simou E, Leonardi-Bee J, Britton J. The effect of alcohol consumption on the risk of ARDS: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2018;154:58-68.
5. Moazed F, Hendrickson C, Conroy A, Kornblith LZ, Benowitz NL, Delucchi K, et al. Cigarette smoking and ARDS after blunt trauma: the influence of changing smoking patterns and resuscitation practices. *Chest*. 2020;158(4):1490-98.
6. Rhee J, Dominici F, Zanobetti A, Schwartz J, Wang Y, Di Q, et al. Impact of long-term exposures to ambient PM2.5 and ozone on ARDS risk for older adults in the United States. *Chest*. 2019;156(1):71-79.
7. Dancer RC, Parekh D, Lax S, D'Souza V, Zheng S, Bassford CR, et al. Vitamin D deficiency contributes directly to the acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Thorax*. 2015;70(7):617-24.
8. Xu J, Yang J, Chen J, Luo Q, Zhang Q, Zhang H. Vitamin D alleviates lipopolysaccharide induced acute lung injury via regulation of the renin angiotensin system. *Mol Med Rep*. 2017;16(5):7432-38.
9. Reilly JP, Christie JD, Meyer NJ. Fifty years of research in ARDS genomic contributions and opportunities. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:1113-21.
10. Kerchberger VE, Bastarache JA, Shaver CM, et al. Haptoglobin-2 variant increases susceptibility to acute respiratory distress syndrome during sepsis. *JCI Insight*. 2019;4: 131206.
11. Sommerfeld CG, Weiner DJ, Nowalk A, Larkin A. Hypersensitivity pneumonitis and acute respiratory distress syndrome from e-cigarette use. *Pediatrics*. 2018;141: e20163927.
12. Moritz ED, Zapata LB, Lekachvili A, et al. Update: characteristics of patients in a national outbreak of e-cigarette, or vaping, product use-associated lung injuries - United States, October 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019;68:985-89.
13. Matsumoto S, Fang X, Traber MG, et al. Dose-dependent pulmonary toxicity of aerosolized vitamin E acetate. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2020;63:748-57.
14. Reuss JE, Suresh K, Naidoo J. Checkpoint inhibitor pneumonitis: mechanisms, characteristics, management strategies, and beyond. *Curr Oncol Rep*. 2020;22:56.
15. Martin TR, Zemans RL, Ware LB, et al. New insights into clinical and mechanistic heterogeneity of the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2022;67(3):284-308.
16. Pan C, Liu L, Xie JF, Qiu HB. Acute respiratory distress syndrome: challenge for diagnosis and therapy. *Chin Med J*. 2018;131:1220-4.
17. Matthay MA, Zemans RL, Zimmerman GA, et al. Acute respiratory distress syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5:18.
18. Thille AW, Esteban A, Fernandez-Segoviano P, et al. Comparison of the Berlin definition for acute respiratory distress syndrome with autopsy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:761-7.
19. Thille AW, Peñuelas O, Lorente JA, et al. Predictors of diffuse alveolar damage in patients with acute respiratory distress syndrome: a retrospective analysis of clinical autopsies. *Crit Care*. 2017;21:254.

20. Bachofen M, Weibel ER. Structural alterations of lung parenchyma in the adult respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med.* 1982;3:35-56.
21. Ware LB, Matthay MA. Clinical practice. Acute pulmonary edema. *N Engl J Med.* 2005;353:2788-96.
22. Nuckton TJ, Alonso JA, Kallet RH, et al. Pulmonary dead-space fraction as a risk factor for death in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2002;346: 1281-86.
23. Petit M, Jullien E, Vieillard-Baron A. Right ventricular function in acute respiratory distress syndrome: impact on outcome, respiratory strategy and use of veno-venous extracorporeal membrane oxygenation. *Front Physiol.* 2022;12:797252.
24. Lin WC, Fessler MB. Regulatory mechanisms of neutrophil migration from the circulation to the airspace. *Cell Mol Life Sci.* 2021;78:4095-124.
25. Lefrançois E, Mallavia B, Zhuo H, Calfee CS, Looney MR. Maladaptive role of neutrophil extracellular traps in pathogen-induced lung injury. *JCI Insight.* 2018;3: 98178.
26. Aggarwal NR, King LS, D'Alessio FR. Diverse macrophage populations mediate acute lung inflammation and resolution. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2014; 306: L709-25.
27. Reiss LK, Schuppert A, Uhlig S. Inflammatory processes during acute respiratory distress syndrome: a complex system. *Curr Opin Crit Care.* 2018;24:1-9.
28. Husain-Syed F, Slutsky AS, Ronco C. Lung-kidney cross-talk in the critically ill patient. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194:402-14.
29. Mart MF, Ware LB. The long-lasting effects of the acute respiratory distress syndrome. *Expert Rev Respir Med.* 2020;14:577-86.
30. Matthay MA. Resolution of pulmonary edema. Thirty years of progress. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189:1301-08.
31. Compagnone N, Palumbo D, Cremona G, et al. Residual lung damage following ARDS in COVID-19 ICU survivors. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2022;66:223-31.
32. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med.* 2006;354:2564-75.
33. Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A. 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.
34. Guérin C, Reignier J, Richard J-CC, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2013;368:2159-2168.
35. Duggal A, Ganapathy A, Ratnapalan M, Adhikari NK. Pharmacological treatments for acute respiratory distress syndrome: systematic review. *Minerva Anesthesiol.* 2015;81: 567-588.
36. Reddy K, Sinha P, O'Kane CM, Gordon AC, Calfee CS, McAuley DF. Subphenotypes in critical care: translation into clinical practice. *Lancet Respir Med.* 2020;8:631-643.
37. Prescott HC, Calfee CS, Thompson BT, Angus DC, Liu VX. Toward smarter lumping and smarter splitting: rethinking strategies for sepsis and acute respiratory distress syndrome clinical trial design. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194:147-55.
38. Bos L, Artigas A, Constatin J-M, et al. Precision medicine in acute respiratory distress syndrome: workshop report and recommendations for future research. *Eur Respir Rev.* 2021;30:2003-17.
39. Beitler JR, Thompson BT, Baron RM, et al. Advancing precision medicine for acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2021;2600:1-14.
40. Bos LDJ, Laffey JG, Ware LB, et al. Towards a biological definition of ARDS: are treatable traits the solution? *Intensive Care Med Exp.* 2022;10:8.

41. Pelosi P, D'Onofrio D, Chiumello D, et al. Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome are different. *Eur Respir J*. 2003;42(suppl 42):48-56.
42. Peukert K, Fox M, Schulz S, et al. Inhibition of caspase-1 with tetracycline ameliorates acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;204:53-63.
43. Calfee CS, Janz DR, Bernard GR, et al. Distinct molecular phenotypes of direct vs indirect ARDS in single-center and multicenter studies. *Chest*. 2015;147:1539-48.
44. Gattinoni L, Pelosi P, Suter PM, Pedoto A, Vercesi P, Lissoni A. Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary disease. Different syndromes? *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Jul;158(1):3-11.
45. Juffermans NP, Aubron C, Duranteau J, et al. Transfusion in the mechanically ventilated patient. *Intensive Care Med*. 2020;46:2450-2457.
46. Pairo-Castineira E, Clohisey S, Klaric L, et al. Genetic mechanisms of critical illness in Covid-19. *Nature*. 2021;591:92-98.
47. RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19 - preliminary report. *N Engl J Med* 2021;384:693-704.
48. Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, et al. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2021;384:1491-502.
49. Calfee CS, Delucchi K, Parsons PE, et al. Subphenotypes in acute respiratory distress syndrome: latent class analysis of data from two randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2014;2:611-620.
50. Heijnen NFL, Hagens LA, Smit MR, et al. Biological subphenotypes of acute respiratory distress syndrome may not reflect differences in alveolar inflammation. *Physiol Rep*. 2021;9:e14693.
51. Constantin JM, Grasso S, Chanques G, et al. Lung morphology predicts response to recruitment maneuver in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2010;38:1108-1117.
52. Constantin J-M, Jabaudon M, Lefrant J-Y, et al. Personalised mechanical ventilation tailored to lung morphology versus low positive end-expiratory pressure for patients with acute respiratory distress syndrome in France (the LIVE study): a multicentre, singleblind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2019;7:870-80.
53. Pierrakos C, Smit MR, Pisani L, Paulus F. Lung ultrasound assessment of focal and non-focal lung morphology in patients with acute respiratory distress syndrome. *Front Physiol*. 2021;12:1-10.
54. Wendel Garcia PD, Caccioppola A, Coppola S, et al. Latent class analysis to predict intensive care outcomes in acute respiratory distress syndrome: a proposal of two pulmonary phenotypes. *Crit Care*. 2021;25:154.

BÖLÜM 4

Akut Solunum Sıkıntısı Sendromunda Radyolojik Bulgular

Uzm. Dr. Nilüfer Yiğit, Doç. Dr. Erhan Uğurlu

Giriş

Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), zayıf oksijenasyon, pulmoner infiltratlar ve akut başlangıç ile karakterize, yaşamı tehdit eden bir durumdur. Mikroskobik düzeyde bozukluk kapiller-endotel hasarı ve diffüz alveolar hasar ile ilişkilidir. ARDS, tetikleyici olaydan sonraki yedi gün içinde başlayan ve herhangi bir kardiyojenik pulmoner ödem kanıtı olmaksızın bilateral akciğer infiltratları ve ciddi ilerleyici hipoksemi ile karakterizedir. Hastalığın tanısının konmasında, tedavi takibinde ve olası komplikasyonların tespitinde görüntüleme yöntemleri faydalıdır. Bu bölümde ARDS tanısındaki radyolojik bulgular ve yöntemlerden bahsedilecektir.

I. Primer ve Sekonder ARDS'de Radyolojik Bulgulardaki Farklılıklar

Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) patogenezinde farklı mekanizmaların olması morfolojik bulgularda da farklılıklar oluşturmaktadır. Bu bağlamda primer (pulmoner) ve sekonder (ekstrapulmoner) ARDS kavramları ortaya çıkmaktadır. Oluşum mekanizmaları farklı olan bu iki patolojik durumda uygulanacak tedavi protokolleri ve mekanik ventilatör yöntemleri farklılık göstermektedir. Primer ARDS'de direkt hasardan bahsetmek mümkündür. Direkt hasarın akciğere hava yolu ile ulaştığı intraalveoler ödem yaptığı ve multifokal yama tarzı konsolidasyonlar oluşturduğu, sekonder ARDS'de indirekt hasarın hematojen yolla geldiği, interstisyel ödem ve buna bağlı kollaps (atelektazi), difüz, simetrik ve yaygın buzlu cam infiltrasyonlar oluşturduğu bilinmektedir (1,2)(Tablo 1).

Tablo 1. Primer ve Sekonder ARDS arasındaki farklar

Primer (pulmoner) ARDS	Sekonder (ekstrapulmoner) ARDS
- Hasar hava yolu kaynaklı - Akciğer grafisinde multifokal, heterojen dansiteler - Konsolidasyon ön planda	- Hematojen kaynaklı - Akciğer grafisinde homojen dansiteler - İnterstisyel ödem ön planda

II. Radyolojik Tanı Yöntemleri

1. Akciğer Grafisi Bulguları

Akciğer grafisi ARDS'de tanıyı doğrulamak, eşlik eden akciğer patolojilerinin tanımlanması ve/veya ekartasyonu, akciğer tutulumunun takibi ve olası komplikasyonların de-

ğerlendirilmesi için kullanılmaktadır. ARDS'nin patolojik sürecinde endotel hasarına bağlı gelişen ödem saatler içinde gelişirken, endotel hasarının ilerleyici olması alveoler epitelyum nekrozuna ve alveoller ödemde artışa neden olmaktadır. Bu süreç günler içinde gelişmektedir. Uzayan süreçte haftalar içerisinde proliferatif faza geçilecektir. Proliferatif fazda alveoler hücrelerin proliferasyonu, alveoler eksuda organizasyonu ve alveol duvarında fibroblastların proliferasyonu görülür. Aylar içerisinde de hasarın boyutlarına bağlı iyileşme ve fibrozis görülebilir (3). ARDS'nin patolojik evreleri şunlardır:

a. Erken Eksudatif Evre (Birinci Hafta)

İlk saatlerde hastanın şiddetli hipoksemiye kadar semptomları olsa da radyolojik bulgu saptanmayabilir. Radyolojik bulgular semptomların başlamasından yaklaşık 24 saat sonra izlenebilmektedir (3). Bu durumun istisnası ARDS'nin doğrudan bir akciğer hasarı (örn; pnömoni) ile tetiklenmesidir ve bu durumda konsolidasyon gözlemlenebilmektedir (4). Sonraki 24-72 saatte hızlı bozulma olur. Endotel yaralanması, kapiller geçirgenliğin artmasına ve proteinden zengin sıvının alveolar boşluğa ve interstisyuma akmasına neden olarak pulmoner ödemi artırır. ARDS'de akciğer grafisinde hava boşluğu ve interstisyel opasiteler ağırlıklı olarak bilateral ve simetrik (4,5). Kardiyojenik pulmoner ödem ana radyografik ayırıcı tanıdır, ancak zamansal değişiklik olmaması; kardiomegali, septal çizgiler veya plevral sıvı olmaması ve periferik alveoler opasitelerin varlığı ARDS lehinedir. Uygulamada, ARDS ve kardiyojenik pulmoner ödem bir arada bulunabilir ve tek başına göğüs radyografisi kullanılarak ikisi arasında ayırım yapmaya çalışmak genellikle zordur.

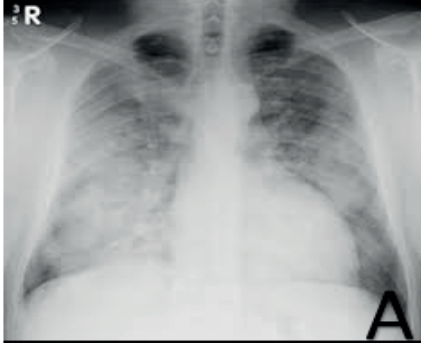
b. Proliferatif/onarıcı evre (İkinci Hafta)

ARDS'nin akut fazındaki radyografik değişikliklerin hızlı gelişiminden sonra, görünümler genellikle sabitlenir ve değişken bir süre boyunca statik kalır. Ara fazda, akciğer grafisinde yaygın kaba retiküler opasiteler gelişebilir, ancak bu opasiteler çözülebileceğinden geri dönüşümsüz fibrozis anlamına gelmez. Yeni hava boşluğu opasitelerinin ARDS'nin doğal seyri dışındaki ek enfeksiyon veya diğer komplikasyonları temsil etmesi muhtemel olduğundan, hastalığın radyografik görünümünde bu stabil dönemin farkında olmak önemlidir (4). Daha önce de bahsedildiği gibi pulmoner nedenlere bağlı gelişen primer ARDS'de multifokal yama tarzı konsolidasyonlar görülür iken, ekstrapulmoner nedenlere bağlı gelişen sekonder ARDS'de interstisyel ödeme bağlı gelişen atelektazi ve simetrik, yaygın, homojen buzlu cam infiltrasyonları görülmektedir.

c. Geç-Fibrozis evre (İkinci Haftadan Sonra)

Hasta ARDS'nin akut fazında hayatta kalırsa, radyografik anormalliklerin çoğu geç fazda düzelmeye başlar (Şekil 1). Komorbiditeler, hastalığın seyri ve şiddeti, entübasyon, pozitif ekspiriyum sonu basınç (PEEP), ventilasyon, intravenöz sıvı uygulaması gibi birçok değişken iyileşme hızını etkilemektedir. Son aşamadaki akciğer grafisi tamamen normalden yaygın kaba retiküler opasitelere kadar değişebilir. Pulmoner fibrozis gelişen hastalarda ise akciğer grafisinde retiküler desen ve bal peteği bulguları görülür (4,6).

Akciğer radyografisinde öne çıkan bulgular yaygın, buzlu camı andıran bilateral diffüz infiltrasyonlar, hiluslardan uzanan iyi ayrılamayan lineer opasiteler şeklindedir. 2012 Berlin kriterlerinde de akciğer grafisi yada bilgisayarlı tomografi bulgularını efüzyon, kollaps veya nodül ile açıklanamayan bilateral opasiteler tanımı yer almaktadır (7). Düşük gelirli ülkeler için alternatif tanı kriteri sayılabilecek olan Kigali modifikasyonunda da akciğer grafisi ya da göğüs ultrasonografisinde efüzyon, kollaps veya nodül ile açıklanamayan bilateral opasiteler ifadesi bulunmaktadır (8).



Şekil 1: A:Erken evrede bilateral konsolidasyonlar, B:Geç evrede bilateral hiluslardan uzanım gösteren retiküler dansite alanları ve buzlu cam opasiteler

ARDS teşhisinin bir diğer önemli yönü, spesifik tedavi gerektirebilecek tanıların dışlanmasına bağlıdır. Ayırıcı tanılar arasında akut eozinofilik pnömoni, diffüz alveolar hemoraji, akut interstisyel pnömoni, kriptojenik organize pnömoni, idiopatik pulmoner fibrozisin akut alevlenmeleri ve akut kalp yetmezliği yer almaktadır (9,10). Bununla birlikte, en zorlu ayırıcı tanı, özellikle akut fazda, hala ARDS ile kardiyojenik ödem arasındadır. Kardiyojenik ödem ve ARDS'nin göğüs radyografisi bulgularını birbirinden ayırmak oldukça zor olsa da genellikle ilk evresinde septal çizgiler, üst lob damarlarının belirginliği, peribronkovasküler dağılım, plevral efüzyon, Kerley çizgileri, kardiyomegali, pozisyonla birlikte radyografi bulgularında yer değişiminin görülmesi kardiyojenik pulmoner ödem lehine bulgulardır. Akut konjestif kalp yetmezliği genellikle radyografik olarak yamalı veya "yarasa kanadı" şeklindeki alveoler opasiteler görülür ve periferik olarak korunur. Daha nadir olmakla birlikte fırsatçı akciğer enfeksiyonlarında veya difüz alveolar hemorajide yarasa kanadı dağılımı görülebileceği unutulmamalıdır. Ayrıca amfizem, eşlik eden enfeksiyonlar, pulmoner emboli veya diğer daha nadir durumlardan etkilenen hastalarda dağılım farklılık gösterebilmektedir (11). Atelektazi, hava bronkogramı varlığı ise ARDS lehine bulgular olup zaman içinde pozisyon değişimi ile bulguların yerleşiminde farklılık görülmemektedir.

Warren ve ark. (12) radyografik opaklığı değerlendirmek için Akciğer Ödeminin Radyografik Değerlendirmesi (RALE) skorunu tanımlamıştır. Bu skorlamada akciğer grafisi kadranslara ayrılmakta ve opasifikasyon alanı (0-4) ve yoğunluk derecesi (puslu = 1, orta = 2, yoğun = 3) toplanarak toplam skor hesaplanmaktadır. RALE skorunun değerlendiril-

riciler arası uyumunun mükemmel olduğunu göstermişlerdir (12,13). Daha sonra RALE skorunun erken dönemdeki değişiminin hastaların prognozu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ancak temel değerlendirmenin 90 günlük mortaliteyi tahmin edip edemeyeceği tartışmalı kalmıştır (12,14,15).

Tüm bu veriler ve farklılıklara rağmen akciğer grafisi ile kardiyojenik pulmoner ödem ile ARDS'yi kesin ayırmak her zaman mümkün olmamaktadır (Şekil 2). Konjestif kalp yetmezliğinin genel klinik tabloya katkısını ayırt etmek veya miktarını belirlemek için radyolojik görüntülemelerle birlikte sol ventrikül fonksiyonunun değerlendirilmesi de gerekmektedir. Bu değerlendirme, pulmoner arter kateter ölçümleri gibi invaziv yöntemlerle veya kardiyak ekokardiyografi, torasik biyoimpedans gibi non-invaziv yöntemlerle gerçekleştirilebilir (16).



Şekil 2: Konjestif kalp yetmezliği tanılı hastada akut pulmoner ödem tablosu; kardiyomegali ve santral yerleşimli opasiteler

2. Toraks Bilgisayarlı Tomografi Bulguları

Bilgisayarlı Tomografi (BT) ARDS tanısı koymada, komplikasyonları belirlemede, primer/sekonder ARDS ayırımında, hastalık progresyonu ve tedavi yanıtı belirlemede kullanılmaktadır. Özellikle akciğer grafisinin tanı koymada kısıtlı kaldığı hastalarda toraks BT öne çıkmaktadır. ARDS'de hasara bağlı ortaya çıkan morfolojik görünümeler radyolojik olarak buzlu cam dansite, konsolidasyon, retiküler görünümeler, pulmoner fibrozis şeklinde olabilmektedir. Morfolojik görünümelerin özelliğine bağlı ARDS'de erken dönem ve geç dönemden bahsetmek mümkündür.

1. Erken Evre (Birinci Hafta)

Erken ARDS'nin en çarpıcı BT bulgusu, akciğer değişikliklerinin heterojen doğasıdır. Akciğerde üç bileşenden bahsedilebilir:

- a. Normal veya normale yakın akciğer bölgeleri (sırtüstü pozisyonda ventral)
- b. Orta akciğerde buzlu cam dansiteleri
- c. Konsolidasyon (sırtüstü pozisyonda dorsal)

Ventralden dorsale yoğunluk artışına ek olarak, akciğer apeksinden tabanına doğru artan yoğunluk da bulunmaktadır (11).

2. Orta Evre veya Proliferatif Faz (İkinci Hafta)

Retiküler opasiteler, alveoler opasitelerin diffüz ve kalıcı arka planında görülebilir; ancak iyatrojenik komplikasyonlar veya üst üste pnömoni gelişmedikçe radyolojik bulgular bu fazda oldukça stabildir. Kaba retikülasyonlar, daha sonra çözülebildikleri için güvenilir bir fibrozis belirtisi değildir. Bu aşamada, BT opasitelerinin boyutu (akciğer hacminin > %80'i), bronşektazi, bal peteği oluşumu ve pulmoner hipertansiyon belirtileri (pulmoner arterlerin ve sağ ventrikülün dilatasyonu) ile birlikte erken fibrozisi gösterir ve mortaliteyi öngörür (11).

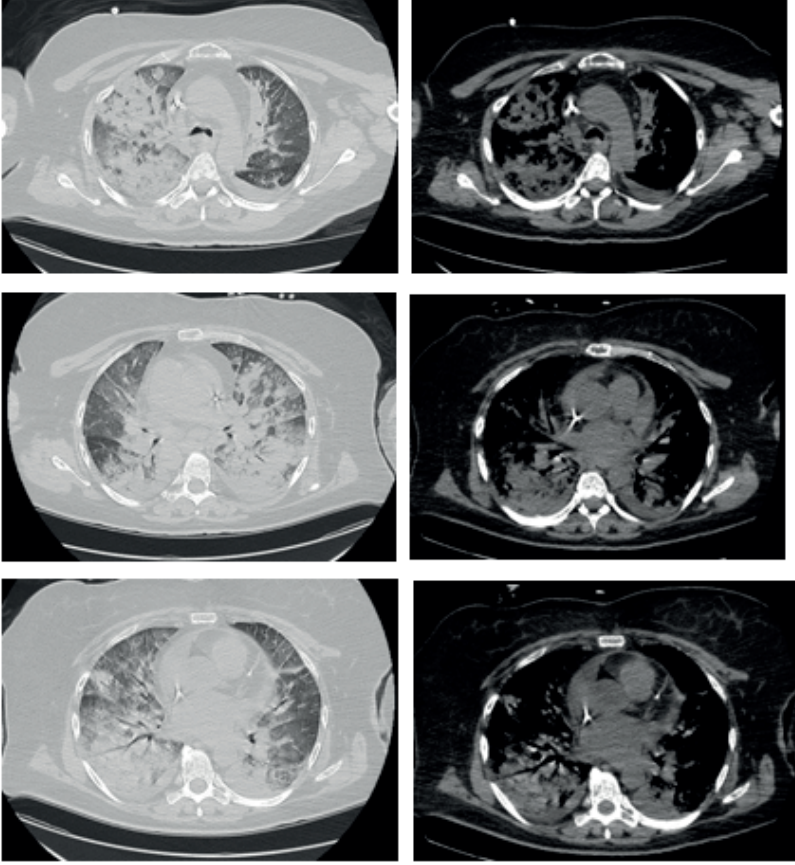
3. Geç Aşama (İkinci Haftadan Sonrası)

Hayatta kalan hastalarda, pulmoner opasiteler öngörülemeyen bir hızla azalma eğilimindedir. Nihai olarak normal görünen bir akciğer veya akciğer hacminde azalma ve kaba retikülasyonlar görülebilir. Hastaların %70'inden fazlası 6 aylık takipte BT anormallikleri ile başvurur (17). Fibroblast proliferasyonu ile karakterize olan organizasyon, ister fokal ister diffüz olsun, akciğer hasarına karşı yaygın ve neredeyse evrensel bir yanıttır. Akciğerin hasara yanıtı, altta yatan neden ne olursa olsun benzer bir paternle oldukça sınırlıdır. Aşırı fibroproliferasyon zararlı olsa da kısıtlı bir fibroproliferatif yanıtın akciğer onarımına rehberlik etmede yararlı olabileceği görüşü de bulunmaktadır (11).

İlerleyen aşamalarda, BT'de genellikle akciğerin ventral bölgelerinde yer alan kalıcı buzlu cam opasiteleri, retikülasyonlar, hava kistleri ve büller görülebilir. Özellikle yüksek PEEP ile uzun süreli mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda daha şiddetli fibrozis bildirilmiştir. Bu hastalarda fibrozis tipik olarak akciğerin anterior, bağımsız kısımlarında daha belirgindir. Fibrozisin ventral yerleşimi, mekanik ventilasyon travması veya oksijen toksisitesi nedeniyle ventilatörün neden olduğu akciğer hasarı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Şekil 3,4)(17,18).

Komiya ve ark.'nın (19) 2013 yılında yayınlanan çalışmasında acil servise başvuran 61 hastanın (41 kardiyopulmoner ödem, 20 ARDS) BT görüntülemeleri değerlendirmeye alınarak; BT'nin ayırıcı tanıdaki yeri vurgulanmıştır. Bu çalışmada özellikle üst lob baskın buzlu cam dansitesi, santral alanlarda buzlu cam dansite artışı kardiyopulmoner ödem lehinde değerlendirilirken; dağınık yerleşimli küçük dansite alanlarının varlığı ARDS lehinde değerlendirilmiştir (19). Yine 2022 yılında Huang ve ark.'nın (20) derlemesinde benzer şekilde radyografik görüntülerde, daha diffüz kranio-kaudal dağılım ve daha düzgün yatay dağılım ARDS ile ilişkiliyken, daha üst lob baskın kranio-kaudal dağılım ve daha merkezi yatay dağılım kardiyojenik pulmoner ödem ile ilişkili olduğu vurgulanmaktadır (20).

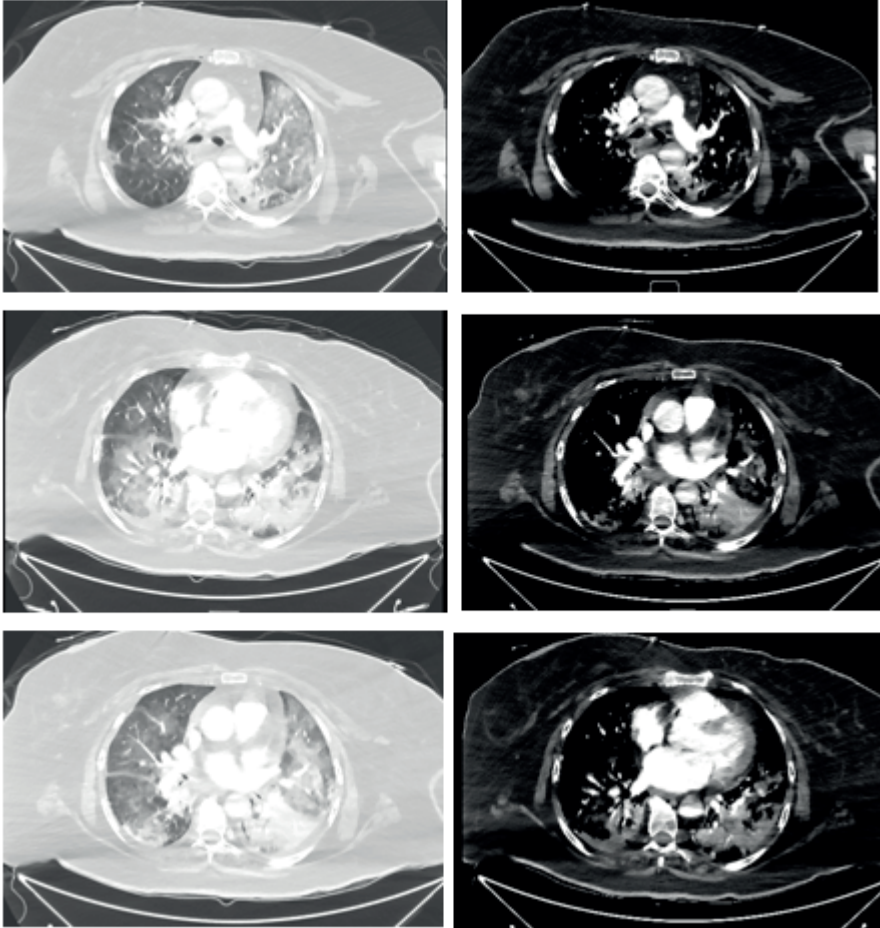
Bilgisayarlı tomografi (BT) ARDS evrelerinin tanısı, takibi ve ayırıcı tanıda yol gösterici olmasının yanında iyi bilinen komplikasyonları tanımada da oldukça yararlıdır. Barotravma bu komplikasyonların en iyi bilinenidir. Barotravmanın erken belirtileri sıklıkla



Şekil 3: Parankim ve mediasten kesitlerinde aksiyel BT kesitleri, bilateral yaygın yer yer hava bronkogramları içeren konsolidasyon alanları

interstisyel amfizem ve subplevral hava kistleridir. Daha sonra, pnömomediastinum, pnömotoraks (mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda genellikle hipertansif) ve cilt altı amfizem gelişimi gösterebilir (11).

Sonuç olarak ARDS, değişken bir seyir izler; bir hafta içinde çözülebilir veya daha uzun süreli dinamik bir süreç gözlemlenebilir. İlk yaralanmadan bir haftadan kısa bir süre sonra, eksüdatif faz sıvının akciğerden yeniden emildiği bir organizasyon fazına dönüşür. Akciğerin genel radyografik ve BT yoğunluğu azalır ve akciğer mimarisi kapsamlı bir modifikasyona uğrar. Özellikle zamanla parankimal fibroz, interstisyel ve bronkovasküler işaretlerin bozulmasına neden olur. İlk veya ikinci haftadan sonra, subplevral kistler veya büllerde dramatik bir artış olduğu görülmektedir. Bu amfizematöz kistler veya pnömatoseller birkaç milimetreden birkaç santimetreye kadar değişir. Bu lezyonlar genellikle uzamış ventilasyon ile ilişkilidir.

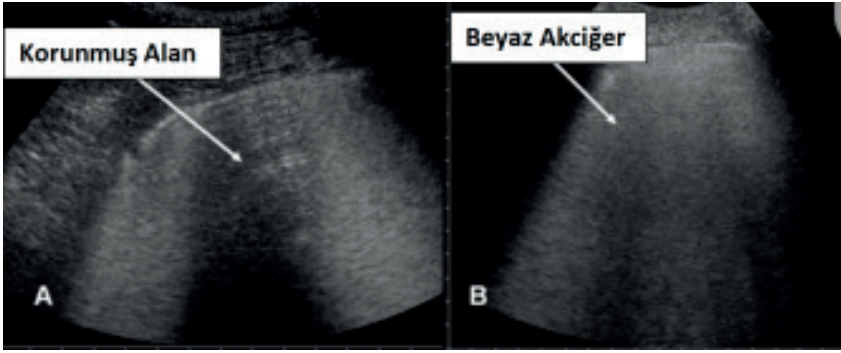


Şekil 4: Parankim ve mediasten kesitlerinde aksiyel BT kesitleri, pnömoni sonrası gelişen primer ARDS BT bulguları

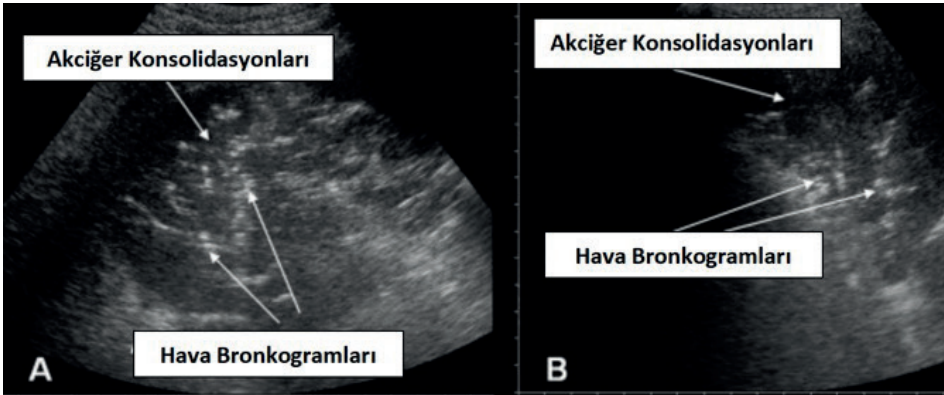
4. Akciğer Ultrasonografi Bulguları

Hastalarda ARDS tanısının doğruluğunu artırmaya yönelik radyolojik olarak halen sınırlı yöntemler bulunmaktadır. Bu durum farklı görüntüleme yöntemlerinin kullanılmasına ihtiyaç oluşturmaktadır. Yoğun bakım ve acil tıpta akciğer ultrasonografisi ve ekokardi-yografi ağırlıklı olarak kullanılmakta ve güncel kaynaklarda ARDS tanısında alternatif görüntüleme yöntemi olarak görülmektedir. Akciğer grafisinin tanıda kısıtlı kaldığı ve hasta naklinde yüksek risk, yüksek maliyet ve radyasyona maruz kalma riskinden dolayı BT'nin kritik hastalarda kullanımı sınırlı kaldığı durumlarda ultrasonografinin (USG) kullanımı alternatif tanı yöntemi olabilmektedir (21).

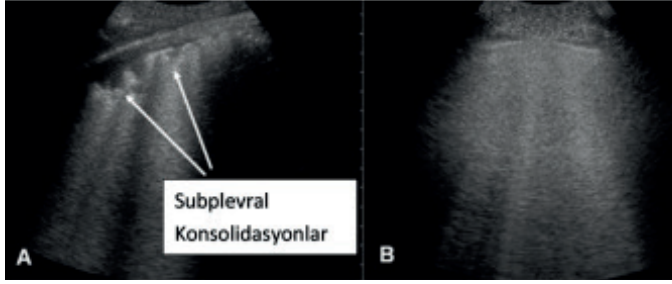
ARDS karakterizasyonunu göstermek ve USG'nin spesifitesini arttırmak amacıyla dikkat edilecek parametreler üzerine çalışmalar devam etmektedir. Copetti ve ark.'nın (22) çalışmasında toraks BT bulguları altın standart alınarak değerlendirilmiş ve USG bulgularında 1. Normal patern: plevral kayma işareti, A çizgileri veya iki kaburga arasındaki uzunlamasına bir düzlemde üçten az B çizgileri (Şekil 5A), 2. İnterstiyel sendrom (Şekil 5B) (bilateral olarak iki veya daha fazla pozitif bölge, pozitif bir bölge, iki kaburga arasındaki uzunlamasına bir düzlemde üç veya daha fazla B çizgisinin varlığı ile tanımlanmış), 3. Posterior konsolidasyon (küçük subplevral konsolidasyonlar ARDS'de var akut kardiyojenik pulmoner ödemde yok)(Şekil 6-7), 4. Plevral efüzyon (Akut kardiyojenik pulmoner ödemde daha sık ve daha fazla miktarda)(Resim 8), 5. Plevral hat anormallikleri gibi parametrelere bakılarak anlamlı sonuçlar elde edilmiştir (22). Bu çalışmada posterior konsolidasyon varlığı ve atelektazinin ARDS'nin klasik bir bulgusu olduğu ve kardiyopulmoner ödem hastalarında bu bulgulara neredeyse hiç rastlanmadığı özellikle vurgulanmıştır (22,23).



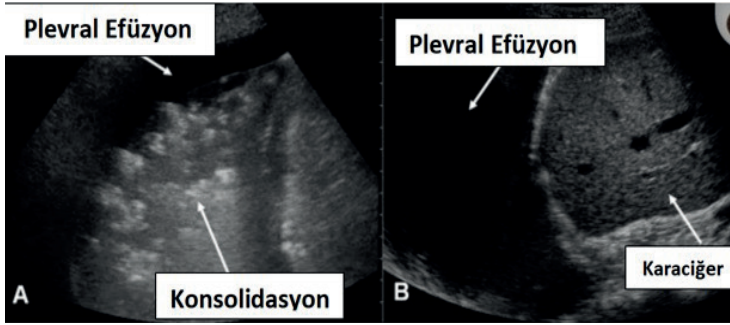
Şekil 5: A: Korunmuş alanlar (normal akciğer parankimi) ve B: Beyaz akciğer alanı (interstiyel sendrom bulgusu)



Şekil 6: Konsolidasyon alanları ve hava bronkogramları



Şekil 7: Subplevral konsolidasyon alanları



Şekil 8: A: Plevral efüzyon alanı ve konsolidasyon alanı, B: Plevral efüzyon ve normal karaciğer parankimi

Sekiguchi ve ark.'nın (24) 2015 yılında yayınlanan yazısında akciğer parankim bulgularının yanı sıra sol taraflı plevral efüzyon miktarı, orta veya ciddi derecede azalmış sol ventrikül fonksiyonu ve inferior vena kava çapında artış kardiyojenik pulmoner ödem lehinde değerlendirilmiştir.

Sonuç olarak ARDS tanısı koymada, ayırıcı tanıların dışlanmasında, tedavi yanıtının değerlendirilmesinde, prognoz belirlenmesinde radyolojik görüntüleme yöntemlerinin önemi büyüktür. Hastane imkanları, hastanın genel durumu, ek hastalıkları gibi değişkenler radyolojik görüntüleme yönteminin seçilmesinde belirleyici faktörler olmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Diamond M, Peniston HL, Sanghavi D, Mahapatra S. Acute Respiratory Distress Syndrome. In: Stat Pearls. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2022 Jan.2022 Oct 30.Available: URL:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK436002/>
2. Wang Y, Zhang L, Xi X, Zhou JX. China Critical Care Sepsis Trial (CCCST) Workgroup. The Association Between Etiologies and Mortality in Acute Respiratory Distress Syndrome: A Multicenter Observational Cohort Study. Front Med (Lausanne). 2021;8:739596.
3. Desai SR. Acute respiratory distress syndrome: Imaging of the injured lung. Clin Radiol. 2002;57(1):8–17.
4. Sheard S, Rao P, Devaraj A. Imaging of acute respiratory distress syndrome. Respir Care. 2012;57(4):607-12.

5. Aberle DR, Brown K. Radiologic considerations in the adult respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med*. 1990;11(4):737–754.
6. Cerit MN, Erbaş G. Akut Solunum Sıkıntısı Sendromunda Görüntüleme Yöntemlerinin Yeri. *Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS)*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2018. p.20-6.
7. Ferguson ND, Fan E, Camporota L, Antonelli M, Anzueto A, Beale R, et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med*. 2012;38:1573-82.
8. Lazzeri C, Peris A. The Kigali modification of the berlin definition: a new epidemiological tool for ARDS?. *J Thorac Dis*. 2016;8:443-445.
9. Riviello ED, Buregeya E, Twagirumugabe T. Diagnosing acute respiratory distress syndrome in resource limited settings. *Current Opinion in Critical Care*. 2017;23(1):18-23.
10. Saguil A, Fargo MV. Acute Respiratory Distress Syndrome: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2020;101(12):730-738.
11. Zompatori M, Ciccarese F, Fasano L. Overview of current lung imaging in acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir Rev*. 2014;23(134):519-530.
12. Pesenti A, Musch G, Lichtenstein D, Mojoli F, Amato M P, Cinnella G, et al. Imaging in acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 2016;42(5):686-698.
13. Warren MA, Zhao Z, Koyama T, Bastarache J A, Shaver C M, Semler M V et al. Severity scoring of lung oedema on the chest radiograph is associated with clinical outcomes in ARDS. *Thorax*. 2018;73(9):840-846.
14. Kotok D, Yang L, Evankovich JW, Bain W, Dunlap D G, Shah F, et al. The evolution of radiographic edema in ARDS and its association with clinical outcomes: a prospective cohort study in adult patients. *J Crit Care*. 2020;56:222-228.
15. Jabaudon M, Audard J, Pereira B, Jaber S, Lefrant J Y, Blondonnet R et al. Early changes over time in the radiographic assessment of lung edema score are associated with survival in ARDS. *Chest*. 2020;158(6):2394-2403.
16. Wang Y, Zhang L, Xi X, Zhou JX. China Critical Care Sepsis Trial (CCCST) Workgroup. The Association Between Etiologies and Mortality in Acute Respiratory Distress Syndrome: A Multicenter Observational Cohort Study. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:739596.
17. Kligerman S, Franks T, Galvin J. Organization and fibrosis as a response to lung injury in diffuse alveolar damage, organizing pneumonia, and acute fibrinous and organizing pneumonia. *Radiographics*. 2013;33:1951-1975.
18. Sheard S, Rao P, Devaraj A. Imaging of acute respiratory distress syndrome. *Respir Care*. 2012;57:607-612.
19. Komiya K, Ishii H, Murakami J, Yamamoto H, Okada F, Satoh K, et al. Comparison of chest computed tomography features in the acute phase of cardiogenic pulmonary edema and acute respiratory distress syndrome on arrival at the emergency department. *J Thorac Imaging*. 2013;28(5):322-8.
20. Huang S, Wang YC, Ju S. Advances in medical imaging to evaluate acute respiratory distress syndrome. *Chin J Acad Radiol*. 2022;5(1):1-9.
21. Huang D, Ma H, Xiao Z, Blaivas M, Chen Y, Wen J, et al. Diagnostic value of cardiopulmonary ultrasound in elderly patients with acute respiratory distress syndrome. *BMC Pulm Med*. 2018;18:136.
22. Copetti R, Soldati G, Copetti P. Chest sonography: a useful tool to differentiate acute cardiogenic pulmonary edema from acute respiratory distress syndrome. *Cardiovasc Ultrasound*. 2008;6:16.
23. Keng LT, Keng L. Posterior Consolidation: An Important Clue for Differentiating ARDS From Cardiogenic Pulmonary Edema. *Chest*. 2016;149:1108-9.
24. Sekiguchi H, Schenck LA, Horie R, Suzuki J, Lee EH, McMenomy BP, et al. Critical care ultrasonography differentiates ARDS, pulmonary edema, and other causes in the early course of acute hypoxemic respiratory failure. *Chest*. 2015;148:912-18.

BÖLÜM 5

COVID-19 İlişkili Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu: Patofizyolojisi, Fenotipleri ve Yönetimi

Doç. Dr. Pınar Yıldız Gülhan, Prof. Dr. Akın Kaya

Giriş

Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) pandemisi, dünya çapında sağlık sistemleri için büyük bir yük oluşturmuştur. Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) enfeksiyonu asemptomatik enfeksiyondan akut solunum sıkıntısı sendromuna (ARDS) kadar geniş bir aralıkta klinik bulgulara neden olabilmektedir. Şiddetli COVID-19 enfeksiyonunda ölümün ana nedeni genellikle mekanik ventilasyon (MV) gerektiren ARDS'ye neden olan akciğer tutulumudur (1).

Birçok klinik durumda meydana gelebilen ARDS; kardiyojenik olmayan pulmoner ödeme yol açan bir akut akciğer hasar sendromudur. 2012 Berlin tanımı, ARDS'yi erken başlangıçlı ciddi ve refrakter hipoksemi, PaO_2/FiO_2 oranının 300 mmHg'nin altında olması, akciğer grafisinde bilateral infiltratlar ve kardiyak kökenli olmayan alveolar ödem olarak tanımlamaktadır (2). Avrupa Yoğun Bakım Derneği 2023 ARDS rehberinde COVID-19 pandemisi ile birlikte yüksek akış nazal oksijen tedavisi (HFNO) uygulanan hastaların arttığı; Berlin tanımındaki ekspiryum sonu pozitif basınç (PEEP) 5 cmH₂O gerekliliğinin modifiye edilmesi önerilmiştir (3).

Bu bölümde COVID-19 ilişkili ARDS patofizyolojisinden, fenotiplerinden ve mevcut tedavi modalitelerinden bahsedilecektir.

I. COVID-19 ARDS Patofizyolojisi

Koronavirüsler zarflı, tek zincirli ve pozitif polariteli ribonükleik asit (RNA) virüsleri olup, yüzeylerinde çubuksu çıkıntıları mevcuttur, bu çıkıntılar latince 'corona' yani 'taç' anlamına geldiği için bu virüsler Koronavirüs olarak isimlendirilmektedir. Koronavirüsler; Coronaviridae ailesi, Orthocoronavirinae alt ailesinde yer almakta olup, bu alt aile de alfa, beta, gama ve deltacoronavirus isimli 4 cinse ayrılır (4,5).

Biyoinformatik modellemeler ve in-vitro deneylerde SARS-CoV-2 virüsünün insan hücresine girişinde, spike protein (S protein) ve anjiyotensin converting enzim 2 (ACE-2) reseptörü etkileşimini kullandığı tespit edilmiştir. Konak hücreye SARS-CoV-2'nin girişi esas olarak insan havayolu epitelinde, akciğer parankiminde, vasküler endotelde, böbrek hücrelerinde ve ince bağırsakta enterositlerinde eksprese olan hücresel ACE-2 reseptörü vasıtasıyla olmaktadır. ACE-2 reseptörünün yanı sıra transmembran proteaz serin 2 (TMPRSS-2) enzimi, S proteinin indüklenmesinde rol oynar. S proteinin TMPRSS-2 isimli serin proteaz tarafından hazırlanması hem virüsün hücre içine girişi için hem de ACE-2 reseptör etkile-

şimi yoluyla olan viral dağılım için hayati önem taşır. TMPRSS-2 tarafından S proteininin kesilmesi tüm mekanizmanın düzenleme noktasıdır (6,7).

Akciğer, patolojinin birincil bölgesi olmasına rağmen, biriken kanıtlar virüsün diğer organlara yayılabileceğini ve ek patolojik durumlara neden olabileceğini göstermektedir. Böbrekler, beyin, kalp, göz ve bağırsaklar SARS-CoV-2 enfeksiyonundan etkilenebilir ve potansiyel olarak tat-koku alma bozukluğu, oküler konjonktivit, karın ağrısı ve ishal veya kalp hasarı gibi spesifik hastalık belirtilerine yol açabilir. Bu organlarda bulunan birçok hücre tipi ACE-2 ve TMPRSS-2 gibi proteazları ifade eder ve in-vitro ve in-vivo çalışmalarda SARS-CoV-2 tarafından enfekte edildiği gösterilmiştir (8).

İlk olarak SARS-CoV-2, ACE-2'ye bağlandığında ve ardından pnömositlerdeki Toll-like reseptörlere bağlandığında bir dizi patofizyolojik mekanizma aynı anda meydana gelir. Virüsün genomu replikasyona sahipken, konağın bağışıklık sistemi aktive olur ve inflammatuar hücrelerin toplanmasını indükler, ardından proinflammatuar sitokinler ve kemokinlerin üretimi ve ayrıca dendritik hücrelerin olgunlaşması sağlanır (9,10). Bununla birlikte, sürekli ve hızlı viral genom replikasyonu nedeniyle, bağışıklık sistemi sürekli olarak aktive edilir ve konakçı hücreler için ölümcül olan, kontrolsüz ve şiddetli bir yanıtla sonuçlanır (11).

Akciğer hasarının patogenezi, doğrudan viral hasar ve akciğerde ve başka yerlerde trombotik ve inflammatuar reaksiyonlarla birlikte konakçı savunma yanıtını içerir. Alveolar epitel ve vasküler endotel, virüsün bağlandığı ve daha sonra membrana bağlı ACE-2 ile birlikte internalize edildiği ACE-2'yi ifade eder. ACE-2 aktivitesinin ve ekspresyonunun akciğerde son derece yüksek olduğu uzun zamandır bilinmektedir (12-15). ARDS hastalarının klinik örnekleri için yapılan analizler, ACE-2 I/D gen polimorfizminde ACE-2 ekspresyonu ne kadar yüksekse, ARDS'nin başlangıcının ve şiddetinin o kadar şiddetli olduğunu göstermiştir (17). Sonuç olarak, hücresel hasar ortaya çıkmakta ve ARDS'deki alveolar tasma sürecine benzer şekilde interstisyel ödem ve alveolar sıvı dolumuna dönüşmektedir. İlerlemiş hastalığı yansıtan otopsi verileri, yaygın alveolar hasarın eksüdatif, proliferatif ve fibrotik fazları; hiyalin membranlar, alveolar ve interstisyel ödem, atipik pnömosit hiperplazisi, alveolar hemoraji, enfarktüs, endotelial hücre hasarı ve mikrotromboz ve dilatasyon ile kapiller konjesyon dahil olmak üzere tipik ARDS özelliklerini ortaya koymaktadır.

a. Tromboz

Sepsis kaynaklı ARDS'de pulmoner trombozun yaygın olduğu bilinmektedir. Pıhtılaşma bozukluğu COVID-19 enfeksiyonunda da yaygın görülmektedir ve yüksek D-dimer seviyeleri görülmektedir. Ölümcül vakalarda, trombotik mikroanjyopatiyi düşündüren yaygın mikrovasküler tromboz vardır ve COVID-19 ARDS'den ölenlerin çoğunda trombotik dissemine intravasküler koagülasyon kanıtı vardır. Bu durum, akciğer bilgisayarlı tomografide (BT) dilate pulmoner damarlar ve plöritik ağrı atakları gibi akciğerde görülen bazı atipik veya beklenmedik bulguları açıklayabilir. Vasküler genişleme tipik ARDS'de nadiren rapor edilir, ancak COVID-19 ARDS vakalarının çoğunda görülmüştür (18).

SARS-CoV-2; ACE-2 ve TMPRSS-2 ekspresyon seviyeleri nedeniyle endotel hücrelerini doğrudan enfekte eder. SARS-CoV-2 tarafından bağlandıktan sonra ACE-2 internalize edilir ve endotel hücrelerinde ACE-2 eksikliği, yerel anjiyotensin II (Ang II) hiperaktivitesinin tetik-

lediği enflamatuvar ve trombotik süreçlerin ilerlemesini destekler. SARS-CoV-2'nin bağlanmasıyla ACE-2'nin inhibisyonu, ACE-2 aracılı Ang II'nin MAS reseptörünün vazodilatör ligandı olan Ang 1-7'ye dönüşümünü azaltır. MAS reseptör aktivasyonunun azalması, tip 1 anjiyotensin reseptörlerinin (AT1R) artan aktivasyonu yoluyla pro-enflamatuvar bir fenotipi indükler.

Buna ek olarak, ACE-2 seviyelerindeki azalma des-Arg9 bradikininin (DABK) inaktif peptitlere parçalanmasını sınırlandırarak sonuçta bradikinin reseptörlerinin (BKR'ler) aktivasyonu yoluyla pro-trombotik sinyallerin artmasına yol açar. SARS-CoV-2 ayrıca doğuştan gelen bağışıklık tepkisinin ayrılmaz bir bileşeni olan kompleman sistemini de aktive eder. Kompleman kaskadı; klasik, lektin ve alternatif yol olmak üzere üç farklı yolla aktive edilebilir; bunlar C3'ü parçalayan C3 konvertazların oluşumu etrafında çözülür, pro-enflamatuvar peptit C3a ve patojenleri opsonize eden büyük miktarda C3b üretir. C3b ayrıca güçlü anafilatoksin C5a'nın yanı sıra kompleman aktivasyonunun terminal olayı olarak kabul edilen hedef hücrelerde membrane attack complexi (MAC) C5b-9'un oluşumundan sorumlu olan C5b fragmanının salınmasına yol açan C5 konvertazını oluşturur. Buna ek olarak, SARS-CoV-2'ye özgü antikörlerin ve viral antijenlerin kompleksleri, klasik yolun C1 kompleksinin aktivasyonu ve antibody-dependent cytotoxicity (ADC) indüksiyonu yoluyla endotel hücre hasarını indükleyebilir. Aktive makrofajlar tarafından salınan pro-enflamatuvar sitokinler ve kemokinler, endotelial glikokaliksi bozarak pıhtılaşma sistemini aktive eder ve antikoagülan mekanizmaları azaltarak vasküler bütünlüğün bozulması, damar pıhtılaşması ve tromboz kısır döngüsünü güçlendirir. Enflamatuvar sitokinler ve kemokinler tarafından indüklenen endotel hücrelerinin yapışkan fenotipi, reaktif oksijen türleri (ROS) ve nötrofil ekstraselüler tuzaklar (NETs) dahil olmak üzere büyük miktarlarda histotoksik aracı üreten nötrofillerin infiltrasyonunu teşvik eder ve sonuçta endotel hücrelerinin yaralanmasına yol açar. Aktive olmuş endotel hücreleri P-selektin, von Willebrand faktörü (vWf) ve fibrinojen eksprese ederek pıhtılaşmayı başlatır, bu da masif trombosit bağlanmasına, fibrin oluşumuna ve kırmızı kan hücrelerinin (RBC'ler) pıhtılaşmasına yol açar, sonuçta sistemik tromboz ve yaygın damar içi pıhtılaşma ile sonuçlanır (18).

b. Sitokin fırtınası

SARS-CoV-2; solunum epitel hücrelerine girdikten sonra, zayıf bir interferon (IFN) yanıtının eşlik ettiği enflamatuvar sitokin üretimi ile bir bağışıklık cevabını tetikler. Patojenik Th-1 hücrelerinin ve intermediate CD14+ CD16+ monositlerin proinflamatuvar immün yanıtlarına membrana bağlı immün reseptörler ve downstream sinyal yolları aracılık eder. Bunu makrofajların ve nötrofillerin akciğer dokusuna infiltrasyonu takip eder ve bu da bir sitokin fırtınasına neden olur (19).

Özellikle SARS-CoV-2, granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) ve interlökin-6 (IL-6) gibi proinflamatuvar sitokinleri salgılamak için patojenik Th-1 hücrelerini hızla aktive edebilir. GM-CSF ayrıca CD14+ CD16+ inflamatuvar monositleri aktive ederek büyük miktarlarda IL-6, tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) ve diğer sitokinleri üretir. Membrana bağlı immün reseptörler (örn. Fc ve Toll-like reseptörler) dengesiz bir enflamatuvar yanıtı katkıda bulunabilir ve zayıf IFN- γ indüksiyonu sitokin üretiminin önemli bir amplifikatörü olabilir. Nötrofiller tarafından salınan hücre dışı ağlar olan nötrofil hücre dışı tuzakları si-

tokin salınımına katkıda bulunabilir. COVID-19'daki sitokin fırtınası, yüksek IL-6 ve TNF- α ekspresyonu ile karakterizedir. SARS-CoV-2'ye karşı bozulmuş edinilmiş bağışıklık tepkileri ve kontrolsüz enflamatuvar doğuştan gelen tepkiler sitokin fırtınasına neden olabilir (19).

c. COVID-19 ARDS Fenotipleri

Gattinoni ve ark. COVID-19 ile ilişkili ARDS'li hastaların homojen olmadığını vurgulamış ve iki temel fenotipin varlığını önermiştir: Hastaların tip L (tip 1, ARDS olmayan) ve tip H (tip 2, ARDS tipi) olarak sınıflandırılmasının hem hastaların prognozunun belirlenmesinde hem de uygulanacak solunum destek tedavilerinin seçilmesinde yardımcı olabileceği öne sürülmüştür (20-24). Tip L ve tip H hastaları, başvuru sırasındaki toraks BT bulguları ile ayırt edilir (Resim 1,2). Başlangıçta infiltrasyonlar sınırlıdır ve genellikle alveoler ödemden ziyade interstisyel ödemi düşündüren buzlu cam yoğunluğundadır, daha sonra alveoler konsolidasyonlara dönüşür. Bu iki hasta grubu solunum sistemi kompliyansı (CRS) ve pozitif ekspirasyon sonu basıncına (PEEP) verilen yanıtlar açısından da farklılık göstermektedir. Böyle bir ayrım dikkatle yapılmalıdır, çünkü bazı hastaların her iki tipin de özelliklerini sergileyeceği, bazılarının tipler arasında geçiş yapacağı ve bazılarının hastalık süreçlerinin tamamı boyunca birinde veya diğerinde kalabileceği unutulmamalıdır. Herhangi bir hastada altta yatan belirli patofizyolojiyi anlamak, hem gaz değişimini optimize etmek hem de zaten hasarlı olan akciğerde daha fazla hasarı önlemek amacıyla mekanik ventilasyon ayarlarının uygun seçimi için çok önemlidir (Tablo 1) (25,26).

