

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI**

**POSTMORTEM YAYGIN ALVEOL HASARI TESPİT EDİLEN  
ÇOCUKLARDA KLİNİK-PATOLOJİK KORELASYON**

**Dr. Esra SERDAROĞLU**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA  
2013**

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI**

**POSTMORTEM YAYGIN ALVEOL HASARI TESPİT EDİLEN  
ÇOCUKLARDA KLİNİK-PATOLOJİK KORELASYON**

**Dr. Esra SERDAROĞLU**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır**

**Tez Danışmanı  
Doç. Dr. Benan BAYRAKCI**

**ANKARA  
2013**

## TEŞEKKÜR

Tezimin şekillenmesinde bilgisi ve tecrübesini benimle paylaşan, klinik değerlendirmelerinden çok şey öğrendiğim tez danışmanım Doç Dr Benan Bayrakcı'ya,

Uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde çok emeği geçen, MD-PhD bütünlük programını tamamlamamda büyük desteği olan, üstün ilgisi ve tecrübesiyle çalışmamın derinleşmesini sağlayan Prof Dr Gülsev Kale'ye,

Bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan, eğitimimiz için emek veren Anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Hasan Özen'e,

İyi birer hekim olmamız için çabalayan, bize yol gösteren değerli hocalarıma,

Asistanlığım boyunca yardımını ve desteğini esirgemeyen Dr. Selman Kesici'ye,

En yorucu ve stresli zamanlarda bile yüzümü güldüren, dostlukları ile uzmanlık eğitimimi renklendiren tüm asistan arkadaşlarım ve birlikte çalışmaktan keyif aldığım hastane personeline,

Her koşulda sevgi ve destekleri ile kendimi güvende hissettiğim, hayattaki en büyük şansım canım aileme yürekten teşekkür ederim.

## ÖZET

**Serdaroğlu E. Postmortem yaygın alveol hasarı tespit edilen çocuklarda klinik-patolojik korelasyon. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara, 2013.** Yaygın alveol hasarı, akciğerde abartılı inflamatuvar yanıtla bağlı olarak alveol bariyerlerinin zedelenmesi ve gaz alışverişinin bozulmasıdır. Akut respiratuvar distres sendromu (ARDS) hastalarının akciğer incelemelerinde yaygın alveol hasarı beklenir. ARDS tanısı için 1994 yılında AECC kriterleri oluşturulmuş, 2012 yılında Berlin’de tekrar düzenlenmiştir. Bu kriterlerin patolojik bulgularla ne derece uyumlu olduğunu araştırmak amacıyla; 2000-2011 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Hastanesi’nde postmortem akciğer incelemesinde yaygın alveol hasarı tespit edilen 20 hasta değerlendirildi. Hastaların ARDS tanı kriterleri için gereken bilgilerinin yanında, retrospektif olarak klinik parametreleri kaydedildi. Akciğer örnekleri, yaygın alveol hasarını gösteren hyalen membran, alveoler tip 1 hücre nekrozu, endotel hücre nekrozu, inflamasyon, ödem, alveoler tip 2 hücre proliferasyonu ve fibrozis açısından değerlendirildi ve ağırlığı derecelendirildi. Örneklerin hiçbirinde fibrozis saptanmadı, inflamasyon (enfeksiyon) bulguları yaygındı. Hastalar; ARDS klinik kriterlerini karşılayanlar ve karşılamayanlar, patolojik bulgularına göre hafif-orta alveol hasarı olanlar ve ağır alveol hasarı olanlar olarak gruplandırılarak karşılaştırıldı. Hastaların %55’inin tüm AECC kriterlerini karşıladığı, sadece %41’inin ise mekanik ventilatör parametrelerini de içeren 2012 Berlin kriterlerini karşılayabildiği tespit edildi. Klinik kriterlerin, akciğer hasarlanmasının ağırlığını öngöremediği görüldü. Klinik parametreler, skorlamalar ve tanı kriterlerinden PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranının; patolojik ağırlıkla istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi bulunmadı. Oksijenin kullanımı için gereken ortalama basınç ve FiO<sub>2</sub>’yi esas alan oksijenizasyon indeksi; klinik ARDS tanısı alanlarda olmayanlardan, akciğer hasarlanması ağır olanlarda hafif-orta olanlardan daha yüksek bulundu. Akciğer hasarının öngörülmesinde oksijenizasyon indeksinin mevcut klinik kriterlerle birlikte kullanılması değerli bir parametre olarak ortaya çıkmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Yaygın alveol hasarı, akut respiratuvar distres sendromu, ARDS, mekanik ventilatör, oksijenizasyon indeksi

## ABSTRACT

**Serdaroğlu E. Clinicopathological correlation in children with postmortem diffuse alveolar damage. Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Pediatrics, Ankara, 2013.** Diffuse alveolar damage (DAD) is the disruption of alveolar barriers and gas exchange due to overactive pulmonary inflammation. Pathological examination of acute respiratory distress syndrome (ARDS) patients reveals diffuse alveolar damage. Diagnosis of ARDS is based on clinical consensus established in 1994 AECC criteria and revised in 2012 Berlin criteria. To study the correlation between these clinical criteria and severity of pathological findings, patients with diffuse alveolar damage in postmortem histological examination were evaluated. The study included 20 patients who were histologically diagnosed (postmortem) as diffuse alveolar damage in Hacettepe University Ihsan Dogramaci Hospital. ARDS criteria and other clinical parameters were noted. Pulmonary tissues were evaluated for DAD findings; hyalen membranes, type 1 alveolar cell necrosis, endothelial cell necrosis, inflammation, edema, type 2 alveolar cell proliferation and fibrosis. Severity of DAD was graded. Fibrosis was not present in any sample, inflammation (infection) markers were common. Patients were classified according to fulfilment of clinical criteria and severity of pathological findings (mild-medium severity vs high severity). 55% of patients met 1994 AECC criteria, whereas only 41% met 2012 Berlin criteria. Evaluation of alveolar damage revealed that clinical criteria could not foresee pathological severity. Clinical parameters, scores, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio (one of the clinical criteria) have not been statistically correlated with pathological severity. Oxygenation index, based on mean pressure and FiO<sub>2</sub> needed for oxygen consumption, seems to be higher in patients who meet clinical ARDS criteria than who do not, and higher in patients who have more severe DAD than milder DAD. Oxygenation index, alongside clinical criteria, may be a valuable tool in predicting pulmonary damage severity.

**Key words:** Diffuse alveolar damage, acute respiratory distress syndrome, ARDS, mechanical ventilator, oxygenation index

**İÇİNDEKİLER**

	<b>Sayfa</b>
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
TABLolar DİZİNİ	x
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Akut Respiratuar Sendrom Tanımı	2
2.2 Akut Respiratuar Distres Sendromu Epidemiyolojisi ve Prognozu	4
2.3 Etyoloji	5
2.4 Patoloji	6
2.5 Yaygın Alveol Hasarının Mekanizması	8
2.6 Akut Akciğer Hasarının Mekanizması	9
2.7 ARDS'nin İyileşmesi	11
2.8 ARDS Tedavisi	12
2.9 ARDS'de Mekanik Ventilasyon	13
2.10 Ventilatör Stratejileri	14
2.11 Diğer Stratejiler	18
2.12 Prognoz	19
2.13 Gelecek İçin Hedefler	19
3. HASTALAR VE YÖNTEM	21
3.1 Çalışma Planı	21
3.2 Klinik değerlendirme	21
3.3 Organ Yetmezliği Skorları	22
3.4 Patolojik Değerlendirme	24
3.5 İstatistiksel değerlendirme	25
4. BULGULAR	27
4.1 Genel Değerlendirme	27

4.2 Patolojik Özellikler	29
4.3 Klinik İzlem	29
4.4 Tanı Kriterleri	32
4.5. Skorlar ve Mekanik Ventilatör Parametreleri	33
4.6 Organ Yetmezlikleri	34
4.7 Kültür sonuçları ve Antibiyoterapi	35
4.8 Kan değerleri	37
4.9 Klinik ARDS	41
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	69
KAYNAKLAR	73