Tip L c-ARDS

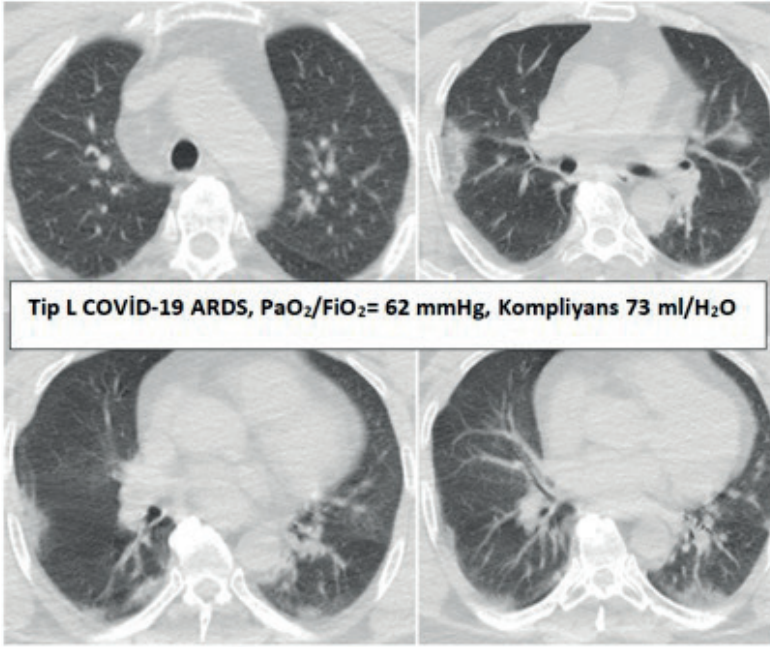
Bu COVID-19 ARDS fenotipi düşük elastans, düşük pulmoner ventilasyon/perfüzyon (V/Q) oranı, düşük akciğer ağırlığı ve rekrutibilenin az olması ile karakterizedir.

Hastalarda ciddi hipoksemi olmasına rağmen, genellikle CRS 50 ml/H₂O'nun üzerindedir. Akciğer hava hacmi nispeten korunmuştur ve tekrarlayan akciğer hava boşlukları azdır. Bu gruptaki hipokseminin ana mekanizması, hipoksemiye bağlı pulmoner vazokonstriksiyon ve bozulmuş pulmoner kan akışından kaynaklanan V/Q uyumsuzluğudur. Bu hasta grubunda, yüksek PEEP ve pron pozisyon, klasik ARDS'de olduğu gibi kapalı alveolleri açarak değil, pulmoner kan akışının dağılımını yeniden düzenleyerek V/Q oranını iyileştirerek oksijenasyonu geri kazandırır. Tip L hastalarda toraks BT'de görülebilen daha az havalanan akciğer alanı ve daha yüksek sağ/sol venöz karışım oranı vardır (26).

Tip H c-ARDS

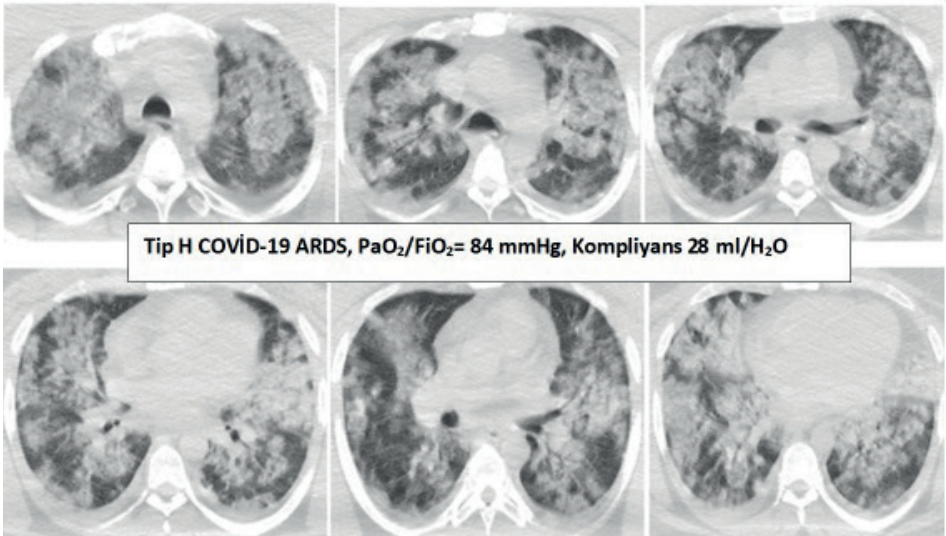
Bu COVID-19 ARDS fenotipi yüksek elastans değerleri, yüksek sağdan sola şant, yüksek akciğer ağırlığı ve rekrutibilenin fazla olması ile karakterizedir.

Tip H c-ARDS tipik ağır ARDS olarak tanımlanan duruma daha benzerdir. Artan ödem ve basınç nedeni ile ventile olmayan akciğer dokusunu perfüze eden kalp debisi fraksiyonuna bağlı olarak; sağdan sola olan şantlar artmıştır. Ağır ARDS'de olduğu gibi, ventile olmayan doku artışı; 'rekrutment' kapasitesinin yüksek olması ile ilişkilidir. Bu hastalar klasik ARDS'de olduğu gibi yüksek PEEP, prone pozisyon, ekstrakorporeal membran oksijenizasyon (ECMO) ile tedavi yönetimleri ile yönetilmelidir (24).



Şekil 1. Tip L COVID-19 ilişkili ARDS'nin toraks bilgisayarlı tomografi bulguları

Tip H COVID-19 ARDS, $PaO_2/FiO_2 = 84$ mmHg, Kompliyans 28 ml/H₂O



Şekil 2. Tip H COVID-19 ile ilişkili ARDS'nin toraks bilgisayarlı tomografi bulguları

Tablo 1: Tip L ve Tip H c-ARDS yönetimi (25 nolu kaynaktan uyarlanmıştır.)

Entübasyon Öncesi	Entübasyon Süresince	Weaning aşaması
Tip L and Tip H c-ARDS	Tip L and Tip H c-ARDS	Tip L and Tip H c-ARDS
Hedef: Yeterli gaz değişimi, takipnenin azaltılması Solunum destek tedavileri: Oksijen tedavisi, CPAP, NİMV, HFNO, Uyanık prone pozisyon Mantıklı: SILI'den kaçının; çünkü güçlü nefes alma çabası akciğer stresine neden olabilir.	VILI'den kaçınmak için transpulmoner ve vasküler basınçlar en aza indirilmelidir. PEEP, frekans ve tidal hacim kabul edilebilir gaz değişimi için ayarlanmalıdır. Negatif sıvı dengesi korunmalıdır.	Weaning aşamasındaki sırasındaki geçişler dikkatli yapılmalıdır. Ani değişikliklerden kaçınılmalı, spontan solunum denemeleri sadece weaning sürecinin sonunda yapılmalıdır.
	Tip L: Daha düşük PEEP (< 10 cm H₂O) kullanın, daha yüksek tidal hacim kullanın (7-9 mL/kg). Oksijen ihtiyacını azaltın. Yüzüstü pozisyonu düşünün. Tip H: Daha yüksek PEEP (<15 cm H₂O), Daha düşük tidal hacim (5-6 mL/kg) kullanın. Oksijen ihtiyacını azaltın. Yüzüstü pozisyon uygulayın (günde en az 12 saat).	

c-ARDS:COVID-19 ilişkili akut solunum sıkıntısı sendromu, PEEP: Pozitif ekspiryum sonu basınç, HFNO:High flow nasal oxygen, NİMV:Non-invaziv mekanik ventilasyon, CPAP:Sürekli pozitif havayolu basıncı, VILI: Ventilator ilişkili akciğer hasarı, SILI:Self-inflicted akciğer hasarı

II. COVID-19 ilişkili ARDS Yönetimi

ARDS yönetiminde temel olarak solunum desteği, sıvı tedavisi, oksijen desteği ve hastanın genel durumunun takibi üzerine odaklanılır.

a. COVID-19 ilişkili ARDS' de Solunum Destek Tedavileri

Temel olarak ARDS tedavisi primer etiolojinin kontrolü ve başta solunum desteği olmak üzere organ destek tedavilerinden oluşmaktadır. ARDS'li hastalara uygulanan tedaviler solunum yetmezliğinin ciddiyetine dayanmaktadır. Hafif ARDS'li hastalar için yüksek akımlı nazal oksijen (HFNO) tedavisi veya non-invaziv mekanik ventilasyon desteği (NİMV) hafif olgularda uygulanabilir. Oksijenasyon sürdürülemediyse veya hasta güçlü solunum çabası gösteriyorsa, sedasyonlu invaziv mekanik ventilasyon (İMV) başlatılmalıdır. İdeal vücut ağırlığının yaklaşık 6 ml/kg'ı kadar düşük tidal hacimle akciğer koruyucu mekanik ventilasyon ARDS için standart tedavidir. Plato basıncı (Pplato) sürekli izlenmeli ve mortaliteyi azaltmak için 30 cmH₂O'yu geçmemelidir. Orta veya ağır ARDS'li hastalar için, yüksek PEEP seviyesi muhtemelen kullanılmalı ve solunum sistemi kompliyansın-

Tablo 3: COVID-19 akciğer hasarı ve akut solunum sıkıntısı sendromunun patofizyolojisi arasındaki karşılaştırmalar (16 nolu kaynaktan uyarlanmıştır.)

	COVID-19 Akciğer hasarı	Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)
Başlangıç	8-12 gün	< 7 gün (Berlin tanımlaması)
Neden	SARS-CoV-2 (COVID-19 etkeni) doğrudan viral ve bağışıklık yanıtı aracılı yaralanma yoluyla	Hem enfeksiyöz hem de enfeksiyöz olmayan çoklu pulmoner ve nonpulmoner (sistemik) nedenler
Histolojik Değişiklikler	•DAD •Organize pnömoni •Çok şiddetli vazküleropatide Tromboembolizm İn situ mikrotrombüs Kapiller dilatasyon Endotelial hasar	•DAD - Eksudatif faz - Proliferatif faz - Fibrotik faz •Vasküler değişimler - Tromboembolizm - In situ mikrotrombüs - Kapiller dilatasyon - Endotelial hasar
Görüntüleme	•Erken dönemde periferik ve baziller buzlu cam opasiteler •ARDS'de olduğu gibi tipik konsolidasyona ilerleme	•Genellikle düzensiz ve dependen konsolidasyonlar
Solunum Mekanikleri	•C_{ST} range: 20–90 mL/cmH₂O •Komplians ve oksijenasyon genellikle yüksek - PEEP veya yüzüstü pozisyonlama ile düzelir.	•C_{ST} range: 10–78 mL/cmH₂O •Komplians ve oksijenasyon genellikle düşük - PEEP veya yüzüstü pozisyonlama ile düzelir.
Pulmoner Damar Yapısı	•Hafif-orta pulmoner hipertansiyon •HPV'nin sağlam veya bozulmuş olup olmadığı bilinmiyor. •Almitrin ve inhale NO'ya yanıt veren vasküler yapılar	•Hafif-orta pulmoner hipertansiyon •HPV sağlam •Almitrin, kalsiyum kanal blokerlerine, nitratlara, PDE-5 inhibitörlerine ve inhale NO'ya yanıt veren vasküler yapılar
Gaz değişimi	V_A/Q uyumsuzluğu: •Düşük VA/Q ve şant nedeniyle hipoksemi •Difüzyon kısıtlaması için kanıt yok •Permisif hipoventilasyona bağlı hiperkapni ve VA/Q uyumsuzluğu	V_A/Q uyumsuzluğu: •Düşük VA/Q ve şant nedeniyle hipoksemi •Difüzyon kısıtlaması için kanıt yok •Permisif hipoventilasyona bağlı hiperkapni ve VA/Q uyumsuzluğu

ARDS, akut solunum sıkıntısı sendromu; CST, statik komplians; COVID-19, koronavirus hastalığı-2019; HPV, hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon; NO, nitrik oksit; PDE-5, fosfodiesteraz-5; PEEP, pozitif ekspiriyum sonu basıncı; VA/Q, alveoler ventilasyon-perfüzyon oranı.

da veya hemodinamik durumda belirgin bir bozulma olmaksızın 30 cmH₂O'nun altında plato basıncı ile oksijenasyonu iyileştirdiği hastalar için saklanmalıdır. Ventilatör ayarını optimize ettikten sonra hastaların oksijenasyonu düzelmezse ve PaO₂/FiO₂ oranı 150 mmHg'nin altına düşerse, nöromusküler blokörler veya uzun süreli pron pozisyonunda ventilasyon uygulanabilir. Nöromusküler blokörlerin erken dönemde (ARDS tanısının ilk 48 saati içinde) 48 saatten fazla olmamak şartıyla sürekli infüzyonla uygulanması önerilir. Pron pozisyon en az 16 ardışık saat boyunca kullanılmalıdır. ECMO PaO₂/FiO₂ oranı 80 mmHg'nin altında olan ağır ARDS hastalarında veya Pplato artış nedeniyle mekanik ventilasyon tehlikeli hale geldiğinde ve yüksek PEEP, nöromusküler blokörler ve pron pozisyon verme dahil ARDS yönetiminin optimizasyonuna rağmen oksijenizasyonun düzeltilemediği hastalarda düşünülmelidir. ECMO kullanma kararı, uzman bir merkezle iletişime geçilerek erken değerlendirilmelidir. Tedavinin ana prensibi, oksijenasyonu korurken ventilatörle ilişkili akciğer hasarını mümkün olduğunca önlemek veya azaltmaktır (27,28).

b. COVID-19 İlişkili ARDS'de Mekanik Ventilatör Yönetimi

COVID-19 hastalarının ve klasik ARDS hastalarının patogenezinde birçok farklılık olmasına rağmen (Tablo 2), mevcut kılavuzlar, ARDS'nin klasik klinik ve solunum mekanik özelliklerini gösteren hastaların yüksek bir oranı nedeniyle COVID-19 hastalarının solunum desteği için ARDS terapötik stratejilerinin kullanılmasını önermektedir. Bu tedaviler arasında düşük tidal volümlü ventilasyon (ideal vücut ağırlığının 4-8 ml/kg'ı) ve plato basıncının 30 cmH₂O'nun altında tutulması yer almaktadır. Orta ile ağır ARDS ve ventilasyonun optimize edilmesine rağmen dirençli hipoksemisi olan mekanik olarak ventile edilen COVID-19 hastaları için, seçici olarak yüksek PEEP seviyeleri, 12 ile 16 saat pron pozisyonunda ventilasyon, nöromusküler blokörler, rekrutment manevrası (artımlı PEEP) veya venö-venöz ECMO kullanılması önerilir (29).

Tipik ARDS'si olmayan COVID-19 hastaları için fenotipe göre bireyselleştirilmiş tedavi uygulanmalıdır. Örneğin, L tipi COVID-19 hastalarında, ventilatörle ilişkili akciğer hasarını ve hemodinamikler üzerindeki olumsuz etkiyi azaltmak için daha iyi akciğer kompliyansı nedeniyle daha yüksek bir tidal hacim (7-8 ml/kg) düşünülebilir ve düşük rekrutibilite nedeniyle daha düşük bir PEEP seviyesi (8-10 cm H₂O) kullanılabilir (24).

c. Pron Pozisyon

Pron pozisyonunda ventilasyon, COVID-19'un neden olduğu orta ve ağır ARDS prognozunu önemli ölçüde iyileştirir ve bu durum birçok çalışmada gösterilmiştir (30). Hipoksinin her aşamasında, akciğer görüntülerinde yerçekimine bağlı akciğer alanlarında konsolidasyonu olan hastalar için uyanık pron pozisyon denenebilir. Her seferinde en az 4 saat uygulanması önerilir. Pron pozisyon etkisine ve hastanın toleransına bağlı olarak günde birkaç kez düşünülebilir. Pron pozisyonu tolere edemeyen hastaların sağ ve sol yan pozisyonunda yatmaları sağlanmalıdır. Bu esnada takipne ve solunum distressi varlığı yakın takip edilmelidir.

d. Farmakolojik Tedaviler

COVID-19, patojeni net olan yeni bir hastalıktır, COVID-19 için farmakolojik tedaviye ilişkin kanıtlar hala sınırlıdır. Alternatif tedavi stratejileri, COVID-19'un patogenezeine dayalı olarak esas olarak antiviral tedavi, anti-inflamatuar tedavi ve antikoagülasyona odaklanmaktadır.

1. Antiviral Tedaviler

Yeniden tasarlanan aday ilaçlar arasında arbidol, klorokin, camostat, remdesivir, lopinavir, darunavir, ribavirin, favipiravir, galidesivir, oseltamivir ve famotidin bulunmaktadır (31,32). Büyük bir randomize, plasebo kontrollü çalışma; ACTT-1 (Adaptive COVID-19 Treatment Trial 1) çalışması, COVID-19 tedavisinde kullanılan ilaçların etkinliğini değerlendirmek amacıyla gerçekleştirilen büyük bir klinik çalışmadır. ACTT-1 çalışması, COVID-19 hastalarında remdesivir adlı antiviral ilacın etkinliğini araştırmak için yapılmıştır. ACTT-1 çalışması, NIAID (National Institute of Allergy and Infectious Diseases) tarafından koordine edilen ve çok sayıda uluslararası araştırma merkezi ve hastanenin katıldığı bir çalışmadır. Çalışmanın temel amacı, remdesivirin COVID-19 hastalarında hastalığın seyrini ve tedavi süresini iyileştirip iyileştirmedeğini belirlemektir. Sonuçlar, remdesivir grubundaki hastaların plasebo grubuna göre hastalığın seyrini iyileştirdiğini göstermiştir. Remdesivir, hastaların tedavi süresini kısaltmış, solunum desteği gereksinimini azaltmış ve genel sağ kalım oranlarını artırmıştır. Bu sonuçlar, remdesivirin COVID-19 tedavisinde etkili olabileceğini gösteren önemli bulgulardır. ACTT-1 çalışması, COVID-19 tedavisinde remdesivirin kullanımını destekleyen ve ilacın FDA (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi) tarafından acil kullanım onayını almasına katkıda bulunan önemli bir çalışmadır. Çalışmada erken oksijen ihtiyacı olan ancak henüz entübe edilmemiş kritik hastalarda remdesivirin etkinliği en yüksek saptanmıştır. Ne yazık ki, çalışma remdesivir tedaviye başlamak için zaten mekanik ventilasyon gerektiren hastalarda etkinliğini göstermemiştir. Alt grup analizlerinde, iyileşme süresindeki azalma yalnızca semptom başlangıcından itibaren 10 gün veya daha kısa süre sonra rastgele atanan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (33).

2. Anti-inflamatuar Tedaviler

Mevcut araştırma kanıtlarına dayanarak, ARDS hastalarında kortikosteroid kullanımı hala tartışmalıdır ve ARDS tedavisi için önerilmemektedir. Bununla birlikte, deksametazon, şiddetli COVID-19 hastalarında hasta mortalitesini iyileştirdiği gösterilen ilk ilaçtır. İngiltere'de yürütülen çok merkezli büyük bir klinik çalışma olan RECOVERY çalışması, mekanik ventilasyondaki ağır COVID-19 hastalarında 10 gün boyunca kullanılan 6 mg/gün dozundaki deksametazonun, kontrol grubuna kıyasla mortaliteyi 1/3 oranında azalttığını, ancak solunum desteği gerektirmeyen hafif hastalığı olan hastalar için önemli bir faydası olmadığını ortaya koymuştur (34). COVID-19 hastalarında sistemik glukokortikoid kullanımının bir meta-analizi, sistemik glukokortikoid uygulamasının daha düşük 28 günlük tüm nedenlere bağlı mortalite ile ilişkili olduğunu, dahil edilen çalışmalarda günlük glukokortikoid eşdeğer dozlarının 6 mg ile 20 mg deksametazon arasında değiş-

tiğini bulmuştur. Tedavi etkileri düşük doz ve yüksek doz rejimlerinde benzerdi (35). Bu nedenle, YBÜ'de COVID-19'lu yetişkin hastaların yönetimine ilişkin kılavuzlar, ek oksijen veya mekanik ventilasyon gerektiren ağır veya kritik COVID-19 hastaları için kısa süreli sistemik glukokortikoid kullanımının şiddetle tavsiye edilmesini, deksametazonun tercih edilmesini ve deksametazon mevcut değilse 6 mg/gün deksametazona eşdeğer diğer kortikosteroidlerin düşünülebileceğini önermektedir (28).

COVID-19 hastalarının tedavisinde kortikosteroidin yanı sıra interlökin-6 (IL-6) reseptör blokerleri, Janus kinaz (JAK) inhibitörü gibi sitokin sinyal yolağını hedef alan diğer ilaçlar da kullanılmıştır. JAK inhibitörleri, sitokin sinyalizasyonu üzerinde çok faktörlü etkiler yoluyla hücre içi sinyalizasyonu inhibe eden bir ilaç sınıfıdır. Sonuç olarak, antiviral yanıtlar, ACE-2 ekspresyonu, T hücresi işlevi ve farklılaşması ve makrofaj aktivasyonu dahil olmak üzere birçok hücresel yanıtı müdahale ederler. Barisitinib, ruksolitinib ve tofasitinib en az dokuz JAK inhibitöründen üçüdür. Bu üç ilacın hepsi genel olarak spesifik olmayan JAK inhibitörleri olarak kabul edilir. Barisitinib için yapılan meta-analizi; hastalık şiddetlerine göre 2.659 patentin kaydedildiği üç randomize klinik çalışmayı içermektedir. Sonuçlar, barisitinibin şiddetli ve kritik COVID-19 hastalarında mortaliteyi, mekanik ventilasyon süresini, hastanede kalış süresini ve klinik stabiliteye kadar geçen süreyi muhtemelen azalttığını göstermiştir (36, 37). IL-6 reseptör blokörü (tosilizumab veya sarilumab), immün yanıtlar üzerinde barisitinib ile örtüşen etkileri olan başka bir immün modülatör türüdür. Ağır veya kritik COVID-19'u olan 10.000'den fazla katılımcıda değerlendirilen IL-6 reseptör blokerlerinin biriken kanıtları, IL-6 reseptör blokerlerinin mortaliteyi ve mekanik ventilasyon ihtiyacını azaltabileceğini ve ayrıca mekanik ventilasyon ve hastanede kalış süresini azaltabileceğini göstermiştir (38,39). Bu kanıtlara dayanarak, en son Dünya Sağlık Örgütü kılavuzu, şiddetli veya kritik COVID-19 hastaları için IL-6 reseptör blokörleri (tosilizumab veya sarilumab) ile tedaviyi şiddetle tavsiye etmiştir ve kortikosteroidlerle kombine edilmelidir. Barisitinib, şiddetli ve kritik COVID-19 hastalarının tedavisi için IL-6 reseptör blokörlerine alternatif olarak da önerilmektedir. Barisitinib veya bir IL-6 reseptör blokörünün kullanılıp kullanılmayacağını seçimi, klinik ve bağlamsal faktörlerin yanı sıra bulunabilirliğine de bağlıdır (40).

3. Antikoagülan Tedaviler

Patolojik bulgular, COVID-19 hastalarının pulmoner kapiller damarlarda yaygın mikro trombüs olduğunu göstermiştir. Endotel hasarı, sitokin fırtınası ve kompleman kaskadı hiperaktivasyonu muhtemelen COVID-19 hastalarının hiperkoagülabilite durumunda önemli bir rol oynamaktadır (41). COVID-19 popülasyonunda profilaktik antikoagülan dozunun etkinliğini değerlendiren randomize kontrollü çalışmalar yoktur, ancak kritik hastalardan elde edilen kanıtlar profilaktik antikoagülan dozunun YBÜ'deki kritik hastalara fayda sağlayabileceğini göstermektedir. Bu nedenle kılavuzlar, ağır/kritik COVID-19'lu yetişkinlerde derin venöz trombozunu önlemek için ilaç kullanımını şiddetle tavsiye etmekte ve tromboz kanıtı olmayan hastalarda terapötik dozda antikoagülan kullanımını önermemektedir (28). Optimal antikoagülasyon ajanı ve dozu belirsizliğini

korumaktadır. Antikoagülasyon faydasını belirlemek ve en etkili ajanı ve uygun dozu belirlemek için randomize klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

e. Sıvı tedavisi

COVID-19 ve ARDS hastalarında pulmoner ödemden kaçınmak avantajlıdır ve bu nedenle konservatif bir sıvı yönetimi yaklaşımı önerilir. COVID-19'lu hastalarda sıvı durumunu tahmin etmek özellikle zordur çünkü eşlik eden hastalıklara, viral hastalıklarının seyrine ve hangi baskın semptomlarla başvurduklarına bağlı olarak değişecektir. Örneğin, birkaç günlük halsizlik ve gastrointestinal semptomlarla başvuran bir hasta hipovolemik olabilirken, eşlik eden koroner arter hastalığı olan bir hasta nispeten hipervolemik olabilir ve erken diürez gerektirebilir. Bu nedenle, dinamik önlemlerle yönlendirilen ve ultrason ile daha da desteklenen mantıklı sıvı yönetimi, COVID-19 destekleyici bakımının önemli bir bileşenidir (42).

Sonuç olarak; ARDS yönetimi, hastanın genel durumunun sürekli takibi ve multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Bu nedenle, COVID-19 hastalarında ARDS'nin yönetimi, deneyimli sağlık uzmanları ve kritik bakım ekipleri tarafından yürütülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Christie MJ, Irving AT, Forster SC, Marsland BJ, Hansbro PM, Hertzog PJ, et al. Of bats and men: Immunomodulatory treatment options for COVID-19 guided by the immunopathology of SARS-CoV-2 infection. *Sci Immunol*. 2021;6(63):eabd0205.
2. Force ADT, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome: The Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307:2526–2533.
3. Grasselli G, Calfee CS, Camporota L, Poole D, Amato MBP et al. ESICM guidelines on acute respiratory distress syndrome: definition, phenotyping and respiratory support strategies. *Intensive Care Med* 2023 Jul;49(7):727-759.
4. Malik YA. Properties of Coronavirus and SARS-CoV-2. *Malays J Pathol*. 2020;42(1):3-11.
5. Yıldız Gülhan P. The role of mesenchymal stem cells in COVID-19 treatment. *Tuberk Toraks*. 2020 Dec;68(4):430-436.
6. Yılmaz EA, Özdemir Ö. SARS-CoV-2 Enfeksiyonunda Patofizyoloji ve İmmün Sistemin Rolünün Klinik Bulgular ve Tedaviye Yansımaları. *Sakarya Tıp Dergisi*. 2022;12(1):178-187.
7. Batah SS, Fabro AT. Pulmonary pathology of ARDS in COVID-19: A pathological review for clinicians. *Respir Med*. 2021 Jan;176:106239.
8. Perico L, Benigni A, Casiraghi F, Ng LFP, Renia L, Remuzzi G. Immunity, endothelial injury and complement-induced coagulopathy in COVID-19. *Nat Rev Nephrol*. 2021 Jan;17(1):46-64.
9. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003;426(6965):450-454.
10. Yi Y, Lagniton PNP, Ye S, Li E, Xu RH. COVID-19: what has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease. *Int J Biol Sci*. 2020;16(10):1753-1766.
11. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol*. 2017;39(5):529-539.

12. Carsana L, Sonzogno A, Nasr A, et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(10):1135-1140.
13. Tomashefski J, Davies P, Boggis C, et al. The pulmonary vascular lesions of the adult respiratory distress syndrome. *Am J Pathol.* 1983;112(1):112.
14. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Eng J Med.* 2020;383(2):120-128.
15. Hariri LP, North CM, Shih AR, et al. Lung histopathology in coronavirus disease 2019 as compared with severe acute respiratory syndrome and H1N1 influenza: a systematic review. *Chest.* 2021;159(1):73-84
16. Marshall RP, Webb S, Bellingan GJ, Montgomery HE, Chaudhari B, McAnulty RJ, et al.. Angiotensin Converting Enzyme Insertion/Deletion Polymorphism Is Associated With Susceptibility and Outcome in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* (2002) 166:646–50.
17. Swenson KE, Swenson ER. Pathophysiology of Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19 Lung Injury. *Crit Care Clin.* 2021 Oct;37(4):749-776.
18. Gibson PG, Qin L, Puah SH. COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS. *Med J Aust.* 2020 Jul;213(2):54-56.
19. Hu B, Huang S, Yin L. The cytokine storm and COVID-19. *J Med Virol.* 2021 Jan;93(1):250-256.
20. Gattinoni L, Chiumello D, Rossi S. COVID-19 pneumonia: ARDS or not? *Critical Care.* 2020;24:154.
21. Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Rossi S, Chiumello D.COVID-19 does not lead to a “typical” acute respiratory distress syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2020; 201:1299-1300.
22. Gattinoni L, Meissner K, Marini JJ. The baby lung and the COVID-19 era. *Intensive Care Medicine.* 2020;46:1438-1440.
23. Gattinoni L, Vagginelli F, Carlesso E, Taccone P, Conte V, Chiumello D, Valenza F, Caironi P, Pesenti A. Prone-Supine Study Group. Decrease in Pao2 with prone position is predictive of improved outcome in acute respiratory distress syndrome. *Critical Care Medicine.* 2003;31:2727-2733.Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med.* 2020;
24. Cronin JN, Camporota L, Formenti F. Mechanical ventilation in COVID-19: A physiological perspective. *Exp Physiol.* 2022 Jul;107(7):683-693. doi: 10.1113/EP089400..(Li X, Ma X. Acute respiratory failure in COVID-19: is it “typical” ARDS? *Crit Care* 2020;24(1):198.
25. Yıldırım F, Yıldız Gülhan P, Şimşek M. COVID-19 related acute respiratory distress syndrome: Pathological, radiological and clinical concordance. *Tuberk Toraks.* 2021 Sep;69(3):360-368.
26. Papazian L, Aubron C, Brochard L, Chiche JD, Combes A, Dreyfuss D, et al.Formal guidelines: management of acute respiratory distress syndrome. *AnnIntensive Care.* 2019;9:69.
27. Lu S, Huang X, Liu R, Lan Y, Lei Y, Zeng F, Tang X, He H. Comparison of COVID-19 Induced Respiratory Failure and Typical ARDS: Similarities and Differences. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:829771.
28. Alhazzani W, Evans L, Alshamsi F, Moller MH, Ostermann M, Prescott HC, et al. Surviving sepsis campaign guidelines on the management of adults with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the ICU: first update. *Crit Care Med.* 2021;49:e219-34.
29. Tan W, Xu DY, Xu MJ, Wang ZF Dai B, Li LL, et al. The efficacy and tolerance of prone positioning in non-intubation patients with acute hypoxemic respiratory failure and ARDS: a meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis.* 2021;15:17534666211009407.

30. <https://covid19rehberi.com/covid-19-sars-cov-2-enfeksiyonu-agir-pnomoni-ards-sepsis-ve-septik-sok-yonetimi-27-05-2021/>
31. Asselah T, Durantel D, Pasmant E, Lau G, Schinazi RF. COVID-19: Discovery, diagnostics and drug development. *J Hepatol.* 2021;74:168-84.
32. Mishra SK, Tripathi T. One year update on the COVID19 pandemic: Where are we now? *Acta Trop.* 2021;214:105778.
33. Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, Abdool Karim Q, et al. Repurposed antiviral drugs for Covid-19 - interim WHO solidarity trial results. *N Engl J Med.* 2021 Feb 11;384(6):497-511.
34. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384:693-704.
35. Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, Angus DC, et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. *JAMA.* 2020;324:1330-41.
36. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al. Baricitinib plus remdesivir for hospitalized adults with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021 ;384:795-807.
37. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, Kartman CE, Krishnan V, Liao R, et al. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallelgroup, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* (2021) 9:1407-1418.
38. Ghosn L, Chaimani A, Evrenoglou T, Davidson M, Grana C, Schmucker C, et al. Interleukin-6 blocking agents for treating COVID19: a living systematic review. *Cochrane Database Syst Rev.* (2021) 3:CD013881.
39. Shankar-Hari M, Vale CL, Godolphin PJ, Fisher D, Higgins JPT, Spiga F, et al. Association between administration of IL-6 antagonists and mortality among patients hospitalized for COVID-19: a meta-analysis. *JAMA.* 2021;326:499-518.
40. *BMJ* 2022;376:o80 <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.o80> Published: 13 January 2022
41. Carfora V, Spiniello G, Ricciolino R, Di Mauro M, Migliaccio MG, Mottola FF, et al. Anticoagulant treatment in COVID-19: a narrative review. *J Thromb Thrombolysis.* 2021; 51:642-8.
42. Sweeney DA, Malhotra A. Coronavirus disease 2019 respiratory failure: what is the best supportive care for patients who require ICU admission? *Curr Opin Crit Care.* 2021 Oct 1;27(5):462-467.

BÖLÜM 6

Akut Solunum Sıkıntısı Sendromunda Noninvaziv Mekanik Ventilasyon ve Yüksek Akış Nazal Oksijen Tedavisinin Yeri

Doç. Dr. Nalan Demir, Uzm. Dr. Hülya Deniz Mısır

Giriş

Akut solunum sıkıntı sendromu (ARDS) tedavisinde non-invaziv ventilasyon (NİMV) ve yüksek akış nazal oksijen tedavisi (High flow nasal oxygen-HFNO) desteğinin rolü halen tartışılmaktadır. NİMV akciğer ve diyafram üzerine koruyucu etkileriyle oksijenasyonun düzelmesine, invaziv mekanik ventilasyon (İMV) komplikasyonlarının önlenmesine katkıda bulunabilir. Bununla birlikte, spontan solunumda artan solunum çabası ile akciğer hasarını arttırabilir. Hafif-orta dereceli hipoksemide NİMV ve HFNO uygulanması, daha güvenli ve etkin görünmekle birlikte çalışmalar devam etmektedir. HFNO tedavisi ve helmet maske ile yapılan NİMV, ciddi solunum yetmezliği ve ARDS'de birinci basamak tedavide en umut vadeden yöntemler olarak görülmektedir. Ancak bu hastalarda endotrakeal entübasyon ihtiyacını derhal tespit etmek ve İMV'yi geciktirmemek için yakın monitörizasyon büyük önem taşımaktadır. Bu bölümde, ARDS tedavisinde NİMV ve HFNO tedavilerinin rolü hakkında güncel bir bakış sunulacaktır.

Her ARDS akut solunum yetmezliği (ASY) olsa da, her akut solunum yetmezliği tablosu ARDS değildir. ARDS daha çok akciğerin oksijen difüzyonunu sağlayan alveolo-kapiller membranındaki yaygın hasarla ilişkilidir ve tedavisi, palyasyon ve iyileşme süreçleri diğer tüm ASY yetmezliği nedenlerinden daha zorlayıcıdır. Genellikle alveolo-kapiller membrandaki hasarın hızla geri çevrilebilmesi mümkün olmadığı gibi, oksijenizasyondaki yetersizlik hayatı tehdit edici boyutlara ulaşabilir ve ventilasyon desteği kaçınılmaz olabilmektedir. Bu nedenle, ARDS'nin erken tanınması ve uygun tedavi edilmesi, mortalite ve morbiditeyi azaltmak için kritik öneme sahiptir. Mekanik ventilasyon stratejileri, ARDS yönetiminin hayati bir bileşenidir (1,2). ARDS yönetiminde İMV ve akciğer koruyucu ventilasyon yöntemleri daha iyi bilinmekle birlikte, "ARDS'de NİMV desteği ve HFNO tedavisi kullanılmalı mı?" sorusu özellikle COVID-19 pandemisi ile birlikte tüm dünyada cevap aranılan bir soru haline gelmiştir.

Noninvaziv ventilasyon (NİMV) ve HFNO'nun, ARDS'de ilk solunum desteği olarak kullanılabileceği belirtilse de; klinik yararı tartışmalıdır ve bu konudaki öneriler halen netlik kazanmamıştır. Bu yöntemler konvansiyonel oksijen tedavisine göre oksijenizasyonu daha iyi düzeltilebilir; böylece entübasyon ve İMV gereksinimi azaltabilir. Bununla birlikte, altta yatan hastalığın seyri önemlidir; hastalık progrese olduğunda entübasyonun geciktirilmesi ARDS'de mortalite artışına sebep olabilir. Hafif ARDS'li seçilmiş olgularda entübasyonu önleyebilmekle birlikte, orta-ciddi ARDS'de NİMV ve HFNO başarısızlığı

Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS) Tanı ve Tedavi Rehberi

riski daha yüksek olduğundan, büyük dikkatle uygulanmalıdır (3). Nitekim, koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) ilişkili orta-ciddi solunum yetmezliği olan olgularda pandemi boyunca NİMV yaygın olarak kullanılmıştır (4,5). Bu solunum destek tedavileri minimal invaziv yöntemlerdir ve eksternal yol ile üst hava yoluna akım veya pozitif basınç desteği verirler (Şekil 1).



Şekil 1. Non-invaziv solunum destek ve mekanik ventilasyon yöntemleri

ARDS'de Non-invaziv Solunum Desteği Verilirken Spontan Solunumun Önemi

Non-invaziv oksijenasyon ile hava yolunu koruyan fizyolojik mekanizmalar (Örn. öksürük ve sekresyonların temizlenmesi) korunur ve endotrakeal entübasyon/İMV ile ilgili komplikasyonlar (trakeal hasar, ventilatör ilişkili akciğer hasarı, ventilatör ilişkili pnömoni, sedasyon ve nöromusküler paralizi vb) doğrudan azaltılabilir (6,7). Bilinç düzeyi ve çevre ile etkileşim korunur, huzursuzluk ve deliryum riski azalır.

Mekanik ventilasyon desteği alan hastalarda spontan solunumun devamı akciğer, kalp ve diyafram fizyolojisi üzerine faydalıdır. Diyafram disfonksiyonu ve atrofisi önlenir, kardiyak debinin korunmasına izin verilir ve dependan akciğer alanlarının ventilasyonunu kolaylaştırır, bu da ventilasyon/perfüzyon (V/Q) uyumsuzluğunu en aza indirir. Bu nedenle, NİMV desteği, konvansiyonel oksijen tedavisi başarısız olduğunda, daha az invaziv bir yöntem olarak tercih edilebilir (8,9).

Spontan solunumun tüm bu pozitif etkilerine rağmen, ASY/ARDS'de gaz değişiminde ve solunum mekaniklerinde bozulma, metabolik asidoz, inflamasyon, ateş ve ajitasyon gibi nedenlerle artan solunum çabası, yüksek ve değişken tidal volüm (TV) ve takipne ile sonuçlanabilir (10-13). Bu artmış solunum güdüsü entübe edilmemiş ARDS'li olgularda transpulmoner akciğer basıncının ve pulmoner ödemin artmasına, artmış pendellufta, dependan akciğer alanlarındaki alveollerin aşırı gerilmesine sebep olan dalgalanmalara neden olarak hastanın kendi kendine neden olduğu akciğer hasarına (Patient-Self Inflicted Lung Injury, P-SILI) yol açabilir (14,15). ARDS'de etkilenen akciğer alanları, ventilatör kaynaklı akciğer hasarında olduğu gibi spontan solunum sırasında da volüm ve basınç travması risklerine maruz kalmaktadır (14). Inspiratuar efor hastalığın şiddeti ile

de orantılı olabilir ve özellikle ciddi ARDS'de P-SILI'ye duyarlılık artar. Bu tespitler NİMV başarısızlığında artan mortalitenin P-SILI'ye neden olan daha yüksek solunum güdüsüne hasarlı akciğerlerin uzun süre maruz kalması ile oluşabileceği hipotezini güçlendirmektedir (7,14). Yine endurans eğitimi almış sağlıklı bireylerdeki fizyolojik veriler, olası aşırı transpulmoner basınç dalgalanmalarının ($60 \text{ cmH}_2\text{O}$ 'ye kadar) ve tidal volümlerin ($> 3 \text{ L}$) akciğer hasarına neden olmadığını göstermektedir. Bu bulgular hasarlı akciğerlerin P-SILI'ye daha duyarlı olabileceği hipotezini güçlendirmektedir (16). Ayrıca, diyaframın aşırı eforu; sarkolemma rüptürü, sarkomerik düzensizlik ve kas inflamasyonuna zemin hazırlayabilir. Bu durum, kısa ve uzun vadeli klinik sonuçları kötü etkileyen diyafram zayıflığına neden olur (17).

Bu hastalarda P-SILI riskinin azaltılması için uygulanabilecek 3 yöntem mevcuttur; solunum eforunun azaltılması, düşük TV ile solutma, pozitif ekspiryum sonu basınç (PEEP) uygulanması. Ayrıca, solunum dürtüsünü artırabilecek solunum dışı faktörlerin de (ağrı, huzursuzluk, metabolik asidoz, ateş vb.) değerlendirilmesi ve düzeltilmesi gereklidir. Solunum hızı ve çabası kontrol altına alınamadığında; opioid, benzodiazepin, propofol gibi ilaçlar yan etkileri, apne riski gözetilerek seçilmiş hastalarda ve yakın monitörizasyon ile uygulanabilir. Deksmetomidin ise solunum dürtüsü üzerine direkt bir etkisi olmadan sedasyon sağlayabilir ve hasta uyumunu artırabilir, solunum yetmezliği olan hastalar için daha uygun bir seçim olabilir. Kritik hastalarda sedasyon uygulanması ile NİMV başarı oranları artırılabilir (18,19).

Pozitif ekspiryum sonu basınç (PEEP), P-SILI riskinin azaltılması için umut vaat etmektedir. PEEP, ARDS hastalarına yüz maskesi veya Helmet maske ile NİMV veya HFNO aracılığı ile uygulanabilir. HFNO'da uygulanan PEEP'in belirleyicisi uygulanan akımdır ve $6-7 \text{ cmH}_2\text{O}$ 'nun üzerine çıkamayacağı varsayılır. HFNO ile PEEP oluşturulabilmesi için hastanın ağız kapalı soluması gereklidir. Basınç rutin uygulama ile ölçülemez ve sabit bir değerde tutulamaz; ancak olumlu etkileri göz ardı da edilemez. NİMV sırasında verilen PEEP periferik hava yollarının kollapsını engeller, atelektazi alanlarını açar, dependan akciğer bölgelerinin aşırı gerilimini azaltır, fonksiyonel rezidüel kapasiteyi artırarak oksijenasyonu iyileştirir ve solunum iş yükünü azaltır. Ek olarak diyafragmanın kuvvet-uzunluk ilişkisini değiştirerek doğrudan mekanik bir etkiyle inspiratuar çabayı azaltır ve tidal volümü düşürür, sonuç olarak spontan solunumu daha az zararlı hale getirir (15). ARDS'de orta-yüksek PEEP ($10-15 \text{ cmH}_2\text{O}$) uygulanması, ventilasyon homojenliğini artırır. Yüz maskelerinde PEEP artışı kaçak kontrolünü zorlaştırabilir. Helmet maske ile NİMV uygulanmasında kaçak azalacağından daha yüksek PEEP seviyeleri uygulanabilir (20). Bu nedenlerle, NİMV ile daha yüksek PEEP (yani $10-15 \text{ cmH}_2\text{O}$) uygulanması, ASY/ARDS'nin non-invaziv ile yönetiminde giderek daha fazla dikkat çekmektedir (21, 22).

ARDS'de Optimal Oksijenizasyon Hedefi

Akut solunum yetmezliğinde temel hedef yeterli oksijenasyonu sağlamak olsa da, oksijen toksisitesinden sakınmak için, hedeflenen oksijen fraksiyon (FiO_2) değeri $\leq \%60$ olmalıdır. Yapılan çalışmalarda hiperoksemi ile sağkalımın azaldığı bildirilmekle birlikte;

daha düşük ve daha yüksek oksijen hedeflerinin karşılaştırıldığı altı randomize kontrollü çalışmada, iki grup arasında birincil sonuçlar açısından (organ disfonksiyonu ve mortalite) anlamlı bir fark saptanmamıştır (23,24). Güncel bir meta-analize göre, parsiyel arteriyel oksijen basıncının (PaO_2) 55-75 mmHg ve ≥ 150 mmHg tutulması karşılaştırıldığında, sağkalım yüksek PaO_2 grubunda daha az saptanmıştır (25). Aşırı hipoksemi ve hiperoksemiye önleyen geleneksel oksijenizasyon hedeflerinin gözetilmesi daha uygun gibi görünmektedir.

I. Yüksek Akım Nazal Oksijen Tedavisi

Yüksek akım nazal oksijen (HFNO) tedavisi bir akım metreyle direkt bağlı bir hava-oksijen karıştırıcısı, gaz-sıkıştırılmalı bir ventilatör ile oksijen debimetresine bağlı bir türbin ve ısıtılmış bir nemlendiriciden oluşur. Isıtılmış ve nemlendirilmiş yüksek gaz akışı ile birlikte, %21-100 aralığında belirlenen FiO_2 'nin verilmesine olanak sağlar. Hafif bir PEEP etkisi yaratarak hava yollarında düşük, değişken seviyelerde pozitif basınç desteği sağlar ve üst solunum yollarına sürekli yüksek akış sağlayarak ölü boşluk solunumunu azaltır. Standart oksijenle karşılaştırıldığında, HFNO daha yüksek oksijen konsantrasyonlarını hastaya ulaştırarak, solunum dürtüsünün kontrol altına alınmasına yardımcı olur, oksijenasyonu iyileştirir, inspiratuar çabayı, solunum hızını azaltır, hasta konforunu iyileştirir (26). Orta derecede akımlarda (20-45 L/dk) ölü boşluk solunumu, solunum iş yükü ve solunum hızında azalma başlarken yüksek derecede akımlarda (60 L/dk) hava yolu basıncı ve ekspirasyon sonu akciğer volümünü artırır (27). Bu fizyolojik etkileri nedeniyle, ASY ve ARDS'de yüksek akış talepleri olan hastalarda oksijen tedavisi için HFNO'yu en uygun strateji haline getirmektedir (28). HFNO tedavisine karşı, standart oksijen ve yüz maskesi-NİMV uygulanan hasta gruplarını karşılaştıran FLORALI çalışmasında, gruplar arasında endotrakeal entübasyon oranları arasında fark saptanmazken; alt grup analizinde $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \geq 200$ mmHg olan HFNO grubunda entübasyon oranlarında anlamlı bir azalma izlenmiştir (29).

Yüksek akış nazal oksijen (HFNO) tedavisi ile tidal volümün daha homojen dağılacığı, PEEP etkisine bağlı olarak kapalı alveollerin açılmasına katkıda bulunabileceği ve daha az P-SILI riski olduğu gösterilmiştir (15,26). Bu tedavi ile ek inspiratuar basınç uygulanmadığından, minimum ek barotravma riski olduğu düşünülmektedir. Bunun yanı sıra HFNO'nun zararlı etkileri de olabilir. Oksijen satürasyonu (SaO_2) hızla düzelirken, altta yatan bozukluğun (V/Q uyumsuzluğu veya alveoler hipoventilasyon gibi) yeterince düzeltilmemesi ve nihayetinde entübasyonda gecikme olması nedeniyle ARDS'de mortaliteyi artırılabilir (27). Bu nedenle tedaviyi uygularken yakın monitörizasyon gereklidir. Bu hastalarda ($\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$)/solunum sayısı oranı olan ROX indeksi tedavi başarısızlığını öngörebilir; dinamik olarak değerlendirilmelidir.

II. Non-invaziv Mekanik Ventilasyon

Non-invaziv mekanik ventilasyon (NİMV), endotrakeal tüp veya trakeostomi kullanılmaksızın, invaziv olmayan bir arayüz aracılığı ile basınç desteği sağlayan bir yöntemdir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığının dekompanseasyonu, kardiyojenik pulmoner ödem

ve abdominal cerrahi sonrası gelişen ASY'de standart oksijen (O_2) tedavisiyle karşılaştırıldığında, NİMV kullanımının re-entübasyon oranlarında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (6). Klinik pratikte, ASY'de konvansiyonel O_2 tedavisini takiben NİMV uygulanmakta ve solunum yetmezliğinin kontrolünde yetersiz kalındığında, İMV'ye geçilmektedir.

Non-invaziv mekanik ventilasyon (NİMV), yüz maskeleri veya helmet maske ile uygulanır. Yüz maskeleri (oronazal veya tam yüz), NİMV için en sık kullanılan maske çeşididir. Oronazal ve tam yüz maskeleri arasındaki temel fark, maske içindeki ölü boşluklarıdır, ancak bu fark CO_2 yeniden solunumunu (re-breathing), dakika ventilasyonunu, hasta eforunu ve klinik sonucu etkilemez. Oronazal ve tam yüz maskeleri, aynı hastada bile konfor ve toleransı optimize etmek için dönüşümlü olarak kullanılabilir. Yüz maskesi ile NİMV genellikle basınç destek (Pressure support ventilation-PSV) modunda (İnspiratuar destek: 8-14 cmH_2O ve PEEP: 5-8 cmH_2O) uygulanır, CPAP'da (Continuous positive airway pressure) basınç desteği genellikle 5-8 cmH_2O 'dur.

Yüz maskesi ile NİMV yapılırken hava kaçakları daha fazla; hasta konforu ise daha düşük olacağından hipoksemik hastalarda helmet maske daha fazla konfor, daha az hava kaçaklığı ve yüksek PEEP imkanı olması nedeniyle daha iyi bir alternatiftir (4,30,31). Hem PSV-NİMV hem de CPAP için kullanılabilir. Helmet CPAP'ta maskenin giriş portuna sürekli bir taze gaz akışı (Venturi sistemleri, sıkıştırılmış gaz veya türbin jeneratörleri), çıkış portuna bir PEEP valfi bağlanır. CO_2 geri solumayı önlemek için gaz akımı minimum 40-60 L/dk (> 35 L/dk) olmalıdır (32). Helmet PSV-NİMV'de basınç destek seviyesi genellikle 10-14 cmH_2O ve PEEP 10-12 cmH_2O olarak ayarlanır. Hasta-ventilatör asenkronisi ve CO_2 rebreathing oluşma riski olmasına rağmen, helmet maskenin geniş iç hacmi (yaklaşık 18 L) bir rezervuar görevi görür ve asenkroni durumunda da inspiratuar akımın devamını sağlar (11,32-35). Daha yüksek PEEP seviyeleri akciğer rekrutmentını ve gaz değişimini iyileştirir; HFNO veya yüz maskesi-NİMV ile karşılaştırıldığında P-SILI riskini azaltabilir (22,31).

En uygun yöntem ve maske seçiminin belirlenmesi, altta yatan hastalık, hipokseminin ciddiyeti, klinisyenin deneyimi ve yakın monitörizasyon imkanının temelinde bireyselleştirilmiş tedavi yönetimine dayalıdır (36-38). Kritik hastada NİMV'nin endikasyonları ve kontrendike olduğu durumlar Tablo 1'de belirtilmiştir (29).

III. Monitorizasyon

Gaz değişiminin takibi, yüksek solunum hızı/çabası belirtilerinin izlenmesi ve bileşik skorlamaların kullanımı NİMV başarısını değerlendirmek açısından önemlidir. Noninvaziv tedavilere yanıt veren ciddi hipoksi entübasyon için mutlak bir endikasyon olmaya bilirken, tedavi altında oksijenasyon trendinin takibi daha hassas bir belirteç olabilir. Oksijenasyonun iyileşmesi NİMV başarısı ile ilişkili iken (30,39), kötüleşmesi artan solunum çabası ile birlikte klinik bozulmaya ve artan P-SILI riskine işaret etmektedir. NİMV'e rağmen orta-ciddi hipokseminin devam etmesi entübasyon ihtiyacının erken bir göstergesidir (12,13,40,41). Monitorizasyon sırasında, basınç desteği ekshale tidal volüm: 6 mL/kg ve solunum sayısı < 25 /dk olacak şekilde 2-3 cmH_2O ; PEEP ise $SpO_2 \geq \%92$ olacak şekilde 2-3 cmH_2O artırılır (42)(Tablo 1).

Tablo 1. Non-invaziv Mekanik Ventilasyon ve Yüksek Akış Nazal Oksijen Tedavisi Sırasında monitörizasyonu

Parametre	Monitörizasyon	Tedavi başarısızlığı	Kısıtlılıklar
SpO ₂ /FiO ₂	Pulse oksimetre	<120 mmHg ve/veya kötüleşme eğiliminde	PaCO ₂ düşük olduğunda tahmin gücü düşer
PaO ₂ /FiO ₂	Arteriyel kan gazı analizi	<150-200 mmHg ve/veya kötüleşme eğilimi	Aralıklı ölçüm
Solunum Hızı	Klinik muayene	>25-30 soluk/dakika ve/veya izlemde azalmayan	Solunum eforu ile zayıf korelasyon
TVe	Ventilatör	> 9-9,5 ml/kg (ideal kilo)	HFNO ve Helmet NİMV sırasında ölçülemez
ΔP_{ES}	Özefagus balon kateteri	> 15 cmH ₂ O ve/veya NİMV sırasında <10 cmH ₂ O azalma	Ölçüm; ekipman ve uzmanlık gerektirir
ROX indeksi	(SpO ₂ /FiO ₂)/Solunum Hızı	HFNO başlangıcından sonra; 2. saatte, <2.85 olması 6. saatte, <3.47 olması 12. saatte, <3.85 olması	HFNO için doğrulanmıştır
HACOR ölçeği	Nabız, asidoz, bilinç, oksijenasyon ve solunum hızı ile hesaplanır.	NİMV'nin 1. saatinde > 5 olması	Aralıklı ölçüm zaman alıcıdır ve NİMV için doğrulanmıştır

SpO₂: Periferik oksijen saturasyonu, FiO₂: oksijen fraksiyonu, PaCO₂: parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı, PaO₂: parsiyel arteriyel oksijen basıncı, TVe: Ekspiratuar tidal volüm, ΔP_{ES} : özefagal basınç değişimi, HFNO: Yüksek akış nazal oksijen tedavisi, NİMV: non-invaziv mekanik ventilasyon.