## SİMGELER VE KISALTMALAR

AAH	: Akut akciğer hasarı
AECC	: Amerika – Avrupa Consensus Konferansı
ARDS	: Akut respiratuar distres sendromu
ALL	: akut lenfositik lösemi
ATP	: adenzin trifosfat
BAL	: bronkoalveoler lavaj
BOOP	: bronşiolitis obliterans – organize pnömoni
CPAP	: devamlı pozitif hava yolu basıncı
DAMP	: danger-associated molecular patterns
DIK	: dissemine intravasküler koagülasyon
DTA	: derin trakeal aspirasyon
EKMO	: ekstrakorporeal membran oksijenasyonu
ET-1	: endothelin-1
GCSF	: granülosit koloni yapımını uyaran ajanlar
HFO	: High-Frequency Oscillation – yüksek frekanslı osilasyon
HFS	: hemofagositik sendrom
HM	: hyalen membran
ICAM	: hücreler arası adezyon molekülleri
IL	: interlökin
ILGF	: insulin-like growth factor
ivig	: intravenöz immünglobulin
KİT	: kemik iliği transplantasyonu
MAP	: ortalama hava yolu basıncı
MKH	: mezenkimal kök hücreleri
MODS	: çoklu organ yetmezliği sendromu
MRSE	: metisilin dirençli stafilokok aureus
NIH	: National Institute of Health Ulusal Sağlık Enstitüsü
NHLBI	: NIH Heart, Lung and Blood Institute
OI	: oksijenizasyon indeksi
PDGF	: platelet derived growth factor
PEEP	: pozitif ekspirasyon sonu basıncı

PELOD	: Pediatric Logistic Organ Dysfunction
PIM	: Pediatric Index of Mortality
PRISM	: Pediatric Risk of Mortality
SCID	: ağır kombine immün yetmezlik
TGF beta	: transforming growth factor beta
TNF alfa	: tumor necrosis factor alpha
TRALI	: transfusion related acute lung injury
VE-cadherin	: vasküler endotelyal cadherin

**TABLolar DİZİNİ**

<b>Tablo</b>	<b>Sayfa</b>
<b>Tablo 2. 1</b> ARDS tanımında AECC kriterleri	3
<b>Tablo 2. 2</b> ARDS tanımında Berlin 2012 kriterleri	4
<b>Tablo 2.3.</b> Yaygın Alveol Hasarı Sebepleri	7
<b>Tablo 3.1.</b> Organ yetmezliği kriterleri	23
<b>Tablo 4.1</b> Hastalarımızın altta yatan hastalık özellikleri	28
<b>Tablo 4.2.</b> Yaygın alveol hasarının ağırlığına göre hastaların genel özellikleri	30
<b>Tablo 4.3a.</b> Patolojik incelemesinde inflamasyon / enfeksiyonu olan hastalar (Yaygın alveol hasarı hafif-orta olan grup)	36
<b>Tablo 4.3b.</b> Patolojik incelemesinde inflamasyon / enfeksiyonu olan hastalar (Yaygın alveol hasarı ağır olan grup)	37
<b>Tablo 4.4.</b> AECC kriterlerinin tamamını karşılamalarına göre sınıflanan hastaların genel özellikleri	42
<b>Tablo 4.5.</b> AECC kriterlerine göre klinik ARDS tanısı alan ve almayan hastaların primer hastalıkları ve patolojik özellikleri açısından değerlendirilmesi	44

## 1.GİRİŞ ve AMAÇ

Akut respiratuar distres sendromu (ARDS) abartılı inflamatuvar yanıtla bağı olarak alveol epitelinde ve akciğerin endotel bariyerinde hasar oluşmasıdır (1,2). İlk kez 1967 yılında tanımlanmasına rağmen (3), evrensel olarak kabul edilen klinik kriterler 1994 yılında Amerika – Avrupa Uzlaşısı Konferansı (AECC) raporu ile belirlenmiştir (4-6). AECC kriterlerinin ARDS tanımında yetersiz olduğu sonucuna ulaşılmasıyla uzlaşısı toplantısı yinelenerek, 2012 yılında Berlin kriterleri oluşturulmuştur (7,8).