Arteriyel kan gazı analizi, oksijenasyon (PaO₂/FiO₂) hakkında daha kesin bilgi vermekle birlikte, pulse oksimetre (SpO₂) ile oksijenasyon sürekli izlenmelidir. Güvenilir bir inspiratuar efor indeksi olmamasına rağmen, solunum hızı, kullanım kolaylığı nedeniyle solunum pompasının en çok kullanılan belirleyicisidir (43). Frat ve ark.'nın çalışmasında, standart oksijen desteği altında, artan spontan solunum hızının, entübasyon gereksiniminin bir göstergesi olduğu gösterilmiştir; ancak HFNO veya NİMV için aynı sonuç elde edilememiştir. Bununla birlikte, PSV-NİMV altında PaO₂/FiO₂ <200 mmHg ve tidal volüm > 9-9.5 mL/kg olması, İMV gereksiniminin iki bağımsız belirleyicisi olarak değerlendirilmiştir (12,13,21). Helmet-NİMV'de ise, tidal volümü monitörize etmek için ek ekipman gerekmektedir. NİMV'in ilk 2 saati içinde özefagal basınçta < 10 cmH₂O değişiklik olması (ΔP_{ES}) NİMV başarısızlığı açısından erken ve kesin bir belirleyicidir (21). Tek bir parametrenin entübasyon ihtiyacını tahmin etme gücü düşük olduğundan, bileşik skorlamalar gündeme gelmiştir. ROX indeksi, (SpO₂/FiO₂)/solunum sayısı oranıdır ve HFNO başarısını doğru bir şekilde tahmin eder (41). Aralıklı olarak HACOR (Kalp hızı, asidoz, bilinç, oksijenasyon ve solunum hızı) (Skor:0-25 puan) skorlamasının değerlendirilmesi, yüz maskesi-NİMV sırasında entübasyon riskinin dinamik olarak izlenmesini sağlar. HACOR puanı, her bir değişken için puanların toplamı olarak hesaplanır: Kalp atış hızı: ≤ 120 atım/dk = 0, ≥ 121 atım/dk=1; pH: ≥ 7,35=0, 7,30-7,34=2, 7,25-7,29=3, <

7,25=4; Glasgow Koma Skoru: 15=0, 13-14=2, 11-12=5, $\leq 10=10$; $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ oranı: ≥ 201 mmHg=0, 176-200 mmHg=2, 151-175 mmHg=3, 126-150 mmHg=4, 101-125 mmHg=5, ≤ 100 mmHg=6; Solunum hızı: ≤ 30 soluk/dk =0, 31-35 soluk/dk =1, 36-40 soluk/dk=2, 41-45 nefes/dk=3, $\geq 46=4$ (44). Bugüne kadar, Helmet-NİMV başarısızlığını gösteren doğrulanmış bir puanlama sistemi mevcut değildir. Noninvaziv desteğe rağmen sürekli yüksek inspiratuar efor, solunum hızı ve tidal volüm, tedavi başarısızlığı ve entübasyon ihtiyacı ile ilişkilidir (11,12,21). Özellikle orta-ciddi ARDS'de NİMV desteğinin uzaması sonucu gecikmiş endotrakeal entübasyonda daha kötü klinik sonuçlar ortaya çıkabilir (9). Tüm bu parametrelerin yanısıra akut solunum yetmezliği olan hastalarda yüksek hastalık ciddiyet skoru, ileri yaş, ARDS veya pnömoni varlığı veya 1 saatlik tedaviye yanıtızlık durumunda başarısızlık riski daha yüksektir (39).

IV. Güncel kılavuzlar ve literatür ışığında ARDS'de NİMV ve HFNO Kullanımı

Hem CPAP hem de PSV-NİMV hava yolu basıncını artırır, arteriyel oksijenasyonu iyileştirir, ekspiriyum sonu akciğer volümünü artırır ve sol ventrikül afterloadu ve sağ ventrikül preloadunu azaltarak sol ventrikül fonksiyonu iyileştirir (45). PSV-NİMV ayrıca inspiratuar eforu ve solunum işini azaltır. 2000'li yıllarda yapılan çalışmalar, CPAP'ın oksijenasyon ve dispne üzerinde sadece geçici iyileşmelere neden olduğunu ve entübasyon oranlarına etkisinin olmadığını göstermiştir (46). Farklı olarak, PSV-NİMV kullanımı daha umut verici sonuçlara sahiptir (47). Standart O_2 tedavisi ile karşılaştırıldığında yüz maskesi-NİMV uygulaması daha düşük entübasyon ve mortalite riski ile ilişkilidir (37). Buna rağmen, yüz maskesi-NİMV, daha düşük PEEP seviyeleri (5-8 cmH₂O) ile kullanıldığı ve hava kaçakları olabildiğinden olguların sadece %40-60'ında endotrakeal entübasyonu önleyebilmekte; oksijenasyon üzerindeki etkinliği HFNO ve Helmet-NİMV'den daha düşüktür (7,29,30,48). Ayrıca PSV-NİMV sırasında, transpulmoner basınç ve tidal volüm dalgalanmaları nedeniyle, P-SILI ve NİMV başarısızlığı olabilir ve mortalite oranı artabilir (12,13,49).

Non-invaziv mekanik ventilasyon (NİMV) gecikmiş entübasyon ve P-SILI riski taşımasına rağmen hafif-orta hipoksemide ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 150$ mmHg) tüm NİMV yöntemleri güvenli, etkin ve esasen eşdeğer görünmektedir. Orta-ciddi hipokside ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 150$ mmHg), hangi NİMV yönteminin ve nasıl uygulanacağı hususunda henüz kesin bir kanıt bulunmamaktadır ve oksijenasyon üzerindeki rolü belirsizliğini korumaktadır (37,38). Yüksek PEEP ve helmet-NİMV ile erken tedavi, non-invaziv tedaviyi daha iyi optimize etmek için alternatif bir yöntem olabilir, ancak kesin kanıtlar sağlamak için yeterince güçlü randomize çalışmalara ihtiyaç vardır. Antonelli ve ark.'nın çalışmasında, birinci saatte özellikle Basitleştirilmiş Akut Fizyoloji skoru (Simplified Acute Physiology Score- SAPS) ≤ 34 ve $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \geq 175$ mmHg olan olgularda başarılı olmak üzere, ARDS'li olguların yaklaşık %54'ünde entübasyondan kaçınılabildiği (40). Buna karşın 2015 yılında, Frat ve ark.'ları tarafından yapılan bir çalışmada HFNO ile tedavi edilen grupta daha düşük entübasyon oranları saptanmıştır (29). Chawla ve ark.'nın çalışmasında orta-ciddi ARDS'de daha çok NİMV başarısızlığı saptanmış ve yüksek Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation- APACHE II) ve Ardıışık Organ Yetmez-

liği Değerlendirme (Sequential Organ Failure Assessment Score-SOFA) skorları, kabülde düşük $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ oranı, ciddi sepsis veya septik şok varlığı veya multipl organ disfonksiyonu, konfüzyon varlığında NİMV başarısızlığı ve mortalite daha yüksek bulunmuştur (3,43). Patel ve ark.'nın çalışmasında, helmet-NİMV ile yüz maskesi-NİMV'e göre, entübasyon oranları ve mortalitede anlamlı bir azalma tespit edilmiş ve bu durum daha yüksek PEEP uygulanmasına bağlanmıştır (30). Ferreyro ve ark.'nın meta-analizinde de aynı sonuç desteklenmiştir (37). Randomize bir çalışmada, birinci basamak tedavi olarak helmet-NİMV ($\text{PEEP}:12 \text{ cmH}_2\text{O}$ ve $\text{PS}:10\text{-}12 \text{ cmH}_2\text{O}$) ve HFNO karşılaştırılmış; helmet grubunda daha düşük entübasyon oranları ve 28 günlük takiplerde İMV uygulanmayan gün sayısı daha fazla gözlenmiştir (4).

Helmet-NİMV, özellikle yoğun inspiratuar çabası ve ciddi oksijenasyon bozukluğu olan hastalarda HFNO'ya kıyasla dispne algısını, inspiratuar eforu ve oksijenasyonu daha iyi düzeltmektedir (11). Şiddetli ASY/ARDS hastalarında ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ oranı $<150 \text{ mmHg}$) devamlı yüksek PEEP düzeyleri uygulanabilir ve oksijenasyon iyileştirilebilir. Buna karşın CO_2 rebreathing riski nedeniyle yakın monitörizasyon gerekmektedir (11,33,34).

ARDS'de NİMV uygulanması hakkında güncel kılavuzlar gözden geçirildiğinde; 2017 yılında yayınlanan ERS/ATS kılavuzunda ASY ve ARDS'de kanıt yetersizliği nedeniyle NİMV kullanımı hakkında kesin bir öneri bulunmamaktadır (6). Yine 2017'de Amerikan Toraks Derneği (ATS), Avrupa Yoğun Bakım Tıbbi Derneği (ESICM) ve Yoğun Bakım Tıbbi Derneği (SCCM), ARDS'li erişkin hastalarda mekanik ventilasyon konusunda ortak bir kılavuz yayınlamıştır. Bu kılavuzda HFNO önerilmezken, NİMV'den bahsedilmemiştir (50). 2021'de Amerikan Hekimler Koleji (American College of Physicians) tarafından, ASY için HFNO uygulanması daha düşük mortalite ve entübasyon oranları ile ilişkili olması nedeniyle, NİMV'ye kıyasla zayıf bir şekilde önerilmiştir (28,36). 2021'de Japon Göğüs hastalıkları ve Yoğun Bakım Tıbbi Derneği tarafından yayınlanan ARDS klinik uygulama kılavuzunda; NİMV için kontrendikasyon yoksa (hava yolunu koruyamama, yüksek kusma riski, bilinç veya kooperasyon bozukluğu ve instabil hemodinami vb), ek organ yetmezliği yoksa, ARDS'li olgularda konvansiyonel oksijen tedavisi yerine veya entübasyon öncesinde NİMV veya HFNO'nun öncelikli uygulanması (zayıf öneri, orta kanıt düzeyi, Grade 2B) önerilmektedir. Gerekli trakeal entübasyondaki gecikmeler mortaliteyi artırabilir, bu nedenle hastalar NİMV başladıktan sonra entübasyonun yapılabileceği bir ortamda dikkatli bir şekilde yönetilmelidir (42,51,52). 2022'de yayınlanan Avrupa solunum Derneği (ERS) kılavuzunda, de novo gelişen orta-ciddi ARDS'li olgularda HFNO'nun etkinliği kesin olmamakla birlikte, ilk basamak tedavi de uygulanabileceği belirtilmiştir (53).

2020'nin başından bu yana COVID-19'a bağlı solunum yetmezliği, ASY ve ARDS'nin önemli bir nedeni haline gelmiş ve güncel kılavuzlar bu konuya odaklanmıştır. COVID-19'a bağlı akut solunum yetmezliğinin yönetiminde bu kılavuzlara da başvurulmalıdır (54). Ancak farklı etiyolojiler ile gelişmiş ARDS olgularında bu önerilerin yeniden gözden geçirilmesi gerekebilir.

Sonuç olarak, ARDS'de standart oksijen tedavisi ile karşılaştırıldığında, NİMV'nin hafif hipoksemisi olan hastalarda endotrakeal entübasyonu önleyebildiği gösterilse de, İMV altın standarttır. HFNO ve NİMV'nin ARDS tedavisinin başlangıç yönetiminde kullanılması zayıf bir şekilde önerilmektedir. Kullanım kolaylığı ve fizyolojik etkileri nedeniyle tercih edilse de ARDS'li olguların yaklaşık %50'si NİMV uygulamalarına rağmen entübasyonla sonuçlanabileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle ARDS'de NİMV yakın monitörizasyonla uygulanmalıdır. Bu konuda daha ileri ve geniş çaplı ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. 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;307(23):2526-33.
2. Griffiths MJD, McAuley DF, Perkins GD, Barrett N, Blackwood B, et al. Guidelines on the management of acute respiratory distress syndrome. *BMJ Open Respir Res*. 2019;6(1):e000420.
3. Chawla R, Mansuriya J, Modi N, Pandey A, Juneja D, et al. Acute respiratory distress syndrome: Predictors of noninvasive ventilation failure and intensive care unit mortality in clinical practice. *J Crit Care*. 2016;31(1):26-30.
4. Grieco DL, Menga LS, Cesarano M, Rosà T, Spadaro S, et al.; COVID-ICU Gemelli Study Group. Effect of Helmet Noninvasive Ventilation vs High-Flow Nasal Oxygen on Days Free of Respiratory Support in Patients With COVID-19 and Moderate to Severe Hypoxemic Respiratory Failure: The HENIVOT Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(17):1731-1743.
5. Brusasco C, Corradi F, Di Domenico A, Raggi F, Timossi G, et al.; Galliera CPAP-Covid-19 study group; collaborators of the Galliera CPAP-COVID-19 study group are. Continuous positive airway pressure in COVID-19 patients with moderate-to-severe respiratory failure. *Eur Respir J*. 2021;57(2):2002524.
6. Rochweg B, Brochard L, Elliott MW, Hess D, Hill NS, et al., Members Of The Task Force. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J*. 2017;50(2):1602426.
7. Demoule A, Girou E, Richard JC, Taille S, Brochard L. Benefits and risks of success or failure of noninvasive ventilation. *Intensive Care Med*. 2006;32(11):1756-65.
8. MacIntyre NR. Physiologic Effects of Noninvasive Ventilation. *Respir Care*. 2019;64(6):617-628.
9. Güldner A, Pelosi P, Gama de Abreu M. Spontaneous breathing in mild and moderate versus severe acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care*. 2014;20:69-76.
10. Spinelli E, Mauri T, Beitler JR, Pesenti A, Brodie D. Respiratory drive in the acute respiratory distress syndrome: pathophysiology, monitoring, and therapeutic interventions. *Intensive Care Med*. 2020;46(4):606-618.
11. Grieco DL, Menga LS, Raggi V, Bongiovanni F, Anzellotti GM, et al. Physiological Comparison of High-Flow Nasal Cannula and Helmet Noninvasive Ventilation in Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(3):303-312.
12. Carteaux G, Millán-Guilarte T, De Prost N, Razazi K, Abid S, et al. Failure of Noninvasive Ventilation for De Novo Acute Hypoxemic Respiratory Failure: Role of Tidal Volume. *Crit Care Med*. 2016;44(2):282-90.
13. Frat JP, Ragot S, Coudroy R, Constantin JM, Girault C, et al.; REVA network. Predictors of Intubation in Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure Treated With a Noninvasive Oxygenation Strategy. *Crit Care Med*. 2018;46(2):208-215.

14. Brochard L, Slutsky A, Pesenti A. Mechanical ventilation to minimize progression of lung injury in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:438–442.
15. Grieco DL, Menga LS, Eleuteri D, Antonelli M. Patient self-inflicted lung injury: implications for acute hypoxemic respiratory failure and ARDS patients on non-invasive support. *Minerva Anestesiol*. 2019;85:1014-1023.
16. Guenette JA, Witt JD, McKenzie DC, Road JD, Sheel AW. Respiratory mechanics during exercise in endurance-trained men and women. *J Physiol*. 2007 ;581:1309-1322.
17. Goligher EC, Brochard LJ, Reid WD, Fan E, Saarela O, et al. Diaphragmatic myotrauma: a mediator of prolonged ventilation and poor patient outcomes in acute respiratory failure. *Lancet Respir Med*. 2019;7(1):90-98.
18. Cammarota G, Simonte R, De Robertis E. Comfort During Non-invasive Ventilation. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:874250.
19. Lewis K, Pitaru J, Chaudhuri D, Basmaji J, Fan E, et al. Safety and Efficacy of Dexmedetomidine in Acutely Ill Adults Requiring Noninvasive Ventilation: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials. *Chest*. 2021;159(6):2274-2288.
- 20-Rosà T, Menga LS, Tejpal A, Cesarano M, Michi T, et al. Non-invasive ventilation for acute hypoxemic respiratory failure, including COVID-19. *J Intensive Med*. 2022;3(1):11-19.
21. Tonelli R, Fantini R, Tabbì L, Castaniere I, Pisani L, et al. Early Inspiratory Effort Assessment by Esophageal Manometry Predicts Noninvasive Ventilation Outcome in De Novo Respiratory Failure. A Pilot Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 ;202(4):558-567.
22. Morais CCA, Koyama Y, Yoshida T, Plens GM, Gomes S, et al. High Positive End-Expiratory Pressure Renders Spontaneous Effort Noninjurious. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(10):1285-1296.
23. Barrot L, Asfar P, Mauny F, Winiszewski H, Montini F, et al.; LOCO2 Investigators and REVA Research Network. Liberal or Conservative Oxygen Therapy for Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2020;382(11):999-1008.
24. Gelissen H, de Grooth HJ, Smulders Y, Wils EJ, de Ruijter W, et al. Effect of Low-Normal vs High-Normal Oxygenation Targets on Organ Dysfunction in Critically Ill Patients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;326(10):940-948.
25. Zhao X, Xiao H, Dai F, Brodie D, Meng L. Classification and effectiveness of different oxygenation goals in mechanically ventilated critically ill patients: network meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur Respir J*. 2021;58:2002928.
26. Mauri T, Turrini C, Eronia N, Grasselli G, Volta CA, et al. Physiologic Effects of High-Flow Nasal Cannula in Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(9):1207-1215.
27. Ricard JD, Roca O, Lemiale V, Corley A, Braunlich J, et al. Use of nasal high flow oxygen during acute respiratory failure. *Intensive Care Med*. 2020;46(12):2238-2247.
28. Rochweg B, Einav S, Chaudhuri D, Mancebo J, Mauri T, et al. The role for high flow nasal cannula as a respiratory support strategy in adults: a clinical practice guideline. *Intensive Care Med*. 2020;46(12):2226-2237.
29. Frat JP, Thille AW, Mercat A, Girault C, Ragot S, et al.; FLORALI Study Group; REVA Network. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med*. 2015;372(23):2185-96.
30. Patel BK, Wolfe KS, Pohlman AS, Hall JB, Kress JP. Effect of Noninvasive Ventilation Delivered by Helmet vs Face Mask on the Rate of Endotracheal Intubation in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315(22):2435-41.

31. Antonelli M, Conti G, Pelosi P, Gregoretti C, Pennisi MA, et al. New treatment of acute hypoxemic respiratory failure: noninvasive pressure support ventilation delivered by helmet--a pilot controlled trial. *Crit Care Med.* 2002;30(3):602-8.
32. Taccone P, Hess D, Caironi P, Bigatello LM. Continuous positive airway pressure delivered with a "helmet": effects on carbon dioxide rebreathing. *Crit Care Med.* 2004;32(10):2090-6.
33. Mojoli F, Iotti GA, Currò I, Pozzi M, Via G, et al. An optimized set-up for helmet noninvasive ventilation improves pressure support delivery and patient-ventilator interaction. *Intensive Care Med.* 2013;39(1):38-44.
34. Vargas F, Thille A, Lyazidi A, Campo FR, Brochard L. Helmet with specific settings versus face-mask for noninvasive ventilation. *Crit Care Med.* 2009;37(6):1921-8.
35. Chiumello D, Pelosi P, Carlesso E, Severgnini P, Aspesi M, et al. Noninvasive positive pressure ventilation delivered by helmet vs. standard face mask. *Intensive Care Med.* 2003;29(10):1671-9.
36. Qaseem A, Etcheandia-Ikbalzeta I, Fitterman N, Williams JW Jr, Kansagara D. Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians; Appropriate Use of High-Flow Nasal Oxygen in Hospitalized Patients for Initial or Postextubation Management of Acute Respiratory Failure: A Clinical Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2021;174(7):977-984.
37. Ferreyro BL, Angriman F, Munshi L, Del Sorbo L, Ferguson ND, et al. Association of Noninvasive Oxygenation Strategies With All-Cause Mortality in Adults With Acute Hypoxemic Respiratory Failure: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2020 ;324(1):57-67.
38. Grieco DL, Maggiore SM, Roca O, Spinelli E, Patel BK, et al. Non-invasive ventilatory support and high-flow nasal oxygen as first-line treatment of acute hypoxemic respiratory failure and ARDS. *Intensive Care Med.* 2021;47(8):851-866.
39. Antonelli M, Conti G, Moro ML, Esquinas A, Gonzalez-Diaz G, et al. Predictors of failure of noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a multi-center study. *Intensive Care Med.* 2001;27(11):1718-28.
40. Antonelli M, Conti G, Esquinas A, Montini L, Maggiore SM, et al. A multiple-center survey on the use in clinical practice of noninvasive ventilation as a first-line intervention for acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2007;35(1):18-25.
41. Roca O, Caralt B, Messika J, Samper M, Sztrymf B, et al. An Index Combining Respiratory Rate and Oxygenation to Predict Outcome of Nasal High-Flow Therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199(11):1368-1376.
42. Kangelaris KN, Ware LB, Wang CY, Janz DR, Zhuo H, et al. Timing of Intubation and Clinical Outcomes in Adults With Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Med.* 2016;44(1):120-9.
43. Yoshida Y, Takeda S, Akada S, Hongo T, Tanaka K, Sakamoto A. Factors predicting successful noninvasive ventilation in acute lung injury. *J Anesth.* 2008;22(3):201-6.
44. Duan J, Han X, Bai L, Zhou L, Huang S. Assessment of heart rate, acidosis, consciousness, oxygenation, and respiratory rate to predict noninvasive ventilation failure in hypoxemic patients. *Intensive Care Med.* 2017;43(2):192-199.
45. Vieillard-Baron A, Matthay M, Teboul JL, Bein T, Schultz M, et al. Experts' opinion on management of hemodynamics in ARDS patients: focus on the effects of mechanical ventilation. *Intensive Care Med.* 2016;42(5):739-749.
46. Delclaux C, L'Her E, Alberti C, Mancebo J, Abroug F, et al. Treatment of acute hypoxemic non-hypercapnic respiratory insufficiency with continuous positive airway pressure delivered by a face mask: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2000;284(18):2352-60.

47. Antonelli M, Conti G, Rocco M, Bufi M, De Blasi RA, et al. A comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med*. 1998;339(7):429-35.
48. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Madotto F, Fan E, et al. LUNG SAFE Investigators; ESICM Trials Group. Noninvasive Ventilation of Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. Insights from the LUNG SAFE Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(1):67-77.
49. Rittayamai N, Beloncle F, Goligher EC, Chen L, Mancebo J, et al. Effect of inspiratory synchronization during pressure-controlled ventilation on lung distension and inspiratory effort. *Ann Intensive Care*. 2017;7(1):100.
50. Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, Hodgson CL, Munshi L, et al. American Thoracic Society, European Society of Intensive Care Medicine, and Society of Critical Care Medicine. An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: Mechanical Ventilation in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(9):1253-1263.
51. Fujishima S. Guideline-based management of acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome. *J Intensive Care*. 2023;11(1):10.
52. Tasaka S, Ohshimo S, Takeuchi M, Yasuda H, Ichikado K, et al. ARDS Clinical Practice Guideline Committee 2021 from the Japanese Respiratory Society, the Japanese Society of Intensive Care Medicine, and the Japanese Society of Respiratory Care Medicine. ARDS clinical practice guideline 2021. *Respir Investig*. 2022;60(4):446-495.
53. Oczkowski S, Ergon B, Bos L, Chatwin M, Ferrer M, et al. ERS clinical practice guidelines: high-flow nasal cannula in acute respiratory failure. *Eur Respir J*. 2022;59(4):2101574.
54. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. (2022) Available online: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/> Accessed 28 Dec 2022.

BÖLÜM 7

Akut Solunum Sıkıntısı Sendromunda Akciğer Koruyucu Mekanik Ventilasyon

Uzm. Dr. Tuğba Yıldırım, Doç. Dr. Serpil Öcal

Giriş

Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) çeşitli etiyolojilere bağlı olarak akciğerde gelişen akut, diffüz inflamatuvar süreci gösteren bilateral radyografik opasitelerin gelişmesine denilmektedir. Bu sendromda fizyopatolojik olarak pulmoner vasküler geçirgenlikle akciğer ağırlığı artmakta, havalanan akciğer dokusu azalmakta yani akciğer kompliyansında azalmaya yol açan bir akciğer hasarı izlenmektedir. Azalmış akciğer volümleri, artmış fizyolojik ölü boşluk ve artmış venöz karışım ile ilişkili hipoksemi görülmektedir. Çoğu hastada invaziv mekanik ventilasyon (İMV) destek ihtiyacı gerektirecek tip I solunum yetmezliği gelişmektedir. Ancak mekanik ventilasyon (MV) ayarları akciğer koruyucu MV stratejilerine uygun yapılarak MV'nin yaratacağı akciğer hasarından kaçınılması gerekmektedir.

I. Ventilatörün Neden Olduğu Akciğer Hasarı-Ventilatör ilişkili Akciğer Hasarı (VILI)

Mekanik ventilasyon (MV) desteği akciğerde hava yolları ve parankimde bulunan akut hasarı tetikleyebilir veya mevcut hasarı şiddetlendirebilir. Aşırı ventilasyon distal hava yollarında gerginlik ve stres hasarına; buna bağlı olarak gelişen eksüdatif inflamasyonun eşlik ettiği akciğer parankimi infiltrasyonlarına neden olmaktadır. ARDS'ye benzeyen bu tablo ventilatör ilişkili akciğer hasarı (Ventilator induced lung injury-VILI) olarak tanımlanmıştır (1). VILI tanımını kullanmak akciğer hasarının MV'ye bağlı olduğu doğrulayacak güçlü kanıtlar bulunmadığından daha uygundur (2). VILI'de hastada gelişen akciğer hasarının ventilasyondan mı yoksa hastanın altta yatan akciğer durumunun kötüleşmesinden mi kaynaklandığını belirlemek genellikle zordur. Bu yüzden akciğerde oluşan hasar ile MV arasında nedensel bir ilişki kesin değilse de VILI terimi sıklıkla kullanılmaktadır.

I. a. Tarihçe

İlk kez 1948'de Cournard ve ark. (3) tarafından MV uygulanmasıyla gelişen dolaşım bozukluğu ve başka bir çalışmada yüksek inspiratuvar oksijen fraksiyonu (FiO_2) kullanımından olduğu düşünülen pulmoner fibrozis gelişimi raporlanmıştır (4). Bu olumsuz etkiler dışında barotrauma araştırmaları yapılmaya devam edilirken, MV'nin neden olduğu diğer tip hasarlar ve akciğer yapısında neden olduğu değişiklikler daha az incelenmiştir (5). 1972'de yapılan bir çalışmada 10-15 mL/kg tidal volümle MV uygulanan bir hasta grubu raporlanmıştır (6).

İlk pozitif basınçlı MV teknikleri ise 20. yüzyılın ilk yarısında genel anestezi uygulamaları ile göğüs cerrahisi operasyonlarında değerlendirilmiştir (7). 1970'lerde Kirby ve ark. (8) 25-30 cmH₂O seviyelerinde çok yüksek ekspirum sonu pozitif basınç (PEEP) kullanılması önerirken o yıllardan günümüze kadar pozitif basınçlı ventilasyon teknikleri konusunda pek çok çalışma yapılmasına rağmen PEEP'in kullanımı hangi düzeyde olmalı ve nasıl optimize edilmesi gerektiği konusu hala netleşmemiştir.

Tarihsel süreçte ilk MV klinik uygulamalarında ulaşılan yüksek inspirum sonu hava yolu basınçları (PIP ya da Ppik) ve yüksek tidal volümler kullanılmış ve bugünkü güvenli eşik değerler aşılmıştır. 1979 yılında akut solunum yetmezliğinde ekstrakorporeal membran oksijenasyonunun tedavi olarak değerlendirildiği bir çalışmada ARDS'li hastalarda mortalite oranı %90'a yakın olarak bildirilmiştir (9). Yüksek mortalite oranlarının yüksek tidal volümler ve pozitif basınçlar ile ilgili olabileceği düşünülmüştür. Bununla birlikte daha sonra yapılan çalışmalarda düşük ekspirasyon sonu hacim ve basınçların da ventilasyon ilişkili hasara katkıda bulunabileceği gösterilmiştir (10). Bu nedenle ventilasyon türlerine göre VILI'yi iki grupta değerlendirmek uygun olacaktır:

a. Aşırı Gerilme Sonucu Ortaya Çıkan VILI

Akut solunum sıkıntısı sendromlu (ARDS) hastalarda havalanan akciğer hacmi ödem, atelektazi ve etkilenen akciğer bölgelerinin konsolidasyonu ile büyük ölçüde azalmaktadır. ARDS tanımı sonrası ilk yıllarda 10-15 mL/kg'lık yüksek tidal hacimler normale yakın arteriyel PaCO₂ ile pH'ı ve yüksek FIO₂ ile ideal arteriyel oksijenizasyon sağlanmaya çalışılmıştır (11). Bu tidal volümler ve yüksek inspirasyon basınçları ile ventilasyon, havalanabilen akciğer bölgelerinde aşırı gerilmeye neden olmaktadır. Aşırı distansiyonun ayrıca inflamasyon artışına, vasküler geçirgenlikte artışa ve sürfaktan disfonksiyonuna neden olduğu bilinmektedir (12).

Bu etkilerin de ötesinde yüksek tidal volümler akciğerlerde yapısal hasar olmasa bile proinflamatuvar sitokinlerin salınması ile başlayan akciğerlerde inflamatuvar infiltrasyon ve nötrofilik aktivasyon ile ortaya çıkan hasara yol açabilir, bu durum "biyotravma" olarak adlandırılmaktadır (5).

b. Düşük Ekspirasyon Sonu Hacimler ve Basınçlarda Ortaya Çıkan VILI

Ventile olan ve olmayan akciğer bölgeleri arasında oluşan aşırı stres akciğerlerde hasara neden olabilir. Ayrıca düşük akciğer volüm ve basınçlarında atelektazi ve alveoler ödem kötüleşme eğilimindedir, böylece kalan ventile olan akciğer birimlerinin daha fazla bölgesel aşırı gerilmesine yol açabilir. Ayrıca alveolar yüzey alanındaki büyük değişiklikler sonucu sürfaktan işlevinde bozulma da meydana gelmektedir. Bunlarla birlikte ekspirum sonunda kollabe olan küçük hava yolları ventilasyon sırasında periyodik olarak açılıp kapanarak, kapalı ünitelerin açılması sırasında oluşan mekanik kuvvetler yoluyla hava yolu ve alveol epitelinde hasara neden olmaktadır (3,13). "Atelektotravma" olarak bilinen bu hasar yetersiz hacim ve basınçlarla ventilasyon ile ilişkilendirilmiştir. Düşük basınçlarla ilişkilendirilmiş VILI mekanizmasında daha yüksek PEEP seviyeleri ve rekrut-

ment manevralarının uygulandığı “açık akciğer yaklaşımı” gibi yaklaşımların faydalı olabileceği gösterilmiştir (14). Ancak açık akciğer yaklaşımında uygulanan yüksek hava yolu basınçları ve akciğer hacimleri diğer bir hasar mekanizması olan aşırı distansiyon ile VILI’ye katkıda bulunabilir (10).

I. b. VILI'nın Potansiyel Mekanizmaları

Mekanik ventilatör ilişkili akciğer hasarı (VILI) aşağıdaki mekanizmalardan dolayı oluşabilir:

- Barotravma
- Volütravma
- Biyotravma
- Atelektotravma
- Makaslama hasarı (Shearing injury)
- Oksijen toksisitesi

(Mekanik ventilatörle ventile edilen hastalar ayrıca ventilatörle ilişkili pnömoni (VIP) riski taşımaktadır.)

1. Barotravma

Barotravma MV ile yüksek plato ve sürücü basıncı uygulamasına bağlı akciğer hasarını belirtmek için kullanılmaktadır. MV’den kaynaklanan pulmoner barotravmada yüksek transalveoler basınç nedeniyle alveollerde rüptür gelişmektedir. En yaygın olanı barotravma pnömotorakstır. Ekstraalveoler dokuya ulaşan hava sızıntısı pnömotoraks, pnömomediastinum, pnömoperitoneum ve deri altı amfizem gibi durumlara neden olmaktadır.

2. Volütravma

İlk olarak 1980’lerde Dreyfuss ve ark. (15) akciğer yapısındaki mekanik hasardan sorumlu ana faktörün hava yolu basıncı değil, yüksek tidal volüm kullanımının olduğunu raporlamışlardır. Bu çalışmada yapılan deneyde göğüs duvarları bantlanmış ve genişleyemeyen sağlıklı fareler ile göğüs duvarları genişleyebilen ikinci bir grup karşılaştırılmıştır. İlk grupta uygulanan tidal volümler düşük iken yüksek hava yolu basınçlarına rağmen akciğer lezyonları belirgin izlenmemektedir. İkinci grupta belirli bir hava yolu basıncına karşılık gelen tidal volümler çok daha yüksek ve pulmoner lezyonlar daha dramatik görülmüştür (15).

Spontan ve MV sırasında akciğer yapısına etki eden kuvvet transpulmoner basınç (P_L) olarak tanımlanır. Transpulmoner basınç hava yolu basıncı (P_{aw}) ile plevral basınç (P_{PL}) arasındaki fark ile hesaplanmaktadır. Akciğerin şişirme kuvveti hava yolu değil, transpulmoner basınç tarafından temsil edilmektedir.

Transpulmoner basınç (P_L)= hava yolu basıncı (P_{aw})- plevral basınç (P_{PL})

Dreyfuss ve ark. (15) yaptıkları deneyde göğüs kafesi bağlanarak göğüs duvarı elastansı yapay olarak artırılan farelerde, belirli bir tidal volüm için P_{PL} artmıştır. Bu nedenle hem yüksek bir hava yolu basıncı ve hem de daha yüksek bir P_{PL} kaydedilecek ancak ortaya çıkan P_L formülde de görüldüğü gibi normale yakın olacaktır. Göğüs duvarı serbestçe genişleyen diğer grupta P_{PL} nispeten düşüktür, ancak yine formül üzerinde düşünürsek yüksek hava yolu basınçları P_{PL} düşük olduğu için artık yüksek P_L ile sonuçlanmaktadır. Göğüs duvarı serbestçe genişleyen ikinci grupta yüksek tidal volümler, nispeten düşük P_{PL} ve yüksek P_L elde edilmiş ve daha belirgin pulmoner lezyonlar gözlenmektedir. Bu sonuçlardan belirli bir hava yolu basıncı için VILI gelişimi sonuçta ortaya çıkan P_L 'ye bağlı demek mümkündür (5,15). Özetle volütravma, akciğer birimlerinin artan P_L ile aşırı gerilmesiyle ortaya çıkan akciğer hasarını temsil etmektedir.

3. Biyotravma

Biyotravma hasarlı akciğerdeki hücrelerden ventilatörün indüklediği inflamatuvar mediatörlerin salınması ile karakterize olan hasara denilmektedir. Klasik barotravmada hasar yalnızca akciğer yapısını kırarak kadar stres ve gerilme olduğunda meydana gelmektedir. Bununla birlikte, yapılan deneylerde bu tarz hasara neden olmadan fizyolojik olmayan stresin proinflamatuvar sitokinlerin salınmasına neden olarak akciğerde inflamasyonun oluşmasını destekleyebileceği gösterilmiştir (16). Alveoler aşırı gerilme ve atelektotravmanın hayvanlarda makrofajlar, nötrofiller ve alveoler epitel hücrelerinden tümör nekroz faktörü (TNF)-alfa, interlökin (IL)-6, IL-8, matriks metalloproteinaz-9 ve bir transkripsiyon faktörü olan nükleer faktör (NF)-kB dahil olmak üzere inflamatuvar mediatörlerde artışa neden olduğu gösterilmiştir (17). Hasarın gelişimi için uzun süreli ventilasyon gerekmemektedir. Serum sitokin seviyelerindeki değişikliklerin ventilasyon stratejisindeki bir değişikliğin ardından bir saat içinde ortaya çıkabileceği gösterilmiştir (18). Bu durum kısa süreli ventilasyonların bile zararlı olabileceğini düşündürmektedir. MV indirekt bir mediatör gibi davranmakta ve ortaya çıkan biyotravma sistemik inflamatuvar cevabı tetikleyerek diğer organlarda inflamatuvar hasarı teşvik etmektedir. Bu tablo MV inflamatuvar aracılı çoklu organ yetmezliği olarak bilinmektedir (19).

4. Atelektotravma

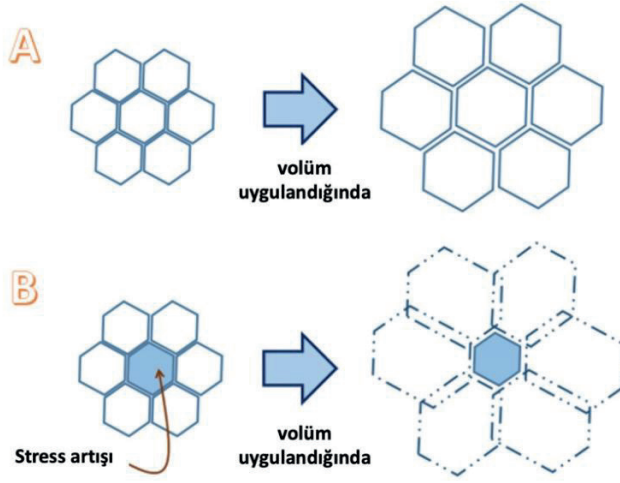
Bu konuda yapılan ilk çalışmalardan biri olan Muscedere ve ark.'nın (13) çalışmasında düşük hava yolu basıncında tidal ventilasyonun hava yolu ve diğer akciğer ünitelerinin sıklıkla açılıp kapanmasıyla akciğer hasarını arttırabileceği bulunmuştur. Gerginliği azaltan akciğerde ekspiryum sonunda kollabe olan küçük hava yolları ventilasyon sırasında periyodik olarak açılıp kapanmakta, bu döngüsel atelektazi sırasında kapanan hava yollarının açılması ile oluşan kuvvetler hava yolu epitelinde hasarla sonuçlanmaktadır. Bu hasar atelektotravma olarak bilinmektedir (5). Ayrıca sürfaktan disfonksiyonu veya tükenmesi atelektotravma patogenezinde rol oynamaktadır (20).

Akciğer parankimine etki eden kuvvetlerin hava yoluna uygulananlardan çok daha yüksek olabileceğini öneren teorik bir model oluşturularak yapılan bir çalışmada atelektotravma ilk kez deneysel olarak kanıtlanmıştır. Bu modelde matematiksel tahminlere göre

30 cmH₂O'luk bir hava yolu basıncı, açık ve kapalı akciğer üniteleri arasındaki ara yüzde lokal olarak etki eden 140 cmH₂O kadar yüksek bir basınçla sonuçlanabilmektedir (21). Atektot travma ile ilgili bu değerlendirme Lachmann'ın "akciğeri aç ve akciğeri açık tut" yaklaşımına kadar fazla dikkate alınmamıştır (14).

5. Makaslama hasarı (Shearing injury)

Kollabe akciğerin ventile olan akciğerle birleştiği yerde meydana gelmektedir. Havalandırılmış alveoller, yüksek kesme kuvveti ile kollabe akciğer ünitelerine karşı hareket etmekte ve bunun sonucunda bu bölgelerde "makaslama hasarı (shearing injury)" adı verilen yaralanmaya neden olmaktadır (Şekil 1).



Şekil 1. Kesme kuvvetleri (shear forces) A.Normal akciğer, B.AARDS akciğeri (Akciğer üniteleri kollabe olduğunda, bitişik atelektatik olmayan akciğer ünitelerini gererek hasar verici kesme kuvvetleri oluşturabilir.)

II. Akciğer Koruyucu Mekanik Ventilasyon

Barotravma, volütravma, biyotravma, atelektot travma ve diğer hasar mekanizmalarının tanımlanması ve bunları önlemeye yönelik geliştirilen müdahaleler akciğer koruyucu ventilasyon stratejinin gelişimi ve evrensel kabulü için temel oluşturmaktadır.

II.a. Tanım

Akciğer koruyucu ventilasyonda akciğeri barotravma ve volütravmadan korumak için düşük tidal volüm; atelektot travmadan korumak için PEEP kullanımı önerilmektedir. ARDS tedavi önerilerini değerlendirmek için sağlık kurumları tarafından oluşturulmuş bir grup olan "ARDS Network" tarafından önerilen bu protokolün sağkalım üzerine faydası kanıtlanmıştır (22). ARMA çalışması olarak da bilinen bu çalışmada en az hasara neden olabileceği düşünülen tidal volüm ve inspirasyon sonu plato basınç hedefleri be-

lirlenmiştir (22). Düşük tidal volüm ile ventilasyon (Low tidal volume ventilation [LTVV]) olarak da bilinmektedir.

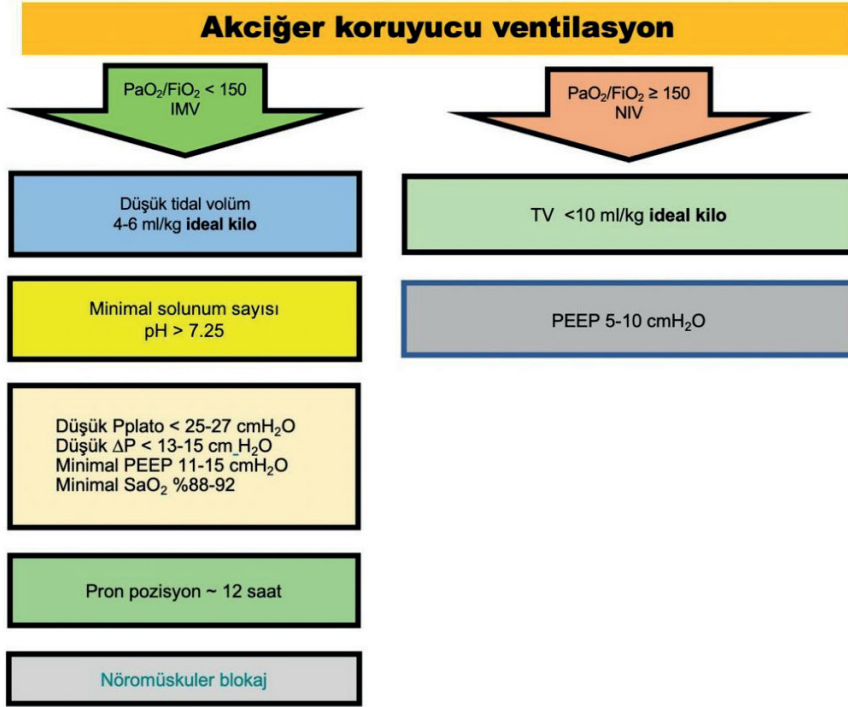
II.b. Tarihçe

Akut solunum sıkıntısı sendromunun (ARDS) 1967 yılında yapılan ilk tanımlanmasından sonra ventilasyon stratejileri üzerine yapılan ilk çalışmalarda 10-24 mL/kg arasında değişen çeşitli tidal volümlerle ventilasyonun yapıldığı raporlanmaktadır (23). 1970 ve 1980'lerde yüksek tidal volümlerin zararları fark edilirken, 1992'de ilk olarak Hickling düşük tidal volümün yarattığı permisif hiperkapni kavramından bahsetmektedir (24). Amato ve ark. (25) tarafından yapılan bir randomize kontrollü çalışmada düşük tidal hacim ile ventilasyonun mortaliteyi olumlu etkilediği gösterilmiştir. Bu çalışmanın ardından koruyucu ventilasyon üzerine farklı çalışmalar yapılmış, ancak koruyucu akciğer ventilasyonun tanımlandığı ve bir bakım standardı olarak değerlendirildiği ilk çalışma ARMA olmuştur (22).

ARMA çalışmasında; akut akciğer hasarı (ALI)/ARDS'li invaziv MV uygulanan 861 yetişkin hasta değerlendirilmiş, geleneksel tidal volüm 12 mL/kg (plato basıncı < 50 cmH₂O) ile koruyucu tidal volüm 6 mL/kg (plato basıncı < 30 cmH₂O) ile ventile edilen iki grup karşılaştırılmış, düşük tidal volüm ile ventile edilen grupta hastane mortalitesinde (%31'e vs %39,8; p=0,007) ve MV süresinde istatistiksel olarak anlamlı azalma (ortalama [±SD], 12±11-10±11 gün; p=0,007) raporlanmıştır. Koruyucu tidal volüm dışında akciğeri MV'nin atelektotravma gibi diğer zararlarından korumak ve düşük tidal volüm ile oksijenizasyonu sürdürmek için ideal PEEP değerini belirlemek gerekmektedir. Yüksek PEEP seviyelerinin değerlendirildiği ALVEOLI çalışmasında yüksek PEEP seviyelerinin mortaliteye etkisinin bulunmadığını tespit edilmiş, çalışma erken sonlandırılmıştır (26). Bununla birlikte Lachman tarafından 1992 yılında atelektotravmayı ve kayma stresini (shear-stress) azaltmak için rekrutment manevralarını ve ardından yüksek PEEP kullanımı öneren "açık akciğer konsepti (Open Lung Approach To Ventilation [OLA])" kavramı sunulmuştur (14). Açık akciğer yaklaşımı için evrensel olarak kabul edilmiş bir protokol olmamasına rağmen klinikte yaygın olarak kullanılmaktadır. Güncel olarak açık akciğer yaklaşımı, akciğer koruyucu ventilasyon ile birlikte PEEP seviyesinin artırılmasını içermektedir (27). Ancak PEEP'in hangi düzeyde ve nasıl optimize edilmesi gerektiği konusu tartışılmaya devam etmektedir.

II.c. Klinikte Kullanım

Akciğer koruyucu ventilasyon ARDS'li hastalar için boya göre beklenen vücut ağırlığı (PBW) ile hesaplanan, 4 ile 6 mL/kg tidal volüm ile sınırlı düşük tidal hacimli ventilasyon ve 30 cmH₂O altında plato basıncı (Pplat ≤30 cmH₂O) hedefleri yer almaktadır. Bu protokolde ayrıca hastalara belirli bir algoritma kullanılarak uygun PEEP uygulanmalıdır. Akciğer koruyucu ventilasyon protokolünün ARDS'li hastalarda mortalite üzerinde fayda sağladığı gösterilmiştir (22) (Şekil 2).



Şekil 2. ARDS’de Akciğer Koruyucu Ventilasyon Protokolü

1. Başlangıç

- Ventilasyon modunun belirlenmesi (Hacim veya basınç kontrollü)
- İlk tidal volüm ve solunum hızının belirlenmesi
- PEEP ve FiO₂ ayarlanması

2. Ventilasyon modu

Akciğer koruyucu ventilasyon stratejisi için volüm sınırlı asiste kontrollü mod sıklıkla tercih edilmektedir. Bununla birlikte ortaya çıkan tidal volüm sabit olduğu sürece basınç sınırlı asiste kontrollü mod kabul edilebilir bir alternatiftir. Akciğer mekanizmasının ve hasta eforunun stabil olduğu varsayılırsa, volüm sınırlı mod ile stabil bir tidal volüm oluşturulurken, basınç sınırlı mod stabil bir hava yolu basıncı sağlamaktadır, bu nedenle her solukta tidal volüm değişmektedir. Basınç veya volüm sınırlı ventilasyon modunun seçilmesinden bağımsız olarak, özellikle başlangıç ayarları için tamamen desteklenen MV modları (örn. asiste-kontrol), kısmen desteklenen modlara (örn. senkronize aralıklı zorunlu ventilasyon) tercih edilmelidir.

3. Tidal volüm ve solunum hızı

ARDS Network düşük tidal hacim çalışma çalışmasında (22) önerildiği gibi ilk tidal volüm 6 mL/kg boyuna göre ideal vücut ağırlığına (PBW= predicted body weight) göre ve başlangıç solunum hızı 14-22 soluk/dakika arasında hastanın dakika ventilasyon gereksinimlerini karşılayacak şekilde ayarlanabilir. Düşük tidal hacimlerin ARDS'li hastalarda, VILI'de bahsedilen alveolar aşırı gerilmeyi azalttığı bilinmektedir. Solunum hızı ile ilgili yeterli çalışma olmamakla birlikte çalışmalarda ayarlanan solunum sayıları 6-30 soluk/dakika arasında değişmektedir.

İdeal vücut ağırlığı (PBW) aşağıdaki formüller kullanılarak hesaplanır:

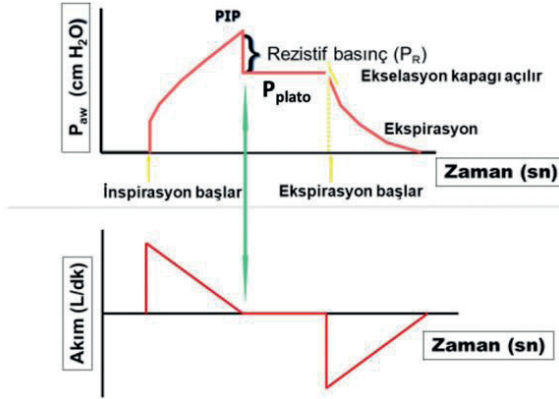
- Kadınlar için: Vücut Ağırlığı (kg) = $45,5 + 0,91 \times (\text{boy [cm]} - 152,4)$
- Erkekler için: Vücut Ağırlığı (kg) = $50 + 0,91 \times (\text{boy [cm]} - 152,4)$

4. Plato basıncı (P_{plato})

Trans hava yolu basıncı (P_{TA}) ve alveolar basınç (P_{alv}) toplamı hava yolu basıncını (P_{aw}) oluşturmaktadır. Havayolu basıncı " $P_{\text{aw}} = \text{akış} \times \text{direnç} (R_{\text{aw}}) + P_{\text{alv}}$ " formülü ile hesaplanmaktadır. Formülde görüldüğü gibi akış veya direnç önemli ölçüde değişirse hava yolu basıncı alveolar basınçtaki bir değişikliğin göstergesi olmayacaktır. Trans havayolu basıncı ise havayolu ile alveoller arasındaki basınç farkıdır ve " $P_{\text{TA}} = P_{\text{aw}} - P_{\text{alv}}$ " formülü ile hesaplanmaktadır. P_{TA} ileten hava yollarında havanın hareketini sağlamaktadır. Aynı zamanda hava yollarında gaz akımına karşı oluşan rezistans nedeniyle ortaya çıkan basıncı temsil etmektedir. Havayolu basıncı ventilatörde tepe inspirasyon basıncı (peak inspiratory pressure [$PIP/P_{\text{peak}}/P_{\text{pik}}$]) olarak görülmekte ve çoğu ventilatörde her solukta gösterilmektedir. Tepe inspirasyon basıncı solunum döngüsü sırasında ölçülen en yüksek basınçtır ve hem hava yolu rezistansından hem de solunum sistemi kompliyansından etkilenmektedir.

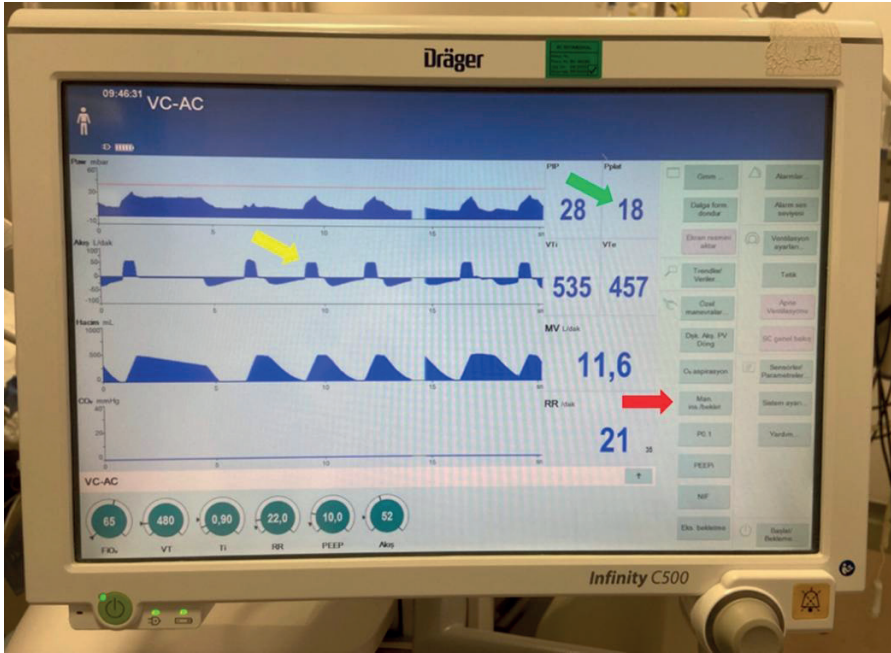
Alveolar basınç ise plato basıncına karşılık gelen "*inspiratuar duraklama basıncı*" belirlenerek tahmin edilmektedir. Ventilatörde "*inspiratuar duraklama*" kontrolü etkinleştirilerek apneik ventilasyon uygulanan bir hastada P_{plato} ölçülmektedir. Akış sıfıra düştüğünde semistatik bir durum oluşturularak hava yolu basıncı ve alveolar basınçlar eşitlenmekte; hava yolu basıncı tam inspirasyonda alveolar basınca karşılık gelmektedir. Ölçülen bu basınca P_{plato} denilmektedir. Hava yolu basıncı formülünde bunu uygularsak;

- $P_{\text{aw}} = \text{akım} \times \text{direnç} + P_{\text{alv}}$
- Akış sıfır olduğu için $P_{\text{aw}} = P_{\text{alv}}$ olacaktır ve ölçülen bu basınç P_{plato} olarak bilinmektedir.
- Tepe inspirasyon basıncı (PIP) ve plato basıncı (P_{plato}) aşağıdaki şekilde gösterilmiştir (Şekil 3).



Şekil 3. Tepe inspirasyon basıncı (PIP) ve plato basıncı ($P_{plateau}$).

Plato basıncı hastada optimum şekilde sedoanaljezi sağlandıktan sonra MV'de volüm kontrollü mod ve kare akım paterninde iken 3-5 saniye inspiratuvar duraklama yapılarak ölçülmektedir (Şekil 4).



Şekil 4. Plato basıncı ölçümü (Ventilatörün inspiratuvar duraklama ayarı kırmızı, kare akım paterni sarı, ölçülen plato basınç değeri yeşil ok ile gösterilmiştir.)

Başka bir formül ile de hesaplanabilen alveolar basınç, ekspiryum sonu pozitif basınç (PEEP) ve tidal volümle ventilasyon sırasında bu basınca eklenen basıncın toplamına eşittir.

$$\text{Alveoler basınç (P}_{\text{alv}}) = \text{PEEP} + \text{tidal volüm (TV) /kompliyans (C}_{\text{RS}})$$

Yüksek alveoler basınçlar bu ilişkide gösterildiği gibi aşırı tidal volüm, hava hapsi, PEEP veya düşük kompliyansa bağlı olabilir. ARDS hastalarında akciğer hasarını önlemek için $P_{\text{plato}} < 30 \text{ cmH}_2\text{O}$ tutulması önerilmektedir. Yüksek basınçlar yetersiz ventilasyona ve barotrauma ile akciğer hasarı oluşturarak hava kaçaklarına (örn. pnömotoraks, pnömo-mediastinum) neden olabilir. Ayrıca aşırı yüksek intratorasik basınç venöz dönüşü ve diyastolik kardiyak kompliyansı azaltmakta yani kardiyak yan etkilere neden olmaktadır.

5. Kompliyans (C)

Transpulmoner basınçtaki her birim artışa karşı akciğer tidal volümündeki artış miktarına kompliyans (C) denilmektedir. Bir başka deyişle birim basınç değişikliğinde akciğerlere alınan hava miktarıdır. Tidal volümün basınç değişimine oranı ile hesaplanmaktadır. Statik ve dinamik olarak iki farklı akciğer kompliyansı tanımlanmıştır (28). Statik kompliyans (C_{RS}) hava akımının olmadığı durumda değerlendirilir. Yukarıda plato basıncı tanımında bahsedildiği gibi " $P_{\text{aw}} = \text{akış} \times \text{direnç} + P_{\text{alv}}$ " formülü ile düşünürsek; akım olmadığı için de hava yolu rezistansı bu ölçümde belirleyici bir faktör olarak rol almamakta, böylece statik kompliyans akciğer ve göğüs duvarının elastik rezistansını yansıtmaktadır. ARDS, ateletazi, pulmoner ödem, pnömotoraks, toraks deformiteleri ve obezite gibi durumlarda statik kompliyans azalmaktadır.

$$C_{\text{st}} = \frac{\text{TV}}{P_{\text{plato}} - \text{PEEP}} \quad 70-150 \text{ ml/cmH}_2\text{O}$$

Dinamik kompliyans (C_{dyn}) ise hava akımı devam ederken ölçülmekte ve hava yolu rezistansından etkilenmektedir. Yine " $P_{\text{aw}} = \text{akış} \times \text{direnç} + P_{\text{alv}}$ " formülü ile akciğere etki eden basınç yukarıda bahsedildiği gibi ventilatörde görülen tepe inspirasyon basıncına ($P_{\text{peak}} / \text{PIP}$) karşılık gelmektedir. Dinamik kompliyans, akciğer ve göğüs duvarının elastik rezistansı kadar hava yolu direncinin derecesini, yani nonelastik rezistansı da yansıtmaktadır. Bronkospazm, hava yolu veya endotrakeal tüp ile ilişkili sorunlarda (örn. sekresyon, tüp-te bükülme) dinamik kompliyans azalmaktadır (28).

$$C_{\text{dyn}} = \frac{\text{TV}}{P_{\text{pik}} - \text{PEEP}} \quad 50-80 \text{ ml/cmH}_2\text{O}$$

6. Driving basıncı (sürücü basınç)

“Akciğer koruyucu ventilasyon” stratejileri ve “açık akciğer” yaklaşımları daha az ventilatörün neden olduğu akciğer hasarı (VILI), daha iyi oksijenizasyon ve daha iyi sonuçlarla ilişkili bulunmaktadır. Bu stratejilerin önemli bileşenleri olan düşük tidal volümler ve plato basıncı ile daha yüksek PEEP akciğer üzerindeki stresi azaltmaktadır. Ancak bir bileşenin optimizasyonu diğerini olumsuz etkilediğinden yatak başında hangisinin tercih edilmesi gerektiği hala tartışılmaktadır.

ARDSnet ventilasyon stratejisine göre tahmin edilen vücut ağırlığına göre normalleştirilmiş hedef tidal hacimler ile ARDS’de “*bebek akciğeri*” olarak tanımlanan ve ventilasyon için uygun olmayan değişen akciğer oranı dikkate alınmamaktadır. ARDS hastalarında ventilasyona katılan akciğer hacminde azalma solunum sistemi kompliyansında (C_{RS}) azalma ile birlikte görülmektedir. İki akciğer aynı boyuttaysa ancak birinci akciğerde daha düşük C_{RS} varsa, PBW’ye göre hesaplanan iletilen tidal hacim birinci akciğerde kompliyansı daha iyi olan ikinci akciğere göre daha fazla mekanik strese neden olmaktadır. Bu nedenle, VT ’yi C_{RS} ’ye göre normalleştirmek ve bu oranı akciğerin “işlevsel” boyutunu belirtmek için bir indeks olarak kullanmak, ARDS’li hastalarda tek başına tidal volüm değerlendirilmesinden daha iyi bir sonuç öngörüsü sağlayabilir (27). Bu oran driving basınç (sürücü basınç) olarak adlandırılmaktadır.

$$\Delta P = V_T / C_{RS}$$

Sürücü/driving basınç (ΔP), tidal volümün (V_T) statik solunum sistemi kompliyansına (C_{RS}) oranıdır.

$$DP = \Delta P = P_{\text{plato}} - PEEP$$

Klinik uygulamada hasta başında plato basıncından uygulanan ekspiryum sonu pozitif basıncın çıkarılması ile hesaplanabilir.

Driving basınç orta-ağır ve ağır ARDS’li hastalarında MV ayarlarını yönetmeye yardımcı olmak için kullanılmaktadır (29). Hedef değerler ve kullanımı klinisyenler arasında farklılıklar göstermektedir. Yapılan bir çalışmada 15 cmH₂O altındaki hedef değerlerin daha faydalı olduğu raporlanmıştır (30). Mekanik olarak ventile edilen ARDS’li hastaları içeren dokuz çalışmanın değerlendirildiği retrospektif bir analizde tidal volüm, PEEP, P_{plato} ve driving basınç gibi ventilatör değişkenleri arasında ARDS’li hastalarda sağkalımı en iyi tahmin eden değişkenin driving basınç olduğu gösterilmiştir (31).

Bazı klinisyenler mekanik ventilasyonun başlangıcından itibaren hedef driving basınçlar kullanırken, bazıları ise dirençli orta şiddetli ve şiddetli ARDS hastalarında kullanmaktadır. Uzun süre yüksek PEEP ile MV’nin zararları düşünüldüğünde, driving basıncı

düşürmek için yüksek PEEP kullanan denemelerin, hastaya fayda sağlaması açısından sınırlandırılması (örn. 2-6 saat) ve hiçbir fayda görülmezse stratejiden vazgeçilmesi önerilmektedir. Driving basıncı azaltmak için tidal volümü düşüren veya aynı hedefi PEEP'i yükselterek planlayan ventilasyon stratejilerinin benzer fayda veya zarara sahip olup olmayacağı açık değildir. Driving basıncın klinikte güvenle ve fayda sağlayacak şekilde kullanımına yönelik daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

7. Permisif hiperkapni

Akciğer koruyucu mekanik ventilasyon uygulama standartlarında permisif hiperkapni de yer almaktadır. Hiperkapnik respiratuar asidoz (örn. pH <7.35 ve parsiyel arteriyel karbondioksit [P_aCO_2] >45 mmHg) akciğer CO_2 eliminasyonunda azalma sonucu ortaya çıkan akciğer koruyucu ventilasyonun beklenen ve genellikle iyi tolere edilen bir sonucudur (32). Düşük volüm ventilasyonun faydalarından dolayı zararı kanıtlanmadığı sürece hiperkapniye izin verilmektedir. 1992 yılında Hickling tarafından tanımlanan bu uygulama permisif hiperkapni olarak bilinmektedir (24).

Klinikte kullanımı:

- Düşük tidal volüm ve minimum solunum sayısı
- $PaCO_2$ hızlı yükseltilmemelidir (<10 mmHg/saat).
- $PaCO_2 > 80$ mm Hg'yi geçerse, yükseliş daha da yavaş olmalıdır.
- Üst limitle ilgili öneri yoktur.
- pH >7.20 önerilmektedir.

Tidal volüm ve solunum hızındaki ayarlamalar gaz değişimine göre de yapılabilir. pH veya P_aCO_2 için kabul edilebilir bir alt veya üst sınır konusunda fikir birliği yoktur. Bununla birlikte, çoğu uzman, ideal hedef pH 7.35 ile 7.45 iken, düşük tidal volümlü ventilasyonu korurken pH 7.25'in altında ve 7.50'in üzerinde iken müdahale edilmesi gerektiği konusunda hemfikirdir. Akciğer koruyucu ventilasyon düşük alveoler basıncı korumak ve alveoler aşırı distansiyonu en aza indirmek için uygulanan alveoler hipoventilasyon permisif hiperkapnik ventilasyon gerektirebilir. Permisif hiperkapninin faydalı olduğunu gösteren çalışmalar, düşük tidal volümlü ventilasyonun kullanımını yansıtmaktadır. Klinisyenler akciğer gerginliğini en aza indirmek ve kabul edilebilir havayolu basıncı düzeylerini sağlamak için 6 mL/kg'dan daha düşük tidal volümler kullanmak gerekirken; bu durum metabolik ve hemodinamik sorunlar ortaya çıkaran belirgin hiperkapni ile sonuçlanabilmektedir. Hastalar yakın takip edilerek hiperkapniye yönelik diğer MV teknikleri ve metabolik dengesizlikleri kompanse edebilecek destekleyici tedaviler uygulanabilir.

Permisif hiperkapninin kontrendike olduğu durumlar:

- Akut serebral durumlar (kitle, travma, nöbet ve serebral ödem)
- Kardiyak sorunlar (aritmî, akut koroner sendrom, kalp yetmezliği)
- Hipovolemi

III. Akciğer Koruyucu Ventilasyon Uygulamasında Klinikte Yaşanan Zorluklar

2000 yılında yayımlanan ARMA çalışmasında (22) akciğer koruyucu ventilasyon uygulamasının mortalitede azalma sağladığı ve beraberinde gelişen hiperkapninin iyi tolere edildiği raporlanmıştır. Buna rağmen klinik pratikte akciğer koruyucu ventilasyon uygulamasına hem geç başlanmış hem de ARDS'li hasta grubunun % 50'den az bir kısmının düşük tidal volüm ile ventile edildiği gösterilmiştir (34). Özellikle hafif ARDS hastalarında sıklıkla tanı atlanmakta ya da hastalar geç tanı almaktadır. Akciğer koruyucu ventilasyon tedavisi bu yüzden gecikmektedir. Ayrıca bir diğer endişe yoğun bakımda morbiditeyi azaltmaya yönelik erken mobilizasyon hedefleri sedatif ve kas gevşetici ajan kullanımını sınırlandırmakta bu durumda akciğer koruyucu ventilasyon uygulamasına engel oluşturmaktadır (35).

Akciğer koruyucu ventilasyonun başlatılmasındaki diğer gecikme nedenleri arasında hastalarda düşük tidal volüm kontraendikasyonlarına yönelik hekim algıları yer almaktadır. Akciğer koruyucu ventilasyonu devam ettirmenin önündeki önemli engeller ise hastanın stresi, takipne, hiperkapni, asidoz ve hipoksemi ile ilgili endişeler gösterilmiştir (36).

Buraya kadar tartışılan tanı ve karar sorunları dışında uygulama ile ilgili sorunlar da bulunmaktadır. Tidal volüm hesabı yaparken tahmini vücut ağırlığı yerine aktüel vücut ağırlığı kullanılması sıklıkla yapılan hatalardan biridir ve hastanın boyuna göre ideal yani tahmini vücut ağırlığına göre daha yüksek tidal volüm kullanımına neden olabilmektedir. Çünkü hastanın aktüel vücut ağırlığı obezite, sıvı yükü gibi çeşitli faktörlerden etkilenerek artmaktadır. Bu konuda hasta boyunun doğru ölçülmesi ve ideal vücut ağırlığının hesaplanması gerekmektedir. Akciğer koruyucu ventilasyon uygulanma oranlarının kadınlarda daha düşük olduğu gösterilmiş ve bu durum kısa boy ile ilişkilendirilmiştir (37).

Yapılan çok sayıda çalışmaya rağmen ARDS ile takip edilen hastalarda en doğru MV destek tedavi uygulaması net değildir. Ne yazık ki faydaları güçlü kanıtlarla desteklenmesine rağmen akciğer koruyucu ventilasyon yaklaşımı klinisyenler tarafından yeterince kullanılmamaktadır ve klinik uygulamada hala önünde çok sayıda engel bulunmaktadır. 2016 yılında çok merkezli, uluslararası prospektif bir kohort çalışmasında ARDS'nin klinisyenler tarafından zamanın yalnızca yüzde 60'ında tanındığını ve ARDS hastalarının üçte ikisinden daha azının ≤ 8 mL/kg PBW tidal volüm ile desteklendiği gösterilmiştir (38).

Yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) düşük tidal hacimli ventilasyonun mortaliteyi önemli ölçüde azalttığı bilinmesine rağmen yaygın bir şekilde uygulanmamaktadır. Hastaların demografik ve klinik özellikleri ile düşük tidal volümlü ventilasyonu kullanımıyla ilişkili YBÜ organizasyonel faktörlerin değerlendirildiği bir çalışmada akciğer koruyucu ventilasyon nasıl sağlanacağını özetleyen yazılı bir protokolün kullanılması, ARDS'li hastalarda koruyucu akciğer ventilasyon uygulamasına artmış uyum ile ilişkili olarak bulunmuştur (34).

ARDSNet koruyucu akciğer ventilasyonu protokolü, ARDS hastalarında mekanik ventilasyon için bakım standardı olmaya devam etmektedir. Ancak ATS/ESICM/SCCM yöner-

geleri, ARDS yönetiminde daha düşük PEEP yerine daha yüksek PEEP kullanımını önermektedir (39). ARDSNet koruyucu akciğer ventilasyonu protokolü tarafından geleneksel olarak öngörülenden daha yüksek PEEP kullanımı, bireysel hasta gereksinimlerine göre uyarlanırsa mantıklıdır, ancak rekrutment manevraları ile açık akciğer ventilasyonu, ARDS tedavisinde rutin olarak kullanılmamalıdır.

Sonuç olarak;

- Akciğer koruyucu ventilasyonun uygulanması için öncelikle ARDS hastalarının tanınması önemlidir.
- Bilinen ve yaygın bir yaklaşım olarak diğer klinik tedaviler gibi ventilasyon ayarları hastaya özgü değerlendirilmeli ve ventilasyon stratejisi bireysel olmalıdır.
- Güncel bilimsel kanıtlar ve hekimin klinik deneyimi entegre edilerek hastanın akciğer mekanikleri ve klinik durumuna uygun tidal volüm ve hava yolu basınçları hasta başında dikkatli bir şekilde ayarlanmalıdır.
- Akciğer hasarını en aza indiren ve yeterli oksijenizasyonu sağlayan en uygun ventilasyon ayarları sağlandıktan sonra hastanın verdiği yanıtlar yakından takip edilmelidir.
- Uygulamaya uyumu artırmak için akciğer koruyucu ventilasyonun nasıl uygulanacağına yönelik yazılı bir protokolün izlenmesi uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:294-323.
2. Ak AK, Anjum F. Ventilator Induced Lung Injury (VILI). In: StatPearls [Internet]. Introduction. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
3. Cournand A, Motley HL. Physiological studies of the effects of intermittent positive pressure breathing on cardiac output in man. *Am J Physiol.* 1948;152:162-74.
4. Frank L, Bucher JR, Roberts RJ. Oxygen toxicity in neonatal and adult animals of various species. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1978;45:699-704.
5. Gattinoni L, Protti A, Caironi P, Carlesso E. Ventilator-induced lung injury: the anatomical and physiological framework. *Crit Care Med.* 2010;38(10 Suppl):539-548.
6. Pontoppidan, H, Geffin B, Lowenstein E. Acute respiratory failure in the adult. 3. *N Engl J Med.* 1972;287:799-806.
7. Colice GL. Principles and Practice of Mechanical Ventilation. In: Tobin MJ, editor. Historical perspective on the development of mechanical ventilation. 3rd ed. NewYork: McGraw-Hill; 2013:1-61.
8. Kirby RR, Downs JB, Civetta JM, Modell JH, Dannemiller FJ, Klein EF, et al. High level positive end expiratory pressure (PEEP) in acute respiratory insufficiency. *Chest.* 1975;67: 156-63.
9. Zapol WM, Snider MT, Hill JD, Fallat RJ, Bartlett RH, Edmunds LH, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomized prospective study. *JAMA.* 1979;242:2193-6.
10. Brower RG, Rubenfeld GD. Lung-protective ventilation strategies in acute lung injury. *Crit Care Med.* 2003;31(4 Suppl): 312-316.
11. Hedley-Whyte J, Pontoppidan H, Morris MJ. The response of patients with respiratory failure and cardiopulmonary disease to different levels of constant volume ventilation. *J Clin Invest.* 1966;45:1543-54.

12. Tsuno K, Miura K, Takeya M, Kolobow T, Morioka T. Histopathologic pulmonary changes from mechanical ventilation at high peak airway pressures. *Am Rev Respir Dis.* 1991;143: 1115-1120.
13. 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;149:1327-1334.
14. Lachmann B. Open up the lung and keep the lung open. *Intensive Care Med* 1992; 18: 319-21.
15. Dreyfuss D, Soler P, Basset G, Saumon G. High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis.* 1988;137:1159-64.
16. Pugin J. Molecular mechanisms of lung cell activation induced by cyclic stretch. *Crit Care Med* 2003; 31(4 Suppl): 200-206.
17. Held HD, Boettcher S, Hamann L, Uhlig S. Ventilation-induced chemokine and cytokine release is associated with activation of nuclear factor-kappaB and is blocked by steroids. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:711-6.
18. Parsons PE, Matthay MA, Ware LB, Eisner MD. National Heart, Lung, Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome. Elevated plasma levels of soluble TNF receptors are associated with morbidity and mortality in patients with acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2005; 288:426-431.
19. Ranieri VM, Giunta F, Suter PM, Slutsky AS. Mechanical ventilation as a mediator of multisystem organ failure in acute respiratory distress syndrome. *JAMA.* 2000;284:43-4.
20. Coudroy R, Lu C, Chen L, Demoule A, Brochard L. Mechanism of airway closure in acute respiratory distress syndrome: a possible role of surfactant depletion. *Intensive Care Med.* 2019; 45:290-291.
21. Mead J, Takishima T, Leith D. Stress distribution in lungs: a model of pulmonary elasticity. *J Appl Physiol.* 1970;28:596-608.
22. Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A. ARDS 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;342:1301-8.
23. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet.* 1967;2:319-23.
24. Hickling KG. Low volume ventilation with permissive hypercapnia in the Adult Respiratory Distress Syndrome. *Clin Intensive Care.* 1992;3:67-78.
25. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 1998;338:347-54.
26. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, Matthay MA, Morris A, Ancukiewicz M, et al. 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 Engl J Med.* 2004;351:327-36.
27. Nickson C. Acute Respiratory Distress Syndrome Definitions. ARDSnet Ventilation Strategy 2020 Nov. Available from: URL: <https://litfl.com/ardsnet-ventilation-strategy/>.
28. Öcal S. Mekanik Ventilasyon. In: Kunter E, Koşar F, Kıraklı C, editors. *Mekanik Ventilasyon Des-teğinde Solunum Mekanizmasının Fizik ve Fizyolojik Temelleri.* İstanbul: Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği Eğitim Serisi; 2013:11-26.
29. Bellani G, Grassi A, Sosio S, Gatti S, Kavanagh BP, Pesenti A, et al. Driving Pressure Is Associated with Outcome during Assisted Ventilation in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Anesthesiology.* 2019;131:594-604.

30. Urner M, Jüni P, Hansen B, Wettstein MS, Feguson ND, Fan E. Time-varying intensity of mechanical ventilation and mortality in patients with acute respiratory failure: a registry-based, prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2020;8:905-913.
31. Amato MB., Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa EL, Schoenfeld DA, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2015;372:747-55.
32. Kregenow DA, Rubenfeld GD, Hudson LD, Swenson ER. Hypercapnic acidosis and mortality in acute lung injury. *Crit Care Med*. 2006;34:1-7.
33. Gendreau S, Geri G, Pham T, Vieillard-Baron A, Dessap AM. The role of acute hypercapnia on mortality and short-term physiology in patients mechanically ventilated for ARDS: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2022;48:517-534.
34. Umoh NJ, Fan E, Mendez-Tellez PA, Sevransky JE, Dennison CR, Shanholtz C, et al. Patient and intensive care unit organizational factors associated with low tidal volume ventilation in acute lung injury. *Crit Care Med*. 2008;36:1463-1468.
35. Adrish M, Soto GJ. Critical Care Copyright. In: Oropello JM, Kvetan V, Pastores SM, editors. *Controversies: Ventilator Management in ARDS: One Size Fits All?*. China; Mc Graw Hill Education; 2017:1144-1153.
36. Rubenfeld GD, Cooper C, Carter G, Thompson BT, Hudson LD. Barriers to providing lung-protective ventilation to patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2004;32:1289-1293.
37. Han S, Martin GS, Maloney GP, Shanholtz C, Barnes KC, Murray S, et al. Short women with severe sepsis-related acute lung injury receive lung protective ventilation less frequently: an observational cohort study. *Crit Care*. 2011;15:R262.
38. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al. LUNG SAFE Investigators; ESICM Trials Group. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA*. 2016;315:788-800.
39. Fan E, Sorbo LD, Goligher EC, Hodgson CL, Munshi L, Walkey AJ, et al. An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: Mechanical Ventilation in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:1253-1263.

BÖLÜM 8

Akut Solunum Sıkıntısı Sendromunda Uygun PEEP Tespiti için Kullanılan Yöntemler

Uzm. Dr. Ömer Emgin, Doç. Dr. Kazım Rollas

Giriş

Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) hastalarında pozitif ekspiryum sonu basınç (PEEP) ayarlanması önemli bir stratejidir. Düşük tidal volüm (4-8 mL/kg; ideal vücut ağırlığına-İVA göre) ve uygun PEEP stratejilerinin kullanılması en önemli mekanik ventilatör (MV) yönetim stratejileridir (1). Seçilmiş hastalarda PEEP, ARDS hastalarında MV sırasında, oksijenizasyonu iyileştirebilir, kollabe alveolleri açabilir, ekspirasyon sonu akciğer hacmini (EELV) artırabilir, akciğer kompliyansını iyileştirebilir ve intrapulmoner şanti azaltabilir (2,3) Uygun şekilde ayarlanmadığında ise PEEP zararlı olabilir. Çok düşük ayarlandığında, PEEP alveolleri stabilize etmez ve sonuçta ortaya çıkan tidal alveoler kollaps, atelektotramayı ve ventilatörün neden olduğu akciğer hasarını (VILI) arttırır (4,5). Çok yüksek ayarlandığında ise PEEP, VILI'ye, artmış ölü boşluk ventilasyonuna, artmış pulmoner ödem ve bozulmuş oksijenasyona neden olabilir (1-5). Bu nedenle ARDS'de PEEP'in dikkatli titrasyonu ventilatör desteğinin kritik bir yönüdür. Bu bölümde ARDS hastalarında MV'de uygun PEEP tespiti için kullanılan yöntemlerden bahsedilecektir.

I. PEEP Titrasyon Yöntemleri

Mekanik ventilatördeki ARDS hastalarında; PEEP belirleme yöntemlerini üç başlık altında değerlendirmek mümkündür (6-17):

- 1) Oksijenizasyona göre PEEP belirleme
- 2) Solunum mekaniklerine göre PEEP belirleme
- 3) Görüntüleme yöntemlerine göre PEEP belirleme

I. Oksijenizasyona göre PEEP ayarlaması

Oksijen toksitesini önlemek için uygulanan FiO_2 (Fraction of inspired oxygen) düzeyi önem arz etmektedir. Bu nedenle FiO_2 ihtiyacı mümkün olan en kısa sürede toksik olmayan seviyelere indirilmelidir. ARDS'de kabul görmüş olan akciğer koruyucu ventilasyon tedavisinin bir basamağı da FiO_2 ihtiyacına göre PEEP belirleme yöntemidir (3). ARDS Klinik Network (ARDSnet) klinisyenlerin pratikte PEEP titrasyonu için kullanımına yönelik tablo uyarlamıştır. Kompliyansı iyi (statik komplians > 40 ml/cmH₂O) hastalarda yüksek PEEP ve rekrutment ihtiyacı olmayabilir ve düşük FiO_2 /PEEP titrasyonu yapılabilir. Fakat kompliyans düşük hastalarda yüksek FiO_2 /PEEP titrasyon tablosunun kullanılması önerilmektedir (Tablo 1) (3).

Tablo 1. ARDSnet FiO₂/PEEP Titrasyonu

Hedef SpO ₂ düzeyi %88-95 (PaO ₂ düzeyi 55-80 mmHg)														
Titrasyon yapılırken her basamakta 5-10 dakika beklenmeli														
Düşük PEEP														
FiO ₂	0.3	0.4	0.4	0.5	0.5	0.6	0.7	0.7	0.7	0.8	0.9	0.9	0.9	1.0
PEEP	5	5	8	8	10	10	10	12	14	14	14	16	18	18-24
Yüksek PEEP														
FiO ₂	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5-0.8	0.8	0.9	1.0	1.0
PEEP	5	8	10	12	14	14	16	16	18	20	22	22	22	24

PaO₂; Parsiyel arteriyel oksijen basıncı, FiO₂; İnspire edilen havadaki oksijen yüzdesi, PEEP; pozitif ekspiryum sonu basıncı

II. Solunum Mekaniklerine Göre PEEP Belirleme

a. "Açık Akciğer" stratejisi ile PEEP belirleme

Akciğer koruyucu MV'nin amacı 'akciğeri açmak ve açık kalmasını sağlamaktır' (18). Açık akciğer (Open lung-OL) stratejisi akciğer koruyucu ventilasyon ile hastaya uygun PEEP seviyesini belirlemede kullanılan metotlardan biridir. Bu stratejide hastalara uygulanan yüksek PEEP düzeyi kademeli azaltılarak hasta açısından ideal PEEP belirlenmeye çalışılır. Manevra için öncelikle hasta uygunluk açısından değerlendirilir. Hastanın hemodinamik açıdan stabil olması, akut travmasının olmaması, intrakranial basınç yüksekliğinin olmaması ve spontan solunumun engellenecek düzeyde sedasyon / nöromüsküler blokaj yapılmasına engel durum olmaması gerekmektedir. Sonrasında hasta volüm kontrollü moda 4-6 ml/İVA volüm ile ve PEEP 20 cmH₂O ile solutulmaya başlanır. İzlemede kompiyans düzeyi takibi ile her 3 dakikada bir PEEP düzeyi 2 cmH₂O azaltılır. Takipte tespit edilen en yüksek kompiyans değeri hastanın ideal PEEP'i olarak kaydedilir (19, 20).

Örnek bir uygulama:

Volüm kontrollü moda 4-6 ml/İVA volüm ile ve PEEP 25 cmH₂O ile solut

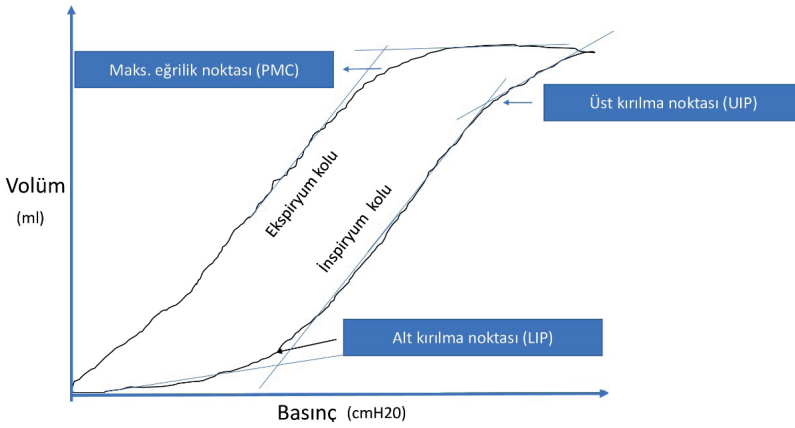
Kompiyans takibi ile her 3 dakikada bir PEEP düzeyini 2 cmH₂O azalt

Kompiyansın en yüksek olduğu yeri ideal PEEP olarak belirle

Ventilatöre dahil edilmiş özel bir yazılım (Open Lung Tool™, Maquet Critical Care) kullanılarak da PEEP titrasyonu yapılabilir. Open Lung Tool™ bir PEEP stratejisinin klinik uygulaması sırasında, kompiyans değişikliklerinin gerçek zamanlı olarak izlenmesini sağlar. Solunum sisteminin inspiyum sonu basıncı (EIP), PEEP, inspire ve ekspire tidal hacmi ve dinamik kompiyansı (C_{dyn}) sürekli olarak görüntülenir. C_{dyn} makine tarafından; Tidal volüm / EIP- PEEP olarak hesaplanır. C_{dyn}'nin grafiksel olarak ekranda gösterilmesi, uygulanan basıncıdaki her değişikliğe karşılık solunum sistemi mekaniklerinin cevabını gösterir.

b. Basınç-Volum eğrisinden (P/V curve-tool) PEEP Belirleme

Alveolar kollapsı önlemek ve oksijenizasyonu iyileştirmek için ideal PEEP düzeyi belirlemede “basınç-volüm” (P-V) eğrisinden faydalanılabilir. Bu yöntemin uygulanabilmesi için hastanın hemodinamik açıdan stabil olması ve ventilatörün de manevra yapmaya uygun olması gerekmektedir. Hastaların sedasyon ve lüzum halinde nöromusküler blokör ile spontan solunumu tamamen baskılanır. Hasta basınç kontrollü modda; 0 cmH₂O’dan 3-10 L/dk rampa hızı ile 40 cmH₂O tepe basıncına kadar solutulur ve sonrasında ekspirasyon ile başlangıç basıncına ulaşması beklenir. İnspiratuar eğride alt kırılma noktası (LIP), üst kırılma noktası (UIP), ekspiratuar eğride ise maksimum eğrilik noktası (PMC) kursor yardımı ile belirlenebilir. İnspirasyon kolundaki alt kırılma noktasının denk geldiği basınç noktasına; 2 cmH₂O eklenerek ideal PEEP hesaplanmış olur (21)(Şekil 1).



Şekil 1. Düşük ve sabit akış tekniği ile oluşturulan P-V eğrisi.

PEEP ayarlamak için P-V eğrisinin ekspirasyon kolunun kullanılmasının rekrutment olan akciğer miktarını göstermesi açısından daha üstün olabileceğini belirten çalışmalar vardır. Maksimum eğrilik noktası (PMC) altındaki basınç değerlerinde havalanma kaybı olduğu ve de-rekrutment gelişebildiği belirtilmektedir. Bu sebeple, teorik olarak ekspirasyon kolunda PMC altındaki veya bu koldaki maksimum kompliyans noktasındaki PEEP seviyelerinin hedeflenmesi önerilmiştir. Ancak akut akciğer hasarı olan hastalarda, PMC değeri yaklaşık LIP’ı 6-10 cmH₂O aşmaktadır. Ayrıca ideal PEEP olarak PMC’nin kullanılması klinik olarak henüz netleşmemiştir (22,23).

Basınç volüm (PV) eğrisi, inspirasyon ve ekspirasyonda hacim ve basınç arasındaki ilişkiyi gösterir (24). Sabit olmayan akım ile ventilasyon (örn.basınç kontrollü ventilasyon), spontan solunum ve yüksek inspiratuar akış sırasında PV eğrisinin doğru yorumlanması sorunludur (25). Bazı yoğun bakım MV’lerine tanımlı bir yazılım ile, inspirasyon veya ekspirasyon kesintiye uğratılmadan, düşük-sabit akım methodu ile otomatize olarak PV eğrisi ölçülmesi sağlanmaktadır.

Düşük, sabit bir akışla (2 cmH₂O/s veya 4-10 L/dak) yavaş yavaş inflate ederek oluşturulan PV eğrisi, akciğerin elastik özelliklerinin belirlenmesinde yardımcı olabilir. Bu yaklaşık olarak yarı-statik (ya da quasi-statik) PV eğrisini yansıtır. İnspiratuar eğerde alt kırılma noktası veya üst kırılma noktası ve ekspiratuar eğerde kırılma noktaları kursor yardımı ile belirlenebilir. Ayrıca PV eğrisinin doğrusal kompliyansı, histerezis (iki eği arasındaki hacim farkı) analiz edilebilir. Geçerli veriler sadece hastada spontan solunum olmadığında doğru olarak sağlanır (21). Düşük akım PV eğrisinin ve özofageal basınç ölçümünün kombinasyonu, PEEP ve tidal volümün uygun bir şekilde ayarlanması için kullanılabilir (8).

c. Özefagus monometrisi ile PEEP belirleme

Intrapleural basınç üzerinde sağlanacak PEEP ile alveolar kollaps/atelektazi engellenebilir ve kullanılabilir akciğer alanının daha dengeli ventilasyonu sağlanabilir. Fakat intrapleural basıncı doğrudan ölçülemediğinden, bunun yerine özefagus basıncı (P_{es}) kullanılmaktadır (26).

Yaklaşık 40-65 cm uzunluğundaki oral veya nazal özefagus balon (manometreli) kateterler kullanılmaktadır. Bu kateterler önce 40-50 cm içeri itilir, sonrasında üretici firmanın istediği ölçüde hava ile ucundaki balon şişirilir. Kateter özefagusun alt 1/3'lük kısmına denk gelecek şekilde sabitlenerek basınç eğrisinden yer kontrolü yapılır (26,27). Balonun yerinin doğruluğu hem inspirasyonda hem de ekspirasyonda oklüzyon ile kontrol edilir. Özefagus basınç değişikliğinin hava yolu basınç değişikliğine oranı 0.8-1.2 arasında ise kabul edilebilir (34,35). Burada ölçülen basınç plevral basınca eşit kabul edilerek bu değerin üzerinde PEEP ile hasta solutulur. Böylelikle akciğer açık kalmasını sağlayacak basınca ulaşılmış olur (26, 27). Bu yöntemde kateter malpozisyonu, işlem sırasında veya takipte komplikasyon, kateter temin zorlukları gibi nedenlerle sık kullanılamamaktadır.

Özofageal basınç (P_{es}) plevral basıncı (P_{pl}) yansıttığı kabul edilerek, transpulmoner basınç (P_{tp})'ı hesaplamak için kullanılır. Transpulmoner basınç hava yolu basıncı ile plevral basınç arasındaki farktır. Transpulmoner basınç da alveollere yansıyan ana basınç kabul edilir ve akciğer koruyucu ventilasyonda takibinde avantaj sağlamaktadır (8,26,27). P_{es} 'i ölçmek ve transpulmoner basıncı doğrudan hesaplamak, inspiryum sonunda transpulmoner basıncın güvenli bir aralıkta kalmasını sağlayarak, PEEP'in artırılarak ayarlanmasına olanak tanımaktadır (8,28).

d. Stres indeksi

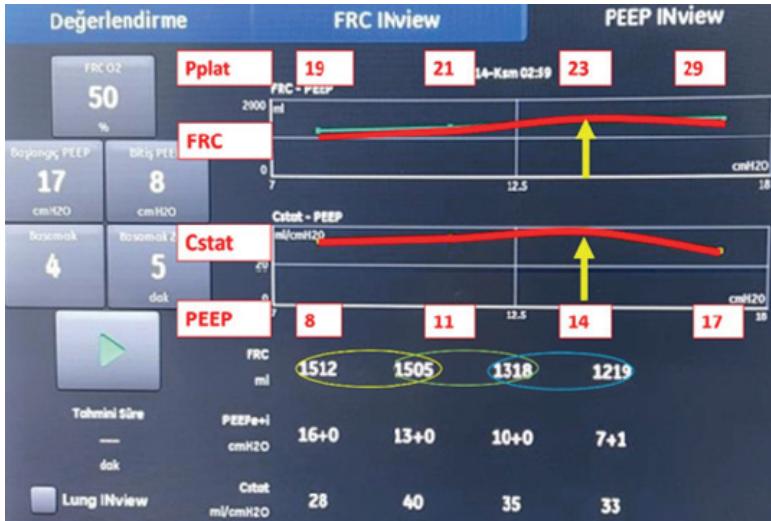
Ranieri ve ark. (29) sabit akım ventilasyon sırasında ölçülen basınç-zaman (P-t) eğrisinin koruyucu mekanik ventilasyon uygulamasında kullanılabileceğini göstermişlerdir. MV sırasında akciğere yönelen stresin belirlenmesi için eğrinin şeklinin kullanıldığı çalışmalarında, P-t eğrisinin düz olması durumunda minimal gerilimin olduğu, eğimin aşağıya doğru bir konkviteye sahip olması durumunda kompliyansın arttığını ve eğer yukarı doğru bir konkvite varsa, kompliyansda azalma olduğunu göstermişlerdir. Stress indeksi, P-t eğrisi şeklinin matematiksel olarak hesaplanması ile bulunan bir katsayı ile tanımlanır. Stress indeksi <1 ise halen açılabilir akciğer alanları, >1 ise hiperinflasyon ile korele olduğunu bulmuşlardır (29). Stress indeksinin, MV hasarı için öngörücü gücü olduğunu savunmuşlardır (9,30).

e. Ekspirasyon sonu akciğer hacmine (EELV- end-expiratory lung volume) göre PEEP belirleme

Normal efor ile atmosferik basınçta spontan soluyan hastalarda ekspirasyon sonunda akciğerde kalan volüm fonksiyonel rezidüel kapasite (FRK) olarak adlandırılır. FRK; rezidüel volüm ve ekspirasyon rezerv volüm toplamına eşittir. Entübe ve PEEP uygulanan hastalarda; atelektatik alanların açılması ve/veya açık alanlardaki overdistansiyon ile elde edilen alana FRK'nın eklenmesi ile EELV elde edilir (PEEP etkisi ile oluşan volüm + FRK).

Mekanik ventilatördeki hastada tahmini EELV ölçümü nitrojen çok soluklu wash-in/wash out (NMBW) tekniği ile yapılabilmektedir (31). Bu yöntem hasta başı ve MV'den hastayı ayırmadan uygulanabilmektedir (FRC inView, GE Healthcare). Hastanın kontrollü modda olması gerekmektedir, spontan ya da asiste modlarda uygulanamamaktadır. Karbondioksit ve oksijen konsantrasyonlarının toplam miktardan çıkarılması ile fraksiyone nitrojen konsantrasyonu elde edilir. En sağlıklı sonuçları $FiO_2 = 0.4-0.65$ değerleri arasında iken vermektedir. Oksijen tüketimi ve karbondioksit üretimi ve end-tidal karbondioksit COVX modülü (GE Healthcare, Helsinki, Finlandiya) sayesinde ventilatör üzerinde takip edilebilmektedir (31).

PEEP düzeyindeki değişiklikler EELV'de önemli değişikliğe neden olmaktadır (32). Fakat bu artış sadece rekrutment olan alanların açıldığı anlamına gelmemektedir. Hacim artışının bir kısmı sağlıklı alanlardaki overdistansiyondan da kaynaklanabilir (33,34). Bu nedenle optimal PEEP belirlemek için EELV ile birlikte en yüksek statik kompliyansın birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir (32,34,35) (Şekil 2).

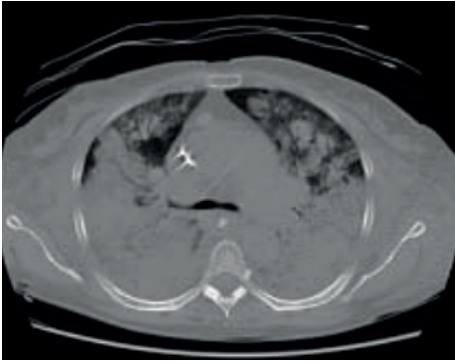


Şekil 2. PEEP titrasyonu sırasında FRK kullanımı için örnek vaka; PEEP 17 cmH2O değerinden, 8 cmH2O değerine kademeli olarak düşülüyor. Statik kompliyans ve FRK değerlerinin birlikte kullanılması ile ideal PEEP değeri 14 cmH2O tespit ediliyor.

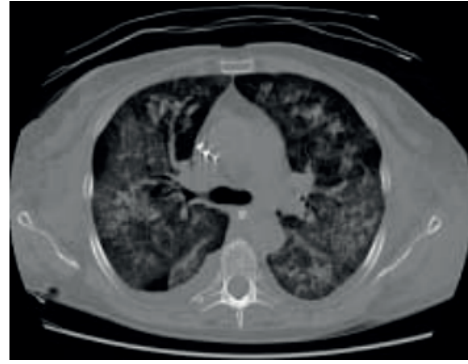
III. Görüntüleme yöntemleri kullanılarak PEEP belirlenmesi

1. Bilgisayarlı Tomografi

Bu metot maalesef hasta başı uygulanamamakta ve hastanın işleme uygun transfer koşullarını sağlamasını gerektirmektedir. Hastaya düşük PEEP ve yüksek PEEP değerlerinde ventilasyon sağlanırken bilgisayarlı tomografi ile görüntüleme alınmakta ve havalanan akciğer alanı hesabı ile ideal PEEP belirlenmeye çalışılmaktadır (Şekil 3). PEEP belirleme de altın standart metot olarak kullanılabileceği belirtilmektedir (10,36,37). Hastaların genellikle yüksek FiO_2 ihtiyacı olması, tekrarlayan görüntülemeler alınması gerekliliği, radyasyon maruziyeti gibi dezavantajları vardır. Kullanım kısıtlılığı nedeniyle yaygınlaşmamaktadır.



PEEP: 5 cmH₂O



PEEP: 45 cmH₂O

Şekil 3. Yüksek PEEP ile recruitment sağlanıp daha homojen ve ideal bir ventilasyon sağlandığı gösterilmiştir (37 nolu kaynaktan alınmıştır).

2. Elektriksel İmpedans Tomografi

Vücut yüzeyine yerleştirilen elektromanyetik algılayıcılar ile tamamen radyasyonsuz saniyelik görüntüler elde edilmektedir. Başka bir deyişle; vücut içinin biyoimpedans ölçümü yapılmaktadır. İşlem yatak başında, hasta göğsüne sarılan kemer aracılığıyla akciğerin havalanan alanlarının ayırt edilebildiği görüntünün elde edildiği bir yöntemdir. Bu işlem ile her PEEP artımına karşılık gelen delta EELV ölçülebilmekte ve rekrutment olan alanlar izlenebilmektedir. Bu görüntüler akciğer havalanan alanlarının yanında, overdistansiyon ve kollapsı da göstermektedir. Bu şekilde komplikasyonları azaltarak kademeli PEEP titrasyonu ile ideal PEEP belirlenebilmektedir (16,38).

3. Akciğer Ultrasonografisi

Akciğer ultrasonografisi (AUS) yakın dönemde hasta başı değerlendirme tetkiki olarak, birçok amaçla yoğun bakım ve acil servislerde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bu değerlendirmelerden biri de akciğer havalandırılmasının değerlendirmesi olarak karşımıza çıkmaktadır (15). Yüzeysel prob (lineer 2-4-MHz) ile akciğer alanları değerlendirilmektedir. Sağ ve sol akciğer, ön-arka ve yan bölgelerden interkostal alanlardan in-

celenmektedir. Akciğerde AUS ile konsolide tespit edilen alanların PEEP titrasyonu ile değerlendirilmesi ve bu arada solunum dinamiklerinin de eş zamanlı takibini içerir. PEEP kademeli olarak artırıldığında konsolide tespit edilen alanların yerini normal havalandıran alanlara bırakması, daha homojen bir havalandırma ile rekrutment yapıldığının kanıtı olarak değerlendirilebilir. Fakat hiperinflasyonu değerlendirmeye olanak sağlamaması eksikliğini oluşturmaktadır. PEEP titrasyonu için diğer metotlarla birlikte değerlendirmesi hem ideal PEEP konusunda klinisyene yardımcı olacak hem de oluşabilecek komplikasyonları azaltacaktır (15,39).

Sonuç olarak; ARDS'de PEEP titrasyonunda birkaç hasta başı yöntem önerilmiş olsa da ARDS'de PEEP'in nasıl doğru şekilde ayarlanacağı hala net olarak bilinmemektedir. Bu yöntemler, gaz değişimindeki (oksijenasyon) veya pulmoner mekanikteki [solunum sistemi compliansı (Cs), plato basıncı (P_{plat}), stres indeksi, transpulmoner basınç, hacim basınç eğrisi] yanıtı göre PEEP'in titre edilmesini içerir. Akciğerlerin farklı basınç seviyelerinde BT ile rekrutabilitesinin değerlendirilmesi de kullanılmakla birlikte pratik değildir. Tüm bu hasta başı yöntemlerinin bazı sınırlamaları vardır. Elektrik empedans tomografisi (EIT) ve ultrason gibi diğer görüntüleme teknikleri umut verici yöntemlerdir, ancak bunlar özel ekipman gerektirir ve önceden havalandırılmamış dokunun açılmasını yansıtmamaktadır. Yeterli oksijenasyona dayalı PEEP ayarlaması kolay bir yöntemdir, PEEP belirlemede yaygın olarak kullanılmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA*. 2016;315(8):788.
2. Suter PM, Fairley HB, Isenberg MD. Optimum end-expiratory airway pressure in patients with acute pulmonary failure. *N Engl J Med*. 1975;292(6):284-289.
3. Kallet RH, Branson RD. Do the NIH ARDS clinical trials network PEEP/FiO2 tables provide the best evidence-based guide to balancing PEEP and FiO2 settings in adults? *Respir Care*. 2007;52(4):461-475.
4. Albert RK, Lakshminarayan S, Kirk W, Butler J. Lung inflation can cause pulmonary edema in zone I of in situ dog lungs. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1980;49(5):815-819.
5. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med*. 2013;369(22):2126-2136.
6. Mercat A, Richard JC, Vielle B, Expiratory Pressure (Express) Study Group, et al. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299(6):646-655.
7. Talmor D, Sarge T, Malhotra A, et al. Mechanical ventilation guided by esophageal pressure in acute lung injury. *N Engl J Med*. 2008;359(20):2095-2104.
8. Matamis D, Lemaire F, Harf A, Brun-Buisson C, Ansquer JC, Atlan G. Total respiratory pressure-volume curves in the adult respiratory distress syndrome. *Chest*. 1984;86(1):58-66.
9. Grasso S, Terragni P, Mascia L, et al. Airway pressure-time curve profile (stress index) detects tidal recruitment/hyperinflation in experimental acute lung injury. *Crit Care Med*. 2004;32(4):1018-1027.

10. Chiumello D, Marino A, Brioni M, et al. Lung recruitment assessed by respiratory mechanics and by CT scan: what is the relationship? *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(11):1254-1263.
11. Chiumello D, Cressoni M, Carlesso E, Caspani ML, et al. Bedside selection of positive end-expiratory pressure in mild, moderate, and severe acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2014;42(2):252-264.
13. Falke KJ, Pontoppidan H, Kumar A, Leith DE, Geffin B, Laver MB. Ventilation with end-expiratory pressure in acute lung disease. *J Clin Invest.* 1972;51(9):2315-2323.
14. Jonson B, Richard JC, Straus C, Mancebo J, Lemaire F, Brochard L. Pressure-volume curves and compliance in acute lung injury: evidence of recruitment above the lower inflection point. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(4):1172-1178.
15. Bouhemad B., Brisson H., Le-Guen M., et al. Bedside ultrasound assessment of positive end-expiratory pressure-induced lung recruitment. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 Feb 1; 183(3):341-347.
16. Costa ELV, Borges JB, Melo A, et al. Bedside estimation of recruitable alveolar collapse and hyperdistension by electrical impedance tomography. *Intensive Care Med.* 2009;35(6):1132-1137.
17. Wang C, Wang X, Chi C, et al. Lung ventilation strategies for acute respiratory distress syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Sci Rep.* 2016;6(6):22855.
18. Lachmann B. Open up the lung and keep the lung open. *Intensive Care Med.* 1992; 18:319-21.
19. Kacmarek RM, Villar J, Sulemanji D, et al. Open Lung Approach for the Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Med.* 2016;44(1):32-42.
20. Sahetya SK, Brower RG. Lung Recruitment and Titrated PEEP in Moderate to Severe ARDS. *JAMA.* 2017;318(14):1327.
21. Blanc Q, Sab JM, Philit F, et al. Inspiratory pressure-volume curves obtained using automated low constant flow inflation and automated occlusion methods in ARDS patients with a new device. *Intensive Care Med.* 2002;28(7):990-994.
22. DiRocco JD, Carney DE, Nieman GF. Correlation between alveolar recruitment/derecruitment and inflection points on the pressure-volume curve. *Intensive Care Med.* 2007;33(7):1204-1211.
23. Kallet RH. Should PEEP Titration Be Based on Chest Mechanics in Patients With ARDS? *Respir Care.* 2016;61(6):876-890.
24. Harris RS. Pressure-volume curves of the respiratory system. *Respir Care* 2005; 50(1):78-98.
25. Hess DR. Recruitment Maneuvers and PEEP Titration. *Respir Care.* 2015;60(11):1688-1704.
26. Pelosi P, Goldner M, McKibben A, vd. Recruitment and derecruitment during acute respiratory failure: an experimental study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(1):122-130.
27. Milic-Emili J, Mead J, Turner JM, Glauser EM. Improved technique for estimating pleural pressure from esophageal balloons. *J Appl Physiol.* 1964;19(2):207-211.
28. Nieman GF, Satalin J, Andrews P. Personalizing mechanical ventilation according to physiologic parameters to stabilize alveoli and minimize ventilator induced lung injury (VILI). *Intensive Care Med Exp.* 2017;5:8.
29. Ranieri VM, Zhang H, Mascia L, et al. Pressure-time curve predicts minimally injurious ventilatory strategy in an isolated rat lung model. *Anesthesiology.* 2000;93:1320-1328.
30. Terragni PP, Filippini C, Slutsky AS, et al. Accuracy of plateau pressure and stress index to identify injurious ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology.* 2013;119:880-889.

31. Olegard C, Sondergaard S, Houlitz E, et al. Estimation of functional residual capacity at the bedside using standard monitoring equipment: a modified nitrogen washout/washin technique requiring a small change of the inspired oxygen fraction. *Anesth Analg*. 2005; 101(1):206-212.
32. Bikker IG, Van Bommel J, Reis MD, Bakker J, Gommers D. End-expiratory lung volume during mechanical ventilation: a comparison with reference values and the effect of positive end-expiratory pressure in intensive care unit patients with different lung conditions. *Crit Care*. 2008;12(6):R145.
33. Maisch S, Reissmann H, Fueellekrug B, Weismann D, Rutkowski T, Tusman G, et al. Compliance and dead space fraction indicate an optimal level of positive end-expiratory pressure after recruitment in anesthetized patients. *Anesth Analg*. 2008;106(1):175-81.
34. Heinze H, Eichler W. Measurements of functional residual capacity during intensive care treatment: the technical aspects and its possible clinical applications. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2009;53(9):1121-30.
35. Dellamonica J, Lerolle N, Sargentini C, Beduneau G, Di Marco F, Mercat A, et al. PEEP-induced changes in lung volume in acute respiratory distress syndrome. Two methods to estimate alveolar recruitment. *Intensive Care Med*. 2011;37:1595-604.
36. Gattinoni L, Chiumello D, Carlesso E, Valenza F. Bench-to-bedside review: chest wall elastance in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care*. 2004;8(5):350-355.
37. Gattinoni L, Chiumello D, Cressoni M, Valenza F. Pulmonary computed tomography and adult respiratory distress syndrome. *Swiss Med Wkly*. 2005;135(11-12):169-174.
38. Wrigge H, Muders T, Petroff D. Electrical Impedance Tomography: The Electrocardiogram for the Lungs? *Am J Respir Crit Care Med*. 2023 Jun 13.
39. Tung-Chen Y, Martí de Gracia M, Díez-Tascón A, Alonso-González R, Agudo-Fernández S, et al. Correlation between Chest Computed Tomography and Lung Ultrasonography in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Ultrasound Med Biol*. 2020 Nov;46(11):2918-2926.

BÖLÜM 9

Akut Solunum Sıkıntısı Sendromunda Kullanılan Mekanik Ventilasyon Modları ve Mortalite Üzerine Etkileri

Uzm. Dr. Süleyman Yıldırım, Prof. Dr. Cenk Kıraklı

Giriş

Akut solunum sıkıntısı sendromlu (ARDS) hastaların bir kısmında invaziv mekanik ventilasyon (İMV) ihtiyacı olmaktadır. Mekanik ventilasyonun amacı yeterli gaz değişimi sağlamak ve solunum kaslarını desteklemek ve bunu yaparken yeni akciğer hasarı gelişimini önlemektir.

Seçilen mekanik ventilasyon modundan bağımsız bir şekilde ARDS hastalarında, akciğer koruyucu ventilasyon uygulanması sağ kalımı olumlu bir şekilde etkilemektedir (1). ARDS hastaları, akciğer koruyucu ventilasyon sınırları içerisinde konvansiyonel mekanik ventilasyon (MV) modlarından biri ile takip edilebilir. Mod seçiminde akciğer koruyucu ventilasyonun kolay bir şekilde uygulanabilmesinin yanı sıra kullanıcının deneyimi ve hastaya ait faktörler önemli rol oynar. Bununla birlikte airway pressure releasing ventilation (APRV) ve high frequency oscillatory ventilation (HFOV) gibi ARDS hastalarında kullanılmak üzere geliştirilmiş MV modları da bulunmaktadır. Bu bölümde ARDS’de spontan solunumun yeri, basınç kontrollü ventilasyon ile volüm kontrollü ventilasyonun karşılaştırılması tartışılacaktır.

I. Yardımlı Ventilasyon vs. Kontrollü Ventilasyon

Mekanik ventilasyonda solunum hasta tarafından veya ventilatör tarafında başlatılabilir. Spontan ventilasyonda solunumu başlatan hastanın solunum eforudur. Hastanın solunum kasları tarafından oluşturulan akım veya basınç MV’nin tetikleme eşiğini geçtiği zaman inspiryum başlar. Kontrollü solunumda inspiryum MV tarafından hasta eforundan bağımsız bir şekilde başlatılır. Ventilasyon-perfüzyon bozukluğunu azaltması, hemodinamik düzelme sağlama, daha az sedasyon gerektirmesi, solunum kasları ve diyafram atrofisini önlemesi gibi olumlu etkileri nedeni ile MV’deki hastalarda spontan ventilasyonun kullanılması önerilmektedir (2,4). Kontrollü ventilasyonun dezavantajları; daha fazla sedasyon gerekliliği, solunum kasları ve diyafram atrofisi ve uzamış İMV süresidir (5,6).

Spontan ventilasyonun kontrollü ventilasyona göre avantajlarına rağmen ARDS hastalarında spontan solunumun tercih edilmesi ile ilgili çekinceler vardır. Spontan ventilasyon kullanımı ile ilgili en önemli çekince, spontan ventilasyonda takip edilen ARDS hastalarında artmış ventilatör ilişkili akciğer hasarı (ventilatory induced lung injury, VILI) riskidir. VILI gelişiminde en önemli risk faktörü transpulmoner basınçta meydana gelen

değişimlerdir. Transpulmoner basınç, alveolar basınç ile plevral basınç arasındaki farktır ve akciğerlerin hava ile dolmasındaki itici gücü sağlar. Spontan ventilasyon esnasında plevral basıncın aşırı negatifleşmesi transpulmoner basınçta istenmeyen artışlara neden olup VILI gelişimine sebep olabilir. Ayrıca artmış transpulmoner basınç tidal hacmin artmasına ve akciğer koruyucu ventilasyon uygulanmasında güçlükler neden olabilir (7). Spontan ventilasyonda VILI riskini arttıran diğer bir durum “pendalluft” fenomenidir. Pendalluft fenomeni, havanın tidal volümde bir değişiklik oluşturmaksızın akciğerin bir bölgesinden diğerine hareketidir. Bu durum spontan ventilasyon esnasında oluşan negatif plevral basıncın ARDS hastalarında tüm akciğere eşit dağılmaması sonucu oluşur. ARDS hastalarında spontan ventilasyonda hava dependan akciğer alanlarına gitme eğilimi gösterir ve bölgesel overdistansiyona neden olarak VILI gelişimine katkıda bulunabilir (8). Spontan ventilasyon ayrıca hasta-ventilatör asenkronilerine neden olarak VILI oluşmasına neden olabilir (9). Son olarak, pron pozisyon orta-ağır ARDS hastalarında sağ kalım üzerine olumlu etkileri olan bir uygulamadır ve pron pozisyonunda spontan ventilasyonu sağlamak mümkün olmayabilir.

Spontan ventilasyon ile ilgili yapılan çalışmalarda, özellikle ağır ARDS olgularında spontan solunuma izin verilmesi akciğer hasarını daha da arttırabileceği öne sürülmüştür (8-10). Spontan solunumu baskılamak için nöromüsküler blokaj yapılan hastalarda akciğer fonksiyonlarında düzelme, barotravma gelişiminde azalma ve sağ kalımda iyileşme görülmüştür (11,12). Ancak hastaların uzun süre kontrollü ventilasyonda takip edilmesi özellikle diyafram ve solunum kaslarında atrofiye neden olabilir ve hastaların mekanik ventilatörde kalma sürelerini uzatmaktadır. Dahası hastaların MV’den ayrılabilmeleri için spontan ventilasyona geçmek gerekebilmektedir. Orta ve hafif ARDS olgularında spontan ventilasyon akciğer hasarını arttırmadan solunum fonksiyonlarında düzelme ve İMV süresinin kılmasını sağlayabilir (13,14).

Sonuç olarak ağır ARDS’li olgularda, yüksek solunum eforuna sahip hastalarda ve pron pozisyon uygulanırken hastaların kontrollü ventilasyonda takip edilmeleri daha uygun olacaktır. MV’de takip edilen hastalarda 48 saatten uzun süreli nöromüsküler blokajdan kaçınılmalıdır. Orta-hafif olgularda ve ağır olgularda ilk 48 saatten sonra spontan ventilasyona izin vermek akciğer hasarını arttırmadan sonuçlar üzerine olumlu katkı sağlayabilir.