Patolojik olarak ARDS’de alveolokapiller ünitede hasarlanma mevcuttur. Bu durum ‘yaygın alveol hasarı’ olarak adlandırılır. Yaygın alveol hasarı (YAH), alveolokapiller ünitenin ağır ve yaygın olarak hasarlandığı bir interstisyel akciğer hastalığıdır (9). YAH; histolojik olarak nötrofil, makrofaj ve eritrosit birikmesi, alveollerde proteinden zengin ödem olması ve hyalin membranlar görülmesi ile başlar. Kapiller damarlarda konjesyon, fibrinden zengin mikro-trombüsler ve alveol içi kanama görülür. Alveoler tip 1 pnömositlerin belirgin nekrozu görülür. Nötrofiller, interstisyel doku, hatta hava yolları içerisinde görülebilir. Tip 2 pnömositlerde proliferasyon ve tip 1 pnömositlere ve fibroblastlara dönüşüm görülür. Fibrotik faz, ARDS’nin son fazı olup kollajen birikimi, skar dokusu ve kist oluşumu ile karakterizedir. Fibrozisin derecesi prognoz ile ilişkilidir (9). YAH patolojisinde; hyalin membranların yanı sıra tip 1 pnömositler veya endotel hücrelerinin nekrozu, ödem, organize olan interstisyel fibroz ve tip 2 pnömositlerin belirgin proliferasyonu kriter olarak kullanılır.

Akciğerin ARDS tablosundaki patolojik bulguları iyi tanımlanmış olmakla beraber biyopsi sadece seçilmiş vakalar için önerildiğinden klinik kriterlerle patolojik etkilenmenin uyumluluğu net olarak bilinmemektedir. Bu çalışmada postmortem akciğer doku incelemelerinde YAH saptanmış olan çocuk hastaların patolojik parametreleri ile retrospektif olarak incelenen klinik parametreleri karşılaştırılmıştır. Klinik kriterlerin 2012 yılında yeniden düzenlenmiş olmasına rağmen akciğer hasarını öngörmeye yetersiz kaldığı görülmüştür. Oksijenizasyon indeksinin klinik değerlendirmeye eklenmesinin yol gösterici olacağı düşünülmüştür.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Akut Respiratuar Sendrom Tanımı

Akut akciğer hasarı (AAH); çeşitli etmenlere bağlı olarak akciğerde inflamatuvar yanıt oluşmasıyla alveol bariyerlerinin zedelenmesi sonucu, hipoksi ve solunum yetmezliği görülmesidir (1,2). Akut respiratuar distres sendromu (ARDS) tanısı; akciğer ödemeine yol açan kardiyolojik bir sebep yokken klinik takipte ani ortaya çıkan ağır hipoksi ve akciğer grafisinde yaygın bilateral infiltrasyon saptanması ile konur.

Ashbaugh (3) ilk kez 1967'de 12 hastada ARDS'yi tanımlamıştır. Bu hastalarda takipne, oksijen tedavisine dirençli hipoksi, yaygın infiltrasyon, pulmoner kompliyansa azalma ve pozitif basınçlı mekanik ventilasyon ihtiyacı saptanmıştır, histopatolojik olarak ortak özellikleri alveol cidarında hyalen membranların görülmesidir. ARDS için tanı kriterleri belirlemek adına 1988 yılında dört puanlı bir skorlama sistemi geliştirilmiştir. Bu kriterlerde akciğer hasarının değerlendirilmesi için hipoksi derecesi, pozitif ekspiryum sonu basıncı (PEEP), statik respiratuar kompliyans ve radyolojik incelemede infiltratif lezyonların varlığı kullanılmıştır (2,4). 1994 yılına kadar bu kriterler baz alınarak değerlendirmeler ve çalışmalar yapılmıştır.