II. Volüm Kontrollü Ventilasyon vs. Basınç Kontrollü Ventilasyon

Modern MV’lerde hava hastaya ya volüm hedefli ya da basınç hedefli olacak şekilde temelde iki algoritm üzerinden gönderilir. Volüm hedefli modlarda, klinisyenin daha önceden ayarlamış olduğu tidal volüm (TV) sabit bir akım ile hastaya gönderilir. İnspiryum hasta veya ventilatör tarafından başlatılabilir. Volüm kontrollü modlarda, stabil bir tidal hacim sağlanırken hastanın değişen solunum mekaniklerine (kompliyans, rezistans vb.) ve hasta eforuna göre hava yolu basıncı değişir. Basınçlı hedefli modlarda, inspiyumun başlaması ile birlikte daha önceden ayarlanmış basınç değerine hızlıca ulaşarak hastaya hava gönderilir. İnspiryum hasta veya ventilatör tarafından tetiklenebilir. Basınç hedefli

modlarda akım sabit değil azalan akımdır. Basınç hedefli modlarda TV ve akım bağımlı değişkenlerdir. Basınç hedefli modlarda stabil bir hava basıncı sağlanırken TV ve akım hastanın değişen solunum mekanikleri ile birlikte değişir. Basınç hedefli modların kullanılmasının avantajları güvenli bir basınç limitinde TV'nin sağlanması ve hasta-ventilatör uyumsuzluğunun azaltılarak asenkroni gelişimi ve sedasyon ihtiyacının azaltılmasıdır. Volüm hedefli modların kullanılmasının avantajı sabit bir TV'nin tüm süreç boyunca garanti etmesidir.

Hastaların solunum eforunun olmadığı durumlarda, teorik olarak volüm hedefli modlarda sabit bir TV sağlanırken, basınç hedefli modlarda TV solunum sistemi mekanikleri (kompliyans ve rezistans) ile inspiryum süresine bağlı olarak değişir. Klinisyen basınç hedefli bir mod ile hastayı izliyor ise yeterli TV'nin sağlandığını kontrol etmelidir. Bu durum özellikle solunum sistemi kompliyansının hastalık şiddeti ile azaldığı ARDS hastalarında daha da önemlidir. Ayrıca yeterli TV oluşabilmesi için inspiryum zamanı yeterince uzun tutulmalıdır. Yeterli TV oluşmaması dakika ventilasyonun azalmasına ve karbondioksit birikimine neden olabilir. Hastaların spontan solunum eforunun olduğu durumlarda, ventilasyon için itici güç hasta eforu ve ventilatör tarafından sağlanır. Basınç hedefli bir modda izlenen hastada solunum eforu fazla ise TV aşırı derecede artıp VILI gelişimine neden olabilir. Volüm hedefli bir modda izlenen hastada teorik olarak TV sabit kalacaktır ancak bu durum hastaların hava açlığı çekmesine ve hasta konforunun bozulmasına neden olabilir.

Basınç hedefli modlar ile volüm hedefli modların etkinliklerinin ARDS hastalarında karşılaştırıldığı çalışmalar düşük sayıda hasta sayısı ile yapılan tek merkezli çalışmalardır. Davis ve ark. tarafından yapılan ve basınç hedefli ventilasyon ile volüm hedefli ventilasyonun karşılaştırıldığı çalışmada basınç hedefli ventilasyon ile daha iyi gaz değişimi sağlanmıştır (15). Daha sonra yapılan çalışmalarda ARDS hastalarında volüm hedefli ve basınç hedefli modlar arasında gaz değişimi açısından bir fark saptanmamıştır (16,17). Basınç hedefli modlarda inspiryumun başındaki yüksek akım özellikle ARDS hastalarındaki solunum açılığını daha iyi karşılaması nedeni hasta konforunu ve ventilatör uyumunu arttırabilir. Cinella ve ark.'nın yaptığı çalışmada, basınç hedefli ventilasyonun solunum iş yükünü azalttığını tespit etmiştir. Ancak bu çalışmada volüm hedefli ventilasyon grubunda akım yetersizliği durumunda bu fark ortaya çıkmıştır. Aynı çalışmada benzer akımda, basınç ve volüm hedefli ventilasyonun benzer solunum iş yükü oluşturduğu saptanmıştır (16). Kallet ve ark. benzer şekilde basınç hedefli ventilasyonun volüm hedefli ventilasyon ile karşılaştırıldığında solunum iş yükünü azalttığını, bu durumun temelde basınç hedefli modda inspiryum başındaki yüksek akım hızından kaynaklanabileceğini ifade etmişlerdir (18). Benzer akım hızlarında volüm hedefli ve basınç hedefli modlar arasında solunum iş yükü açısından bir farklılık tespit edilmemiştir (19,20). Toplam 34 çalışmanın dahil edildiği ve 880 hastanın verilerini içeren bir meta-analizde basınç hedefli ve volüm hedefli modlar arasında gaz değişimi, solunum sistemi mekanikleri, hemodinamik özellikler, solunum iş yükü ve mortalite açısından bir farklılık saptanmamıştır (21). En son 2021 yılında yayınlanan sepsis kılavuzunda, ARDS hastalarında akciğer koruyucu ventilasyon

uygulandığı sürece MV modlarının (volüm hedefli veya basınç hedefli) birbiri üzerine üstünlüğünün olmadığı belirtilmiştir (6).

Sonuç olarak volüm veya basınç hedefli mod seçimi yapılırken akciğer koruyucu ventilasyonun daha kolay uygulanabileceği mod seçilmelidir. Volüm hedefli modların seçildiği durumlarda, hastanın zamanla değişen solunum mekanikleri hava yolu ve plato basıncında değişimlere neden olacaktır. Bu nedenle hava yolu basıncı ve plato basıncı aralıklı olarak kontrol edilmelidir. Ayrıca solunum iş yükünü azaltmak için yeterli akım hızı sağlanmalıdır. Basınç hedefli bir mod seçilmiş ise yeterli TV'nin sağlandığından emin olunmalıdır.

III. ARDS'de Yeni Geliştirilen Mekanik Ventilasyon Modları

Mekanik ventilatörlerde kullanılan konvasiyonel modların temel eksikliği zamanla değişen respiratuvar sistem mekaniklerine karşı rijit olmalarıdır. Konvasiyonel modlar respiratuvar sistemde meydana gelen iyileşme veya kötüleşme ile ilgili geribildirimlere kapalıdır bu nedenle bu modlara açık döngülü "open loop" modlar da denilmektedir. Hastaların değişen solunum mekaniklerinden geri bildirimleri alarak ventilasyon parametrelerini değiştiren modlar kapalı döngülü "closed loop" modlar olarak adlandırılır ve ARDS'nin de içinde bulunduğu çeşitli solunum yetmezliği durumlarında etkili ve güvenli bir şekilde kullanılabilirler.

a. Adaptive Support Ventilasyon (ASV)

Adaptive support ventilasyon (ASV) ideal vücut ağırlığına göre hedeflenmiş dakika ventilasyonu hasta için en düşük solunum iş yükünü oluşturacak TV ve frekans değerlerinde sürdürmeye çalışan dual bir ventilasyon modudur. ASV'de kontrol değişkeni basınçtır ve hasta spontan veya tamamen kontrollü bir şekilde ventile edilebilir. ASV hastanın zamanla değişen solunum mekaniklerini değerlendirerek her solukta ideal tidal hacim ve frekans değerlerinde kalmaya çalışır. ARDS hastalarında düşük tidal hacim ve yüksek frekans ile ventilasyon ile hedef dakika ventilasyona ulaşmaya çalışır (22). Yapılan çalışmalarda ASV modda izlenen ARDS hastalarının akciğer koruyucu ventilasyon sınırları içerisinde kaldıkları görülmüştür (21,23). ASV, ARDS hastalarında güvenli bir şekilde kullanılabilir ancak yapılan çalışmalar az sayıda hasta içeren tek merkezli çalışmalar olup diğer modlara karşı bir üstünlüğü gösterilmemiştir (22-24).

Yeni geliştirilen Intellivent-ASV modu, ASV'ye ek olarak hastanın end-tidal karbondioksit değerini ve saturasyonunu ölçerek hastanın dakika ventilasyonu, FiO_2 ve pozitif ekspirum sonu basınç (PEEP) değerlerini optimize etmeye çalışır. Yapılan çalışmalarda ARDS hastalarında kullanımının güvenli olduğu gösterilmiştir (24). En son Koronavirüs hastalığı-19 (COVID-19) salgınında MV'de takip edilen hastalarda yapılan bir çalışmada Intellivent-ASV ile hastaların konvasiyonel modlara göre daha uzun süre akciğer koruyucu ventilasyon sınırları içerisinde kaldıkları gösterilmiştir (25). Bu mod kullanıcıya bağımlılığı azaltarak klinisyenler üzerindeki iş yükünü azaltmaktadır.

b. Proportional Assist Ventilasyon (PAV)

Proportional assist ventilation (PAV) hasta-ventilatör uyumunu arttırmak için geliştirilmiş yeni bir ventilasyon modudur. PAV, hastanın solunum eforu ile senkronize olacak şekilde kısmi yardımcı ventilasyon sağlar. Ventilasyon desteği önceden ayarlanmış bir volüm veya basınç hedefi olmaksızın hastanın solunum çabası ile orantılı olarak verilir. Hastanın solunum eforu arttıkça cihazın verdiği destek de artar. Böylece PAV hastanın solunum gücünü yükseltmiş olur (26). Ayrıca PAV hasta-ventilatör uyumunu arttırarak asenkroni gelişimini azaltabilir (27). ARDS hastalarında akut dönem geçtikten sonra veya mekanik ventilasyondan ayrılma sürecinde hasta-ventilatör uyumunu arttırmak için kullanılması düşünülebilir.

c. Havayolu Basınç Salımlı Ventilasyon (Airway Pressure Releasing Ventilation, APRV)

Havayolu basınç salımlı ventilasyon (APRV), ilk kez 1987 yılında devamlı hava yolu basıncı (CPAP) uygulanırken kısa süreli salınımı olan ve tüm solunum siklusu boyunca spontan solunuma izin veren bir mod olarak tanımlanmıştır (28). APRV aktif bir ekspiryum valvi kullanarak solunum siklusundan bağımsız olarak spontan solunuma izin verir. Basınç hedefli ve zaman döngülü bir moddur. Mevcut bilgilerle VILI gelişimini önlemek için açık akciğer “open lung and keep it open” yaklaşımı en iyi strateji olarak değerlendirilebilir ve APRV bu yaklaşım için ideal bir mod olarak gözükmektedir.

Bu modda iki basınç ve iki zaman ayar noktası vardır. Yüksek basınç (Phigh) solunum sistemine uygulanan yüksek basınç değerini ifade eder ve Thigh bu basınç değerinde geçirilen süreyi tanımlar. Phigh konvasiyonel modlarda tariflenen inspiratuvar basınçtan farklıdır. Hastaların Phigh’da daha uzun zaman geçirmesi ile alveolar recruitment ve oksijenasyonda düzelme sağlanmaya çalışılır. APRV’de ayarlanan ikinci basınç düşük basınç (Plow) solunum sistemine uygulanan düşük basıncı ifade eder ve Tlow hastaların düşük basınç değerinde geçirdikleri süreyi ifade eder. Yüksek basınçtan düşük basınca salınım fonksiyonel rezidüel kapasitenin azalmasına ve karbondioksitin uzaklaştırılmasına olanak sağlar. Hastalar düşük basınç değerinde alveolar kollaps olmayacak kadar kısa süre kalırlar (29).

Olası faydaları APRV’nin; yüksek hava yolu basıncında uzun süre kalarak alveolar rekrutmentin sağlanması, akciğerlerin daha homojen havalanması, fonksiyonel rezidüel kapasitenin artırılması ve bu esnada spontan solunuma da izin vererek spontan solunumun olumlu etkilerinden faydalanmaktır. APRV kullanımı ilgili sakıncalar; yüksek hava yolu basıncında spontan solunum eforu ile transpulmoner basıncın aratarak VILI gelişme riski arttırmasıdır. APRV, ARDS hastalarında kabul edilmiş olan akciğer koruyucu ventilasyonun uygulanmasını zorlaştırabilir. Ayrıca yüksek toraks içi basıncın uzun süre devam ettirilmesinin hemodinami üzerine olumsuz etkileri olabilir (29).

APRV ile ilgili yapılan çalışmaların birçoğu düşük tidal hacmin yüksek tidal hacim ile karşılaştırıldığı ARDSnet çalışmasından önce yapılmıştır. Bu nedenle APRV’nin tarihsel sonuçları değerlendirilirken dikkatli olunmalıdır. Ayrıca yapılan çalışmalarda APRV’nin

uygulanma yöntemi üzerinde bir fikir birliğinin olmaması ve çalışmalarda çok farklı APRV uygulamalarının olması, APRV ile ilgili meta-analiz yapılmasını güçleştirmektedir. Maxwell ve ark'nın yaptığı bir çalışmada 63 travma sonrası ARDS hastası APRV ve düşük tidal volümlü ventilasyon modlarına randomize edilmiş, iki grup arasında yoğun bakım mortalitesi ve ventilatörsüz gün sayısı açısından fark bulunmamıştır (30). Zou ve ark. yaptığı bir çalışmada 138 hasta APRV ve düşük tidal hacimli ventilasyon grubuna randomize edilmiş, 28. günde APRV grubunda yer alan hastalar MV'de daha az süre geçirmişler, ekstübasyon başarısı daha yüksek ve trakeostomi açılma oranı daha düşük bulunmuş. Bu çalışmada her ne kadar mortalite için power analizi yapılmamış olsa da APRV grubunda yoğun bakım mortalitesi istatistiksel anlamlı olmasa da daha düşük bulunmuştur (%19.7 vs. %34.3; $p>0.05$) (31). Pediatrik hasta grubunda APRV ile düşük tidal hacimli ventilasyonun karşılaştırıldığı bir çalışma APRV grubunda mortalitenin yüksek çıkması ile erken sonlandırılmak zorunda kalmıştır (32).

Sonuç olarak APRV'nin ARDS hastalarında kullanılmasının teorik birçok faydasının yanında zararlı olabilecek etkileri vardır. Çalışmalarda APRV'nin standartize edilmemiş olması, çok merkezli ve büyük sayıda hastalar üzerinde çalışmaların olmaması nedeni ile APRV'nin ARDS hastalarında kullanımı ile ilgili kılavuzlara girmiş bir öneri bulunmamaktadır. Tek merkezli çalışmaların sonuçları, ARDS hastalarında APRV kullanımının faydalı olabileceğini göstermiştir. APRV'nin deneyimli merkezlerde ve standardize edilmiş bir protokol ile kullanılması bir tedavi seçeneği olarak düşünülebilir.

d. Yüksek Frekans Osilasyonlu Ventilasyon (HFOV, High Frequency Oscillatory Ventilation)

Yüksek frekanslı osilasyonlu ventilasyon (HFOV), teorik olarak ARDS hastalarında VILI gelişimini asgari düzeye indirmek için geliştirilmiştir. Bu ventilasyon yaklaşımında çok küçük tidal hacimler (1-3 mL/kg), yüksek hızla titreşen bir diyafram aracılığı ile (dakikada 180-900 soluk) ve yüksek hava yolu basıncı ile verilir. Küçük tidal hacim ile volüt travmadan, yüksek hava yolu basıncı ile maksimum rekrutment ve minimum alveolar kollaps sağlanarak ateletotravmadan ve yüksek inspiratuvar basınç değişimlerinden kaçınılarak barotravmadan korunma amaçlanır (33).

Erken dönemde ARDS hastalarında yapılan, HFOV ile basınç kontrollü ventilasyonun karşılaştırıldığı iki çalışmada ventilatörsüz gün sayısı ve mortalite açısından bir farklılık tespit edilmemiş ve HFOV'un ARDS hastalarında kullanılmasının güvenli olduğu belirtilmiştir (34,35). Ancak bu çalışmalarda kontrol grubundaki hastalara düşük tidal hacimli ventilasyon uygulanmamıştır. Ferguson ve ark. tarafından yapılan, ARDS hastalarında HFOV ve akciğer koruyucu ventilasyonun karşılaştırıldığı OSCILLATE çalışması, ara analizde HFOV grubunda mortalitenin yüksek (%47 vs. %35) olması nedeni ile erken sonlandırılmak zorunda kalmıştır (absolute risk %12; RR 1.33, %95 CI 1.12–1.79; $p=0.004$) (36). Aynı dönemde Young ve ark. tarafından, ARDS hastalarında HFOV ve konvansiyonel akciğer koruyucu ventilasyonun karşılaştırıldığı çok merkezli randomize kontrollü OSCAR çalışmasında, 30. günde iki grup arasında mortalite açısından fark saptanmamıştır (37).

İki çalışma arasındaki temel farklılık OSCILLATE çalışmasında kontrol grubunda tidal hacimler sıkı bir şekilde kontrol altında tutulurken OSCAR çalışmasında kontrol grubunda TV'ler merkezlerin klinik pratiklerine bırakılmıştır. Bu durum OSCAR çalışmasında hastaların daha yüksek tidal hacimlerde izlenmesine neden olmuştur. Sonuç olarak ARDS hastalarında mortalite üzerine etkisinin olmaması, mekanik ventilasyon süresini uzatması ve barotravma riskinde artış nedeni ile rutin olarak HFOV kullanılması önerilmemektedir (38,39).

Sonuç olarak; ARDS hastalarında seçilen ventilatör modundan bağımsız olarak akciğer koruyucu ventilasyon uygulanmalıdır. ARDS'nin erken dönemlerinde ve hasta eforunun yüksek olduğu durumlarda akciğer koruyucu ventilasyonun uygulanabilmesi için kontrollü mekanik ventilasyon tercih edilebilir. Akciğer koruyucu ventilasyon uygulandığı müddetçe yeni geliştirilen modların konvansiyonel modlara üstünlüğü gösterilmemiştir. Yeni geliştirilen modlar hasta-ventilatör uyumunu arttırmak için ventilatörden ayrılma sürecinde kullanılabilir. APRV modunun, deneyimli merkezlerde ve seçilmiş hastalarda kullanılması düşünülebilir. HFOV'nun ARDS hastalarında kullanılması tavsiye edilmemektedir.

KAYNAKLAR

1. Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A. 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(18):1301-1308.
2. Futier E, Constantin JM, Combaret L, Mosoni L, Roszyk L, Sapin V, et al. Pressure support ventilation attenuates ventilator-induced protein modifications in the diaphragm. *Crit Care*. 2008;12(5).
3. Putensen C, Mutz NJ, Putensen-Himmer G, Zinserling J. Spontaneous breathing during ventilatory support improves ventilation-perfusion distributions in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:1241-1248.
4. Putensen C, Zech S, Wrigge H, Zinserling J, Stüber F, Von Spiegel T et al. Long-term effects of spontaneous breathing during ventilatory support in patients with acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(1):43-49.
5. Jaber S, Petrof BJ, Jung B, Chanques G, Berthet JP, Rabuel C et al. Rapidly progressive diaphragmatic weakness and injury during mechanical ventilation in humans. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(3):364-371.
6. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021;47(11):1181-1247.
7. Yoshida T, Fujino Y, Amato MBP, Kavanagh BP. Fifty years of research in ards spontaneous breathing during mechanical ventilation risks, mechanisms, and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(8):985-992.
8. Yoshida T, Torsani V, Gomes S, De Santis RR, Beraldo MA, Costa EL, et al. Spontaneous effort causes occult pendelluft during mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(12):1420-1427.
9. Pohlman MC, McCallister KE, Schweickert WD, Pohlman AS, Nigos CP, Krishnan JA, et al. Excessive tidal volume from breath stacking during lung-protective ventilation for acute lung injury. *Crit Care Med*. 2008;36(11):3019-3023.

10. Yoshida T, Uchiyama A, Matsuura N, Mashimo T, Fujino Y. Spontaneous breathing during lung-protective ventilation in an experimental acute lung injury model: high transpulmonary pressure associated with strong spontaneous breathing effort may worsen lung injury. *Crit Care Med.* 2012;40(5):1578-1585.
11. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2010;363(12):1107-1116.
12. Forel JM, Roch A, Marin V, Michelet P, Demory D, Blache JL, et al. Neuromuscular blocking agents decrease inflammatory response in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2006;34(11):2749-2757.
13. Neumann P, Wrigge H, Zinserling J, Hinz J, Maripuu E, Andersson LG, et al. Spontaneous breathing affects the spatial ventilation and perfusion distribution during mechanical ventilatory support. *Crit Care Med.* 2005;33(5):1090-1095.
14. Putensen C, Zech S, Wrigge H, Zinserling J, Stüber F, Von Spiegel T, et al. Long-term effects of spontaneous breathing during ventilatory support in patients with acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(1):43-49.
15. Davis K, Branson RD, Campbell RS, Porembka DT. Comparison of volume control and pressure control ventilation: is flow waveform the difference? *J Trauma.* 1996;41(5):808-814.
16. Cinnella G, Conti G, Lofaso F, Lorino H, Harf A, Lemaire F, et al. Effects of assisted ventilation on the work of breathing: volume-controlled versus pressure-controlled ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153(3):1025-1033.
17. Prella M, Feihl F, Domenighetti G. Effects of short-term pressure-controlled ventilation on gas exchange, airway pressures, and gas distribution in patients with acute lung injury/ARDS: comparison with volume-controlled ventilation. *Chest.* 2002;122(4):1382-1388.
18. Kallet RH, Campbell AR, Alonso JA, Morabito DJ, Mackersie RC. 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.
19. Kallet RH, Campbell AR, Dicker RA, Katz JA, Mackersie RC. Work of Breathing During Lung-Protective Ventilation in Patients With Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome: A Comparison Between Volume and Pressure-Regulated Breathing Modes. *Respir Care.* 2005;50(12).
20. Chiumello D, Pelosi P, Calvi E, Bigatello LM, Gattinoni L. Different modes of assisted ventilation in patients with acute respiratory failure. *Eur Respir J.* 2002;20(4):925-933.
21. Rittayamai N, Katsios CM, Beloncle F, Friedrich JO, Mancebo J, Brochard L. Pressure-Controlled vs Volume-Controlled Ventilation in Acute Respiratory Failure A Physiology-Based Narrative and Systematic Review. *Chest.* 2015;148(2):340-355.
22. Arnal JM, Wysocki M, Nafati C, Donati S, Granier I, Corno G, et al. Automatic selection of breathing pattern using adaptive support ventilation. *Intensive Care Med.* 2008;34(1):75-81.
23. Baedorf Kassis EN, Bastos AB, Schaefer MS, Capers K, Hoenig B, Banner-Goodspeed V, et al. Adaptive Support Ventilation and Lung-Protective Ventilation in ARDS. *Respir Care.* 2022 Dec;67(12):1542-1550.
24. Arnal JM, Garnera A, Novonti D, Demory D, Ducros L, Berric A, et al. Feasibility study on full closed-loop control ventilation (IntelliVent-ASVTM) in ICU patients with acute respiratory failure: A prospective observational comparative study. *Crit Care.* 2013;17(5):R196.
25. Wendel Garcia PD, Hofmaenner DA, Brugger SD, Acevedo CT, Bartussek J, Camen G, et al. Closed-Loop Versus Conventional Mechanical Ventilation in COVID-19 ARDS. *J Intensive Care Med.* 2021. 2021 Oct;36(10):1184-1193.

26. Ambrosino N, Rossi A. Proportional assist ventilation (PAV): a significant advance or a futile struggle between logic and practice? *Thorax*. 2002;57(3):272-276.
27. Schmidt M, Kindler F, Cecchini J, Poitou T, Morawiec E, Persichini R, et al. Neurally adjusted ventilatory assist and proportional assist ventilation both improve patient-ventilator interaction. *Crit Care*. 2015;19(1).
28. Stock MC, Downs JB, Frolicher DA. Airway pressure release ventilation. *Crit Care Med*. 1987;15(5):462-466.
29. Swindin J, Sampson C, Howatson A. Airway pressure release ventilation. *BJA Educ*. 2020;20(3):80-88.
30. Maxwell RA, Green JM, Waldrop J, Dart BW, Smith PW, Brooks D, et al. A randomized prospective trial of airway pressure release ventilation and low tidal volume ventilation in adult trauma patients with acute respiratory failure. *J Trauma*. 2010;69(3):501-510.
31. Zhou Y, Jin X, Lv Y, Wang P, Yang Y, Liang G, et al. Early application of airway pressure release ventilation may reduce the duration of mechanical ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 2017;43(11):1648-1659.
32. Ganesan SL, Jayashree M, Singhi SC, Bansal A. Airway Pressure Release Ventilation in Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome. A Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(9):1199-1207.
33. Fessler HE, Derdak S, Ferguson ND, Hager DN, Kacmarek RM, Thompson BT, et al. A protocol for high-frequency oscillatory ventilation in adults: results from a roundtable discussion. *Crit Care Med*. 2007;35(7):1649-1654.
34. Bollen CW, van Well GT, Sherry T, Beale RJ, Shah S, Findlay G, et al. High frequency oscillatory ventilation compared with conventional mechanical ventilation in adult respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial [ISRCTN24242669]. *Crit Care*. 2005;9(4).
35. Derdak S, Mehta S, Stewart TE, Smith T, Rogers M, Buchman TG, et al. High-frequency oscillatory ventilation for acute respiratory distress syndrome in adults: a randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(6):801-808.
36. Ferguson ND, Cook DJ, Guyatt GH, Mehta S, Hand L, Austin P, et al. High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368(9):795-805.
37. Young D, Lamb SE, Shah S, MacKenzie I, Tunnicliffe W, Lall R, et al. High-frequency oscillation for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368(9):806-813.
38. Weiss CH, McSparron JJ, Chatterjee RS, Herman D, Fan E, Wilson KC, et al. Summary for clinicians: Mechanical ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome clinical practice guideline. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(8):1235-1238.
39. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med*. 2017 Mar;45(3):486-552.

BÖLÜM 10

Akut Solunum Sıkıntısı Sendromunda Destek Tedaviler: Sedasyon, Aneljezi, Beslenme, Venöz Tromboemboli Profilaksisi ve Sıvı Dengesi

Doç. Dr. Derya Hoşgün, Uzm. Dr. Ümit Karatepe

Giriş

Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) kapiller endotelyal hasar, yaygın pulmoner infiltrasyon ve oksijen tedavisine dirençli hipoksemi ile karakterize ağır, akut solunum yetmezliği durumudur. Mortalitesi ve morbiditesi yüksek olan bir sendromdur. Temel olarak tedavide amaç akciğerde oksijen iletiminin artırılması, şant fraksiyonunun ve oksijen tüketiminin azaltılmasıdır (1-3). Akciğer koruyucu ventilasyona dayalı solunumsal destek tedavilerinin dışında sedasyon, analjezi, venöz tromboemboli profilaksisi ve sıvı dengesini içeren destek tedavileri mevcuttur (1). Bu bölüme bu tedavilerden bahsedilecektir.

I. Sedasyon-Analjezi

Spontan solunum çabası olan ARDS vakalarında transpulmoner basıncın artması akciğer hasarını artırmakta, hasta ventilatör uyumsuzluğuna ve atelektazilere neden olmaktadır. Bu hastalarda transpulmoner basıncının azaltılması ve akciğer koruyucu ventilasyon faydalıdır. Orta ve ağır ARDS'de nöromusküler blokör ilaçların kullanımının prognozu iyileştirdiği, akciğer hasarını azalttığı gösterilmiştir. Bu ilaçların kullanımı ile hasta mobilizasyonunun gecikmesi ve mekanik ventilasyon süresinde artış sebebiyle ilk 48 saatte kullanım ile sınırlandırılması tavsiye edilmektedir. Özellikle kortikosteroid grubu ilaçlarla beraber kullanımında dikkatli olunması önerilmektedir. Yoğun bakım ünitelerinde sıklıkla nondepolarizan nöromusküler ajanlar kullanılmaktadır. Ağır ARDS'de erken dönemde zayıf kanıt düzeyinde nöromusküler blokör ilaçların kullanılması tavsiye edilmektedir. Bu ajanlarla birlikte derin sedasyon uygulanması gerekmektedir (1,5).

Yoğun bakımda sedatif ve analjezik ilaçlar kritik hastalarda kaygıyı, mekanik ventilatöre bağlı stresi ve ajitasyonu azaltmak amaçlı sıklıkla kullanılan ajanlardır. Bu ajanların kullanımında spesifik endikasyonlar belirlenmeli, objektif, geçerli ve güvenilir ölçeklerle [Richmond ajitasyon sedasyon skalası (RASS), Ramsay sedasyon skalası (RSS)] sıklıkla değerlendirilmelidir. Mekanik ventilatörde takip edilen kritik hastalarda özellikli durumlar dışında hafif sedasyon uygulaması önerilmektedir. Çalışmalarda yoğun bakımlarda en sık kullanılan RASS skalasında -2 ile +1 aralığı hafif sedasyon olarak kabul edilmektedir. Sonuçta hafif sedasyon ile spontan solunum denemeleri, erken mobilizasyon gibi daha iyi klinik sonuçlar elde edildiği gösterilmiştir. İdeal sedasyon düzeyi 2 olarak tanımlanmaktadır. Derin sedasyonun tek veya nöromusküler blokör ilaçlarla beraber kullanımla

rında sedasyon titrasyonu önerilmektedir (7,8). Sedasyon ve analjezi uygulamalarından önce hastanın sistemik olarak değerlendirilmesi ve mekanik ventilatör ayarlarının düzenlenmesi gereklidir. Sonuçta genel yoğun bakım hastalarına yönelik mevcut kılavuzlar; sedasyonu en aza indirgeyen ve uyanıklığı artıran analjezi stratejisi önermektedir (9-11).

ARDS'de akciğer koruyucu ventilasyon stratejisi uygulaması sırasında sedasyon ventilatör tolerasyonu ve hasta ventilatör uyumsuzluğunu iyileştirmek amaçlı sıklıkla tercih edilen metoddur. Analjezi ve sedasyon yönetimi orta ve ağır ARDS vakalarında zordur. Erken dönem ARDS ile ilgili çalışmalarda şiddetli dispne, yüksek solunum çabası ve asidoz varlığında derin sedasyonun teorik olarak faydalı olduğu bildirilmiştir. Orta ve ağır ARDS'de optimal sedasyon dozu ve klinik sonuçlarla ilişkisi bilinmemektedir (9-11). Benzodiazepin grubu sedatif ajanlar alkol yoksunluğu ve nöbet dışında rutin olarak önerilmemektedir. Deliryum gelişimi, hastane ve yoğun bakım yatış süresi, mekanik ventilatöre bağlı gün sayısı benzodiazepin grubu ilaç verilen hastalarda daha fazla tespit edilmiştir. Sıklıkla propofol ve deksmedetomidin kullanımı önerilmektedir. İlaç seçimi yaş, karaciğer, kalp ve böbrek fonksiyonlarına göre yapılmalıdır (12,13).

Yoğun bakımda ağrı, ajitasyon ve sedasyon birbiriyle ilişkilidir ve bağlantılı fenomenlerdir. Yetersiz ağrı yönetimi oksijen tüketiminde artma, miyokard oksijen tüketiminde artış, atelektazi, hipoksi gibi pulmoner komplikasyonlar, doku iskemisi, depresyon, deliryum gibi komplikasyonlarda artışa neden olabilmektedir. Sonuçta tedavi edilmeyen ağrı mortalite ve morbidite artışa neden olmaktadır (12,14). Bu nedenle yoğun bakımda ağrıya neden olabilecek tüm nedenler değerlendirilmeli ve gerektiğinde tedavi edilmelidir. Analjezik olarak opioid (fentanil, hidromorfon, sulfentanil, morfin, remifentanil, meperidin, tramadol), opioid olmayan (parasetamol, ibuprofen) ve ketamin kullanılabilir. Bu ilaçların immunsupresyon, ventilatörde gün sayısında artma, 48 saat içinde tolerasyon, yoksunluk belirtisi, uzun süreli kullanımında hiperaleji ve kronik ağrı sendromu, abdominal basınçta artma ve solunum mekaniklerinde kötüleşme gibi yan etkileri görülebilmektedir. Ağrı kolay uygulanabilen ve ölçülebilen ölçeklerle aralıklı değerlendirilmelidir. Davranışsal Ağrı Ölçeği (DAÖ), Davranışsal Ağrı Değerlendirme Ölçeği ve Pain Assessment Tool, Clinical Care Pain Observational Tool (CPOT) kullanılması önerilen ölçeklerdir. Ağır ARDS'de analjezik, nöromusküler blokör ve sedatif ilaç kullanımı pron pozisyon ve ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu (ECMO) uygulamalarını kolaylaştırır ve barotravmayı azaltır (13,14).

Sonuç olarak 2021 ARDS klinik pratik rehberinde derin sedasyon ihtiyacı olan hastalar dışlanarak yapılan çalışmalar sonuçlarına dayanarak zayıf öneri, çok düşük kanıt düzeyinde minimal düzeyde sedasyon uygulanması önerilmektedir (1).

II. Beslenme

Akut solunum sıkıntısı sendromunda (ARDS) fizyopatolojik olarak artan pro-inflamatuvar sitokinler katabolizmayı hızlandırarak beslenme yetersizliğine neden olur. Nutrisyonel destek artan katabolizma ihtiyacını gidermek, yağsız vücut kütle indeksi ve solunum kas

gücü kaybını önlemek amacıyla önerilir. Artan enerji açığının yerine konmaması mortalite ve morbiditede artışa sebep olmaktadır (15). Yetersiz beslenme sonrası immün-süpresyon, yara iyileşmesinde gecikme, enfeksiyonlarda artış ve solunum kas gücünde kayba neden olurken; fazla beslenme ile hiperkapni, elektrolit dengesizliği, hepatik steatoz ve azotemi görülebilir. Enerji ihtiyacını belirlemede altın standart yöntem indirekt kalorimetredir (15,17). ARDS'li hastalarda permisif hiperkapni yapıldığı için beslenme durumu dikkatli değerlendirilmelidir. Karbonhidrat alımındaki fazlalık hiperkapninin kötüleşmesine neden olabilmektedir (15).

- Gastrointestinal sistem fonksiyonel ise öncelikle enteral beslenme tercih edilmelidir. Fonksiyonel olmayan gastrointestinal sistem, peritonit gibi enteral beslenmeyi mümkün kılmayan durumlarda parenteral nutrisyonel destek önerilir. Enteral beslenmede yüksek aspirasyon riski varsa postpilorik nutrisyonel tüple beslenme tercih edilmelidir. Hemodinamik olarak stabil olan vakalarda 24 ile 48 saat içinde başlanması ve 72 saat içinde hedef kaloriye ulaşılması önerilmektedir. Akut akciğer hasarı olan kritik hastalarda ilk hafta 20-25 kcal/kg/gün kalori verilmesi ve mekanik ventilatörde takip edilen hastalarda ilk sekiz gününde hedef kalorinin %80'ne ulaşılması önerilmektedir. Enteral olarak standart veya konsantre polimerik ürünler tavsiye edilmektedir. Yüksek doz vazopressör ilaç gereksinimi olan veya vazopressör ilaç dozunda artış olmasına rağmen hipotansif seyreden hastalarda enteral nütrisyonun azaltılması veya verilmemesi önerilmektedir. Enteral nütrisyon alan hastalarda prokinetik ajanlar tavsiye edilmektedir. Devamlı infüzyon tercih edilmeli ve yatak başı 30-45 derecede tutulmalıdır. Serum fosfor düzeyinin düşüklüğü solunum kas gücü kaybı ve solunum yetmezliğine neden olabilmektedir. Bu nedenle elektrolit replasmanları yapılmalıdır. Negatif sıvı balansı yapılacak hastalarda sıvı kısıtlamalı formüller önerilmektedir. Bu hastalarda enerjisi yüksek, sıvısı kısıtlı formüller tavsiye edilmektedir (15-17).
- Protein gereksinimi ile ilgili obez olan ve olmayan vakalar için uluslararası kılavuzlarda farklı öneriler mevcuttur. Obez olmayan vakalar için ideal kiloya göre 1,2-1,3-2 g/kg/gün olarak tavsiye edilmektedir. Obez vakalar için ideal kiloya göre 1,3-2-2,5 g/kg/gün ve azot kaybına bakılarak verilmesi önerilmektedir (15,16,18).
- Eikosapentaenoik asit ve γ -linoleik asit kombinasyonunun inflamasyonu azaltabileceği ifade edilmiştir (15,19). Bazı çalışmalarda γ -linoleic, eikosapentaenoik asit ve anitoksidanları içeren zengin yağ kombinasyonu olan nutrisyonel destek ile ilgili enfeksiyon, mortalite ve ortalama kalış süresi ile ilgili sonuçlar net değildir. Bu nedenle rutin kullanımı önerilmemiştir. Düşük karbonhidratlı, yüksek yağ içeriği olan nutrisyonel desteğin faydası tespit edilemediğinden dolayı tavsiye edilmemiştir (16). ARDS'si olan ve pron pozisyona alınan 110 hastanın değerlendirildiği retrospektif çalışmada yüksek enteral nutrisyonel destek alan hastalarda hastane içi mortalitenin daha az olduğu tespit edilmiştir (20). Pron pozisyonda enteral beslenmeye bağlı gastrointestinal komplikasyonlar ve aspirasyon riskinde artış tespit edilmediği için kanıt düzeyi orta, öneri derecesi yüksek olarak tavsiye edilmiştir (16). 2021 ARDS

klirik pratik rehberinde Omega 3 yağ asidinden zengin enteral beslenme zayıf öneri, çok düşük kanıt düzeyinde önerilmektedir (1).

III. Venöz Tromboemboli Profilaksisi

Yoğun bakım hastalarında yapılan çalışmalarda derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboli sıklığının arttığı gösterilmiştir. Yaş, sedasyon, immobilizasyon, santral venöz katater, mekanik ventilasyon gibi risk faktörleri hiperkoagülabilitate ve inflamatuvar cevabı artırır. ARDS hastalarının (pulmoner ve ekstrapulmoner) değerlendirildiği retrospektif çalışmada DVT insidansı yüksek olarak tespit edilmiştir. Yaş, serum kreatin düzeyi ve invaziv mekanik ventilasyon risk faktörü olarak gösterilmiştir. Bu çalışmada risk faktörlerine sahip olan hastaların mortalite oranlarının daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Çalışmalarda DVT %13 ile %40 oranında bulunmuştur. ARDS olan ve olmayan hastaların kısa dönem (28 günlük) karşılaştırıldığı çalışmada ARDS olan grupta DVT insidansı daha fazla gösterilmiştir (21). Literatürdeki çalışmalar sonucunda ARDS'de DVT için direkt risk faktörü olabileceği ifade edilmiştir. Pulmoner emboli ile beraber proksimal DVT veya asemptomatik distal DVT olarak raporlanmıştır (21-23).

Bakteriyel pnömöni nedenli ARDS hastalarının retrospektif değerlendirildiği çalışmada D-dimer, kreatin, sedasyon ve invaziv mekanik ventilasyon tedavisi risk faktörü olarak bulunmuştur. Venöz tromboemboli profilaksisi olan hastalarda DVT insidansı %5.1 olarak gösterilmiştir (24,25). COVID-19 ilişkili ARDS vakalarında pulmoner emboli oranı %40 ile %59 arasında saptanmıştır. Bu vakalarda venöz tromboemboli açısından sistematik olarak aralıklı değerlendirme önerilmektedir (26).

Yapılan çalışmalarda ARDS'de pulmoner emboli ve DVT insidansının fazla olması sebebiyle farmakolojik ve nonfarmakolojik profilaksi önemlidir. Çalışmalarda ARDS'nin tedavisinde antikoagülan ve antitrombotik medikal tedavinin rolünün önemi belirtilmektedir. Farmakolojik profilaksi tedavisinin pulmoner endotel üzerine antiinflamatuvar etkisi olduğu gösterilmiş ve bu hastalarda mortalitede azalma olduğu ifade edilmiştir. Çalışmalarda akciğer hasarının erken dönemlerinde nebülize heparin kullanımının faydası konusunda çelişkili sonuçlar mevcuttur. Patofizyolojik olarak ARDS'de mikrotrombotik olay hastalığın bir parçası olması sebebiyle venöz tromboembolinin önlenmesi, erken tanınması ve tedavisine odaklanması önemlidir (27-30).

Sonuç olarak ARDS mortalitesi, morbiditesi yüksek bir hastalık olup tedavisi ile ilgili net protokoller ve klinik uygulamalar mevcut değildir. Öncelikle altta yatan nedenin tedavi edilmesi gereklidir. Destek tedaviler konusunda henüz kanıt düzeyi yüksek öneriler mevcut değildir.

IV. Sıvı Dengesi

ARDS'de vasküler endotelial hasar ve vasküler hiperpermeabilite sık karşılaşılan sorunlardır. Farklı derecelerde pulmoner endotel ve epitelyal permeabilitede değişiklikler sonucu akciğer ödemi gelişebilmektedir. ARDS hastalarında optimal sıvı tedavisi tartışma-

İdrar. Sıvı yönetimi akciğerde gaz değişiminde bozulma yaratmayacak, organ perfüzyonu azaltmayacak ve dokulara oksijen sunumun yeterli düzeyde sağlayacak şekilde yapılmalıdır. Pozitif sıvı dengesi ve düşük serum albümin konsantrasyonu ARDS gelişiminde bağımsız risk faktörü olarak tespit edilmiştir (4,5). Ekstravasküler akciğer sıvısının artması akciğer kompliyansında azalmaya neden olarak solunum işinin artmasına neden olmaktadır. Yapılan çalışmalarda pozitif sıvı dengesi; uzamış mekanik ventilatör süresi, yoğun bakım ve hastane yatış gün sayısında artış ve yüksek mortaliteyle ilişkilendirilmiştir. Hastalık başlangıcında ilk 48 saatte pulmoner kapiller wedge basıncının %25 azaltılmasının faydalı olduğu bildirilmiştir (4).

Kardiyojenik pulmoner ödemden klinik olarak ayırıcı tanısının yapılması gerekmektedir. Kanda Brain Natriüretic Peptide (BNP) ve N-terminal BNP (NT-ProBNP) düzeyinin ayırıcı tanıda kullanıp kullanılmaması önemli bir klinik sorundur. ARDS klinik pratik rehberinde (2021) zayıf öneri ve çok düşük kanıt düzeyinde tavsiye edilmektedir. Sınır değer olarak serum BNP 400-500 pg/ml aralığında duyarlılık %77, özgüllük %62 iken; NT-ProBNP için 4000 pg/ml alındığında duyarlılık %71, özgüllük %89 saptanmıştır (1).

2021 ARDS klinik pratik rehberinde orta-ağır ARDS hastalarında sıvı kısıtlaması önerilmektedir (1). Sıvı yönetimi; akciğer gaz değişiminde bozulma yaratmayacak, organ perfüzyonu azaltmayacak ve dokulara oksijen sunumunda yeterli düzey sağlayacak şekilde yapılmalıdır (4). Çalışmalarda sıvı kısıtlamasının erken dönemde daha faydalı olduğu tespit edilmiştir (4,5). Ekstravasküler akciğer sıvısı, pulmoner kapiller tıkanma basıncı ve santral venöz basıncının monitörizasyonu önerilmektedir. Klinik olarak serum albumin ve protein düzeyinin düşük olması ARDS hastalarında pulmoner ödem gelişimini artırmaktadır. Artmış intravasküler onkotik basınç akciğerde interstiyel ödemi ve endotelial disfonksiyonu azaltabilmektedir. Bu hastalarda üç gün kadar diüretik tedavisi ile beraber serum albumin replasmanı önerilmektedir (4). Ancak çalışmalarda mortalite açısından anlamlı fark saptanmamıştır (4). Sıvı kısıtlamasında kardiyak outputun azalması ile beraber organ perfüzyonun bozulması sonucu oksijenasyonda bozulma görülebilmektedir (4,5). Konservatif sıvı tedavisi ile birlikte en sık görülen organ yetmezliği renal replasman tedavi gereksinime sebep olan akut böbrek hasarıdır (6). ARDS hastalarında sıvı dengesinin ayarlanmasında öncelikle doku perfüzyonun göstergesi olan laktat düzeyine bakılmalı, transtorasik ekokardiyografi ile kalp fonksiyonları bakılmalı, santral venöz basıncı ve arterial kateterizasyonu ile hemodinamik monitörizasyon değerlendirilmesi yapılmalıdır. Bu şekilde etyolojik olarak pulmoner veya ekstrapulmoner nedenli ARDS ayırıcı tanısı yapılması önerilmektedir. Direkt pulmoner nedenli ARDS'de erken dönemde sıvı kısıtlanması tavsiye edilmektedir (4).

Sonuçta hipovolemi organ perfüzyonunu kötüleştirirken; hipervolemi akciğer fonksiyonlarını kötüleştirmektedir. ARDS'de optimal sıvı tedavisi net değildir. Erken dönemde sıvı kısıtlaması her hasta için kar zarar oranına göre değerlendirilmelidir (4).

KAYNAKLAR

1. Tasaka S, Ohshimo S, Takeuchi M, Yasuda H, Ichikado K, Tsushima K, et al. ARDS Clinical Practice Guideline 2021 committee from the Japanese Society of Intensive Care Medicine, the Japanese Respiratory Society, and the Japanese Society of Respiratory Care Medicine. ARDS Clinical Practice Guideline 2021. J Intensive Care. 2022 Jul 8;10(1):32.
2. ARDS Definition Task Force; Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. JAMA. 2012;307:2526-33.
3. Mikkelsen ME, Christie JD, Lanken PN, Biester RC, Thompson BT, Bellamy SL, et al. The adult respiratory distress syndrome cognitive outcomes study: long-term neuropsychological function in survivors of acute lung injury. Am J Respir Crit Care Med. 2012;185:1307-15.
4. Vignon P, Evrard B, Sfar P, Busana M, Clfee CS, Coppola S, et al. Fluid administration and monitoring in ARDS: which management ? Intensive Care Med 2020;46:2252-64.
5. Bölükbaş PR, Kalaycıoğlu G, Üçeriz A. Güncel Literatür Işığında Akut Respiratuvar Distres Sendromu. Kocaeli Med J 2021;10:148-59.
6. Griffiths MJD, McAuley DF, Perkins GD, Barrett N, Blackwood B, Boyle A, et al. Guidelines on the management of acute respiratory distress syndrome. BMJ Open Respir Res. 2019;6:e000420.
7. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O'Neal PV, Keane KA, et al.. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166:1338-44.
8. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP, et al. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. Crit Care Med. 2018;46:e825-73.
9. Palakshappa JA, Russell GB, Gibbs KW, Kloefkorn C, Hayden D, Moss M, et al. NHLBI PET-AL Network. Association of early sedation level with patient outcomes in moderate-to-severe acute respiratory distress syndrome: Propensity-score matched analysis. J Crit Care. 2022;71:154118.
10. Chanques G, Constantin JM, Devlin JW, Ely EW, Fraser GL, Gélinas C, et al. Analgesia and sedation in patients with ARDS. Intensive Care Med. 2020;46:2342-56.
11. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP, et al. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. Crit Care Med. 2018;46:e825-73.
12. Shah FA, Girard TD, Yende S. Limiting sedation for patients with acute respiratory distress syndrome - time to wake up. Curr Opin Crit Care. 2017;23:45-51.
13. Chanques G, Constantin JM, Devlin JW, Ely EW, Fraser GL, Gélinas C, et al. Analgesia and sedation in patients with ARDS. Intensive Care Med. 2020;46:2342-56.
14. Kefeli ÇH, Aşkın A, Özkan F. Yoğun Bakımda Ağrı ve Değerlendirilmesi. In: Doğanay Z, Editors. Yoğun Bakımda Sedasyon ve Analjezi. 1nd ed. Ankara: Türkiye Klinikleri;2018:15-21.
15. Yıldız N, Türker PF. Akut Akciğer Hasarı (ALI)/Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS) ve ARDS'li Covid-19 Hastalarında Beslenme Desteği. CBU-SBED. 2022;9:169-76.
16. Carmona TG, Garcia BV, Alonso SS. Recommendations for specialized nutritional-metabolic treatment of the critical patient: Acute lung disease. Metabolism and Nutrition Working Group of the Spanish Society of Intensive and Critical Care Medicine and Coronary Units (SEMICYUC). Med Intensiva. 2020;44:52-54.

17. Alexander E, Susla GM, Burstein AH, Brown DT, Ognibene FP. Retrospective evaluation of commonly used equations to predict energy expenditure in mechanically ventilated, critically ill patients. *Pharmacotherapy*. 2004;24:1659-1667.
18. Krista LT, Frederick AM, Robert M. Nutrition Support for the Acute Lung Injury/Adult Lung Injury/Adult Respiratory Distress Syndrome Patient: A Review. *Nutr Clin Prac*. 2011;26:14-25.
19. Nelson JL, DeMichele SJ, Pacht E, Wennberg AK. Enteral Nutrition in ARDS Study Group. Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linoleic acid, and antioxidants on antioxidant status in patients with acute respiratory distress syndrome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2003;27:98-104.
20. Fu PK, Chao WC, Hsu CY, Wang CH, Wang CY. Caloric Intake with High Ratio of Enteral Nutrition Associated with Lower Hospital Mortality for Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome Using Prone Position Therapy. *Nutrients*. 2021;13:3259.
21. Cui N, Jiang C, Chen H, Zhang L, Feng X. Prevalence, risk and outcome of deep vein thrombosis in acute respiratory distress syndrome. *Thrombosis Journal*. 2021;19:71.
22. Geerts W, Cook D, Sleby R, Etchells E. Venous thromboembolism and its prevention in critical care. *J Crit Care*. 2002;17:95-104.
23. Kpalian d, Casper TC, Elliott CG, Men S, Prendleton RC, Kraiss LW, et al. VTE incidence and risk factors in patients with severe and septic shock. *Chest*. 2015;148:1224-30.
24. Cui n, Mi S, Jiang C, Sun W, Mao W, Zhang L, et al. Deep vein thrombosis in acute respiratory distress syndrome caused by bacterial pneumonia. *BMC Pulm Med*. 2021;21:264.
25. Cook D, Douketis J, Meade M, et al. Venous thromboembolism and bleeding in critically ill patients with severe renal insufficiency receiving dalteparin prophylaxis: prevalence, incidence and risk factors. *Crit Care*. 2008;12:1-9.
26. de Roubin V, Reynaud F, Coudroy R, Rodriguez M, Monseu G, Joly F, Bardin J, Boissier F, Chatellier D, Veinstein A, Robert R, Frat JP, Thille AW. High risk of pulmonary embolism in acute respiratory distress syndrome related to COVID-19: an observational controlled-cohort study. *Ann Transl Med*. 2021;9:630.
27. Greff N, Davids RA. Pulmonary Thrombosis in Acute Respiratory Distress Syndrome: Theory Evidence, and Clinical Relevance to Resource-Limited Settings. *Anesthes Clin Res* 2022;3:6-8.
28. Contou D, Pajot O, Cally R, Logre E, Fraissé M, Mentec H, et al. Pulmonary embolism or thrombosis in ARDS COVID-19 patients: A French monocenter retrospective study. *PLoS One*. 2020;15:e0238413.
29. Ball L, Schultz MJ, Pelosi P. Nebulised heparin for patients on ventilation: implications for COVID-19 pneumonia. *Lancet Respir Med*. 2021;9:321-22.
30. Glas GJ, Serpa Neto A, Horn J, Cochran A, Dixon B, Elamin EM, et al. Nebulized heparin for patients under mechanical ventilation: an individual patient data meta-analysis. *Ann Intensive Care*. 2016;6(1):33.

BÖLÜM 11

Akut Solunum Sıkıntısı Sendromunda Kurtarıcı Tedaviler: Rekrutment Manevraları, Nöromusküler Blokör Kullanımı ve Diğer Medikal Tedaviler

Uzm. Dr. Aysel Yazar Mercan, Prof. Dr. Melda Türkoğlu

Giriş

Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) yoğun bakım ünitesine (YBÜ) başvuran hastaların %10'unu, mekanik ventilasyon (MV) tedavisi alan hastaların ise %43'ünü oluşturmaktadır (1). Son 50 yılda ARDS patofizyolojisinin anlaşılmasında ve yoğun bakım alanında önemli ilerlemeler kaydedilmiş olmasına rağmen ölüm oranı halen %25-40 gibi yüksek bir değerde seyretmektedir (2). Tedavide, MV uygulaması halen bu hastaların yönetiminin en önemli parçasıdır. Ancak farklı MV stratejilerine rağmen tedaviye cevapsız, oksijenizasyonunda ve kompliyansa düzelme sağlanamayan dirençli hastalarda kurtarıcı tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır. Kurtarıcı tedaviler, tanım gereği geleneksel tedaviler başarısız olduğunda verilen tedavileri içerir. Rekrutment manevraları ve yüksek pozitif ekspiryum sonu basıncı (PEEP) uygulamaları, pron pozisyon, nöromusküler blokör ajanlar (NMBA), kortikosteroidler ve diğer medikal ajanlar, ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu (ECMO) ve ekstrakorporeal CO₂ removal (ECCOR₂) "kurtarıcı tedaviler" olarak kabul edilir (Tablo 1). Bu bölümde bu tedavilerden rekrutment manevraları, NMBA, kortikosteroidler ve diğer medikal tedaviler gözden geçirilecektir.

1. Rekrutment Manevraları ve Yüksek PEEP Stratejisi

Akut solunum sıkıntısı sendromunun (ARDS) iki ana özelliği; akciğer hacmi kaybı ve akciğerlerde alveolar ve interstisyel sıvının birikmesidir. Alveolokapiller membran geçirgenliğinin artması ile oluşan bu durum; ekstrasvasküler akciğer sıvısı (EVLW) artışı sonucu ciddi akciğer ödemine neden olur. Rekrutment manevrası (RM), kollabe olmuş alveollerini açmak için havayolu basıncını geçici olarak arttırır; böylece oksijenlenmeyi ve hacim dağılımını iyileştiren bir ventilatör müdahalesidir (16). Rekrutment manevrası, yatak başı uygulanabilen düşük maliyetli bir müdahaledir. Bu manevra akciğer kompliansını iyileştirerek veno-venöz ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu (VV-ECMO) gibi kurtarma tedavilerine olan ihtiyacı azaltabilir (2, 17).

Alveoler RM, transpulmoner basınçta kasıtlı geçici bir artış yoluyla kollabe olmuş alveollerin yeniden açılması sürecini ifade eder. Hava yolu basıncındaki bu aralıklı ve kısa etkili artış; kollabe olmuş akciğer dokusunun yeniden hava ile dolmasına neden olur. Bu da ARDS'li hastalarda oksijenizasyonu ve EVLW indeksini iyileştirmenin yanısıra ventilatör gün sayısını ve YBÜ yatış süresini de azaltmak için etkili olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (18). Rekrutment işlemini farklı şekillerde gerçekleştirmek mümkündür:

Tablo 1: Akut Solunum Sıkıntısı Sendromunda Kurtarıcı Tedaviler

Kurtarıcı Stratejiler	Mekanizma	Klinik uygulama için endikasyonlar	Potansiyel riskler
Yüksek PEEP Stratejisi (3, 4)	Alveollerin kollapsını engeller; kompliansı ve oksijenizasyonu iyileştirir.	Refrakter hipoksemi	Hipotansiyona yol açabilecek preload azalışı, barotravma
Rekruitment Manevraları (5, 6)	Alveollerin kollapsını engeller; kompliansı ve oksijenizasyonu iyileştirir.	Refrakter hipoksemi, özellikle PEEP'e yanıt veren hastalarda	Hipotansiyona yol açabilecek preload azalışı, barotravma
Pron pozisyonlama (6, 7)	<i>Ventral-dorsal trans-pulmoner basınç farkını azalır ve V/Q dengesini iyileştirir.</i>	Refrakter hipoksemi	Ciddi bası yaraları, artan intraabdominal basınç nedeniyle hepatik ve renal disfonksiyon, kusma, hava yolu obstrüksiyonu ve endotrakeal tüpün çıkması
Nöromusküler Blokör Ajanlar (8, 9)	<i>Mekanik akciğer hasarını, solunum işini ve hasta ventilatör uyumsuzluğunu azaltır.</i>	Refrakter hipoksemi	Delirium ve yoğun bakım kaynaklı nöromiyopati
Kortikosteroidler (10, 11)	Anti inflamatuvar	Refrakter hipoksemi	İmmünsüpresyon, kritik hastalık nöromiyopatisi; influenza veya SARS-CoV-1'de artan viral yayılma süresi; hiperglisemi
İnhale Pulmoner Vazodilatörler (12, 13)	V/Q uyumunu iyileştirir, pulmoner vasküler basınçları azaltır.	Refrakter hipoksemi	Akut böbrek hasarı gelişebilir, taşifilaksi
ECMO (14, 15)	Ultraprotektif ventilasyona izin verir-oksijenizasyonu iyileştirir.	Şiddetli ve kalıcı hipoksemi; şiddetli ve kalıcı asidoz; refrakter yüksek inspiratuar plato basıncı	Kanama, vasküler erişim ile ilgili komplikasyonlar, trombositopeni, inme

ARDS: Akut solunum sıkıntısı sendromu, V/Q: Ventilasyon/Perfüzyon, PEEP: Pozitif ekspiryum sonu basıncı, ECMO: Ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu

1. Pozitif ekspiryum sonu basıncı (PEEP) basıncı 30-40 cmH₂O seviyesinde 5-40 saniye süre ile uygulanır. En sık kullanılan yöntemdir.