1994 yılında kriterlerin daha basitleştirilmesi için Amerika – Avrupa Uzlaşma Konferansı (AECC) raporu oluşturulmuştur. Uzlaşma konferansı sonucunda arteriyel hipoksi, radyolojik incelemede bilateral opasiteler olması ve sol atriyal hipertansiyon bulgusunun olmaması kriterleri esas alınmıştır. Bu raporda akut akciğer hasarı klinik, radyolojik ve fizyolojik bozukluklara neden olan inflamasyon ve geçirgenlik artışıyla karakterize sendrom olarak bildirilmiştir, AAH sol atriyum veya pulmoner basınçların yükselmesiyle beraber görülebilmekle beraber basınç artışından kaynaklanmamaktadır (5). Belirlenen kriterlerde ARDS'de  $PaO_2/FiO_2$  oranı  $<200$  mmHg, akut akciğer hasarında  $PaO_2/FiO_2$  oranı  $200 - 300$  mmHg olarak belirlenmiştir (6) (Tablo 2.1).

**Tablo 2. 1** ARDS tanımında AECC kriterleri (6)

ARDS tanımında AECC kriterleri:
a) Akut başlangıç
b) Oksijen tedavisine dirençli ağır arteriyel hipoksi (ARDS için PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> oranı <200 mmHg, akut akciğer hasarı için PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> oranı 200 – 300 mmHg)
c) Yaygın pulmoner inflamasyon (akciğer grafisinde bilateral infiltratlar)
d) Sol atriyal hipertansiyon bulgusu olmaması

2012 yılına kadar bu kriterlerin kullanımına devam edilmiştir, fakat akut başlangıç tanımının net olmaması, değişik ventilator ayarlamaları ile PaO<sub>2</sub> /FiO<sub>2</sub> oranının değişmesi, PEEP değerlerinin kriterlere dahil edilmemiş olması, akciğer grafisi bulgularının yorumlanmasının kişiden kişiye fark göstermesi ve hidrostatik ödeme değerlendirmenin güç olması nedeniyle eleştirilen kriterler tekrar gözden geçirilmiştir (7). Berlin tanımında hidrostatik ödem dışlanma kriteri olarak belirlenmiş ve minimum ventilatör ayarları eklenmiştir (Tablo 2.2).

Berlin kriterleriyle hastalığın akut başlangıcı tanımlanmış, oksijenasyon kriterleri yeniden sınıflandırılmış, tanı için minimum PEEP değeri belirlenmiş, dışlama kriteri olan hidrostatik ödem ayrıntılandırılmış ve radyolojik görüntüleme formüleleştirilmiştir (7,8).

Berlin tanımlamasında prediktif değeri artıracak yaş, bazal pH, akciğer dışı organ yetmezliği gibi değişkenler ARDS tanımına özgü olmadıklarından yer almamaktadır. Fakat bu haliyle gidişatı etkileyen ek faktörler değerlendirmeye alınmamış olmaktadır (8).

**Tablo 2. 2** ARDS tanımında Berlin 2012 kriterleri

ARDS tanımında Berlin 2012 kriterleri
1. Zaman: Bilinen klinik bir olaydan veya solunumsal kötüleşmeden sonra en fazla bir hafta içinde
2. Akciğer görüntülemesi: Bilateral opasiteler (efüzyon, kollaps veya nodüllerle açıklanmayan)
3. Ödemın nedeni: Kardiyak yetmezliğin veya sıvı yüklemesinin neden olmadığı solunum yetmezliği. Ekokardiyografi gibi bir yolla objektif değerlendirilerek hidrostatik ödem dışlanmalıdır.
4. Oksijenizasyon:
a. Hafif: PEEP veya CPAP $\geq$ 5 cm H <sub>2</sub> O iken PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> oranı 200 – 300 mmHg
b. Orta: PEEP $\geq$ 5 cm H <sub>2</sub> O iken PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> oranı 100 – 200 mmHg
c. Ağır: PEEP $\geq$ 5 cm H <sub>2</sub> O iken PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> oranı $\leq$ 100 mmHg
CPAP: devamlı pozitif hava yolu basıncı, PEEP: pozitif ekspiryum sonu basıncı