2. İki dakika süreyle PEEP değerinin 20 cmH₂O, 30 cmH₂O ve ardından 40 cmH₂O'ya ayarlandığı, ardından 15 cmH₂O'ya veya hasta desatüre olana kadar azaltıldığı PEEP titrasyonu ile uzatılmış bir "merdiven" çizilebilir (7).
3. Kademeli RM; sabit sürücü basıncı (örn. 15 cmH₂O) veya sabit tidal hacimler (4-6 ml/kg) ile artımlı PEEP ile adım adım rekrutman manevraları. Kademeli RM, daha az hemodinamik yan etki riskiyle daha etkili yaklaşım olarak önerilmiştir (19).
4. Bir başka uygulama şekli, daha uzun süreli (1 dakika) ve daha yüksek basınçta (60 cmH₂O) PEEP uygulanmasıdır. Artan eksternal PEEP (PEEP_e) uygulamasında inspirasyon sonu plato basıncı 30-45 cmH₂O olana kadar PEEP_e artırılır ve 1-2 dakika tutulur. Rekrutman manevrası uygulandıktan sonra küçük hava yolları ve alveollerin kapanmasını önlemek için uygun PEEP_e mutlaka eklenmelidir. Yeterli PEEP_e uygulanmayan hastalarda alveollerin kollabe olduğu görülmüş, daha sonraki RM'larda ise daha fazla basınç gerekeceği ileri sürülmüştür (17).

Rekrutman manevrasının klinik olarak oksijenasyonu düzeltilmesine rağmen ARDS hastasında rutin uygulanması ile ilgili tartışmalar hala sürmektedir. Manevranın uygulanması esnasında sedasyon ve paralizik ihtiyacının artmış olması, sonrasında uygulanacak optimal PEEP'i belirlemenin güç olması ve tüm hastalarda beklenen etkiyi gösterememesi yöntemin negatif yanlarını oluşturmaktadır. Ayrıca RM uygulanması esnasında ortaya çıkabilecek olan barotravma, volütravma ve kalp debisi üzerindeki zararlı etkileri oksijenizasyon üzerindeki olumlu etkilerinden daha ağır basabileceği ve doku oksijen iletiminde genel azalmalara yol açabileceği öne sürülmektedir (17).

Yakın zamanda güncellenen Avrupa Yoğun Bakım Derneği (European Society of Intensive Care Medicine =ESICM) ARDS klavuzunda ALVEOLI (5), LOVS ve EXPRESS gibi çok merkezli randomize klinik çalışmalar sonrası ARDS'li hastalarda mortaliteyi azaltmak için uzun süreli yüksek basınçlı rekrutman manevralarının (en az bir dakika süreyle ≥ 35 cmH₂O sürdürülen hava yolu basıncı olarak tanımlanır) kullanılması önerilmemiş, hatta kullanılmaması yönünde zayıf bir öneri yapılmıştır. Bu öneri, Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) kaynaklı ARDS için de geçerlidir (20).

Yüksek PEEP stratejisi ile ilgili olarak; tüm gruplara düşük tidal hacimli ventilasyon uygulanan ARDS'li hastalarda yapılan üç büyük randomize kontrollü çalışmada RM'li veya RM'siz daha yüksek PEEP uygulaması ile düşük PEEP karşılaştırılmıştır. Daha düşük PEEP ayarlarına kıyasla yüksek PEEP uygulamasının mortalite üzerine yararı gösterilememiştir (3-5). Bununla birlikte, yakın zamanda yürütülen çok merkezli bir çalışmada (Alveolar Recruitment for ARDS trial-ART) orta ile ağır ARDS'si olan 1010 hasta randomize edilmiş ve yüksek PEEP uygulanan hastalarda barotravma ve pnömotoraks insidansında artışla birlikte 28 günlük ve 6 aylık mortalitede artış göstermiştir (6). Bu nedenle yüksek PEEP, fizyolojik faydalarına rağmen "hasta koruyucu" olmayabilir. Bu konuda ESICM ARDS klavuzu; mortaliteyi azaltmak için daha yüksek bir PEEP/FiO₂ stratejisine karşı daha düşük bir PEEP/FiO₂ stratejisi ile rutin PEEP titrasyonunun lehinde veya aleyhinde bir öneride bulunmadığını belirtmiştir. Aynı şekilde mortaliteyi azaltmak için PEEP/FiO₂ stratejisine dayalı PEEP titrasyonuna kıyasla, solunum mekaniği tarafından yönlendirilen PEEP tit-

rasyonunun da lehinde veya aleyhinde bir öneride bulunamamıştır. Bu ifade, COVID-19 kaynaklı ARDS için de geçerlidir (20).

2. Medikal Ajanlar

a. Nöromusküler Blokör Ajanlar

Akut akciğer hasarı olan hastalarda yüksek transpulmoner basıncın akciğer hasarını şiddetlendirmesi olasıdır. Mekanik ventilatör ile takip edilen ARDS'li hastalar; yüksek solunum dürtüsü nedeniyle sedatif ajanlar alsalar bile sıklıkla güçlü solunum çabası gösterirler. Bu solunum çabası ciddi hasta ventilatör uyumsuzluğuna, transpulmoner basıncın artmasına ve siklik atelektazi nedeniyle mekanik akciğer hasarına neden olabilmektedir. Bu noktada nöromusküler blokör ajan (NMBA) kullanımı, mekanik akciğer hasarını, solunum iş yükünü ve hasta ventilatör uyumsuzluğunu azaltabilir (21,22). Ağır ARDS'si olan hastalarda yapılan çok merkezli bir çalışmada 48 saatlik sisatraküryum infüzyonu, sistatraküryumsuz derin sedasyona kıyasla sağkalımı ve ventilatörsüz gün sayısını arttırmıştır (23). Ayrıca orta veya ağır ARDS'si olan yetişkin hastalarda NMBA kullanımının ventilatör ilişkili akciğer hasarını (VİLi) azaltarak prognozu iyileştirdiği öne sürülmüştür (2). Güncel 2023 ARDS klavuzu için yapılan değerlendirmede ACURASYS ve üç diğer çalışma incelenmiş ve erken dönemde NMBA kullanımının daha düşük mortalite ile sonuçlandığı bildirilmiştir (8). Ancak orta-ağır ARDS hastalarında, 48 saatlik sürekli NMBA infüzyonu ve beraberinde derin sedasyon alan girişim grubu ile rutin NMBA almayan ve hafif sedasyon hedefleri ile takip edilen kontrol grubu arasında randomizasyon yapan ROSE çalışmasında 90 günlük mortalitede anlamlı fark bulunamamıştır (24). Bu klavuzda, sonuç olarak COVID-19'a bağlı olmayan orta ile ağır ARDS'li hastalarda mortaliteyi azaltmak için sürekli NMBA infüzyonlarının rutin kullanımına karşı tavsiyede bulunulmuştur, COVID-19'a bağlı orta-ağır ARDS hastalarında ise sürekli NMBA infüzyonlarının rutin kullanımı lehinde veya aleyhinde bir öneride bulunamamıştır (20).

Ülkemiz için şu önemli ayrıntıyı da vermek doğru olacaktır: Yapılan uluslararası randomize kontrollü çalışmalarda kullanılan NMBA sisatraküryumdur. Ancak Türkiye'de mevcut olmadığı için ülkemizde alternatif aminosteroid NMBA olan roküronyum ve vekuronyum kullanılmaktadır. NMBA'nın YBÜ'de kullanımı ile ilgili önemli bir endişe deliryum ve YBÜ kaynaklı nöromiyopati riskini arttırmasıdır.

b. Kortikosteroidler

Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) patogenezinde yer alan inflamasyona bağlı artmış alveolokapiller geçirgenlik ve buna bağlı oluşan akciğer ödemi tablosu, tedavide kortikosteroidlere olan artmış ilginin temel sebebidir. Glukokortikoidler suprafizyolojik konsantrasyonlarda akut inflamasyonu ve daha da belirgin olarak kronik inflamasyonu, inflamasyona sebep olan etkenden bağımsız olarak inhibe ederler. ARDS'de kortikosteroid kullanımı ile ilgili pek çok derleme ve meta-analiz vardır (25-27). Bu çalışmalar farklı popülasyonlarda, farklı kortikosteroidlerle, farklı süre ve dozlarla yapılan çalışmalar olduğu için net bir fikir birliği oluşmamakla beraber orta-ağır ARDS'nin başlangıcından

sonraki 14 gün içinde kortikosteroidlerin erken uygulanmasının mekanik ventilasyon süresini ve genel mortaliteyi azaltabileceği düşünülmektedir (11). Herhangi bir kontrendikasyon yok ise bu tür hastalarda kortikosteroid kullanımı düşünülmelidir. Prednizolona kıyasla akciğer dokusuna daha iyi penetre olabilmesi ve daha uzun biyoyararlanımı nedeniyle metilprednizolon tercih edilen ajandır ancak farklı steroid tipleri ve dozları ile yapılmış pek çok çalışma mevcuttur. Görünen o ki net bir doz, ajan ve tedavi süresi henüz belirlenememiştir (10). Steroid tedavisinin potansiyel zararları arasında hastane kaynaklı enfeksiyon riskinin artmış olması, hiperglisemiye yatkınlık, nöromiyopati ve deliryum yer almaktadır (Tablo 2) (28).

Tablo 2. Akut Solunum Sıkıntısı Sendromunda Kullanılan Kortikosteroid Çalışmaları

Steinberg ve ark. 2006; çok merkezli, Amerika Birleşik Devletleri (29)	Metilprednizolon; 2 mg/kg tek İV doz; ardından 14 gün boyunca her 6 saatte bir 0,5 mg/kg İVA; Daha sonra 7 gün boyunca her 12 saatte bir 0,5 mg/kg İVA dozu.
Liu ve ark. 2012; tek merkez; Çin (30)	Hidrokortizon 100 mg iv 7 gün boyunca günde 3 kez
Rezkand ve Ibrahim 2013; tek merkez; Kuveyt (31)	Metilprednizolon; 1 mg/kg yükleme dozu, ardından 1 ile 14. günlerde 1 mg/kg/gün infüzyonu, 15. günden 21. güne kadar 0,5 mg/kg/gün, 22. günden 25. güne kadar 0,25 mg/kg/gün.
Tongyoo ve ark 2016; tek merkez; Tayland (32)	Hidrokortizon 50 mg İV, 7 gün boyunca her 6 saatte bir.
Villar et al. 2020; çok merkezli; İspanya (33)	Deksametazon İV 1. günden 5. güne kadar günde bir kez 20 mg, 6. günden 10. güne kadar günde bir kez 10 mg.
Angus ve ark. 2020; çok merkezli; farklı ülkeler (34)	Hidrokortizon; 7 gün boyunca 6 saatte bir 100 mg İV.
Horby, 2020; çok merkezli; İngiltere (35)	Deksametazon; 6 mg PO/İV 10 gün boyunca günde 1 kez
Jeronimo ve ark. 2020; tek merkez; Brezilya (36)	Metilprednizolon 0.5 mg/ kg, 5 gün boyunca günde 1 kez
Steroids-SARI; çok merkezli; Çin (37)	Metilprednizolon 40 mg İV, 5 gün boyunca her 12 saatte bir.

İV: intravenöz, İVA= İdeal vücut ağırlığı, PO:Peroral

c. Pulmoner Vazodilatör Tedaviler

c.1. İn hale Nitrik Oksit

İnhale nitrik oksit (iNO), ARDS'li hastalarda pulmoner vazodilatör etkisi ile ventilasyon perfüzyon uyumsuzluğunu iyileştirerek oksijenizasyonu artırır. Ayrıca hipoksi ilişkili vazokonstriksiyonu engeller, pulmoner hipertansiyon üzerine olumlu etkide bulunabilir. İn hale NO özel bir dağıtım sistemi ile uygulanır; 5 ile 80 ppm konsantrasyonlarda verildi-

ğinde alveolardan difüzyona uğrar ve akciğer ünitelerinde kapiller damarları dilate ederek etkisini gösterir. Bu ilaçların lokalize dağılımı ve kısa yarı ömürleri, sistemik etkilerini önemli ölçüde azaltır. Ancak mekanik ventilasyon süresi ve mortalite açısından hasta merkezli sonuçlarda faydası gösterilememiştir (38). Kurtarma tedavileri arasında yer alan iNO için etik kurul onayı gerekmesi ve özel ekipman ihtiyacı olması nedeniyle sınırlı sayıda tıbbi kurumda uygulanabilmektedir. İn hale vazodilatör ajanlar rutin olarak önerilmemektedir. Ekstrakolporyal membran oksijenizasyonu (ECMO) gibi diğer tedavileri beklerken köprü olarak kullanılabilir (13). Ek olarak iNO, özellikle methemoglobinemi ve artmış böbrek yetmezliği gibi yan etkileri sebebiyle methemoglobin düzeyleri ve böbrek fonksiyonları tedavi öncesi, sonrası ve tedavi süresince izlenmelidir.

c.2. Prostatiklin ve diğer vazodilatör prostaglandinler

Prostatiklin, damar endotel hücrelerinde; siklooksijenaz yolağı üzerinden oluşturulan arakidonik asit metabolitidir. Tedavi amaçlı olarak vazodilatör ve trombosit agregasyonunu önleyici ajan olarak kullanılmaktadır. Aerosol olarak uygulandığında tıpkı iNO gibi alveollerin çevresinde vazodilatör etkisiyle sistemik hipotansiyon yapmadan şant oluşumunu azaltır. ARDS'li hastalarda prostatiklin inhalasyonu, NO inhalasyonu kadar solunum fonksiyonlarında iyileştirici etkiye sahiptir. Genellikle 50 ng/kg/dk dozlarında başlatılır, ardından PaO₂ ve pulmoner arter basınçları izlenir ve bu parametrelerdeki iyileşmeye göre dozu titre edilir. İn hale NO ile karşılaştırıldığında inhale prostatiklinin en büyük avantajı uygulama kolaylığıdır. Aerosolize prostatiklin, mekanik ventilasyon devresine bağlı nebulizatör aracılığıyla verilir. Ek olarak, inhale epoprostenol, iNO'dan önemli ölçüde daha ucuzdur (39). Prostatiklin kullanımı ile yan etkiler nadirdir. Prostatiklinlerin trombosit agregasyonu üzerindeki inhibitör etkileri hakkında endişeler olmakla birlikte ARDS'de prostatiklin kullanan çalışmalarda majör kanama olayları bildirilmemiştir (40).

Kullanımının kolay olması nedeniyle alternatif bir ajan olarak düşünülür ancak mortalite üzerinde olumlu etkisinin olmaması nedeniyle rutin tedavide bugün yer almamaktadır (41, 42).

d. Trombomodulin

Disemine intravasküler koagülasyon tedavisinde kullanılan trombomodulinin antiinflamatuar ve antikoagülan etkisinin ARDS'de inflamasyonu baskılamada etkili olabileceğı düşünülmektedir. ARDS'li hastalarda trombomodulinin etkisini değerlendiren herhangi bir randomize kontrollü çalışma bulunmadığı için için uygulama açısından bir öneride bulunulmamaktadır (43, 44).

e. Sivelastat

Bir nötrofil elastaz inhibitörü olan Sivelastat'ın ARDS'de etkili olup olmadığının test edilmesi önemli bir konudur. Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda, sivelastatın mortalite üzerinde etkisi gösterilemezken mekanik ventilasyon ve YBÜ kalış süreleri üzerinde faydalı bir etkisinin olduğu tespit edilmiştir (45).

f. Sürfaktan

Alveollerde tip II pnömositler tarafından sentezlenen sürfaktan; alveollerde yüzey gerilimini azaltır, akciğer kompliansını artırır, alveolleri açık tutarak fonksiyonel rezidüel kapasiteyi artırır ve atelektazileri önler. Bunun yanı sıra antibakteriyel, antiviral ve anti-inflamatuar, sitokin salınımını azaltıcı ve serbest oksijen radikallerini tutucu etkileri de vardır. Bu ve benzeri etkilerinden dolayı hem doğal hem de sentetik sürfaktanlar yetişkinlerde görülen ARDS'de kullanılmıştır. Sürfaktan ile ilgili yapılan çalışmalarda oksijenizasyonda iyileşme olsa da sağkalımı etkilediği gösterilememiştir. Ayrıca çok yüksek doz gerekmesi ve pahalı olması nedeniyle kullanım alanı kısıtlı kalmıştır (46, 47).

Sonuç olarak ARDS'de refrakter hipoksemi önemli bir sorun oluşturmaya devam etmektedir ve önemli ölçüde mortalite ile ilişkilidir. Geleneksel tedaviler refrakter hipoksemiye tedavi etmede başarısız olduğunda uygulanan kurtarıcı tedaviler ile hastanın mutlak iyileşmesi sağlanana kadar oksijenizasyon sağlanmaya çalışılmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA*. 2016;315:788-800.
2. Tasaka S, Ohshimo S, Takeuchi M, Yasuda H, Ichikado K, Tsushima K, et al. ARDS clinical practice guideline 2021. *Journal of intensive care*. 2022;10:1-52.
3. Mercat A, Richard JC, Vielle B, Jaber S, Osman D, Diehl JL, et al. Positive end expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299:646-655.
4. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, Slutsky AS, Arabi YM, Cooper DJ, 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;299:637-645.
5. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre, Matthay MA, Morris A, Ancukiewicz M, et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2004;351:327-336.
6. Cavalcanti AB, Suzumura EA, Laranjeira LN, Paisani DM, Damiani LP, Guimaraes HP, et al. Effect of lung recruitment and titrated positive end-expiratory pressure (PEEP) vs low PEEP on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;318: 1335-1345.
7. Hodgson CL, Cooper DJ, Arabi Y, King V, Bersten A, Bihari S, et al. Maximal recruitment open lung ventilation in acute respiratory distress syndrome (PHARLAP). A phase II, multicenter randomized controlled clinical trial. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2019;200:1363-1372.
8. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, Ragon CP, Perrin G, Loundou A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2010;363:1107-1116.
9. Forel JM, Roch A, Marin V, Michelet P, Demory D, Blache JL et al. Neuromuscular blocking agents decrease inflammatory response in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. *Critical Care Medicine*. 2006;34:2749-2757.

10. Chaudhuri D, Sasaki K, Karkar A, Sharif S, Lewis K, Mammen MJ, et al. Corticosteroids in COVID-19 and non-COVID-19 ARDS: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Medicine*. 2021;47:521-537.
11. Meduri GU, Bridges L, Shih MC, Marik PE, Siemieniuk RA, Kocak M. Prolonged glucocorticoid treatment is associated with improved ARDS outcomes: analysis of individual patients' data from four randomized trials and trial-level meta-analysis of the updated literature. *Intensive Care Medicine*. 2016;42:829-840.
12. Fuller BM, Mohr NM, Skrupky L, Fowler S, Kollef MH, Carpenter CR. The use of inhaled prostaglandins in patients with ARDS. *Chest*. 2015;147:1510-1522.
13. Cherian SV, Kumar A, Akasapu K, Ashton RW, Aparnath M, Malhotra A. Salvage therapies for refractory hypoxemia in ARDS. *Respiratory Medicine*. 2018;141:150-158.
14. Davies A, Jones D, Bailey M, Beca J, Bellomo R, Blackwell N, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A (H1N1) acute respiratory distress syndrome. *JAMA*. 2009;302:1888-1895.
15. Takeda S, Kotani T, Nakagawa S, Ichiba S, Aokage T, Ochiai R, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A (H1N1) severe respiratory failure in Japan. *Journal of Anesthesia*. 2012;26:650-657.
16. Matthay MA, Zemans RL, Zimmerman GA, Arabi YM, Beitler JR, Mercat A, et al., Acute respiratory distress syndrome. *Nature reviews Disease primers* 2019; 5: 18.
17. Das A, Haque M, Chikhani M, Cole O, Wang W, Hardman JG, et al. Hemodynamic effects of lung recruitment maneuvers in acute respiratory distress syndrome. *BMC Pulmonary Medicine*. 2017;17:1-13.
18. Chung FT, Lee CS, Lin SM, Kuo CH, Wang TY, Fang YF, et al. Alveolar recruitment maneuver attenuates extravascular lung water in acute respiratory distress syndrome. *Medicine*. 2017;96:30.
19. Hess DR. Recruitment maneuvers and PEEP titration. *Respiratory Care*. 2015;60: 1688-1704.
20. Grasselli G, Calfee CS, Camporota L, Poole D, Amato MB, Antonelli M, et al. ESICM guidelines on acute respiratory distress syndrome: definition, phenotyping and respiratory support strategies. *Intensive Care Medicine*. 2023;1-33.
21. Meyer NJ, Gattinoni L, Calfee CS. Acute respiratory distress syndrome. *The Lancet*. 2021;398:622-637.
22. Slutsky AS. Neuromuscular blocking agents in ARDS. *Mass Medical Soc*. 2010;1176-1180.
23. Huang DT, Brower RG, Ferguson ND, Ginde AA, Gong MN, et al. Early neuromuscular blockade in the acute respiratory distress syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2019;380:1997-2008.
24. Huang DT, Brower RG, Ferguson ND, Ginde AA, Gong MN, et al. Early neuromuscular blockade in the acute respiratory distress syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2019;380:1997-2008.
25. Peter JV, John P, Graham PL, Moran JL, George IA, Bersten A. Corticosteroids in the prevention and treatment of acute respiratory distress syndrome (ARDS) in adults: meta-analysis. *BMJ*. 2008;336:1006-1009.
26. Chang X, Li S, Fu Y, Dang H, Liu C . Safety and efficacy of corticosteroids in ARDS patients: a systematic review and meta-analysis of RCT data. *Respiratory Research*. 2022;23:1-11.
27. Ruan SY, Lin HH, Huang CT, Kuo PH, Wu HD, Yu CJ. Exploring the heterogeneity of effects of corticosteroids on acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care*. 2014;18:1-9.

28. Griffiths MJ, McAuley DF, Perkins GD, Barret N, Blackwood N, Boyle A, et al., Guidelines on the management of acute respiratory distress syndrome. *BMJ Open Respiratory Research*. 2019;6:000420.
29. Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, Hough CL, Lanken PN, Hyzy R, et al. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2006;354:1671-1684.
30. Liu L, Li J, Huang Y, Liu S, Yang C, Guo F, et al. The effect of stress dose glucocorticoid on patients with acute respiratory distress syndrome combined with critical illness-related corticosteroid insufficiency. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2012;51:599-603.
31. Rezk NA, Ibrahim AM. Effects of methyl prednisolone in early ARDS. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*. 2013;62:167-172.
32. Tongyoo S, Permpikul C, Mongkolpun W, Vattanavanit V, Udompanturak S, Kocak M, et al. Hydrocortisone treatment in early sepsis-associated acute respiratory distress syndrome: results of a randomized controlled trial. *Critical Care*. 2016;20:1-11.
33. Villar J, Ferrando C, Martinez D, Ambros A, Munoz T, Soler JA, et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020;8:267-276.
34. Angus DC, Berry S, Lewis RL, Al-Beidh F, Arabi Y, Puijck WB, et al. The REMAP-CAP (randomized embedded multifactorial adaptive platform for community-acquired pneumonia) study. Rationale and design. *Annals of the American Thoracic Society*. 2020;17:879-891.
35. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19-preliminary report. *The New England Journal of Medicine*. 2020;384:693-704.
36. Jeronimo CMP, Farias MEL, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GS, et al. Methylprednisolone as adjunctive therapy for patients hospitalized with COVID-19 (Metcovid): a randomised, double-blind, phase IIb, placebo-controlled trial. *Clinical Infectious Disease*. 2020;72:373-381.
37. Sterne JA, Diaz J, Villar J, Murthy S, Slutsky A, Perner A, et al. Corticosteroid therapy for critically ill patients with COVID-19: A structured summary of a study protocol for a prospective meta-analysis of randomized trials. *Trials*. 2020;21:1-3.
38. Taylor RW, Zimmerman JL, Dellinger RP, Straube RC, Criner GJ, Davis K, et al. Low-dose inhaled nitric oxide in patients with acute lung injury: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:1603-1609.
39. Torbic H, Szumita PM, Anger KE, Nuccio P, LaGambina S, Weinhouse G, et al. Inhaled epoprostenol vs inhaled nitric oxide for refractory hypoxemia in critically ill patients. *Journal of Critical Care*. 2013;28: 844-848.
40. Haraldson, Å., Jensen NK, Wadenvik H, Ricksten SE. Inhaled prostacyclin and platelet function after cardiac surgery and cardiopulmonary bypass. *Intensive Care Medicine*. 2000;26:188-194.
41. Afshari A, Brok J, Moller AM, Wetterslev J. Aerosolized prostacyclin for acute lung injury (ALI) and acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010;4:07733.
42. Searcy RJ, Morales JR, Ferreira JA, Johnson DW. The role of inhaled prostacyclin in treating acute respiratory distress syndrome. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*. 2015;9:302-312.
43. Sapru A, Calfee CS, Liu KD, Kangelaris K, Hansen H, Pawlikowska L, et al. Plasma soluble thrombomodulin levels are associated with mortality in the acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Medicine*. 2015;41:470-478.

44. Liu Z, Li Y, Zhao Q, Kang Y. Association and predictive value of soluble thrombomodulin with mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *Annals of Translational Medicine*. 2023;11:181.
45. Iwata K, Doi A, Ohji G, Oka H, Oba Y, Takimoto K, et al. Effect of neutrophil elastase inhibitor (sivelestat sodium) in the treatment of acute lung injury (ALI) and acute respiratory distress syndrome (ARDS): a systematic review and meta-analysis. *Internal Medicine*. 2010;49:2423-2432.
46. Taut FJ, Rippin G, Schenk P, Findlay G, Wurst W, Hafner D, et al. A Search for subgroups of patients with ARDS who may benefit from surfactant replacement therapy: a pooled analysis of five studies with recombinant surfactant protein-C surfactant (Venticute). *Chest*. 2008;134:724-732.
47. Lewis JF, Veldhuizen RA. The future of surfactant therapy during ALI/ARDS. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* 2006;27:88-377.

BÖLÜM 12

Akut Solunum Sıkıntısı Sendromunda Pron Pozisyonlama

Uzm.Dr. Ahmet Uysal, Dr.Öğr. Üyesi Pervin Hancı Yılmaztürk

Giriş

Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS); travma, pnömoni, sepsis ve aspirasyona bağlı olarak ortaya çıkan akut hipoksemi, kardiyojenik olmayan akciğer ödemi, azalmış akciğer kompliyansı ve artmış solunum iş yükü ile karakterize klinik tablodur (1). ARDS'nin solunumsal tedavileri arasında akciğer koruyucu mekanik ventilasyon, yüksek pozitif ekspiryum sonu basınç (PEEP) uygulamaları ve rekrütman manevraları yer almaktadır. Özellikle orta ve ağır ARDS hastalarında hipokseminin düzeltilmesinde pron pozisyonu tedavide önemli yer tutmaktadır (2).

Pron pozisyon hastanın yüzüstü yatmasıdır. ARDS yönetiminde mekanik ventilatör desteğine ihtiyaç duyan hastalarda oksijenasyonu iyileştirmek için pron pozisyon uzun yıllardır kullanılmaktadır. Pron pozisyon ilk defa 1976'da ARDS tedavisi için tanımlanmıştır (3). Koronavirüs Hastalığı 2019 (COVID-19) pandemisi sırasında hem spontan solunumdaki hem de mekanik ventilatör ihtiyacı olan akut solunum yetmezliği gelişen hastalarda sıklıkla uygulanmıştır (4,5).

Pron pozisyonda, supin pozisyonda yatan hastada kalbin ağırlığına ve akciğerin yoğunluğuna bağlı olarak dorsal bölgelerde atelektaziye uğramış alveollerin açılmasını ve pulmoner kan akımının yeniden dağılımını sağlayarak oksijenizasyonu iyileştirmek amaçlanmaktadır. Gattinoni ve ark.'ları pron pozisyonda akciğer yoğunluğunun dorsalden ventral bölgelere doğru yer değiştirdiğini göstermişlerdir (6). Pron pozisyonda akciğerin dorsal bölgesindeki alveollerde açılma olurken kan akımının büyük kısmını almaya devam eder, akciğerin ventral bölümündeki kapanan alveoller ise kan akışının daha az kısmını alır. Böylece transpulmoner şantta azalma ve ventilasyon/perfüzyon oranında iyileşme görülmektedir (6,7).

Akciğer koruyucu ventilasyondan önceki dönemde, kısa süreli yapılan ve hafif ARDS'li hastalarda uygulanan pron pozisyonlama mortalite oranını düşürmede başarısız olmuştur (8,9). Sonrasında yapılan randomize kontrollü çalışmalar, ARDS olan hastalarda pron pozisyonda ventilasyonun oksijenasyonu önemli ölçüde iyileştirilebileceğini tutarlı bir şekilde göstermiştir (8-12). Bununla birlikte, dönüm noktası niteliğindeki PROSEVA çalışması ağır ARDS hastalarında pron pozisyon erken ve uzun süre uygulandığında mortalite oranında net bir düşüş olduğunu bildirmiştir (13).

Ağır ARDS'li hastalarda modern ventilasyon uygulamalarını içeren çalışmalar geliştikçe, uzun süreli pron pozisyonun erken uygulamasının geleneksel supin pozisyonda venti-

lasyona kıyasla mortaliteyi önemli ölçüde azaltılabileceğine dair kanıtlar ortaya çıkmıştır (12). Bu durum, akciğer koruyucu ventilasyon alan orta ile ağır ARDS hastalarında, erken ve günde 16 saatten fazla pron pozisyonunda ventilasyonun mortalite oranını önemli ölçüde azalttığı sonucuna varan yakın tarihli bir meta-analiz tarafından da desteklenmiştir (14).

COVID-19 pandemisi, ARDS için solunum desteğine ihtiyaç duyan hasta sayısında çarpıcı bir artışa yol açarak yoğun bakım ünitesinde aşırı yüklenmeye neden olmuştur. Bu nedenle klinisyenler, mekanik ventilasyon ihtiyacını sınırlamak için uyanık pron pozisyon dahil olmak üzere yenilikçi yaklaşımlara yönelmişlerdir. Uyanık pron pozisyonlama, yoğun bakıma yatışı ve mekanik ventilasyonu önlemek amacı ile kullanılmıştır. Xu ve ark.'ları tarafından yapılan çalışmada COVID-19 ve $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ mmHg olan 10 hasta günde 16 saatten fazla pron pozisyonlama ve yüksek akış nazal oksijen tedavisi kombin edilmiştir. $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 'nin önemli ölçüde yükseldiğini ve hastaların hiçbirinin kritik hastalık durumuna ilerlemediğini veya endotrakeal entübasyona ihtiyaç duymadığını bildirmişlerdir (15).

Sonuç olarak; pron pozisyon, akut solunum yetmezliği olan hastalarda fonksiyonel atelektatik olan dorsal akciğer alanlarını açılmasını sağlayarak rezidüel kapasiteyi artırır, akciğer elastansının tüm akciğer alanlarına eşit dağılımını sağlar, ventilasyon/perfüzyon oranını düzelterek alveolar şant miktarını azaltır. Orta ve şiddetli hipoksemi için erken pron pozisyonun kullanılmasını önerilmektedir.

ARDS Hastalarında Pron Pozisyonun Güvenliği için Prosedürler

Kritik durumdaki bir hastayı pron pozisyona getirmek invaziv bir işlem olmasa da karmaşıktır ve potansiyel birçok komplikasyonu vardır. Yoğun bakımda gerçekleştirilen diğer prosedürlerde uyguladığımız aynı bakım standardı ile bir hastaya pron pozisyon uygulamak mümkündür. Bir üniteye bu prosedürün uygulanması için sistematik bir çerçeve geliştirilerek komplikasyonlar azaltılabilir. Prosedürü yürüten ekip üyeleri arasındaki iletişimi geliştirmek için kontrol listesi tasarlanmalıdır. Görev tanımının ve sorumlulukların belirlenmesi komplikasyon sıklığını azaltmaya yardımcı olmaktadır. İşlem öncesi kontrol sırasında ekibin tüm üyelerine görev dağılımı yapılmalıdır ve ekibin prosedüre başlama-ya hazır olduğuna dair son bir kontrol yapılmalıdır. Hastanın güvenli bir şekilde devam eden bakımını sağlamak için hemşirelik personeline kapsamlı ve uygun bir devir tesliminin yapıldığından emin olunmalıdır.

Pron Pozisyon Uygulama Protokolü

I. Endikasyonlar

- $\text{PaO}_2:\text{FiO}_2$ oranı <150 mmHg ve $\text{FiO}_2 \geq \%60$ olan orta ile ağır ARDS hastaları
- Etkin tedaviyi takiben mekanik ventilasyon uygulamasının 12-24 saat ardından hastalığın erken dönemi (ideali <48 saat)

- Mekanik ventilatörde 4-6 ml/kg'lık tidal hacimlerin kullanılması ve ventilatör uyumsuzluğuna dair kanıt varsa nöromüsküler bloke edici ilaçların kullanılması

II. Kontraendikasyonlar

a. Mutlak kontraendikasyonlar

- Spinal instabilite
- Kalp ameliyatı/travma sonrası açık göğüs
- Kalp ameliyatından sonrası ilk 24 saat
- Veno-arteriyal ekstra korporal membran oksijenasyon (VA-ECMO) veya biventriküler destek cihazı (BiVAD) desteği için santral kanülasyon gereksinimi

b. Göreceli kontraendikasyonlar

- Çoklu travma (örn. pelvik veya göğüs kırıkları), pelvik sabitleme cihazı bulunması
- Ciddi yüz kırıkları
- Kafa travması/Yüksek kafa içi basıncı
- Sık nöbet geçirme
- Yüksek göz içi basıncı
- Trakeostominin ilk 24 saati
- Sıvılar ve inotropolarla resüsitasyona rağmen kardiyovasküler instabilite
- Pron pozisyona önceden zayıf tolerans olması
- Morbid obezite
- Gebelik 2./3. trimester

III. Gerekli malzemeler

- Havalı yatak veya yerel eşdeğeri
- Hava yolu için malzeme arabası
- Kapalı devre aspiratör
- Endotrakeal tüp bantları
- Göz merhemi
- Kaygan çarşaf
- 2 adet temiz çarşaf
- 3-5 adet yastık
- EKG elektrotları
- Emici ped

IV. Hazırlık

a. Ön hazırlık

Pron pozisyonunda ventilasyonun potansiyel riskleri ve faydaları hakkında multidisipliner yaklaşım gerekir. Kontrendikasyon olmadığından emin olunmalıdır. Uygunsa hasta/yakınları bilgilendirilmeli ve onlara danışmanlık yapılmalıdır. Prosedürün güvenli uygulanabilmesi için yeterli sayıda personelin mevcut olduğundan emin olunmalıdır. Ekibin, hasta pron pozisyonunda iken gerçekleştirmesi zor olabilecek prosedürleri ve gerekli transferleri dikkate aldığından emin olunmalıdır.

b. Havayolu ve solunum

- Zor hava yolu arabası kontrol edilmelidir.
- Hastaya kullanılan önceki laringoskop numarasının ve dudaklardaki endotrakeal tüpün (ETT) uzunluğunu not edilmelidir.
- ETT, güvenli bir şekilde bantlanmalı veya bağlanmalıdır.
- Bağlanmışsa, bağ ve cilt arasında ped benzeri dolgu olduğundan emin olunmalıdır.
- Prosedürden önce orofarenks ve hava yolu aspire edilmelidir.
- Kapalı devre aspirasyonun mevcut olduğundan ve prosedür boyunca çalıştığından emin olunmalıdır.
- Hasta %100 O₂ ile önceden oksijenize edilmeli ve uygun ventilatör ayarları yapılmalıdır. Tidal volüm ve inspirasyon basıncı not edilmelidir.
- Pron pozisyon öncesi arteriyel kan gazı alınmalı ve sonuçları not edilmelidir.

c. Kardiyovasküler sistem ve hatlar

- Tüm kataterlerin dikildiğinden ve damar yollarının sabitlendiğinden emin olunmalıdır.
- Gerekli olmayan infüzyonlar ve monitörizasyon durdurulmalıdır.
- Hasta kardiyovasküler olarak stabil olmalıdır. Pron pozisyon sonrası olası instabilite için vazopresörler/inotropolar hazırlanmalıdır.

d. Sinir sistemi

Hastaya yeterli sedasyon ve analjezi sağlanmalıdır. Derin sedasyon uygundur [Richmond Ajitasyon Sedasyon Skalası RASS skoru -5]

- Kas gevşemesi göz önünde bulundurulmalıdır (Bulus dozu gerekebilir).

e. Cilt ve gözler

- Cilt bütünlüğünü sağlamak için bakım personeli görevlendirilmelidir.
- Kurumayı ve ülserasyonu önlemek için gözler temizlenmeli ve bantlanmalıdır. İdeal olarak gözler jel ped veya benzeri bir şeyle korunmalıdır.

f. Tüpler ve hatlar

- Nazogastrik besleme işlem sırasında durdurulmalı ve nazogastrik tüp aspire edilmelidir (ideal olarak pron pozisyonundan en az 1 saat önce).
- Nazogastrik (NG) sonda ilerleme uzunluğu kaydedilmelidir.
- Göğüs drenleri iyi sabitlenmeli ve hastanın altına yerleştirilmelidir.
- Tüpler hastadan aşağı indirilmeli ve ayrı bir ekip üyesi tarafından yönetilmelidir. Yalnızca güvenliyse klempenmelidir.
- Belden yukarıda olan hastadan yukarı, belden aşağıda olan hastadan aşağı uzanacak şekilde hatların ve kabloların yeterli uzunluğu kontrol edilmelidir.
- İdrar sondası kapalı olmalı ve bacağın iç kısmına bantlanmalıdır.

g. Genel

- Günlük hijyen ve bakım sağlanmalıdır (örn. ağız bakımı, yıkanma, pansuman, stoma torbalarının değiştirilmesi).
- Ventilatör hastaya mümkün olduğunca yakın olmalı ve hastanın pron pozisyona alınırken ventilatöre doğru döndürülmelidir.

V. Uygulamalar**a. Pron pozisyona alma**

Organizasyon: Havayolunu sağlayan doktor dahil en az 5 kişi olmalıdır. Ekip üyelerinin görevleri belirtilmelidir. Doktor baş ucunda konumlanarak hem prosedürü koordine etmeli hem de hava yolundan sorumlu olmalıdır. Hastanın her iki yanında en az iki kişi bulunmalı, ancak hastanın boyutuna bağlı olarak daha fazla kişi gerekebilir. Göğüs drenlerinin/ECMO kanüllerinin yönetimine tahsis edilecek ek personel bulunmalıdır (Resim 1).

Pozisyonlama: Hasta, yatak nötr pozisyonda iken, temiz bir çarşafın üzerine düz bir şekilde yatırılır ve altında kayan bir çarşaf bulundurulmalıdır. Ventilatöre en yakın kol, avuç içi öne bakacak şekilde kalçanın altına sıkıştırılmalıdır. Göğüs ön bölümündeki EKG elektrotları çıkartılmalıdır. Göğüs, iliak çıkıntılar ve dizlerin üzerine yastık yerleştirilmeli ve karın üzerine uygulanacak baskıyı azaltmak için hastanın vücut yapısına göre stratejik olarak konumlandırılmalıdır (Resim 2).

Hasta sarılması: Hastanın üzerine sadece baş ve boyun açıkta kalacak şekilde temiz bir çarşaf konulmalıdır. Üst ve alt yatak çarşaflarının kenarları birbirine sıkıca sarılır ve yastıkların hastanın üzerinde, doğru pozisyonda kalması sağlanmalıdır (Resim 3).



Resim 1. Organizasyon



Resim 2. Pozisyonlama ve hastanın sarılması

Yatay hareket: Çarşaf lar gergin ve kenarları sıkıca kıvrılmış halde tutularak, hasta yatay olarak yatağın kenarına uzanacak şekilde hareket ettirilir. Yatay hareketin yönü ventilatörden uzağa, hastanın döndürüleceği yönün tersine olmalıdır.

Yan döndürme: Baş ucundaki kişinin talimatı üzerine, sarılmış çarşaf lar arasında sıkıca tutulan hasta yan yatması için ventilatöre doğru 90° döndürülmelidir. Her iki taraftaki personel, yatay harekete nispeten karşı kenarı tutabilecekleri şekilde, rulo haline getirilmiş çarşaf lar üzerindeki el konumlarını karşılıklı olarak değiştirmelidir.



Resim 3. Yatay hareket



Resim 4. Yan döndürme



Resim 5-6. Pron pozisyonun tamamlanması

Pron pozisyonun tamamlanması: Baş ucundaki kişinin talimatı üzerine, hasta dikkatli bir şekilde pron pozisyona döndürülür. Baş ve boyun dikkatlice desteklenmeli ve hasta yan pozisyonundan pron pozisyona getirilirken baş ventilatöre bakacak şekilde çevrilmelidir. ETT'nin bükülmediğinden veya takibi yapılabiliyorsa kapnografta CO₂ trasesinin bulunduğundan emin olunmalıdır. ETT'nin dudaklardaki uzunluğuna dikkat edilmeli ve ventilatör ayarları gözden geçirilmelidir. Tüm monitörizasyonun yeniden yapıldığından emin olunmalıdır. Hastanın yatağın ortasında olduğundan emin olunmalıdır. Hastanın kolları dikkatli bir şekilde "yüzücü pozisyonuna" getirilir. Hastanın yüzünün dönük olduğu taraftaki omuz 80° abduksiyonda ve dirsek 90° fleksiyonda olacak şekilde kaldırılarak başın yanına yerleştirilir. Diğer kolu hastanın yanına yerleştirilir. Hem başın hem de kolların pozisyonu her iki ile dört saatte bir değiştirilmelidir. Hasta 30° olacak şekilde ters trendelenburg pozisyonunda beslenmelidir. Hastanın vücut yapısına göre uyarlanmış yastıkların en uygun şekilde konumlandırılması sağlanmalıdır. Basınç alanları titizlikle kontrol edilmeli; gözlere doğrudan baskı uygulanmamalıdır. Kulaklar katlanmamalı, ETT ağzın / dudakların köşesine bastırılmamalıdır. Nazogastrik sonda burun deliğine bastırılmamalıdır. Üriner sondalı penis bacakların arasından sarkıtılmalıdır. Hatlar / tüpler cilde baskı yapmamalıdır.

b. Supin Pozisyona Alma

Havayolu eğitilmiş doktor ve yeterli personel mevcut olmalıdır. Pron pozisyonda olduğu gibi hazırlık (preoksijenizasyon, tüp ve hatların güvenliği, sedasyon, beslenme durdurulması, drenler vs.) yapılmalıdır. Hasta pron pozisyonda açıklandığı gibi çarşafı sarılır. Hastanın ventilatöre doğru döndürülebilmesi için ventilatörden yatay olarak uzaklaştırılır. Daha sonra güvenli bir şekilde hastanın supin pozisyonu tamamlanır.

Acil durumlar

Acil supin pozisyona alma endikasyonları ve prosedürleri açısından yoğun bakım ekibi bilgilendirilmelidir. Personelin güvenliği ile birlikte ETT'nin korunmasına vurgu yapılmalıdır. Acil bir durumda yeterli yardım olmadan bir hastayı döndürmek, hem hasta hem de

personel için daha fazla zarar görme riski taşımaktadır. Kardiyopulmoner resüsitasyon pron pozisyonunda da yapılabildiği unutulmamalıdır (16).

VI. ÖZEL DURUMLAR

a. ECMO'da Pron Pozisyon (PP-ECMO) .

Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO), kanın santral bir damara yerleştirilen bir kanül yoluyla direne edilmesine izin veren, daha sonra venöz kanı vücuda geri verilmeden önce basınç altında oksijen ekleyip ve karbondioksiti uzaklaştıran bir yöntemdir. ECMO, hastanın akciğer fonksiyonunun yerini alarak minimum dakika ventilasyonu ile akciğerlerin dinlenmesini sağlar. Konvansiyonel mekanik ventilasyonla karşılaştırıldığında, şiddetli ARDS'li yetişkin hastalarda venovenöz ECMO'nun (VV-ECMO) daha iyi sonuçlarla ilişkili olduğu bildirilmektedir (17-19). Ayrıca VV-ECMO'ya pron pozisyonun eklenmesindeki potansiyel faydalar ise akciğerin daha iyi korunması, daha kısa ECMO süresi ve daha yüksek hayatta kalma oranları olarak bildirilmektedir (20,21). Petit ve ark.'ları tarafından yapılan çalışmada, PP-ECMO hastalarının ECMO'dan ayrılma olasılığı anlamlı olarak daha yüksek ve 90 günlük mortalite önemli ölçüde daha düşük bulunmuştur. Ayrıca PP-ECMO hastalarında solunum sistemi kompliyasında iyileşme saptanmıştır (22).

ECMO'daki hastalar için pron pozisyon prosedüründe, herhangi pron uygulanan bir hastaya benzer yaklaşım izlemelidir. Yeterli sayıda eğitimli personel ve yapılandırılmış bir kontrol listesi yaklaşımına öncelik verilmelidir. Gereken normal personel sayısı ve görevlerin yanı sıra, ECMO konsolunu ve pompasını yönetmek için minimum olarak bir perfüzyonist veya ECMO hemşiresine ve pron pozisyonunda kanülü ve devreyi yönetmek için kıdemli bir ECMO klinisyenine ihtiyaç vardır. ECMO'daki hastalarda yüzüstü pozisyon nadir görülen bir durumdur, ancak dikkate alınması gereken bazı endikasyonlar vardır. Pron pozisyon, deneyimi ve protokolleri olan uzman bir ECMO merkezinde gerçekleşmesi önemlidir.

VV-ECMO tedavisi sırasında pron pozisyon uygulamasının gündeme alınabileceği üç ana durum vardır:

- 1 - ECMO'da refrakter hipoksi
- 2- Akciğer sekresyonların drenajını kolaylaştırmak
- 3 – VV-ECMO'dan ayırma başarısızlığı

1. ECMO'da Refrakter Hipoksi

Solunum yetmezliğinde yapılan VV-ECMO'nun ana potansiyel faydaları, akciğeri dinlendirmek, ventilasyon basınçlarını azaltmak ve devam eden iyatrojenik travmayı önleme yeteneğidir. Bu durum, ECMO tarafından üstlenilen ekstra oksijenasyon ve dekarboksilasyon gereklilikleri ile genellikle düşük dakika ventilasyonu kabul edilen basınç korumalı ventilatör ayarlarıyla sağlanır. Özellikle şant gelişen hastalarda ECMO kan akışlarını artırmak veya hastanın kalp debisini azaltmak mümkün değilse, tek alternatif mekanik ventilasyonu ve solunan ventilatör oksijen fraksiyonunu artırmaktır. Ciddi derecede fonksiyon bozukluğu ve uyumu zayıf olan akciğerlerde, akciğerleri korumak için basınç

sağlamaya devam ederken, pulmoner oksijenasyonu ve kompliyansı en üst düzeye çıkarmak için pron pozisyonlama düşünülebilir.

2. Pulmoner drenaj

VV-ECMO desteğini gerektirebilen akut şiddetli solunum yetmezliğine katkıda bulunan yüksek debili pulmoner sekresyon gibi bazı nedenler vardır: örneğin ciddi bir pulmoner hemoraji veya yoğun enflamatuvar eksüdalı ve balgamlı bir pnömoni gibi. Böyle bir durumda; hastalar pron pozisyonun kolaylaştırdığı postüral drenaj ile ECMO'dan daha erken ayrılabilir.

3. VV-ECMO'dan Ayırma Başarısızlığı

VV-ECMO genellikle, solunum yetmezliğinin altta yatan nedeni hedeflenip tedavi edilirken, solunum yetmezliği hızla kötüleşen bir hasta üzerinde 'duraklat'a basmak, zaman kazanmanın ve devam eden iyatrojenik hasarı önlemenin bir yolu olarak tanımlanır. VV-ECMO'da geçirilen süre ilerledikçe, dolaşım ve kanama sorunları dahil olmak üzere VV-ECMO ile ilgili önemli komplikasyonların yanı sıra uzun süreli yoğun bakım yatışıyla ilişkili tüm olağan komplikasyonların olasılığı artar. Pron pozisyonundaki oksijenasyon ve kompliyanstaki iyileşmeler göz önünde bulundurulduğunda pron pozisyonun riskleri ihmal edilebilir. Bu karar, hastanın bireysel koşulları dikkatlice değerlendirildikten sonra alınmalıdır.

b. Pron Pozisyonda Fleksibl Bronkoscopi

Mekanik ventilasyon gerektiren akciğer parankimal hastalığı olan hastalarda fleksibl bronkoskopinin rolü iyi belirlenmiştir. Bronkoalveoler lavaj gibi bronş ağacından elde edilecek numuneler, terapötik müdahalelere rehberlik etmek için kullanılabilecek tanısal bilgiler sağlar. Trakeobronşial sekresyonların aspirasyonu havayolu kollapsını önler ve akciğer iyileşmesini sağlar. Pron pozisyon, postüral drenaj ve atelektatik akciğerlerin açılması ile bronşiyal sekresyonların distalden proksimal havayollarına hareketini artırabilir (23). Uygun temizlik sağlanamazsa ventilasyon bozukluğu görülebilir ve bronkoscopi endikasyonu doğabilir (24). Supin pozisyonda bronkoscopi yapılabilmesi için pron ventilasyonun erken sonlandırılması, pron pozisyondan sağlanacak olan faydayı olumsuz etkileyebilir.

Bu hasta grubunda fleksibl bronkoscopi, şiddetli hipoksi ve fleksibl bronkoskopun endotrakeal tüpten sokulmasının fizyolojik sonuçları nedeniyle özellikle zordur. Endotrakeal tüpün bronkoskop tarafından kısmen tıkanması, hava yolu direncini artırarak inspi-ratuvar ve ekspiratuvar akışlar üzerinde hava yolu basınçlarının artması ve tidal volümün engellenmesi gibi istenmeyen etkilere neden olur (25). Hiperinflasyon ve alveoler aşırı gerilmeyi iyileştirmek ve hipoksiyi önlemek için mekanik ventilatör ayarlarını değiştirmek gerekir (26). Bronkoskop seçiminde endotrakeal tüpün iç çapı ve dış çapı ile ilgili olarak dikkatli değerlendirme gereklidir (27). Endotrakeal tüpün çapı bronkoskopun çapından 1,5 mm daha büyük olmalıdır.

Bronkoskopinin kısa aralıklı döngüler halinde yapılması bu hasta grubunda müdahaleyle ilişkili bazı olumsuz fizyolojik etkileri dengeleyebilir (28). Pron pozisyonunda bronkoskopiye devam etme kararından önce dikkatli bir risk-fayda değerlendirmesi yapılmalıdır.

c. Pron Pozisyonunda Kardiyak Arrest

Hızlı defibrilasyonla birlikte erken dönemde yüksek kaliteli göğüs kompresyonları kardiyak arrestten sağkalımı optimize etmede kritik öneme sahiptir. Göğüs kompresyonlarına kısa süreli aralar bile sonucu olumsuz etkileyebilir ve defibrilasyonun gecikmesi hastane sağkalımının azalmasıyla ilişkilidir (29).

Supin pozisyonunda hastayı hayata döndürmek daha kolay olsa da, pron pozisyonundaki kritik bir hastayı acil durumda supine döndürmek önemli risklerle ilişkilidir. Endotrakeal tüpün yerinden çıkması, vasküler hatların bağlantısının kesilmesi ve ayrıca hasta ve personelin yaralanması riski vardır. Etkili göğüs kompresyonunu ve defibrilasyonu da geciktirebilir.

Pron pozisyonunda kardiyopulmoner resüsitasyon (P-KPR) fikri ilk olarak 1989'da McNeil tarafından önerilmiştir (30). 2001'de Brown ve ark.'ları pron pozisyonundaki hastalarda KPR uygulanan 10'u taburcu olan 22 vakanın sistematik bir derlemesini yayınlamıştır (31). 2003 yılında Mazer ve ark.'ları P-KPR'nin, YBÜ hastalarında dolaşımın durması sırasında standart KPR'ye göre daha yüksek sistolik ve ortalama arter basıncı oluşturduğunu göstermiştir (32). Yine Wei ve ark.'ları 2006'da benzer sonuçlar ilişkilendirilmiştir (33).

2014 yılında yayınlanan Resüsitasyon Konseyi (İngiltere) kılavuzları, beyin cerrahisi sırasında kardiyak arrest geçiren yetişkin hastalarda başlangıçta herhangi bir pozisyon değişikliği yapılmadan göğüs kompresyonlarına başlanmasını önermektedir (16). Göğüs kompresyonlarının etkisiz olduğu düşünülüyorsa, end-tidal CO₂ (ETCO₂) veya arteriyel basınç dalga formu kullanılarak KPR etkinliğinin değerlendirilmesi önerilmektedir (34).

Göğüs Kompresyonları

Pron pozisyonunda yatan hastada göğüs kompresyonları için optimum pozisyonu yönlendirecek iyi kanıt düzeyinde çok az veri vardır. Resüsitasyon Konseyi ve Amerikan Kalp Derneği, kanıtların çoğu bireysel vaka raporlarından geldiği için özel bir tavsiyede bulunmamaktadır. Başarılı P-KPR'nin ilk vaka raporları 1992'de Sun ve ark.'ları tarafından yayımlanmıştır. 'Ters prekordiyal kompresyon' kullanarak eğilimli beyin cerrahisi hastalarında iki başarılı resüsitasyon bildirmişler. Karşı basınç olarak alt sternumun altında bir el kullanarak orta torasik omurgaya göğüs kompresyonları önermişlerdir (35). 1996 yılında Dequin ve ark.'ları şiddetli pnömonisi olan bir YBÜ hastasında başarılı P-KPR yapıldığını ve ikinci bir kişinin sternum altında karşı basınç uyguladığı orta torasik omurga üzerinde iki elle göğüs kompresyonunu bildirmiştir (36). Gomes ve ark.'ları bir beyin cerrahisi hastasında orta torasik seviyede göğüs kompresyonu kullanan ancak sternal karşı basınç uygulanmayan başarılı bir P-KPR vakası bildirmişlerdir (37). Mevcut sınırlı kanıtları göz önünde bulundurarak, iki skapula arasında yer alan orta torasik omurga üzerinde göğüs kompresyonları için iki eli teknik önerilmektedir.

Defibrilasyon

Pedlerin postero-lateral (biri sol orta aksiller çizgide, diğeri sağ skapula üzerinde) veya bi-aksiller pozisyonlarda uygulanmasıyla başarılı defibrilasyon elde edilebilir.