## 2.2 Akut Respiratuar Distres Sendromu Epidemiyolojisi ve Prognozu

Akut respiratuar distres sendromunun gerçek insidansı bilinmemektedir. 1972 yılında Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH - National Institute of Health) Amerika'da ARDS insidansını 75 / 100 000 / yıl olarak saptamıştır. 1994 yılında AECC kriterleri oluşturulmadan önce ARDS insidansı 1.5 - 8.4 / 100 000, 1994 yılından sonra, tedavi stratejilerinde de benzer yöntemlerin kullanılmasıyla birlikte 12.6 ve 13.5 / 100 000 olarak hesaplanmıştır (9,10). Amerika'da 1999-2000 arasında yapılan prospektif epidemiyoloji çalışmasında yıllık AAH ve ARDS insidansının 190 000 erişkin olduğu bildirilmiştir (11). İspanya'da prospektif, çok merkezli bir çalışmada; 15 yaş ve altı 3.77 milyon nüfuslu bir alanda, bir yılda 146 ARDS vakası tanı almış, insidans 15 yaş ve altı çocuklarda 3.9/100 000 / yıl olarak hesaplanmıştır (12).

Akut akciğer hasarı ve ARDS çocuklarda daha nadiren görülmektedir. ARDS, çocuk yoğun bakım hastalarının %1-4'ünde, mekanik ventilatördeki hastaların %8-10'unda görülür (13). Çeşitli çalışmalarda akut akciğer hasarı 2.2 – 16 / 100 000 çocuk olarak saptanmıştır (1,2,14,15). Amerika'da yılda yaklaşık 2500 –

9000 çocukta AAH görüldüğü düşünülmektedir (15).

Son zamanlara dek AAH ve ARDS ile ilgili çalışmalar hep mekanik ventilatördeki hastalar ile yapılmaktaydı. Son çalışmalarda, hala spontan solumakta olan hastalarda da bu kriterler gösterilmiştir. Böylelikle daha erken dönemde hastaları tanımak ve tedavilerini düzenlemek planlanmaktadır (2,16,17).

Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün (NIH Heart, Lung and Blood Institute - NHLBI) ARDS çalışma grubu 60 günlük mortalitenin 1996–1997 arasında %36 iken, 2004–2005 arasında %26'ya gerilediğini tespit etmiştir (2). Minnesota'da 2001–2008 yılları arasında yapılan çalışmada ARDS'ye bağlı mortalitenin 82.4'ten 38.9 / 100 000 insan – yıl'a düştüğü gösterilmiş ve düşüşün istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirtilmiştir (18).

ARDS'li hastaların çoğunluğu hipoksiden değil, çoklu organ yetmezliğinden kaybedilir. Mortaliteyi artıran önemli risk faktörleri kronik karaciğer hastalığı, akciğer dışı organ yetmezlikleri, ağır arteriyel hipoksi ( $PaO_2/FiO_2 < 100$ ) ve artmış pulmoner ölü boşluk fraksiyonu ( $>0.60$ ), şok, sepsis ve ileri yaşlıdır. Sepsis ile ilişkili ARDS'de mortalite daha yüksek bulunmaktadır, majör travmaya bağlı ARDS'de ise nispeten daha iyi bir prognoz beklenir (9).

### 2.3 Etyoloji

ARDS bir hastalık değil, çeşitli hastalıklara bağlı görülebilen bir sendromdur. Sebepler akciğer kaynaklı olanlar ve olmayanlar olarak ikiye ayrılır. Sebeplere bağlı olarak ARDS'nin mortalitesi, ventilasyon parametreleri değişmez.

Akut akciğer hasarı ve ARDS'ye yol açan durumlar primer ve sekonder olarak ayrılır. Primer nedenler akciğere direk bir hasarın olduğu durumlardır. Akut akciğer hasarı ve ARDS'nin en yaygın sebeplerinden biri bakteriyel veya viral pnömonidir (2).