Sonuç olarak; yapılan çalışmalar eşliğinde mekanik ventilatöre bağlı orta ve ağır ARDS hastalarında pron pozisyon uygulanması önerilmektedir. Bu hasta grubunda pron pozisyon atalektatik alveollerin açılmasını ve ventilasyon-perfüzyon oranında iyileşme sağlayarak hipoksinin düzelmesine katkıda bulunabilir. Ayrıca akciğer tutulumu ile seyreden COVID-19 hastalarında uyanık pron pozisyon uygulanması oksijenasyonu iyileştirmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet*. 1967;2:319-323.
2. Matthay M A, Zemans R L, Zimmerman G A, et al. Acute respiratory distress syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):18.
3. Piehl M, Brown R. Use of extreme position changes in acute respiratory failure. *Crit Care Med*. 1976;4:13-14.
4. Longhini F, Bruni A, Garofalo E, Navalesi P, Grasselli G, Cosentini R, et al. Helmet continuous positive airway pressure and prone positioning: a proposal for an early management of COVID-19 patients. *Pulmonology*. 2020;26:186-91.
5. Coppo A, Bellani G, Winterton D, Di Pierro M, Soria A, Faverio P, et al. Feasibility and physiological effects of prone positioning in non-intubated patients with acute respiratory failure due to COVID-19 (PRON-COVID): a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2020.
6. Gattinoni L, Pelosi P, Vitale G, et al. Body position changes redistribute lung computed-tomographic density in patients with acute respiratory failure. *Anesthesiology* 1991; 74: 15-23.
7. Nyrén S, Mure M, Jacobsson H, et al. Pulmonary perfusion is more uniform in the prone than in the supine position: scintigraphy in healthy humans. *J Appl Physiol* 1999; 86: 1135-1141.
8. Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, et al. Effect of Prone Positioning on the Survival of Patients with Acute Respiratory Failure. *N Engl J Med* . 2001; 345 (8): 568-573.
9. Geurin, C., Gaillard, S., Lemasson, S. Effects of Systematic Prone Positioning in Hypoxaemic Acute Respiratory Failure. *JAMA* 2004; 292: 2379-2387.
10. Mancebo J, Fernández R, Blanch L et al. A Multicenter Trial of Prolonged Prone Ventilation in Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*.2006;173: 1233-39.
11. Taccone P, Pesenti A, Latini R, et al. Prone-Supine II Study Group. Prone Positioning in Patients with Moderate and Severe Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2009; 302:1977-84.
12. Guérin C, Reignier J, Richard JC, et al. PROSEVA Study Group. Prone Positioning in Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*.2013; 368: 2159-68.
13. Gue'rin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. PROSEVA Study Group: prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013;368(23):2159-68.
14. Sud S, Friedrich J, Adhikari N, et al. Effect of prone positioning during mechanical ventilation on mortality among patients with acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2014; 186 (10): 381-390.

15. Xu Q, Wang T, Qin X, Jie Y, Zha L, Lu W. Early awake prone position combined with high-flow nasal oxygen therapy in severe COVID-19: a case series. *Critical Care*. 2020;24:250.
16. Resuscitation Council (UK) to produce its Management of cardiac arrest during neurosurgery in adults guidance. Accreditation is valid for 5 years from March 2015.
17. Combes A, Hajage D, Capellier G, et al; EOLIA Trial Group, REVA, and ECMONet: Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2018; 378:1965-75.
18. Goligher EC, Tomlinson G, Hajage D, et al: Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome and posterior probability of mortality benefit in a post hoc Bayesian analysis of a randomized clinical trial. *JAMA* 2018; 320:2251-59.
19. Combes A, Peek GJ, Hajage D, et al: ECMO for severe ARDS: Systematic review and individual patient data meta-analysis. *Intensive Care Med* 2020; 46:2048-57.
20. Guervilly C, Prud'homme E, Pauly V, et al: Prone positioning and extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome: Time for a randomized trial? *Intensive Care Med* 2019; 45:1040-42.
21. Giani M, Martucci G, Madotto F, et al: Prone positioning during venovenous extracorporeal membrane oxygenation in acute respiratory distress syndrome. A multicenter cohort Study and propensity-matched analysis. *Ann Am Thorac Soc* 2021; 18:495-501.
22. Petit M, Fetita C, Gaudemer A, et al: Prone-Positioning for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome Requiring Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Crit Care Med*. 2022;50(2):264-74.
23. Gattinoni L, Taccone P, Carlesso E, et al. Prone position in acute respiratory distress syndrome. Rationale, indications, and limits. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 188(11): 1286-93.
24. Graf J, Marini JJ. Do airway secretions play an underappreciated role in acute respiratory distress syndrome? *Curr Opin Crit Care* 2008; 14: 44-49.
25. Guillon A, Nay M-A, Kamel T. Flexible bronchoscopy-related safety in patients with severe ARDS. *Crit Care* 2018; 22: 166.
26. Lapinsky SE, Mehta S. Bench-to-bedside review: Recruitment and recruiting maneuvers. *Crit Care* 2005; 9: 60-65.
27. Du Rand IA, Blaikley J, Booton R, et al. British Thoracic Society guideline for diagnostic flexible bronchoscopy in adults. *Thorax*. 2013; 68: i1-i44.
28. Kalchiem-Dekel O, Shanholtz C, Jeudy J, et al. Feasibility, safety, and utility of bronchoscopy in patients with ARDS while in the prone position. *Crit Care* 2018; 22: 54.
29. Zhan L, Yang LJ, Huang Y, He Q, Liu GJ. Continuous chest compression versus interrupted chest compression for cardiopulmonary resuscitation of non-asphyxial out-of-hospital cardiac arrest (Review) *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 3. Art. No: CD010134.
30. Re-evaluation of cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation*. 1989;18:1-5.
31. Brown J, Roger J, Soar J. Cardiac arrest during surgery and ventilation in the prone position: a case report and systematic review. *Resuscitation*. 2001;50:233-8.
32. Mazer SP, Weisfeldt M, Bai D, Cardinale C, Arora R, Ma C, Sciacca RR, et al. Reverse CPR: a pilot study of CPR in the prone position. *Resuscitation*. 2003;57:279-85.
33. Wei J, Tung D, Sue SH, Wu SV, Chuang YC, Chang CY. Cardiopulmonary resuscitation in prone position: A simplified method for outpatients. *J Chin Med Assoc*. 2006;69:202-6.
34. 2015 American Heart Association guidelines update for Cardiopulmonary Resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation* 2015; 132:18: Supplement 2.

35. Sun W, Huang F, Kung K, Fan S, Chen T. Successful Cardiopulmonary resuscitation of two patients in the prone position using reversed precordial compression. *Anesthesiology*. 1992;77(1):202-4.
36. Dequin P-F, Hazouard E, Legras A, Lanotte R, Perrotin D. Cardiopulmonary resuscitation in the prone position: kouwenhoven revisited. *Intensive Care Med*. 1996;22:1272.
37. Gomes D de S, Bersot CDA. Cardiopulmonary resuscitation in the prone position. *Open Journal of Anesthesiology*. 2012; 2: 199-201.

BÖLÜM 13

Akut Solunum Sıkıntısı Sendromunda Ekstrakorporeal Tedavi Yöntemleri

Öğr. Gör. Dr. Esat Kıvanç Kaya, Doç. Dr. Ebru Ortaç Ersoy

Giriş

Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS); akut başlangıçlı, diffüz, inflamatuvar karakterde akciğer hasarı ile seyreden solunum yetmezliği tablosudur (1). ARDS, farklı etiyolojilere bağlı olarak gelişen alveoler-kapiller membranın artan geçirgenliği ve inflamatuvar ödem, havalanmayan akciğer kitlesinde artış ve daha yüksek akciğer elastansı (daha düşük komplians), şant fraksiyonunda artış ve ölü boşluk ventilasyonu nedeniyle hipoksemi ve hiperkapni ile karakterize bir dizi durumun ortak klinik-patolojik özelliklerini içeren bir terimdir (2).

Yönetiminde spesifik bir tedavi olmamakla birlikte; akciğer koruyucu mekanik ventilasyon uygulaması, altta yatan hastalığa yönelik tedavi ve destek tedaviler ARDS yönetiminin temel bileşenleridir. Bunların yanında ARDS ile izlenen hastaların tedavisinde ekstrakorporeal tedaviler de sıklıkla uygulanmaktadır. Bu bölümde ARDS tedavisinde kullanılabilen ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu (ECMO), ekstrakorporeal karbondioksit eliminasyonu (ECCO₂R), sürekli renal replasman tedavisi (SRRT) ve sitokin hemadsorbsiyon yöntemlerinden bahsedilecektir.

Ekstrakorporeal Membran Oksijenizasyonu

ARDS; düşük hacimli, düşük basınçlı akciğer koruyucu ventilasyon stratejilerinin yaygın olarak kullanılmasına rağmen yüksek mortalite ile seyretmektedir. Ağır ARDS'li hastalarda %60'a varan oranda mortalite izlenmektedir (3). Ağır ARDS hastaları ECMO tedavisi için potansiyel adaydırlar. Bununla birlikte ECMO, bir destek tedavi yöntemidir.

ECMO, kalp cerrahisinde kullanılan kardiyopulmoner bypass teknolojisinin modifiye edilmiş bir hali olup 40 yıldır kullanılmakta olan ve teknolojik ilerlemelerle sürekli gelişen bir yaşam desteği teknolojisidir. ECMO, yapay bir kalp ve akciğer gibi işlev görerek bir devre içinde kan akımı için gerekli olan itici gücü ve oksijen ile karbondioksit değişimi için gerekli olan ara yüzü sağlar. Akut hipoksemik solunum yetmezliğinin tedavisinde ECMO kullanımı ile ilgili ilk randomize kontrollü çalışma 1979 yılında yapılmıştır ve ECMO kullanımı ile sağ kalımda anlamlı bir fark gösterilememiştir (4). Genel olarak venövenöz (VV) ECMO şiddetli solunum yetmezliği tablosunda kullanılırken, venoarteriyel (VA) ECMO şiddetli kardiyak-dolaşım yetmezliğini yönetmek için kullanılmaktadır (5). V-V ECMO'da, oksijenlenmemiş kan merkezi bir damardan drene edilir ve gaz değişiminin gerçekleştiği bir membran akciğerden pompalanır. Oksijenlenmiş kan daha sonra venöz sistem içine tekrar verilir. V-V ECMO, doğrudan hemodinamik destek sağlamaz;

bu nedenle kateter yerleştirilmeden önce hemodinamik koşulların ve kardiyak fonksiyonun değerlendirilmesi gereklidir. Bununla birlikte, şok tablosundaki, hipoksemik, yüksek dozda vazopressör alan ve ekokardiyografi ile izole akut kor pulmonale saptanan hastalarda V-V ECMO, hipoksemi ve hiperkapniyi hızlı bir şekilde düzelterek ve transpulmoner basınçları azaltarak sağ ventrikül yükünü ve hemodinamik parametreleri iyileştirmeye olanak tanır (6). V-V ECMO gaz değişimini desteklemek veya yerine getirmek için kullanılır. ECMO sırasında, kan bir membran akciğerden geçirilir ve burada difüzyon yoluyla oksijen ve karbondioksit değişimi sağlanır. ECMO akciğere zarar verebilecek yüksek havayolu basınçlarında ventile edilen akciğer üzerindeki stresin azaltılmasına olanak sağlar, bu sebeple optimal mekanik ventilasyona rağmen refrakter hipoksemisi ve/veya hiperkapnisi olan hastalarda akla gelmelidir. Son yıllarda teknolojik gelişmelerle ECMO uygulaması ile daha iyi sonuçlar alınmış, komplikasyon oranları azalmış ve ciddi ağır hastalarının yönetiminde ECMO kullanımı artmıştır (6). Bu artışın önemli sebeplerinden biri 2009 yılındaki *H1N1 influenza* pandemisi sırasında ECMO ile tedavi edilen hastalar-daki deneyimlerdir (7,8). Son yıllarda, Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) pandemisi nedeni ile ECMO kullanım oranı giderek artmış ve popülerite kazanmıştır (5).

Tedaviye dirençli solunum yetmezliği olan hastalarda V-V ECMO ekstrakorporeal gaz değişimi sağlar ve ağır ARDS'li seçilmiş hastaların bakımında kritik bir rol oynar. Ancak hasta seçim kriterleri ve ECMO uygulamasının zamanlaması hala tartışmalıdır. Bunun aksine, V-A ECMO'da kan doğrudan arteriyel sistem içine yeniden verilir, bu da hastanın kendi kardiyak debisine katkı sağlayarak kardiyak debiyi artırır (5,9). Septik şok tablosundaki hipoksemik hastalarda eşlik eden ciddi sol veya biventriküler disfonksiyon varlığında, V-A ECMO hemodinamik destek sağlayarak ve hipoksemiye düzelterek sağkalımı artırır. Buna karşılık; biventriküler fonksiyonu normal veya hafifçe azalmış olan refrakter şoklu ciddi hipoksemik hastalarda, ECMO etkisiz olabilir ve hastalar sonlanımı üzerine anlamlı bir fayda sağlamadan komplikasyon riskini arttırabilir (10). V-V ECMO, şiddetli kardiyak disfonksiyonun olmadığı bu nedenle V-A ECMO kullanımı gerekli olmadığı sürece, ağır ARDS tablosunda olan refrakter hipoksemisi ve/veya hiperkapnisi olan hastalarda en sık uygulanan tekniktir.

ARDS'de V-V ECMO Endikasyonları

ARDS'de ECMO uygulamasında tek bir kabul edilmiş kriter yoktur ve ECMO uygulamasına başlanması için eşik değerler, çalışmalara ve kılavuzlara göre önemli ölçüde farklılık göstermektedir. Ağır ARDS için kanıtlanmış konvansiyonel tedaviler (akciğer koruyucu mekanik ventilasyon, pron pozisyon ve nöromüsküler blokör) uygulandıktan sonra başarısız olunması durumunda kurtarma tedavisi olarak ECMO uygulanabilir. Kurtarma tedavisi olarak ECMO; pron pozisyon anatomik vb. sebepler nedeni ile uygulanamadığında veya hastanın, kanıta dayalı konvansiyonel tedavilerin uygulanmadığı ARDS tedavisinde uzman olmayan bir merkezden güvenle transportunun tek uygun seçenek olması durumunda kullanılabilir (11,12). Klinikte sıklıkla uygulanan ECMO endikasyonları aşağıdaki gibidir (5,13):

- a) Yedi günden kısa süreli invaziv mekanik ventilasyon tedavisi ihtiyacı
- b) Üç saatten uzun süre $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 50$ mm/Hg olması
- c) Altı saatten uzun süre $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 80$ mm/Hg olması
- d) Optimal mekanik ventilasyona rağmen (solunum sayısı 35/dakika ve plato basıncı $[\text{Pplat}] \leq 32$ cmH₂O, ideal vücut ağırlığına göre 6 ml/kg tidal volüm, pozitif end ekspiruar basınç $[\text{PEEP}] \geq 10$ cm H₂O), 6 saatten uzun süre $\text{PaCO}_2 \geq 60$ mm/Hg olması ve $\text{pH} < 7.25$ olması.
- e) Ciddi hava kaçağı sendromu
- f) Akciğer nakil listesindeki hastalarda entübasyon ihtiyacı

ARDS'DE V-V ECMO Rölatif Kontrendikasyonlar

- a) 7-10 günden uzun süren invaziv mekanik ventilasyon tedavisi
- b) Antikoagülasyon tedavi kullanımında kontrendikasyon varlığı
- c) Şiddetli koagülopati varlığı
- d) İleri yaş
- e) Kurtarma tedavisi olarak ECMO kullanımı (yani ciddi sağ kalp yetmezliği veya diğer şiddetli dekompanzasyon durumlarında ECMO kullanımı) (13).

ARDS'DE V-V ECMO Mutlak Kontrendikasyonlar

- a) Birden fazla organ yetmezliği mevcut olan, geri döndürülebilir hastalık sürecinde olmayan kritik hastalar
- b) Uzun süreli kardiyak arrest
- c) Şiddetli anoksik beyin hasarı
- d) Büyük intrakraniyal kanama
- e) Akciğer nakli şansı olmayan şiddetli kronik solunum yetmezliği
- f) Kısa dönemde kötü prognoza sahip metastatik kanser veya hematolojik malignitesi olan hastalar
- g) Kısa dönemde kötü prognoza sahip komorbiditelerin varlığı (5).

ARDS'de ECMO Tedavisinin Zamanlaması

Yapılan çalışmalarda ağır ARDS'de ECMO tedavisinin başlama zamanı ile ilgili kesin bir fikir birliği bulunmamaktadır. EOLIA (ECMO to Rescue Lung Injury in Severe ARDS) çalışmasından elde edilen veriler; geç dönemde ECMO uygulanan hasta grubunda, ECMO uygulanmayan hasta grubuna göre daha yüksek mortalite gözlemlendiğini saptamıştır (13). COVID-19 hastalarında yapılmış olan çok merkezli bir çalışmanın sonuçlarında ECMO uygulamasının hasta sonlanımı açısından daha olumlu olduğu bildirilmiştir (14). Sonrasında yapılan başka bir çalışmada ise, koruyucu mekanik ventilasyon stratejisine sıkıca bağlı kaldığında daha önceden saptanmış olan olumlu sonuçların izlenmediği bildiril-

miştir (15). Transportu sağlanabilecek olan ve solunum yetmezliği derinleşen hastaların, ECMO merkezlerine erken sevk edilmesinin, hasta sonlanımı açısından olumlu sonuçlar verdiği gösterilmiştir (8). Sonuç olarak; mekanik ventilasyon tedavisinin hastaya zarar verdiği durumlarda, proaktif karar alınması ve ECMO tedavisinin erken uygulanması hasta sonlanımı açısından olumlu olabilir. Yapılan çalışmalarda uzun süre boyunca yüksek basınçlı mekanik ventilasyona maruz kaldıktan sonra ECMO uygulaması kötü hasta sonlanımları ile ilişkilendirilmiştir. Bu yüzden uygun hasta grubunda erken ECMO tedavisinin daha iyi klinik sonlanımlara sebep olabileceği düşünülmektedir (16).

ARDS'de ECMO Uygulaması ile İlgili Yapılan Çalışmalar

Ağır hipoksemik solunum yetmezliğinde ECMO kullanımı ile ilgili ilk randomize kontrollü çok merkezli çalışma 1979 yılında Zapol ve ark. tarafından yapılmış ve ECMO'nun sağ kalım üzerinde bir etkisi saptanmamıştır (4). Günümüze kadar yapılmış olan çalışmaların sonuçlarında ARDS tedavisinde ECMO kullanımı ile ilgili geniş bir sonuç yelpazesi mevcuttur.

ARDS'de V-V ECMO kullanımı ile ilgili son dönemde yapılmış olan iki önemli randomize kontrollü çalışma; CESAR (Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure) ve EOLIA çalışmalarıdır (8,13). CESAR çalışmasına optimal mekanik ventilatör ayarlarına rağmen Murray skoru ≥ 3 veya pH < 7.20 olan hastalar dahil edilmiştir. CESAR çalışmasında ise, hastalara doğrudan ECMO uygulanmamış, ECMO merkezine transfer edilmişlerdir. Transfer edilen hastaların %20'si ECMO almak yerine mekanik ventilatör tedavisi optimize edilmiş ve bu alt grupta %82 sağ kalım oranı görülmüştür. ECMO merkezine transfer edilen hastalarda genel sağkalım oranı ECMO almayanlara göre önemli ölçüde daha yüksektir (%63 vs %47, $p=0.03$) (8). EOLIA çalışmasında, optimal ventilatör ayarlarının yapılması ve ek tedavilere (nöromusküler blokör kullanımı, pron pozisyon, inhalasyonla pulmoner vazodilatörler) rağmen $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ oranı (arteriyel oksijen basıncı/fraksiyone oksijen konsantrasyonu) >3 saat boyunca < 50 mmHg veya >6 saat boyunca <80 mmHg ($\text{FiO}_2 > \%80$) olan hastaları ve $\text{Pplat} < 32$ cmH₂O ve maksimum soluk sayısı 35/dk olmasına rağmen, pH < 7.25 ve $\text{pCO}_2 > 60$ mmHg olan hastalar dahil edilmiştir. ECMO grubunda 60 günlük mortalitede anlamlı bir fark saptanmamıştır (ECMO grubu %35, kontrol grubu %46, $p=0.09$)(13). Ancak EOLIA çalışmasında kontrol grubundaki hastaların %28'i ECMO grubuna geçirilmiştir. Bu durumun çalışma sonuçlarını doğrudan etkileyebileceği düşünülmektedir. Sonradan yapılan Bayesian analiz ve meta-analiz sonucunda, ECMO uygulamasının mortaliteye faydası olabileceği öne sürülmüştür (17).

V-V ECMO tedavisinde hastalar için optimal ventilatör ayarları henüz tam olarak belirlenmemiştir, ancak ECMO kullanımı, akciğer dinlenmesine imkân tanır ve bunun sonucunda sürücü basınç, Pplat ve mekanik güçte dramatik düşüşler görülebilir. Bu durum, süregelen ventilasyonla ilişkili akciğer hasarı (VILI) riskini azaltabilir (6). ECMO sırasında daha yüksek PEEP ve daha düşük sürücü basıncın mortalitede iyileşme ile ilişkili olduğu bildirilmiştir ve sitokin salınımını azaltabileceği gösterilmiştir (18).

ECMO tekniğinde uzmanlaşmış bir ECMO merkezleri ağı, ECMO uygulamasının etkin bir şekilde sağlanması için gerekmektedir. Hastaların ECMO merkezlerine transferi için, ECMO tedavisi sağlama kapasitesine sahip bir ECMO ekibi (mobil ECMO) gerekmektedir.

Her ne kadar ağır ARDS'de ECMO kullanımının yüz güldürücü sonuçları olup, umut vaat edici bir destek tedavisi olarak görülse de, ECMO tedavisinin ciddi komplikasyonları olabileceği ve hasta sonuçları kötü yönde etkileyebileceği de unutulmamalıdır (19).

COVID-19 ilişkili ARDS'de ECMO'nun Yeri

Geniş kohort çalışmalarının sonuçlarında; COVID-19 ilişkili ARDS'li hastalarda ECMO uygulaması sonuçlarının, COVID-19 olmayan ARDS'li hastaların sonuçları ile benzer olduğunu göstermektedir (20). Ancak, 2020 yılının ortalarından itibaren yapılmış çalışmalarda COVID-19 ilişkili ARDS hastalarında ECMO uygulaması ile daha yüksek mortalite oranları rapor edilmeye başlanmış ve bu da hasta seçimi konusunda endişeleri arttırmıştır (21,23). Yapılmış çalışmalarda COVID-19 ilişkili ARDS hastalarında ECMO uygulamasında izlenen artmış mortalitenin sebebinin; uzun süreli non-invaziv mekanik ventilasyon denemesinden ve bunun sonucu olarak akciğer hasarının belirginleşmesinden, daha liberal ECMO kullanımından, COVID-19 tedavisinde sıklıkla kullanılan ilaçların immünsüpresif etkisi ve buna bağlı süper enfeksiyonların oranında artış olmasından ve ECMO'nun daha az deneyimli merkezlerde kullanımı nedeniyle olabileceği düşünülmektedir (24). Ayrıca, COVID-19 ile ilişkili ARDS için ECMO uygulamasında, klasik ARDS hastalarında ECMO uygulamasına kıyasla ekstrakorporeal devrede trombotik komplikasyonların yüksek oranda izlendiği bildirilmiştir (25). Bu durum ECMO ilişkili komplikasyonlarda artışa ve tedavi etkinliğinin azalmasına sebep olmuş olabilir. COVID-19 hastalarında ciddi ve gecikmiş komplikasyon oranının özellikle ECMO uygulanan hastalarda yüksek oranda görülebileceği belirtilmekle birlikte, bu durumun hastalık şiddetinin yanında ECMO'ya özgü olup olmadığı belirsizliğini korumaktadır (2).

ECMO Tedavisi Esnasında Mekanik Ventilatör Yönetimi

V-V ECMO uygulanan hastalarda, akciğer ve solunum sistemini dinlendirmek için gereken optimal mekanik ventilatör ayarları üzerinde kesin bir fikir birliği yoktur (26). Mümkün olan en düşük sürücü basınç, ılımlı düzeyde PEEP, düşük solunum sayısı ve düşük FiO_2 seviyesinin hedeflenmesi önerilmektedir (27). Ancak; akut kor pulmonalesi olan hastalarda akciğer hacimlerinde hızlı azalma, apne veya atelektazi V-V ECMO'nun hemodinamik faydalarını azaltabilir (28). ECMO uygulamasının rekrutment üzerine etkisi, pnömoni riski (atelektazi yoluyla), inflamasyon üzerindeki etkisi hala belirsizliğini korumaktadır (6). ECMO uygulaması öncesinde ciddi hiperkapnik hastalarda; ventilasyon desteğinin hızlı bir şekilde azaltılması ve daha yüksek 'sweep flow' kullanılabilir. Hiperkapninin hızlı düzeltilmesinin, ECMO desteği alan hastalarda nörolojik komplikasyon riskini arttırdığı gösterilmiştir (27). Mekanik ventilasyon yönetiminin optimal seviyesi ve hızlı değişikliklerin yol açabileceği veri eksikliği göz önüne alındığında, hastanın

bireysel fizyolojisi ve klinik durumuna dayanarak hem mekanik ventilasyonun hem de ECMO uygulamasının kademeli ve hasta özelinde ayarlanması uygun görülmektedir.

ECMO Tedavisinin Komplikasyonları

- a) **Vasküler Yol İlişkili Komplikasyonlar:** ECMO kateterizasyonunu deneyimli klinisyenlerin yapması önerilmektedir. Vasküler girişimle ilişkili komplikasyonlar, santral kateterlerin yerleştirilmesi sırasında gözlenen komplikasyonlarla benzerdir. Ultrason rehberliğinde vasküler girişim, çoğu kurumda standart uygulamadır ve özellikle büyük çaptaki kateterlerin yerleştirilmesi sırasında önem kazanır (29). V-V ECMO kateterizasyonu esnasında yanlışlıkla arteriyel kanülasyon yapılması cerrahi onarım gerektirebilir, retroperitoneal hematoma sebep olabilir ve fark edilmediğinde ekstremitelerde iskemiye sebep olabilir. Kateterizasyon esnasında pnömotoraks gelişmesi ise, hastaların halihazırda hipoksemik olması ve mekanik ventilasyon ihtiyacı olması nedeni ile hayatı tehdit edici olabilir. Yatak başı ultrasonografi ve ekokardiyografi eşliğinde kanülasyonun yapılması; kılavuz tel malpozisyonunu, pnömotoraksı ve sağ ventrikül serbest duvar perforasyonu gibi komplikasyonların azalmasını ve erken fark edilmesini sağlar (16).
- b) **Kanama ve Tromboz:** V-V ECMO sırasında hastada kanama, hastada ve ECMO devresinde tromboz yaygın görülen komplikasyonlar arasındadır. Tromboz, kanamadan daha sık görülmektedir. Ancak kanama komplikasyonu, tromboza göre daha yüksek bir mortalite ile ilişkilendirilmiştir. V-V ECMO ile takip edilen hastaların %21-66'sında kanama komplikasyonları görüldüğü bildirilmekle birlikte bunların çoğu minör komplikasyonlardır. Kanın, ECMO devresine temas etmesi ile birlikte koagülasyon kaskadı aktive olmakta ve hemostatik faktörlerde tüketim meydana gelmektedir ve bu değişikliklerin sonucunda kanama ve/veya tromboz gelişebilmektedir. Kanama ve tromboz gelişimi açısından bilinen klasik risk faktörlerinin yanında; yaş, obezite, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ oranının düşük olması, yüksek pH değerleri gibi ek risk faktörleri de belirtilmiştir (30). ECMO esnasında uygulanan sistemik antikoagülasyon kanama riskini arttırmaktadır. Ancak sistemik antikoagülasyon tedavi almayan hastalarda tromboz gelişim riskinin yanında, trombositopeni, hipofibrinojenemi ve platelet yüzey molekülleri-selektin, yüksek molekül ağırlıklı von-Willebrand moleküllerinin kaybına bağlı kanama da izlenebilmektedir (31). Hemoliz ve platelet disfonksiyonu hem düşük hem de yüksek akımda görülebilen komplikasyonlar arasındadır. Trombositopeni; sepsis, ilaçlar, devreye bağlı yıkım vb. sebeplere bağlı multifaktöriyel olarak sıklıkla görülebilmektedir. Heparin ile indüklenen trombositopeni, yüksek tromboz riski teşkil eden bir tablo olmakla birlikte görülme sıklığı azdır (32).
- c) **Nörolojik Komplikasyonlar:** ECMO ile ilişkili nörolojik komplikasyonlar arasında; nöbet, intrakraniyal kanama, iskemik serebrovasküler olay sayılabilir. Bunların arasında intrakraniyal kanama hastaların %1-6'sında izlenebilmekte ve bu hastaların sonlanımı kötü seyretmektedir. Klasik risk faktörlerinin yanında, COVID-19 ve ECMO uygulaması ile hiperkapninin erken düzeltilmesi ek risk faktörleri olarak sayılabilir (33).

- d) **Eşlik Eden Enfeksiyonlar:** ECMO esnasında hastaların yaklaşık %30-55'inde enfeksiyon gelişmekte ve sağkalımı kötü etkilemektedir. V-V ECMO tedavisi alan hastalarda ventilatör ilişkili pnömoni en sık görülen nozokomiyal enfeksiyondur (34). V-V ECMO tedavisi alan hastalarda %13'e varan oranda kan dolaşımı enfeksiyonu belirtilmiş olup, ECMO ilişkili cihaz enfeksiyonu ve kolonizasyonu ise hastaların yaklaşık %10-32'sinde görülebilmektedir (35). ECMO ilişkili enfeksiyonların standartlaştırılmış bir tanımının olmaması, enfeksiyon ile kolonizasyonu ayırt etmenin güçlüğü ve ECMO uygulaması esnasında biyobelirteçlerin güvenilirlik düzeyinin azalması, ECMO ilişkili enfeksiyonları ayırt etmeyi zorlaştırmaktadır. Ayrıca, devre bileşenlerini değiştirmenin veya çıkartmanın zor olması nedeniyle hastalarda kaynak kontrolü zor olabilir: Bu sebeple uzun veya tekrarlayan antibiyotik tedavisi sıklıkla gerekmektedir.
- e) **Akut Böbrek Hasarı (ABH):** ABH, ECMO tedavisi alan hastaların yaklaşık %60'ında görülebilmektedir. Bunda yüksek oranda hastalarda eşlik eden komorbiditeler ve kritik hastalığın kendisi de önemli yer almaktadır. Hastaların büyük bir çoğunluğunda renal replasman tedavisi ihtiyacı gelişebilmektedir. Bu hastalarda intradiyalitik hipotansiyonun önlenmesi renal hasarın derinleşmesini önlemek açısından oldukça önemlidir. V-V ECMO tedavisi alan hastalarda ABH 90 günlük mortalite ile ilişkilidir ve 7 günden uzun süren renal replasman tedavisi mekanik ventilasyon ihtiyacı ve yoğun bakıma yeniden yatış oranları ile ilişkili bulunmuştur (36).
- f) **ECMO Devresi Bileşenleri ile İlgili Komplikasyonlar:** ECMO ilişkili komplikasyonlar arasında en sık görülenler; oksijenatör ve devre malfonksiyonudur (21). Membran yaşlanması, oksijenatör verimliliğinde azalmaya neden olur. Oksijenatörde fibrin birikimi/tromboz, membran içi ölü boşluk ve şant oluşturur. Devre bileşenlerinin zamanla bozulması ve devre bileşenlerinin değiştirilmesi, özellikle gaz değişimi için ECMO'ya bağımlı olan azalmış doğal akciğer kapasitesine sahip hastalarda sorun oluşturmaktadır. Bütünlüğü bozulmuş devre bağlantıları, örnekleme portları veya drenaj kateterine yakın merkezi erişim hatları aracılığıyla devreye hava emilimi olabilir (37). Diğer mekanik komplikasyonlar arasında pompa arızası, güç kesintisi ve katater malpozisyonu/çıkması yer almaktadır. Bu komplikasyonları düzeltmek için ECMO uygulamasında meydana gelebilecek herhangi bir kesinti, hızlı gaz değişimi anormallikleri, hemodinamik dengesizlik, kanama ve ölüme yol açabilir.
- g) **Refrakter Hipoksemi:** V-V ECMO'da, hastaların bir kısmında yüksek ekstrakorporeal kan akımına rağmen refrakter hipoksemi gelişebilir. Devam eden hipokseminin nedenlerini belirlemek için resirkülasyon, yüksek kalp debisi durumları, oksijenatör işlev bozukluğu ve kötüleşen doğal akciğer fonksiyonu gibi faktörlerin değerlendirildiği sistematik bir yaklaşım gereklidir. Resirkülasyon, devreler arasında renk farkı ve pre-membran kan gazında yüksek oksijen düzeyi ile tespit edilebilir. Yüksek kalp debisi varlığında, ECMO devresini 'by-pass' ederek dolaşımda olan kan hacmi artmaktadır. Eğer doğal kalp debisi ile maksimum ekstrakorporeal kan akımı arasında uyumsuzluk devam ettiği durumlarda; sedasyon, paralizi veya hipotermi uygulaması oksijen tüketimini azaltabilir. Ancak bu uygulamalara bağlı deliryum sıklığı, miyopati gelişim riski ve enfeksiyon sıklığı gibi istenmeyen olaylarda artış meydana gelebil-

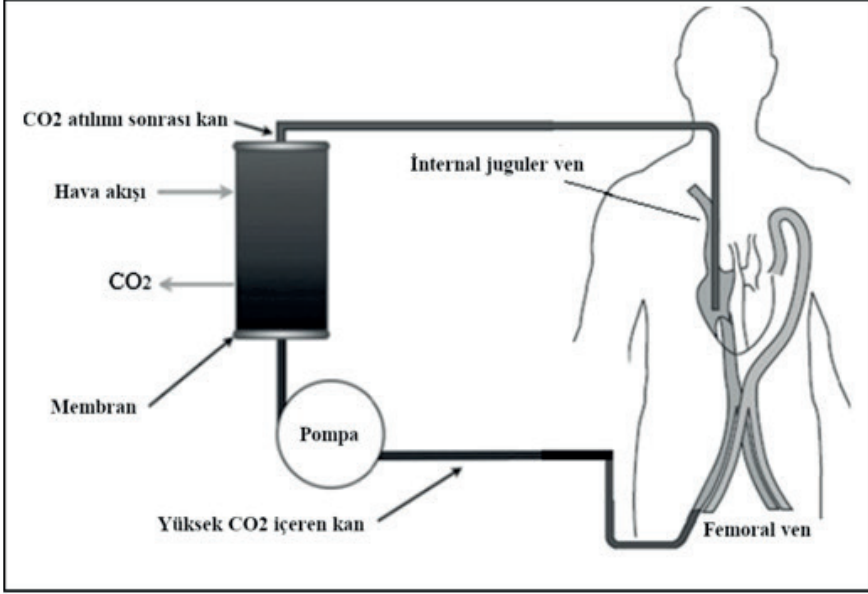
mektedir (38). Refrakter hipoksemi varlığında pron pozisyon, yüksek hemoglobin hedef değerleri, ventilatör desteğinde artış, tek oksijenizatör ile yeterli kan akımına ulaşılamıyorsa ek paralel hat eklenmesi veya ek oksijenizatör eklenmesi yapılabilecek manevralar arasındadır. ECMO'da oksijenizasyon hedefleri tartışmalı olsa da çoğu merkez tarafından organ perfüzyonları yakın takip edilerek hedef SaO_2 değerleri %85-88 arasında tutulmaktadır (16).

Avrupa Yoğun Bakım Derneği'nin (ESİCM) 2017 yılındaki ARDS kılavuzunda ECMO ile ilgili öneri verilmesi için ek kanıtlar gerektiği belirtilmiş olmakla birlikte, 2023 yılında yayınlanan son kılavuzda; EOLIA çalışmasındaki uygunluk kriterlerine göre belirlenmiş olan COVID-19 dışındaki şiddetli ARDS hastalarının, EOLIA çalışmasında kullanılan ve yukarıda bahsedilen yönetim stratejisine uygun olarak, tanımlanmış organizasyonel standartlara sahip bir ECMO merkezinde ECMO ile tedavi edilmesidir (orta kanıt düzeyi). Bu öneri aynı şekilde COVID-19 kaynaklı şiddetli ARDS hastaları için de geçerlidir (düşük kanıt düzeyi)(2,13).

Ekstrakorporeal Karbondioksit Uzaklaştırılması (ECCO₂R)

ECCO₂R, ekstrakorporeal bir devre aracılığıyla gaz değiştirici filtre yardımı ile karbon dioksiti (CO_2) uzaklaştırmayı amaçlar (Şekil 1). İlk olarak 1979 yılında şiddetli ARDS olan ve hiperkapnik seyreden bir hastada yapay solunum destek cihazı kullanılmıştır (39). Teknolojik gelişmeler sayesinde son iki dekatta kullanımı giderek yaygınlaşmıştır. ECCO₂R uygulamasında, CO_2 'yi uzaklaştırmak için ECMO'ya göre daha düşük ekstrakorporeal kan akış hızları kullanılır (genellikle 200 ile 1500 mL/dk arasında). Bunun nedeni, CO_2 'yi uzaklaştırmak için gereken kan akış hızlarının, yeterli oksijenasyon için gereken hızlardan daha düşük olmasıdır. CO_2 'nin kandaki çözünürlüğü oksijenden çok daha yüksektir ve dakikada 200-250 mL CO_2 üretildiği düşünülürse, teorik olarak 500 mL/dk kan akımı ile tüm vücut CO_2 üretimi elimine edilebilir (40). ECCO₂R ekipmanı santral vene (VVCO₂R sistem) veya artere (AVCO₂R sistem) yerleştirilen drenaj kanülünü, yapay akciğeri, sentrifugal pompayı ve venöz sisteme dönen kanülü içerir. Pompasız cihazlar sadece AVCO₂R konfigürasyonu için kullanılabilir. Yeterli kan akımının sağlanabilmesi için ortalama arteriyel basıncın ≥ 70 mmHg, arteriovenöz basınç gradyentinin ≥ 60 mmHg ve kardiyak indeksin ise > 3 L/dk/m² olması gerekmektedir. AVCO₂R sistemi hastanın doğal kardiyak debisine bağımlı olduğu için hemodinamik instabilite ve/veya kalp yetmezliği durumunda kullanılamaz (41). AVCO₂R için kullanılan kateterler arter için 13-15 french (F), ven için ise 13-17 F arasında değişmekle birlikte genellikle femoral arter ve ven kullanılır. VVCO₂R için sıklıkla tekli kanül olarak 12 F kateter kullanılırken, double lümen kanül olarak 14-23 F kateterler kullanılır ve juguler ya da femoral ven girişim bölgelelidir. Kullanılan kan akımı literatüre göre 177 mL/dk-1.7 L/dk arasında değişmektedir (42). Kan akımı < 500 mL/dk olduğunda, cihaz aracılığıyla CO_2 eliminasyonu, hastanın CO_2 üretiminin %20 ile %40'ı kadar olacaktır. Bu oran, membran akciğerinin büyüklüğü ve özellikleri, membran üzerinden CO_2 difüzyonu için PaCO_2 gradiyenti ve hastanın CO_2 üretimi gibi faktörlere bağlı olarak değişebilmektedir (43). Günümüzde AV ECCO₂R uygulaması; iskemi, kanama, psödoanevrizma ve kompartman sendromu gibi vasküler

komplikasyonlar nedeni ile giderek azalmıştır (44). ECCO₂R uygulaması hem hipoksemik hem de hiperkapnik solunum yetmezliğinde kullanılabilir (45). Ayrıca eşlik eden böbrek hasarı olan hastalarda SRRT devresine bağlanarak hem ECCO₂R hem de SRRT yapılabilir (46). Bu bölümde ARDS-hipoksemik solunum yetmezliğinde ECCO₂R uygulamasından bahsedilecektir.



Şekil 1: ECCO₂R'nin çalışma prensibinin şematik gösterimi (45 nolu kaynaktan alınmıştır.)

ARDS'de ECCO₂R Uygulaması

ARDS'de koruyucu mekanik ventilasyon uygulamaları dünya genelinde standart hale gelse de, halen hastaların yaklaşık %30'unda dinamik hiperinflasyon görülmektedir ve bu hasta grubunda Pplat hedef değer aralığında olsa da (<30 cmH₂O) tidal volümde (TV) azalma sağlanmasının faydalı olduğu gösterilmiştir (47). TV'nün 3-4 ml/ideal kg olarak, Pplat'nun ≤25 cmH₂O olarak hedeflendiği ultra-koruyucu akciğer ventilasyonu ciddi ARDS olan hastalarda ventilatör ilişkili akciğer hasarını önlemek için kullanılmaktadır (48). Hastalarda TV azaltılmasıyla birlikte ciddi hiperkapni meydana gelebilmekte ve buna bağlı olarak; intrakraniyal basınç artışı, pulmoner hipertansiyon, miyokardiyal kontraktilitede azalma, renal kan akımında azalma ve endojen katekolaminlerin salınımında artış gibi istenmeyen etkiler görülebilmektedir (49). ARDS'de ECCO₂R uygulaması ile, hiperkapninin istenmeyen etkileri önlenerek hastalarda Pplat-sürücü basıncın düşürülmesi, <6ml/ideal vücut ağırlığı TV hedefine ulaşılması, mekanik gücün azaltılması ve solunum iş yükünün azaltılması hedeflenmektedir (46). 1994 yılında ARDS'de ECCO₂R kullanımıyla ilgili yapılmış olan 40 hastalık randomize kontrollü bir çalışmada gruplar

arasında mortalitede anlamlı bir fark saptanmasa da ECCO₂R grubunda mortalite oranı sayıca fazla olduğu için uzun bir süre kullanımı sınırlı kalmıştır (50). ARDS'de ECMO kullanımının faydalı olduğunu saptayan çalışmaların artması, akciğer koruyucu ventilasyonun öneminin vurgulanması ve teknolojik gelişmeler ile hipoksemik solunum yetmezliğinde ECCO₂R kullanımına tekrar ilgi duyulmaya başlanmıştır. Terragni ve ark.'nın yaptığı çalışmada; ECCO₂R kolundaki grupta 3-4 ml/ideal kilo olacak şekilde düşük TV hedeflerine ulaşmanın kolaylaştığı, pulmoner inflamasyonda azalma olduğu saptanmış ve ECCO₂R kullanımı ile ventilatör ilişkili akciğer hasarının azaltılabileceği düşünülmüştür (47). 'Xtravent' çalışması ise, PaO₂/FiO₂ oranı <200 mmHg olan 79 ARDS hastası ile yapılmıştır. Yaklaşık 1-2 L/dk akım hızı kullanılarak hastalarda AVCO₂R uygulanmıştır. Bu randomize kontrollü çalışmanın sonucunda mekanik ventilatörden ayrı geçirilen gün sayısında gruplar arasında bir farklılık saptanmamıştır. Ancak, PaO₂/FiO₂ oranı < 150 mmHg olan hasta kohortunda 60. günde ventilatörden ayrı geçirilen gün sayısında ECCO₂R grubunda kontrol grubuna göre (konvansiyonel ARDS tedavisi) daha iyi sonuçlar elde edilmiştir (44). SUPERNOVA çalışması ise orta ARDS (PaO₂/FiO₂ oranı 100-200 mmHg olan) olan 95 hastada düşük ve yüksek akım sağlayan üç farklı ECCO₂R sisteminin karşılaştırıldığı bir pilot çalışmadır. SUPERNOVA çalışmasının sonuçlarında; ECCO₂R uygulaması ile TV ve sürücü basınçta belirgin azalma sağlanmıştır (51). Çok merkezli REST çalışması, PaO₂/FiO₂ oranı < 150 mmHg olan çoğu ARDS olan (%60) 412 hipoksemik hastayı içermektedir ve bu hastalara düşük akış hızı (yaklaşık 450 ml/dk) kullanılarak VVCO₂R sistemi uygulanmıştır. Hastalar geleneksel düşük TV uygulanan ve ECCO₂R ile daha düşük TV uygulanan gruplara randomize edilmişlerdir (52). ECCO₂R grubunda, kontrol grubuna göre çalışmanın primer sonlanım noktası olan 90 günlük mortalitede anlamlı farklılık saptanmamış (%41.5 vs %39.5; p=0.68) ve çalışma erken sonlandırılmıştır. Ancak ECCO₂R grubunda ventilatörden ayrı geçirilen süre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Majör istenmeyen olay oranı da ECCO₂R grubunda belirgin yüksek saptanmıştır (52). REST çalışmasının eleştirilen yönlerinden biri düşük akımlı ECCO₂R uygulanmasıdır. Bunun sonucu olarak hastalarda ultra koruyucu mekanik ventilasyon uygulamasının sağlanamadığı düşünülmektedir.

COVID-19 hastalarında ECCO₂R kullanımı ile ilgili yapılmış randomize kontrollü çalışma mevcut değildir.

ECCO₂R Hasta Seçimi

ECCO₂R; refrakter hipoksemi (rekrütman manevraları ve pron pozisyona rağmen PaO₂/FiO₂ ≤ 80 mmHg) ve diğer ECMO endikasyonlarının olduğu durumlarda, akut solunum yetmezliğinin temel sebebi; tedavi edilmemiş pulmoner tromboemboli, bronkoplevral fistül, pnömotoraks, kardiyojenik pulmoner ödem gibi durumlar olduğunda ve ventilatör desteği ihtiyacına sebep olan terminal nöromusküler hastalıklarda uygun tedavi modalitesi değildir (46,53).

Bunun dışında ECCO₂R uygulanmasına mutlak ve rölatif kontrendike durumlar vardır (46,54).

ECCO₂R için mutlak kontrendikasyonlar;

- a) Antikoagülasyon kullanımının kontrendike olması
- b) Ciddi koagülopati
- c) Vasküler yolun sağlanması engelleyecek anatomik problemler
- d) Fulminan hepatik yetmezlik
- e) Heparin ile indüklenmiş trombositopeni
- f) Çoklu organ yetmezliği olan, iyileşme beklentisi olmayan hastalar

ECCO₂R için rölatif kontrendikasyonlar;

- a) Çoklu organ yetmezliği
- b) İki hafta içinde majör cerrahi öyküsü
- c) Kanama riskini arttıran ilaç kullanımı
- d) Son bir ay içinde akut miyokard infarktüsü veya akut koroner sendrom öyküsü
- e) Evde kalıcı mekanik ventilasyon tedavisi ihtiyacı (obstrüktif uyku apnesi hariç)
- f) Yaşam beklentisinin 6 aydan kısa süreli olduğu ileri evre kanser hastaları
- g) İmmünsüprese durum
- h) Vücut kitle indeksinin > 40 kg/m² olması
- i) Kronik diyaliz ihtiyacı
- j) Sepsis ve bakteriyemi

ECCO₂R Komplikasyonları

ECCO₂R uygulaması esnasında oluşabilecek komplikasyonlar; antikoagülan tedaviye bağlı, katater ilişkili, cihaz ilişkili ve tedavi ilişkili gelişebilmektedir. Genel kanı olarak ECMO'ya göre daha az komplikasyon riski olduğu düşünülse de yapılmış çalışmalarla bunun doğru olmadığı gösterilmiştir (51,55). Özellikle hemoliz, hemorajik ve trombotik komplikasyonlar ECMO'ya göre daha sık izlenir. Bunun temel sebebinin ECCO₂R uygulamasında ECMO uygulamasına göre daha yavaş kan akım hızı kullanılması olduğu düşünülmektedir. Yavaş akımla birlikte olan duraksama ve resirkülasyon nedeniyle daha kolay hemoliz gelişmektedir. Yine aynı sebepten dolayı daha kolay tromboz gelişmektedir ve genel olarak bunu engellemek için ECMO tedavisine göre daha yüksek dozlarda antikoagülasyon tedavi kullanılmaktadır. Bu nedenle hemorajik komplikasyon oranı da daha yüksek izlenmektedir (56). Ayrıca membran yüzey alanı da ECMO uygulamasına göre daha küçük olduğu için, katater ve/veya membran tromboz riski de daha yüksektir. Membran trombozu, CO₂ klirensini azaltabilir, transmembran basıncını artırır ve set değişim ihtiyacı nedeni ile tedavinin aksamasına sebep olarak hiperkapniyi derinleştirebilir. Akım hızının artırılması ile bu problemlerin önüne geçilebilmektedir (51). Nadir görülen durumlardan biri de hipoksinin derinleşmesidir. Bunun nedeni hiperkapninin düzelmesiyle pulmoner vazodilatasyon ile fizyolojik hipoksik vazokonstrüksiyonun ortadan kalkmasıyla pulmoner şant fraksiyonunun artmasıdır. Aynı zamanda TV'nin azal-

masıyla atelektazi riski özellikle spontan solunum sırasında artar ve hipokseminin gelişmesine sebep olabilir (40). ECCO₂R uygulaması esnasında gelişebilecek komplikasyonlar aşağıda özetlenmiştir (46).

- a) **Antikoagülan tedaviye bağlı komplikasyonlar:** Kanama (gastrointestinal, intrakraniyal vb.), heparin ile indüklenen trombositopeni
- b) **Katater ilişkili komplikasyonlar:** Kanama, pnömotoraks, infeksiyon, arter ponksiyonu-kanülasyonu, venöz tromboemboli
- c) **Cihaz ilişkili komplikasyonlar:** Hava embolisi, pıhtı gelişimi, hemoliz, yaygın intravasküler koagülopati, fibrin/koagülasyon faktörlerinin tüketimi
- d) **Tedavi ilişkili komplikasyonlar:** Hipokseminin kötüleşmesi, mekanik ventilasyon süresinde uzama, prone pozisyon uygulamasının aksaması

Şu andaki kanıtlar değerlendirildiğinde ARDS tedavisinde ECCO₂R uygulamasının rutin kullanımı önerilmemekle birlikte, ECCO₂R uygulamasının zamanlaması ve uygulanması konusundaki belirsizlik devam etmektedir. Uygulanan teknik, cihaz bağımlı faktörler ile farklı sonuçlar alınabileceği akılda tutulmalıdır. Avrupa Yoğun Bakım Derneği'nin 2023 yılında yayınladığı ARDS kılavuzunda ECCO₂R uygulamasının randomize klinik çalışmalar dışında rutin kullanımı önerilmemektedir (yüksek kanıt düzeyi). COVID-19 hastalarında da aynı öneri geçerlidir (orta kanıt düzeyi) (2). ARDS tedavisinde ECCO₂R uygulamasının yerini belirlemek için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

Sürekli Renal Replasman Tedavisi (SRRT)

Akut böbrek hasarı (ABH) akut solunum yetmezliği olan hastalarda sık görülen bir komplikasyondur. ARDS'de, ABH %24-44 arasında değişen oranda görülebilmektedir (57,58). COVID-19 ilişkili ARDS hastalarında ise ABH oranının %50'nin üzerinde olduğu bildirilmiştir (59). ABH ve ARDS kombinasyonu daha yüksek mortalite ve hastane kalış süresinde artış gibi olumsuz sonuçlar ile ilişkilidir (57). Yoğun bakım hastalarının yaklaşık %57'sinde ABH gelişir ve bu hastaların yaklaşık %13'ünde renal replasman tedavisi (RRT) gerekmektedir (60).

Genel olarak bakıldığında RRT başlama endikasyonları altta yatan nedene, RRT endikasyonlarına ve hasta ilişkili faktörlere bağlıdır. Ayrıca spesifik tedavi seçeneklerine bağlı değişmektedir. Kritik hastaların çoğunda hemodinamik instabilite olması nedeni ile genel olarak ARDS ve ABH birlikteliğinde tercih edilen tedavi modalitesi SRRT'dir.

ECMO ve SRRT: ECMO tedavisi alan hastaların ağır kritik hastalık sürecinde olması, uygulanan agresif tedaviler, hipoksi nedeniyle meydana gelen doku hasarı, sistemik inflamatuvar düzensiz yanıt ve reperfüzyon yaralanmaları nedeni ile; hastalarda sıvı yüklenmesi, asit-baz ve elektrolit dengesizlikleri, ABH gibi durumlar sıklıkla izlenmekte ve SRRT tedavisi gerekmektedir (61). ECMO uygulaması esnasında hastaların >%60'da ABH gelişmekte ve > %40'da RRT gerekmektedir. Ayrıca ECMO uygulaması esnasında RRT gerektiren ABH varlığında hastaların 3 yıllık sağ kalımlarının %17 olduğu, aynı zamanda

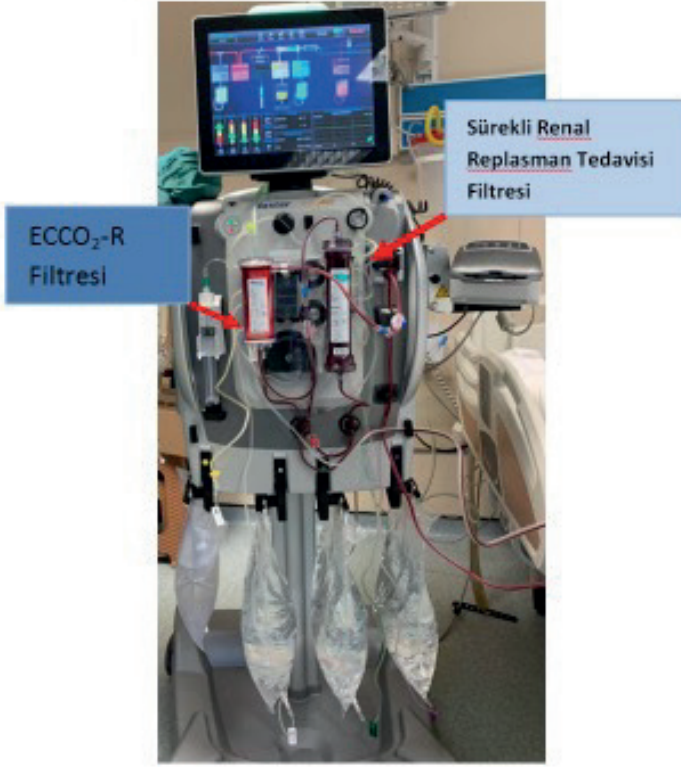
ECMO'dan ayrılma ve hastanede yatış süresinde uzama olduğu bildirilmiştir (62). Başka bir çalışmada ise ECMO uygulanan, ECMO uygulanan ve ABH olan, ECMO uygulanan ve SRRT yapılan üç farklı kohortta yapılmış tek merkezli bir çalışmada her üç grupta mortalite oranları benzer olarak saptanmıştır (63). ECMO uygulanan hastalarda RRT endikasyonları arasında birinci sırada hipervolemi gelmektedir. ECMO uygulaması esnasında SRRT; ayrı bir vasküler yol ile SRRT uygulanması, ECMO devresindeki hemofiltreye bağlanma yoluyla ve SRRT cihazının direkt ECMO devresine bağlanması yolu ile yapılabilir. Bu yöntemlerin avantajları ve dezavantajları aşağıda özetlenmiştir (64).

- a) **Ayrı bir vasküler yol ile ECMO ve SRRT uygulanması:** Bu yöntemin temel avantajı SRRT cihazında basınç problemlerinin daha az olmasıdır. Dezavantajları ise; ayrı bir vasküler yola ihtiyaç duyulması, dolaşan ekstrakorporeal kan volümünün fazla olmasıdır.
- b) **SRRT'nin ECMO devresindeki hemofiltreye bağlanması:** Bu yöntemin temel avantajı ek bir vasküler yol ve buna bağlı gelişebilecek komplikasyonların olmamasıdır. Ucuz olması ve dolaşımdaki ekstrakorporeal volümün az olması ise diğer avantajlarıdır. Dezavantajları ise ultrafiltrasyonun kontrolü için eksternal bir pompaya ihtiyaç duyulması, hemofiltrasyon esnasında basınç ölçümü yapılamaması, solüt klirensinin yeterli sağlanamaması ve uzaklaştırılan volüm miktarının doğru hesaplanamamasıdır.
- c) **SRRT cihazının direkt ECMO devresine bağlanması:** Ek bir vasküler yola ihtiyaç duyulmaması ve daha uzun süreli SRRT uygulanabilmesi avantajları arasındadır. Ekstrakorporeal volümün fazla olması ve ECMO devresindeki basınç aralıkları ile SRRT cihazının uyumsuz olması ise başlıca dezavantajlarıdır.

ARDS tedavisinde kurtarma tedavisi olarak VV-ECMO uygulaması esnasında ABH sıklıkla gelişmektedir ve mortalite için önemli bir risk faktörüdür (63). VV-ECMO esnasında SRRT metabolik asidoz, elektrolit imbalansı gibi çeşitli nedenlere bağlı yapılabilmeyle birlikte en sık kullanımı hipervolemidir. Chen ve ark. 2014 yılında yayınladıkları sistematik bir derlemede hem VA-ECMO hem de VV-ECMO uygulaması esnasında SRRT tedavisinin hastaların volüm durumları üzerinde iyileşme sağladığı ve elektrolit dengesizliklerini güvenle düzelttiği bildirilmiştir (65). Ancak bu iki ekstrakorporeal tedavinin birlikte kullanılması ile başta hemoliz ve kanama olmak üzere komplikasyon riskinde de artış olabileceği unutulmamalıdır. Literatüre bakıldığında VV-ECMO uygulaması esnasında SRRT tedavisinin zamanlaması ve uygulanacak teknik üzerinde fikir birliği olmadığı görülmektedir.

ECCO₂R ve SRRT: ECCO₂R ve SRRT kombinasyonunun en sık uygulandığı klinik tablo; hiperkapnik respiratuar asidoz ve RRT gerektiren ABH birlikteliğidir. VVCO₂R sistemleri düşük (kan akımı 200-400 ml/dakika) ve yüksek (kan akımı > 500 ml/dakika) akımla çalışabilmektedir. Düşük akımlı sistemlerin SRRT'de avantajı; direk olarak SRRT cihazının sisteme entegre edilebilmesi ve çift lümenli bir diyaliz kataterinin yeterli olmasıdır. Yüksek akım VVCO₂R sisteminde ise SRRT için ayrı bir ekipman gerekmektedir (66). Tüm ekstrakorporeal tedavilerde olduğu gibi ECCO₂R ve SRRT uygulaması esnasında antiko-

agülan tedavi gerekmektedir. Ancak özellikle düşük akımlı sistemlerde tromboz riskinin yüksek olduğu ve daha yüksek doz antikoagülan tedavi gereksinimi olabileceği unutulmamalıdır (Şekil 2).



Şekil 2: Sürekli Renal Replasman Tedavisi ile Birlikte Uygulanan ECCO₂-R Filtresi (Baxter®, Prisma Lung+)

Hem ECCO₂R hem de ECCO₂R ve SRRT kombinasyonu hiperkapninin ve respiratuar asidozun kontrolünü kolaylaştırmaktadır ve ARDS hastalarında ultra-koruyucu mekanik ventilasyon uygulanmasını kolaylaştırmaktadır (66). Ancak ECCO₂R ve SRRT kombinasyonu, tek başına ECCO₂R kullanımı ile karşılaştırıldığında bahsedilen etkinlik üzerinde avantajı olduğunu gösteren kesin kanıt mevcut değildir. Bunun sebebi ise hasta grubunun kompleks ve heterojen olması, yapılmış olan çalışmaların az sayıda hasta içermesi, tedavi süresinin kısa süreli olması ve standart bir mekanik ventilasyon stratejisi izlenmemesidir (66).

İnflamatuar kemokin ve sitokinlerin hem ARDS gelişimine katkıda bulunabileceği hem de ARDS tablosunda endojen olarak üretimlerinin arttığı bilinmektedir. ARDS tablosunda SRRT ile oksijenizasyonda görülebilecek olan düzelme esas olarak sıvı yükünün

azalmasına bağlı olarak meydana gelmekle birlikte, sürekli olarak inflamatuvar mediyatörlerin uzaklaştırılmasının da tabloya katkıda bulunduğunu belirten çalışmalar vardır (67,68). Ancak, ARDS'de SRRT tedavisinin günümüzde sadece sitokin klirensi için kullanılması önerilmemektedir ve bunu destekleyecek kanıt düzeyinde yeterli çalışma mevcut değildir.

Ekstrakorporeal Sitokin Adsorbsiyonu

Sitokin fırtınası ya da sitokin salınım sendromu pek çok sebeple tetiklenebilen, dolaşan sitokin düzeyinde artış ve immün hücre hiperaktivasyonunun görüldüğü, hayatı tehdit edici sistemik inflamatuvar bir sendromdur. Çeşitli patojenler, tedaviler, kanser ve otoimmün hastalıklar sitokin salınımını başlıca tetikleyen durumlardır. ARDS'de de hiperinflamatuvar durum ve sitokin aktivasyonu gerçekleşebileceği gösterilmiştir. ARDS fenotiplerini (hipoinflamatuvar/hiperinflamatuvar) belirlemek için giderek daha fazla biyobelirteç kullanımı gündeme gelmektedir. ARDS'de kötü sonlanımı ön görmede birçok plazma biyobelirteci kullanılmıştır. Bunlar; pro-enflamatuvar belirteçler (IL-6, IL-8 ve çözünür tümör nekroz faktör reseptörü-1), endotel hasarının belirteçleri (angiopoietin-2, hücrelerarası adezyon molekülü-1), epitel hasarının belirteçleri (yüzey aktif protein-D) ve bozulmuş koagülasyon sisteminin belirteçleri (plazminojen aktivatör inhibitörü-1, protein C) olarak sayılabilir (69,70).

Çeşitli kan purifikasyon teknikleri; yüksek 'cut-off' membranların kullanıldığı diyaliz, hemoadsorbsiyon, yüksek hacimli hemofiltrasyon ve plazma değişimi gibi, sitokin seviyelerini seçici olmayan bir şekilde azaltmak için denenmiştir (71). Plazmadan sitokinlerin klirensinin sağlanabilmesi için ekstrakorporeal bir devre kullanılmaktadır. Aşağıda klinikte en çok kullanılan kan purifikasyon tekniklerinden bahsedilmektedir.

Hemoadsorbsiyon kolonu (Cytosorb): Hemoadsorbsiyon kolonu genellikle, polivinilprolidon ile kaplı yüksek adsorbsiyon gücüne sahip yataklardan oluşmaktadır (72). Bu kolonlar tek başına ekstrakorporeal bir devre yoluyla kullanılabilmesi gibi, halihazırda kullanılmakta olan ekstrakorporeal devreye diyalizör öncesi veya sonrası eklenebilir. İnterabdominal sepsise bağlı gelişen bir ARDS vakasında kullanımında başarılı sonuç alınmıştır (73).

Yüksek 'cut-off' membran: Bu teknikte molekül ağırlığı 20–50 kDa maddeler temizlenebilir. Yayınlanmış vaka örnekleri daha çok sepsis/septik şok ve ABH olan hastaları içermektedir (74).

Oxiris Membran: Bu membranın yüzü polietilenimin ve heparin ile kaplıdır. Septik şoklu hastaları içeren çalışmalarda inflamatuvar mediyatörlerde belirgin azalma sağladığı gösterilmiştir (75,76).

Eşleştirilmiş plazma filtrasyon adsorbsiyon yöntemi: Bu yöntemde ekstrakorporeal devreye alınan plazma, emici bir sorbentten geçirilmekte ve sonrasında plazma tekrar kan dolaşımına verilmektedir. Emici sorbent plazmada inflamatuvar mediyatörlerin emi-

limi üzerine non-spesifik etkinlik gösterir (77). Septik hastalarda yapılmış olan çalışmalarda bu yöntem ile inflamatuvar mediyatörlerde belirgin azalma sağlandığı gösterilmiştir (78,79).

ARDS'de sitokin adsorbsiyonu ile ilgili yapılmış çalışmaların çoğu ekstrapulmoner ARDS tablosunda olan ve sepsis/septik şokun eşlik ettiği hasta popülasyonunda gerçekleştirilmiş olup çoğu olgu sunumu şeklindedir (73,80). Ayrıca son dönemde COVID-19 ilişkili ARDS tablosunda da kullanımına dair çalışmalar vardır (81,82).

Genel olarak bakıldığında ARDS'de ekstrakorporeal sitokin adsorbsiyonu tedavinin rutin bir parçası olarak kullanılmamalıdır. Literatüre bakıldığında olgu sunumları ve kısıtlı hasta sayısına sahip retrospektif çalışmalarda ARDS ile çoklu organ yetmezliği, sepsis/septik şok varlığında ekstrakorporeal sitokin adsorbsiyonu ile hasta sonlanımı üzerine olumlu sonuçlar olduğu bildirilmekle birlikte, bu hasta grubunun sıklıkla ek olarak farklı tedaviler de alıyor olmasından dolayı (SRRT, V-V ECMO vb) bu sonuçların direkt olarak sitokin adsorbsiyonu ile ilişkilendirilmesi zordur. Daha geniş çaplı ve randomize kontrollü çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Sonuç olarak; ARDS tedavisinde ekstrakorporeal tedavi yaklaşımlarına bakıldığında; ağır ARDS'li hastalarda, uygun koşulların sağlanması ve uygun endikasyon ile kullanımı önerilen seçenek ECMO uygulamasıdır. SRRT, sitokin adsorbsiyonu gibi diğer ekstrakorporeal yöntemler de kombine olarak veya tek başına çeşitli endikasyonlar varlığında kullanılabilir. Ancak rutin tedavi pratiğine geçmesi için daha yüksek kanıt düzeyine ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. ARDS Definition Task Force; Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. JAMA. 2012;307(23):2526-33.
2. Grasselli G, Calfee CS, Camporota L, Poole D, Amato MBP, Antonelli M, et al. ESICM guidelines on acute respiratory distress syndrome: definition, phenotyping and respiratory support strategies. Intensive Care Med. 2023 Jul;49(7):727-759.
3. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, Gattinoni L, van Haren F, Larson A, McAuley DF, Ranieri M, Rubenfeld G, Thompson BT, Wrigge H, Slutsky AS, Pesenti A; LUNG SAFE Investigators. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. JAMA. 2016 Feb 23;315(8):788-800.
4. Zapol WM, Snider MT, Hill JD, Fallat RJ, Bartlett RH, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure: a randomized prospective study. JAMA. 1979 Nov 16;242(20):2193-6.
5. Combes A, Schmidt M, Hodgson CL, Fan E, Ferguson ND, et al. Extracorporeal life support for adults with acute respiratory distress syndrome. Intensive Care Med. 2020 Dec;46(12):2464-2476.
6. Schmidt M, Pham T, Arcadipane A, Agerstrand C, Ohshimo S, et al. Mechanical ventilation management during extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome. An international multicenter prospective cohort. Am J Respir Crit Care Med. 2019 Oct 15;200(8):1002-1012.

7. Pham T, Combes A, Rozé H, Chevret S, Mercat A, et al., Extracorporeal membrane oxygenation for pandemic influenza A (H1N1)—induced acute respiratory distress syndrome: a cohort study and propensity-matched analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Feb 1;187(3):276-85.
8. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, 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 Oct 17;374(9698):1351-63.
9. Schmidt M, Tachon G, Devilliers C, Muller G, Hekimian G, et al. Blood oxygenation and decarboxylation determinants during venovenous ECMO for respiratory failure in adults. *Intensive Care Med*. 2013 May;39(5):838-846.
10. Ling RR, Ramanathan K, Poon WH, Tan CS, Brechot N, et al. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation as mechanical circulatory support in adult septic shock: a systematic review and meta-analysis with individual participant data meta-regression analysis. *Crit Care*. 2021 Jul 14;25(1):246.
11. Abrams D, Ferguson ND, Brochard L, Fan E, Mercat A, et al. ECMO for ARDS: from salvage to standard of care? *Lancet Respir Med*. 2019 Feb;7(2):108-110.
12. Bein T, Grasso S, Moerer O, Quintel M, Guerin C, et al. The standard of care of patients with ARDS: ventilatory settings and rescue therapies for refractory hypoxemia. *Intensive Care Med*. 2016 May;42(5):699-711.
13. Combes A, Hajage D, Capellier G, Demoule A, Lavoué S, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2018 May 24;378(21):1965-1975.
14. Lebreton G, Schmidt M, Ponnaiah M, Folliguet T, Para M, et al. Extracorporeal membrane oxygenation network organisation and clinical outcomes during the COVID-19 pandemic in Greater Paris, France: a multicentre cohort study. *Lancet Respir Med*. 2021 Aug;9(8):851-862.
15. Diaz RA, Graf J, Zambrano JM, Ruiz C, Espinoza JA, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19—associated severe acute respiratory distress syndrome in Chile: a nationwide incidence and cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021 Jul 1;204(1):34-43.
16. Teijeiro-Paradis, R., W.D. Gannon, and E. Fan. Complications Associated With Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation—What Can Go Wrong? *Crit Care Med*. 2022 Dec 1;50(12):1809-1818.
17. Goligher EC, Tomlinson G, Hajage D, Wijesundera DN, Fan E,, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome and posterior probability of mortality benefit in a post hoc Bayesian analysis of a randomized clinical trial. *JAMA*. 2018 Dec 4;320(21):2251-2259.
18. Magunia H, Haeberle HA, Henn P, Mehrländer M, Vlaten PO, et al. Early driving pressure changes predict outcomes during Venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Res Pract*. 2020 Mar 7;2020:6958152.
19. Vaquer S, de Haro C, Peruga P, Oliva JC, Artigas A.. Systematic review and meta-analysis of complications and mortality of veno-venous extracorporeal membrane oxygenation for refractory acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care*. 2017 Dec;7(1):51.
20. Bartlett RH, Ogino MT, Brodie D, McMullan DM, Lorusso R, et al. Initial ELSO guidance document: ECMO for COVID-19 patients with severe cardiopulmonary failure. *ASAIO J*. 2020 May;66(5):472-474.

21. Barbaro RP, MacLaren G, Boonstra PS, Combes A, Agerstrand C, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19: evolving outcomes from the international Extracorporeal Life Support Organization Registry. *Lancet*. 2021 Oct 2;398(10307):1230-1238.
22. Lorusso R, De Piero ME, Mariani S, Di Mauro M, Folliguet T, et al. In-hospital and 6-month outcomes in patients with COVID-19 supported with extracorporeal membrane oxygenation (EuroECMO-COVID): a multicentre, prospective observational study. *Lancet Respir Med*. 2023 Feb;11(2):151-162.
23. Karagiannidis C, Strassmann S, Merten M, Bein T, Windisch W, et al. High in-hospital mortality rate in patients with COVID-19 receiving extracorporeal membrane oxygenation in Germany: a critical analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021 Oct 15;204(8):991-994.
24. Broman LM, Eksborg S, Lo Coco V, De Piero ME, Belohlavek J, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19 during first and second waves. *Lancet Respir Med*. 2021 Aug;9(8):80-81.
25. Parzy G, Daviet F, Puech B, Sylvestre A, Guervilly C, et al. Venous thromboembolism events following venovenous extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 based on CT scans. *Crit Care Med*. 2020 Oct;48(10):971-975.
26. Quintel M, Busana M, Gattinoni L. Breathing and ventilation during extracorporeal membrane oxygenation: how to find the balance between rest and load. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Oct 15;200(8):954-956.
27. Tonna JE, Abrams D, Brodie D, Greenwood JC, Rubio Mateo-Sidron JA, et al. Management of adult patients supported with venovenous extracorporeal membrane oxygenation (VV ECMO): guideline from the extracorporeal life support organization (ELSO). *ASAIO J*. 2021 Jun 1;67(6):601-610.
28. Reis Miranda D, van Thiel R, Brodie D, Bakker J. Right ventricular unloading after initiation of venovenous extracorporeal membrane oxygenation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Feb 1;191(3):346-8.
29. Leibowitz A, Oren-Grinberg A, Matyal R. Ultrasound guidance for central venous access: current evidence and clinical recommendations. *J Intensive Care Med*. 2020 Mar;35(3):303-321.
30. Nunez JJ, Gosling AF, O'Gara B, Kennedy KF, Rycus P, et al. Bleeding and thrombotic events in adults supported with venovenous extracorporeal membrane oxygenation: an ELSO registry analysis. *Intensive Care Med*. 2022 Feb;48(2):213-224.
31. Olson SR, Murphree CR, Zonies D, Meyer AD, McCarty OJT, et al. Thrombosis and bleeding in extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) without anticoagulation: a systematic review. *ASAIO J*. 2021 Mar 1;67(3):290-296.
32. Jiritano F, Serraino GF, Ten Cate H, Fina D, Matteucci M, et al. Platelets and extra-corporeal membrane oxygenation in adult patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2020 Jun;46(6):1154-1169.
33. Cavayas YA, Munshi L, Del Sorbo L, Fan E. The early change in PaCO₂ after extracorporeal membrane oxygenation initiation is associated with neurological complications. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Jun 15;201(12):1525-1535.
34. Grasselli G, Scaravilli V, Di Bella S, Biffi S, Bombino M, et al. Nosocomial infections during extracorporeal membrane oxygenation: incidence, etiology, and impact on patients' outcome. *Crit Care Med*. 2017 Oct;45(10):1726-1733.
35. Thomas G, Hraiech S, Cassir N, Lehingue S, Rambaud R, et al. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation devices-related colonisations and infections. *Ann Intensive Care*. 2017 Nov 7;7(1):111.

36. Kuo G, Chen SW, Fan PC, Wu VC, Chou AH, et al., Analysis of survival after initiation of continuous renal replacement therapy in patients with extracorporeal membrane oxygenation. *BMC Nephrol.* 2019 Aug 14;20(1):318.
37. Chan KM, Wan WTP, Ling L, So JMC, Wong CHL, Tam SBS. Management of circuit air in extracorporeal membrane oxygenation: A single center experience. *ASAIO Journal*, 2022. 68(3): p. 39-43.
38. Montisci, A., et al., Management of refractory hypoxemia during venovenous extracorporeal membrane oxygenation for ARDS. *ASAIO J.* 2022 Mar 1;68(3):39-43.
39. Gattinoni L, Kolobow T, Agostoni A, Damia G, Pelizzola A, et al. Clinical application of low frequency positive pressure ventilation with extracorporeal CO₂ removal (LFPPV-EC-CO₂R) in treatment of adult respiratory distress syndrome (ARDS). *Int J Artif Organs.* 1979 Nov;2(6):282-283.
40. Pettenuzzo T, Fan E, Del Sorbo L. Extracorporeal carbon dioxide removal in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Transl Med.* 2018 Jan;6(2):31.
41. Morelli A, Del Sorbo L, Pesenti A, Ranieri VM, Fan E. Extracorporeal carbon dioxide removal (ECCO 2 R) in patients with acute respiratory failure. *Intensive Care Med.* 2017 Apr;43(4):519-530.
42. Brogan, T.V., et al., Extracorporeal life support: the ELSO red book. 2017.
43. Zanella A, Caironi P, Castagna L, Rezoagli E, Salerno D, et al. Extracorporeal chloride removal by electro dialysis. A novel approach to correct acidemia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 Apr 1;201(7):799-813.
44. Bein T, Weber-Carstens S, Goldmann A, Müller T, Staudinger T, et al. Lower tidal volume strategy (≈ 3 ml/kg) combined with extracorporeal CO₂ removal versus 'conventional' protective ventilation (6 ml/kg) in severe ARDS: the prospective randomized Xtravent-study. *Intensive Care Med.* 2013 May;39(5):847-56.
45. Halaçlı B, Ersoy EO. Obstrüktif Hastalıklarda ECCO2R'nin Yeri. *Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği, Eğitim Serisi Kitapları, ECMO, Sayfa 47-55, 2019.*
46. Combes A, Brodie D, Aissaoui N, Bein T, Capellier G, et al. Extracorporeal carbon dioxide removal for acute respiratory failure: a review of potential indications, clinical practice and open research questions. *Intensive Care Med.* 2022 Oct;48(10):1308-1321.
47. Terragni PP, Rosboch G, Tealdi A, Corno E, Menaldo E, et al., Tidal hyperinflation during low tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 Jan 15;175(2):160-6.
48. Rozencwajg S, Guihot A, Franchineau G, Lescroart M, Bréchet N, et al. Ultra-protective ventilation reduces biotrauma in patients on venovenous extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2019 Nov;47(11):1505-1512.
49. Curley G, Contreras MM, Nichol AD, Higgins BD, Laffey JG. Hypercapnia and acidosis in sepsis: a double-edged sword? *Anesthesiology.* 2010 Feb;112(2):462-72.
50. Morris AH, Wallace CJ, Menlove RL, Clemmer TP, Orme JF Jr, et al. Randomized clinical trial of pressure-controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO₂ removal for adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994 Feb;149(2 Pt 1):295-305.
51. Combes A, Fanelli V, Pham T, Ranieri VM; European Society of Intensive Care Medicine Trials Group and the "Strategy of Ultra-Protective lung ventilation with Extracorporeal CO₂ Removal for New-Onset moderate to severe ARDS" (SUPERNOVA) investigators., Feasibility and safety of extracorporeal CO₂ removal to enhance protective ventilation in acute respiratory distress syndrome: the SUPERNOVA study. *Intensive Care Med.* 2019 May;45(5):592-600.
52. McNamee JJ, Gillies MA, Barrett NA, Perkins GD, Tunnicliffe W, et al. Effect of lower tidal volume ventilation facilitated by extracorporeal carbon dioxide removal vs standard care ven-

- tilation on 90-day mortality in patients with acute hypoxemic respiratory failure: the REST randomized clinical trial. *JAMA*. 2021 Sep 21;326(11):1013-1023.
53. Boyle AJ, Sklar MC, McNamee JJ, Brodie D, Slutsky AS, et al. Extracorporeal carbon dioxide removal for lowering the risk of mechanical ventilation: research questions and clinical potential for the future. *Lancet Respir Med*. 2018 Nov;6(11):874-884.
 54. Brodie D, Slutsky AS, Combes A. Extracorporeal life support for adults with respiratory failure and related indications: a review. *JAMA*. 2019 Aug 13;322(6):557-568.
 55. Cummins C, Bentley A, McAuley DF, McNamee JJ, Patrick H, Barrett NA. A United Kingdom Register study of in-hospital outcomes of patients receiving extracorporeal carbon dioxide removal. *J Intensive Care Soc*. 2018 May;19(2):114-121.
 56. Karagiannidis C, Hesselmann F, Fan E. Physiological and technical considerations of extracorporeal CO₂ removal. *Crit Care*. 2019 Mar 9;23(1):75.
 57. Liu KD, Thompson BT, Ancukiewicz M, Steingrub JS, Douglas IS, et al. Acute kidney injury in patients with acute lung injury: impact of fluid accumulation on classification of acute kidney injury and associated outcomes. *Crit Care Med*. 2011 Dec;39(12):2665-71.
 58. Acute Respiratory Distress Syndrome Network; Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A. 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 May 4;342(18):1301-8.
 59. Nadim MK, Forni LG, Mehta RL, Connor MJ Jr, Liu KD, et al. COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. *Nat Rev Nephrol*. 2020 Dec;16(12):747-764.
 60. Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med*. 2015 Aug;41(8):1411-23.
 61. Fleming GM, Askenazi DJ, Bridges BC, Cooper DS, Paden ML, et al. A multicenter international survey of renal supportive therapy during ECMO: the Kidney Intervention During Extracorporeal Membrane Oxygenation (KIDMO) group. *ASAIO J*. 2012 Jul-Aug;58(4):407-14.
 62. Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Lertjitbanjong P, Aeddula NR, Bathini T, et al., Incidence and impact of acute kidney injury in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation: a meta-analysis. *J Clin Med*. 2019 Jul 5;8(7):981.
 63. Antonucci E, Lamanna I, Fagnoul D, Vincent JL, De Backer D, Silvio Taccone F. The impact of renal failure and renal replacement therapy on outcome during extracorporeal membrane oxygenation therapy. *Artif Organs*. 2016 Aug;40(8):746-54.
 64. Roberts SH, Goodwin ML, Bobba CM, Al-Qudsi O, Satyapriya SV, et al. Continuous renal replacement therapy and extracorporeal membrane oxygenation: implications in the COVID-19 era. *Perfusion*. 2023 Jan;38(1):18-27.
 65. Chen H, Yu RG, Yin NN, Zhou JX. Combination of extracorporeal membrane oxygenation and continuous renal replacement therapy in critically ill patients: a systematic review. *Crit Care*. 2014 Dec 8;18(6):675.
 66. Cappadona F, Costa E, Mallia L, Sangregorio F, Nescis L, et al. Extracorporeal Carbon Dioxide Removal: From Pathophysiology to Clinical Applications; Focus on Combined Continuous Renal Replacement Therapy. *Biomedicines*. 2023 Jan 5;11(1):142.
 67. Elbahlawan L, West NK, Avent Y, Cheng C, Liu W, et al. Impact of continuous renal replacement therapy on oxygenation in children with acute lung injury after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer*. 2010 Sep;55(3):540-5.

68. Cui HX, Xu JY, Li MQ. Efficacy of continuous renal replacement therapy in the treatment of severe acute pancreatitis associated acute respiratory distress syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(17):2523-2526.
69. McClintock D, Zhuo H, Wickersham N, Matthay MA, Ware LB. Biomarkers of inflammation, coagulation and fibrinolysis predict mortality in acute lung injury. *Crit Care*. 2008;12(2):R41.
70. Calfee CS, Delucchi K, Parsons PE, Thompson BT, Ware LB, Matthay MA; NHLBI ARDS Network. Subphenotypes in acute respiratory distress syndrome: latent class analysis of data from two randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2014 Aug;2(8):611-20.
71. Zhou F, Peng Z, Murugan R, Kellum JA. Blood purification and mortality in sepsis: a meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med*. 2013 Sep;41(9):2209-20.
72. Morris C, Gray L, Giovannelli M. Early report: the use of Cytosorb™ haemabsorption column as an adjunct in managing severe sepsis: initial experiences, review and recommendations. *J Intensive Care Soc*. 2015 Aug;16(3):257-264.
73. Träger K, Schütz C, Fischer G, Schröder J, Skrabal C, et al. Cytokine reduction in the setting of an ARDS-associated inflammatory response with multiple organ failure. *Case Rep Crit Care*. 2016;2016:9852073.
74. Al Shareef K, Bakouri M. Cytokine blood filtration responses in COVID-19. *Blood Purif*. 2021;50(2):141-149.
75. Turani F, Barchetta R, Falco M, Busatti S, Weltert L. Continuous renal replacement therapy with the adsorbing filter oXiris in septic patients: a case series. *Blood Purif*. 2019;47 Suppl 3:1-5.
76. Broman ME, Hansson F, Vincent JL, Bodelsson M. Endotoxin and cytokine reducing properties of the oXiris membrane in patients with septic shock: a randomized crossover double-blind study. *PLoS One*. 2019 Aug 1;14(8):e0220444.
77. Ronco C, Brendolan A, d'Intini V, Ricci Z, Wratten ML, Bellomo R. Coupled plasma filtration adsorption: rationale, technical development and early clinical experience. *Blood Purif*. 2003;21(6):409-16.
78. Netti GS, Sangregorio F, Spadaccino F, Staffieri F, Crovace A, et al. LPS removal reduces CD80-mediated albuminuria in critically ill patients with Gram-negative sepsis. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2019 Apr 1;316(4):723-731.
79. He C, Zhang L, Shi W, Liang X, Ye Z, Zhang B, Liu S. Coupled plasma filtration adsorption combined with continuous veno-venous hemofiltration treatment in patients with severe acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2013 Jan;47(1):62-8.
80. Zakaria GS, Taufik MA, Manggala SK, Jennefer. Extracorporeal blood purification benefits in post-caesarean patient with severe acute respiratory distress syndrome due to miliary tuberculosis: a case report. *J Med Case Rep*. 2023 Apr 12;17(1):157.
81. Takahashi K, Inoue H, Kishimoto M, Nakayama R, Kasai T, et al. Continuous renal replacement therapy using a cellulose triacetate hemofilter for severe coronavirus disease. *Ren Replace Ther*. 2022;8(1):45.
82. Alavi Darazam I, Kazempour M, Pourhoseingholi MA, Hatami F, Rabiei MM, et al., Efficacy of hemoperfusion in severe and critical cases of COVID-19. *Blood Purif*. 2023;52(1):8-16.

BÖLÜM 14

Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu Hastasının Mekanik Ventilatörden Ayrılması (Weaning) ve Rehabilitasyon

Uzm. Dr. Aslı Melek, Doç. Dr. Serpil Öcal

Giriş

Günümüzde yeni teknolojik gelişmeler sayesinde mekanik ventilatör (MV) desteği alan akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) hastalarının konforunu ve MV ile uyumunu sağlamak kolaylaşmaktadır. Ancak tüm bu gelişmelere rağmen MV ilişkili komplikasyonlar yoğun bakımda takip edilen hastalarda görülmeye devam etmektedir. MV ilişkili komplikasyonların riskini azaltabilmek adına hasta hazır olduğunda, olabildiğince erken dönemde weaning sürecinin başlatılması önem taşımaktadır (1). Bu bölümde ARDS hastalarının MV'den weaningi ve sonraki rehabilitasyon süreci tartışılacaktır.

I. Hastanın Weaninge Hazır Olup Olmadığının Değerlendirilmesi

İnvaziv MV'den weaning süreci 3 aşamadan oluşmaktadır;

- 1) Hastanın weaning sürecine hazır olup olmadığının değerlendirilmesi
- 2) Weaning süreci
- 3) Ekstübasyon

Hastanın weaning sürecine hazır olup olmadığının değerlendirilmesi, hazır olan hastalarda uzamış MV'nin olumsuz sonuçlarını engellerken hazır olmayan hastalarda ise erken weaning komplikasyonlarından kaçınılmasını sağlamaktadır (2). MV'de 24 saatten uzun süreli takip edilmekte olan hastaların, günlük olarak weaninge hazır olup olmadığı mutlaka değerlendirilmelidir (3). Hastanın weaning sürecine hazır olup olmadığına ve spontan solunum denemesi yapıp yapmamaya karar vermek amacıyla birçok farklı kriter kullanılmaktadır. Öncelikle MV desteği gerektiren durumun kontrol altına alınmış olması gerekmektedir. Hastanın spontan solunum eforunun olması ve oksijenizasyonun düzelmiş olması önemlidir. Oksijenizasyonu değerlendirmek için parsiyel arteriyel oksijen basıncının (PaO_2) solunan havadaki oksijen fraksiyonuna (Fraction of inspired oxygen - FiO_2) oranından ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) faydalanılabilir. Farklı çalışmalar sonucunda farklı sınır değerler belirlenmekle birlikte, kronik hipoksik hastalarda $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 120'nin, diğer hastalarda ise $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 150-200'ün üzerinde değerler weaning sürecine geçmek için yeterlidir. Oksijenizasyon açısından bir diğer önemli faktör ihtiyaç duyulan pozitif ekspiryum sonu basıncı (positive end expiratory pressure – PEEP) değeridir. Yeterli oksijenizasyonu sağlamak için ihtiyaç duyulan PEEP değeri 5-8 cmH_2O civarında olmalıdır (4).

Hastanın hemodinamik parametrelerinin stabil olması ve vazopressör ihtiyacının yüksek olmaması bir diğer kriterdir. Ayrıca asidozun solunum iş yükünde artışa yol açması

nedeniyle derin asidoz tablosundaki hastalar weaninge uygun değildir. Hastanın mental durumu mutlaka değerlendirilmelidir. Havayolunu koruyabilmesi için uyanık veya kolayca uyandırılabilir olması gerekmektedir. Hastalara günlük yapılması gereken sedoanaljezi molalarıyla mental durum değerlendirilmesi yapılabilir. Ayrıca weaning denemesine başlamadan önce nöromusküler blokör ajanların kesildiğinden ve hastanın kas gücünün geri döndüğünden emin olunması gerekmektedir. Şart olmamakla birlikte weaning denenecek bir hastada hemoglobin düzeyinin 7 g/dL'nin üzerinde olması ve vücut sıcaklığının 38.5°C'nin altında olması tercih edilmektedir (4). Öksürük ve gag refleksinin korunmuş ve sekresyonların azalmış olması aspirasyon ve solunum yollarında tıkaç oluşması riskini azaltmaktadır (5).

Klinik olarak stabil hastalarda, weaning başarısını öngörebilmek adına bakılabilecek parametreler mevcuttur. Bunların ilki hızlı yüzeysel solunum indeksidir (rapid shallow breathing index – RSBI). RSBI dakikadaki solunum sayısının litre cinsinden tidal volüme bölünmesiyle elde edilmektedir ve weaning başarısını öngörmeye etkin bir yöntemdir (6). Tidal volüm ve frekans ölçümlerini yapmak için spirometre veya mekanik ventilatör kullanılabilir (7). MV'nin kullanılması durumunda tidal volüm ölçümleri sırasında spontan moda geçilmesi, PEEP ve basınç desteği (Psupport) değerlerinin sıfırlanması gerekmektedir (8,9). Frekans ölçümü manuel olarak, hasta gözlenerek yapılmalıdır. Çünkü, hastanın ventilatörü tetikleyemeyen yüzeysel solunum çabaları olabilir ve bunlar MV tarafından algılanamayabilir (10). RSBI değerinin 105 veya altında olması weaning sürecinin başarılı olacağına işaret etmektedir. Kadınlarda, özellikle iç çapı ≤ 7 mm olan endotrakeal tüplerle entübe olan hastalarda tüpün rezistansı nedeniyle solunum işi yükü etkilendiğinden bakılan RSBI değerleri diğer hastalara kıyasla daha yüksek olma eğilimindedir (11). Yaşlı hastalarda yapılan prospektif gözlemsel bir çalışmada RSBI parametresinin weaning başarısını belirlemede etkin olduğu ve sınır değerin 105 yerine 130 olarak kullanılması gerektiği raporlanmıştır (12).

Kas gücünün yeterli olup olmadığını değerlendirmek için negatif inspiratuvar güç (negative inspiratuar force – NIF) veya havayolu tıkanma basıncı ($P_{0.1}$) ölçümü kullanılabilir. $P_{0.1}$ değeri ölçümü için uygun bir MV aracılığıyla inspirasyonun ilk 0.1 saniyesinde havayolunun geçici süreyle tıkanması gerekmektedir. $P_{0.1}$ değeri ile ilgili yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde, weaning başarısını değerlendirmede etkin bir parametre olduğu görülmektedir. Ancak klinik kullanımını netleştirmek için belirli bir sınır değeri kullanılarak sensitivite ve spesifisite analizinin yapıldığı geniş prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (13).

Uzun süreli MV desteği alan hastalarda diyafram disfonksiyonu geliştiği bilinmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda da görüldüğü üzere, diyafram ultrasonu kullanılarak weaning başarısı değerlendirilebilir. Diyafram ekskürsyonu, inspirasyon sırasında direkt olarak ölçülebilmektedir ve 10 mm'nin altında olması weaning başarısızlığıyla ilişkili bulunmuştur (14). Diyafram kalınlaşma oranı ise total akciğer volümü sırasında ölçülen; diyafram kalınlığından rezidüel volüm sırasında ölçülen diyafram kalınlığının çıkarılması sonrasında bu farkın rezidüel volüm sırasında ölçülen diyafram kalınlığına bölünmesiyle

elde edilir. Kalınlaşma oranının %30'un üzerinde olmasının ekstübasyon başarısı ile ilişkili olduğu raporlanmıştır (15). Diyafram ultrasonunun weaning başarısını öngörmedeki prediktif gücünün, RSBI ile birlikte kullanıldığında arttığı bildirilmektedir (16).

II. Weaning Süreci

Weaning süreci hastaya sağlanan MV desteğinin aşamalı olarak azaltılması veya kesilmesi ile gerçekleştirilmektedir. Bu şekilde solunum kaslarının solunum iş yüküne katılımının artırılması amaçlanmaktadır. Hastanın MV'den ayrılma süreci, toplam MV süresinin %40'ına kadar uzayabilmektedir (17). Weaning amacıyla kullanılan metodlar açısından genel bir konsensus bulunmamaktadır. En çok önerilen yöntemlerden biri günlük spontan solunum denemelerinin yapılmasıdır (18). Spontan solunum denemesinde başarılı olan hastaların %75'i başarılı bir şekilde ekstübe edilebilmektedir (19). Spontan solunum denemeleri genellikle günlük sedoanaljezi molarlarıyla eş zamanlı olarak gerçekleştirilmelidir (20). Spontan solunum denemesi bir kaç şekilde yapılabilmektedir.

Hasta MV'den ayrılmadan;

- Basınç Destekli Ventilasyon (Pressure Support Ventilation-PSV) modunda düşük inspiratuvar basınç desteği değerleriyle (5-7 cmH₂O)
- İnspiratuvar basınç desteği verilmeden izole PEEP kullanılarak

Hasta MV'den ayrılıp nemlendirilmiş oksijen desteği sağlayan bir T tüp yardımıyla yapılabilir (19).

Spontan solunum denemeleri genelde 30 dakika ile 2 saat arası bir sürede uygulanmaktadır. Yapılan çalışmalarda 30 dakika süresince yapılan spontan solunum denemesinin daha uzun süre yapılan spontan solunum denemesiyle (örn; 2 saat) benzer etkinlikte olduğu raporlanmıştır. Ancak kronik solunum yetmezliği olan ve uzun süredir MV'de takip edilen hastalar için 2 saat gibi daha uzun süreli bir spontan solunum denemesi yöntemi tercih edilebilir (21). Hastada solunum distressi bulguları (Tablo 1) gelişirse spontan solunum denemesi sonlandırılmalıdır. Spontan solunum denemeleri sırasında yüzeysel hızlı solunum paterninin gelişmesi denemenin başarısız olduğunu göstermektedir (11).

Tablo 1. Solunum distressi bulguları

Solunum sayısı > 35 soluk/dak
Periferik oksijen saturasyonu (SpO ₂) < %90
Kalp hızı >140 atım/dak veya bazalin %20'sinden daha fazla değişme
Sistolik kan basıncı > 180 mm Hg veya < 90 mm Hg
Anksiyete
Diaforez

Bir diğer yöntem weaningin MV ile yapılmasıdır. Hasta ventilatörde senkronize aralıklı zorunlu ventilasyon (Synchronised Intermittent Mandatory Ventilation - SIMV) modun-

da takip edilirken ayarlanan solunum sayısının basamaklı olarak düşürülmesi (SIMV weaning) veya PSV ile takip edilirken destek basıncının kademeli olarak düşürülmesi (PSV weaning) şeklinde yapılabilir (17). Daha yeni yöntemler arasında otomatize ventilatör programları ile yapılan PSV weaning yöntemleri de bulunmaktadır.

III. Ekstübasyon

Ekstübasyon kararı alırken, hastanın MV desteği olmadan veya düşük ventilatör desteğiyle soluyabildiğini görmek ve havayolunu koruyabileceğinden emin olmak gerekmektedir (22). Ekstübasyon sonrası noninvaziv mekanik ventilasyon (NİMV) weaning sürecinin başarılı olmasında önemli ölçüde katkı sağlayabilir. NİMV kullanılarak yapılan weaninglerin azalmış weaning zamanı, yoğun bakımda yatış süresinde kısalma, azalmış nazokomiyal pnömoni ve 60 günlük mortalitede azalma ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (23).

Belirtilen yöntemler bir doktor gözetiminde hastaya göre seçim yaparak uygulanabileceği gibi daha önceden belirlenmiş bir protokol eşliğinde de uygulanabilir. Weaning protokolleri, yukarıda bahsedilen komponentleri kullanarak uygun ekstübasyon zamanını belirleyen bir algoritmalarlardır. Bu protokoller hemşire veya solunum fizyoterapistleri tarafından uygulanabilmektedir (24).

Protokol eşliğinde gerçekleştirilen weaning süreci; weaning, MV, yoğun bakım ve hastane yatış süresinde kısalmayla ilişkili bulunmuştur. Aynı zamanda ventilatör ilişkili pnömoni, ventilatör ilişkili akciğer hasarı, kritik hastalık ilişkili polinöropati, kritik hastalık ilişkili polinöromiyopati, deliryum ve diyafram disfonksiyonu insidansında azalmaya neden olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Yine yapılan çalışmalara göre başarısız ekstübasyon oranında, trakeostomi sıklığında, hastane masraflarında ve mortalitede azalmaya neden olmaktadır (24,25).

İnvaziv MV'den ayrılmanın, zaman zaman istenmeyen sonuçların ortaya çıkabildiği kritik bir süreç olduğu unutulmamalı ve hasta yakın takip edilmelidir. Hastalığın ciddiyeti, yoğun bakım yatışı öncesi fonksiyonel durum ve eşlik eden komorbiditeler gibi hasta ilişkili faktörler bu süreci etkilemektedir. ARDS hastalarında düşük tidal volümlü ventilasyon stratejileri, erken mobilizasyon, deliryuma neden olabilecek ilaç tedavilerinden ve girişimlerden kaçınılması gibi etkinliği gösterilmiş uygulamalar weaning sürecinin başarısında belirleyici faktörler arasında yer almaktadır (2,5).

Weaning başarısızlığının nedenleri Tablo 2'de sunulmuştur. Rehabilitasyona, egzersizlerle ve yeterli nutrisyona dikkat edilerek weaning başarısının artırılması sağlanabilir (26). Ayrıca yorucu spontan solunum denemelerinden kaçınılmalı ve spontan solunum denemesini takiben hastanın 24 saat MV desteği ile dinlenmesi sağlanmalıdır. Gün içinde tekrarlayan spontan solunum denemelerinden kaçınılmak gerekmektedir (27).

Tablo 2. Weaning başarısızlığına neden olan faktörler

Pulmoner hastalığın tedavisinin yetersiz oluşu
Oto-PEEP ve hiperinflasyon
Eşlik eden kardiyak hastalık
Malnütrisyon ve elektrolit imbalansı
Nöromusküler hastalığa bağlı ciddi kas güçsüzlüğü
Kritik hastalık ilişkili polinöropati ve/veya miyopati
Spontan solunum denemesi sonrası hastanın dinlendirilmemesi

Weaning denenen hastalar basit, zor ve uzamış olmak üzere 3 gruba ayrılabilir (5):

- 1) Basit weaning grubu:** Bir spontan solunum denemesi sonrası MV'den başarılı bir şekilde ayrılan hastalardan oluşmaktadır.
- 2) Zor weaning grubu:** 2-3 spontan solunum denemesi sonrası veya ilk spontan solunum denemesi başarısızlığı ardından yedi gün içerisinde başarılı bir şekilde MV'den ayrılan hasta grubudur.
- 3) Uzamış weaning grubu:** Başarılı bir şekilde MV'den ayrılmadan önce en az üç başarısız spontan solunum denemesini gerçekleştirmiş ve ilk spontan solunum denemesi başarısızlığı ardından en az yedi gün geçmiş olan hasta grubudur.

Uzamış weaning grubunda yoğun bakım doktorunun deneyimi ile çoğunlukla trakeostomi açılarak yavaş weaning denemelerine geçilmesi planlanabilir. Uzun dönem MV ihtiyacı olan hastalar (haftalar- aylar) bu alanda hizmet veren weaning merkezlerinden fayda görebilir. Bazı hastalıklarda (örn; Amyotrofik Lateral Skleroz) MV'den ayrılma mümkün olmamaktadır. Bu hastaların MV sürecine mümkünse bakım merkezlerinde veya evde devam edilmesi tercih edilmelidir.

IV. ARDS Hastasında Rehabilitasyon

Fizyoterapi uygulamaları, solunum yetmezliğinin ve immobiliteye bağlı olarak gelişen sekellerin yönetiminde tüm hasta gruplarında olduğu gibi ARDS hastalarında da önem taşımaktadır. Solunum fizyoterapisi teknikleriyle akciğer kompliyansını arttırmak, solunum iş yükünü azaltmak ve havayolundaki sekresyonları temizlemek konusunda yardımcı olmaktadır. Pozisyon ve mobilizasyon; yerçekiminin etkisini kullanarak alveoler rekrutment sağlamakta, ventilasyon perfüzyon oranını iyileştirerek oksijenizasyonun iyileştirilmesine katkıda bulunmaktadır. Sekresyonların atılabilmesini sağlamak için inspiryum ve ekspiryum volümünü arttırmak, ekspiratuar akış hızını yükseltmek, sık aspirasyon yapmak ve osilasyon tekniklerini kullanmak önerilmektedir. İnspiratuar soluk hacmini arttıran yöntemler arasında mobilizasyon, pozisyon, solunum egzersizleri, tri-flow üfleme, manuel veya ventilatör aracılı hiperinflasyon ve NİMV yer almaktadır. Ekspiratuar soluk hacmini arttıran yöntemler arasında ise pozisyon, CPAP (Continuous positive airway pressure-Sürekli pozitif havayolu basıncı) ve threshold-PEP bulunmaktadır.

dır. Ekspiratuar akım hızını arttırmak için pozisyon, öksürme egzersizleri ve cough assist cihazı kullanılabilir. Manuel veya mekanik vibrasyon, perküsyon, yüksek frekans ossilasyon, intrapulmoner perküsif ventilasyon ve flutter cihazı ossilasyon sağlayan teknikler arasında yer almaktadır (28).

Pulmoner fonksiyonlar, ARDS tedavisi sonrası sıklıkla normal veya normale yakın düzeye geri dönmektedir. ARDS tedavisi sonrası hayatta kalan 109 hastanın 1 yıllık takip sonuçlarının incelendiği bir çalışmada, spirometre sonuçlarının ve akciğer volümlerinin 6 ayda normale döndüğü raporlanmıştır. Yine bu çalışmada 12. ayda yapılan 6 dakika yürüme testi sonuçlarının beklenilenin altında olduğu görülmektedir. Bu durum pulmoner fonksiyon bozukluğundan ziyade kas kaybı ve güçsüzlük ile ilişkilendirilmiştir (29). ARDS hastalarında uzamış kas güçsüzlüğü gelişme riski yüksek bulunmaktadır. Hastalarda kritik hastalık nöropatisi, miyopatisi veya her iki durum birlikte görülebilmektedir. Bu durum hastanın weaning ve rehabilitasyon süresinde uzamaya neden olmaktadır (30).

Uygun olan en erken zamanda aktif ve pasif mobilizasyon ile kuvvet ve dayanıklılığı arttırmaya yönelik egzersizler başlatılmalıdır. Aktif olarak hareket edemeyen hastalarda eklem mobilitesini korumak ve kaslarda kısalmayı engellemek için pasif mobilizasyon, esneme ve pozisyon verme yapılabilir. Yine bu hastalarda ekipman sağlanabilirse nöromusküler elektriksel stimülasyon uygulamaları yapılabilir (31). Uzamış kas güçsüzlüğü glukokortikoid kullanımı olan kritik hastalarda daha sık ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle geçerli bir endikasyon olmadıkça, rutin olarak glukokortikoid kullanımı önerilmemektedir. Ayrıca nöromusküler ajan kullanımı da uzamış kas güçsüzlüğü riskini arttıran etkenlerdendir (32).

ARDS tedavisi sonrası uzun dönem fonksiyonel disabilite, kognitif disfonksiyon ve psikososyal problemler gelişen hastalarda rehabilitasyon merkezlerinin veya uzun süreli bakım sağlayan merkezlerin kullanım sıklığı artmaktadır (33). Söz konusu sorunlar ARDS nedenli hospitalizasyonu takiben 5 yılı aşan süreyle devam edebilmektedir. Bazı hastalar ise ARDS öncesi fonksiyonel durumlarına veya çalışma hayatına geri dönememektedir (34). ARDS tedavisi sonrasında fiziksel ve sosyal sorunlara ek olarak depresyon ve anksiyete sıklığı da artmaktadır. Yoğun bakım tedavisi sırasında yaşanan anksiyete, yabancılaşma, panik ve distres bazı hastalarda taburculuk sonrası post travmatik stres bozukluğuna yol açabilir. Tedavi sürecinde yaşanan bu olumsuz duyguları azaltmak için hastayı süreç boyunca bilgilendirmek, hastayla iletişim kurmak, yeterli analjezi ve sedasyonu sağlamak, solunum açıklığını ve buna bağlı anksiyeteyi azaltmak için solunum fizyoterapisi uygulamak gerekmektedir (28,35).

Sonuç olarak; yoğun bakım ünitelerinde sıklıkla karşılaşılan ARDS, yüksek morbidite ve mortaliteye neden olan bir durumdur. Altta yatan nedenlere odaklanılarak tedavi süreci planlanırken hastanın oksijenizasyonu MV'de "koruyucu akciğer ventilasyon stratejileri" kullanılarak sağlanmaktadır. Bu dinamik süreçte MV'den ayrılma zamanının, yoğun bakım ekibi tarafından dikkatle takip edilmesi gerekmektedir. Weaning sürecinin yoğun

bakım ekibinin yakın ve dinamik takibi ile yönetilmesi başarıyı arttıran en önemli faktörlerdendir.

KAYNAKLAR

1. Kollef MH. Ventilator-associated complications, including infection-related complications: the way forward. *Crit Care Clin.* 2013;29(1):33-50.
2. Funk G-C, Anders S, Breyer M-K, Burghuber OC, Edelmann G, Heindl W, et al. Incidence and outcome of weaning from mechanical ventilation according to new categories. *Eur Respir J.* 2010;35(1):88-94.
3. Girard TD, Alhazzani W, Kress JP, Ouellette DR, Schmidt GA, Truwit JD, et al. An official American Thoracic Society/American College of Chest Physicians clinical practice guideline: liberation from mechanical ventilation in critically ill adults. Rehabilitation protocols, ventilator liberation protocols, and cuff leak tests. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(1):120-133.
4. MacIntyre NR, Cook DJ, Ely Jr EW, Epstein SW, Fink JB, Heffner JE, et al. Evidence-based guidelines for weaning and discontinuing ventilatory support: a collective task force facilitated by the American College of Chest Physicians; the American Association for Respiratory Care; and the American College of Critical Care Medicine. *Chest.* 2001;120(6): 375-395.
5. Boles JM, Bion J, Connors A, Herridge M, Marsh B, Melote C, et al. Weaning from mechanical ventilation. *Eur Respir J.* 2007;29(5):1033-1056.
6. El-Khatib MF, SM Zeineldine, Jamaledine GW. Effect of pressure support ventilation and positive end expiratory pressure on the rapid shallow breathing index in intensive care unit patients. *Intensive Care Med.* 2008;34:505-510.
7. Patel KN, Ganatra KD, Bates JHT, Young MP. Variation in the rapid shallow breathing index associated with common measurement techniques and conditions. *Respir Care.* 2009;54(11):1462-1466.
8. Kheir F, Myers L, Desai NR, Simeone F. The effect of flow trigger on rapid shallow breathing index measured through the ventilator. *J Intensive Care Med.* 2015;30(2):103-106.
9. Desai NR, Myers L, Simeone F. Comparison of 3 different methods used to measure the rapid shallow breathing index. *J Crit Care.* 2012;27(4):418.
10. Purro A, Appendini L, De Gaetano A, Gudjonsdottir M, Donner CF, Rossi A. Physiologic determinants of ventilator dependence in long-term mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care.* 2000;161(4):1115-1123.
11. Epstein SK, Ciubotaru RL. Influence of gender and endotracheal tube size on preextubation breathing pattern. *Am J Respir Crit Care.* 1996;154(6):1647-1652.
12. Krieger BP, Isber J, Breitenbucher A, Throop G, Ershowsky P. Serial measurements of the rapid-shallow-breathing index as a predictor of weaning outcome in elderly medical patients. *Chest.* 1997;112(4):1029-1034.
13. Sato R, Hasegawa D, Hamahata NT, Narala S, Nishidac K, Takahashi K, et al. The predictive value of airway occlusion pressure at 100 msec (P0. 1) on successful weaning from mechanical ventilation: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care.* 2021;63: 124-132.
14. Kim WY, Suh HJ, Hong SB, Koh Y, Lim CM. Diaphragm dysfunction assessed by ultrasonography: influence on weaning from mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 2011;39(12):2627-2630.
15. DiNino E, Gartman EJ, Sethi JM, McCool FD. Diaphragm ultrasound as a predictor of successful extubation from mechanical ventilation. *Thorax.* 2014;69(5):431-435.
16. Pirompanich P, Romsaiyut S. Use of diaphragm thickening fraction combined with rapid shallow breathing index for predicting success of weaning from mechanical ventilator in medical patients. *J Intensive Care.* 2018;6:1-7.
17. Esteban A, Frutos F, Tobin MJ, Alía I, Solsona FJ, Valverdú I, et al. A comparison of four methods of weaning patients from mechanical ventilation. *N Engl J Med.* 1995;332(6):345-350.
18. Esteban A, Ferguson ND, Meade MO, Frutos-Vivar F, Apezteguia C, Brochard L, et al. Evolution of mechanical ventilation in response to clinical research. *Am J Respir Crit Care.* 2008;177(2):170-177.

19. Esteban A, Alía I, Gordo F, Fernández R, Solsona JF, Vallverdú I, et al. Extubation outcome after spontaneous breathing trials with T-tube or pressure support ventilation. *Am J Respir Crit Care.* 1997;156(2):459-465.
20. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, Thomason JWW, Schweickert WD, Pun BT, et al. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *The Lancet.* 2008;371(9607):126-134.
21. Vitacca M, Vianello A, Colombo D, Clini E, Porta R, Bianchi L, et al. Comparison of two methods for weaning patients with chronic obstructive pulmonary disease requiring mechanical ventilation for more than 15 days. *Am J Respir Crit Care* 2001;164(2):225-230.
22. Hall JB, Wood LDH. Liberation of the patient from mechanical ventilation. *JAMA.* 1987;257(12):1621-1628.
23. Nava S, Ambrosino N, Clini E, Prato M, Orlando G, Vitacca M, et al. Noninvasive mechanical ventilation in the weaning of patients with respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1998;128(9): 721-728.
24. Haas CF, Loik PS. Ventilator discontinuation protocols. *Respir Care.* 2012;57(10):1649-1662.
25. Blackwood B, Alderdice F, Burns K, Cardwell C, Lavery G, O'Halloran P, et al. Use of weaning protocols for reducing duration of mechanical ventilation in critically ill adult patients: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2011;342:c7237.
26. Heunks LM, Van Der Hoeven JG. Clinical review: The ABC of weaning failure-a structured approach. *Critical Care.* 2010;14(6):1-9.
27. Laghi F, D'Alfonso N, Tobin MJ. Pattern of recovery from diaphragmatic fatigue over 24 hours. *J Appl Physiol.* 1995;79(2):539-546.
28. Gosselink R, Johnson BM, Dean E, Nava S, Norrenberg M, Schönhoferet B et al. Physiotherapy for adult patients with critical illness: recommendations of the European Respiratory Society and European Society of Intensive Care Medicine Task Force on physiotherapy for critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2008;34:1188-1199.
29. Herridge MS, Cheung AM, Tansey CM, Matte-Martyn A, Diaz-Granados N, Al-Saidi F, Cooper AB et al. One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2003;348(8):683-693.
30. Hudson LD, Lee CM. Neuromuscular sequelae of critical illness. *N Engl J Med.* 2003; 348(8):745-747.
31. Hashem MD, Nelliott A, Needham DM. Early mobilization and rehabilitation in the ICU: moving back to the future. *Respir Care.* 2016;61(7):971-979.
32. De Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur JP, Authier FJ, Durand-Zaleski I, Boussarsar M, et al. Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study. *JAMA.* 2002;288(22):2859-2867.
33. Biehl M, Ahmed A, Kashyap R, Barwise A, Gajic O. The incremental burden of acute respiratory distress syndrome: long-term follow-up of a population-based nested case-control study. *Mayo Clin Proc.* 2018;93(4):445-452.
34. Kamdar BB, Sepulveda KA, Chong A, Lord RK, DinglasVD, Mendez-Tellezet PA et al. Return to work and lost earnings after acute respiratory distress syndrome: a 5-year prospective, longitudinal study of long-term survivors. *Thorax.* 2018;73(2):125-133.
35. Hopkins RO, Key CW, Suchyta MR, Weaver LK, Orme Jr JF, et al. Risk factors for depression and anxiety in survivors of acute respiratory distress syndrome. *Gen Hosp Psychiatry.* 2010;32(2):147-155.