Sekonder nedenler ise akciğer dışı hastalıkların sistemik inflamasyon yollarını aktive etmesine bağlı olarak akciğerlerin hasarlandığı olaylardır. Sekonder nedenler arasında en yaygın olarak görülen risk faktörü sepsistir. Sık görülen diğer sebepler arasında mide içeriğinin aspirasyonu, majör travma ve tekrarlanan transfüzyonlar sayılabilir. Nadiren akut pankreatit, transfüzyonlar, ilaç reaksiyonları, fungal ve parazitik enfeksiyonlar da ARDS'ye neden olabilir. Birden

fazla faktörün bir arada bulunması akciğer hasarı riskini artırmaktadır (2). Erişkin hastalarda kronik alkol kullanımı ve APACHE II skorlarının yüksek olmasının yüksek ARDS insidansı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Travma hastalarında bronkoalveolar lavaj sıvısında interlökin-8 düzeyinin yüksek bulunmasının ARDS gelişimini öngörebileceği düşünülmektedir (9).

## **2.4 Patoloji**

Akut akciğer hasarı ve ARDS abartılı inflamatuvar yanıtla bağlı olarak alveol epitelinde ve akciğerin endotel bariyerinde hasar oluşmasıdır (1). Alveoller ile kapiller damarlar arasındaki bariyer ortadan kalkınca proteinden zengin ödem sıvısı alveol içine sızar. Alveol epiteli hasarlandığından sürfaktan üretimi azalır, alveol içindeki ödem de üretilmiş sürfaktanı inaktive eder. Sürfaktanın azalması alveollerin kollapsına yol açar, ödemin de etkisiyle gaz alışverişi belirgin olarak bozulur.

**Tablo 2.3. Yaygın Alveol Hasarı Sebepleri (19)**

1. Enfeksiyonlar
a. İmmün yetmezliği olan hastalarda enfeksiyonlar, özellikle pneumocystitis carinii
b. Legionella
c. Mikoplazma
d. Riketsiya
e. Virüsler (influenza, hantavirus, herpes, adeno, CMV)
f. Fungal pnömoni
g. Mikobakteri: tüberküloz
h. Bakteriyel pnömoni
i. Parazitler: malarya, strongiloides, toksoplazma
2. İnhalanlar Amitrole-içeren ilaçlar, klorin gazı, amonyak ve çamaşır suyu karışımı, hidrojen sülfid, civa buharı, nitrik asit buharı, nitrojen dioksit, boya çözücüler, duman, nitrojen mustard
3. İlaçlar
a. Kemoterapötikler: azatioprin, busulfan, bleomisin, sitoksan, melfalan, metotreksat, mitomisin
b. Amiodaron, altın, nitrofurantoin, penisilamin
c. Eroin, metadone
d. Antiretroviral tedavi
4. Şok Travmatik, hemorajik, nörojenik, kardiyojenik şok, yanıklar
5. Sepsis
6. Radyasyon
7. Diğer Aspirasyon pnömonisi, akut pankreatit, kardiyak cerrahi, sıcak çarpması, yüksek rakım, intravenöz kontrast madde, lösemik kriz, boğulma, molar gebelik, peritonovenöz şant, lupus, transfüzyon, üremi, venöz hava embolisi, amniyotik sıvı embolisi, intravasküler koagülasyon, transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarı, romatolojik hastalıklar, polimiyozit, hipotermi, hiperbarik oksijen tedavisi
8. Bilinmeyen etyoloji Akut interstisyel pnömoni

Patolojik olarak ARDS'de alveolokapiller ünitede hasarlanma mevcuttur. Bu durum 'yaygın alveol hasarı' olarak adlandırılır. Yaygın alveol hasarı (YAH), alveolokapiller ünitenin ağır ve yaygın olarak hasarlandığı bir interstisyel akciğer hastalığıdır. YAH birbiriyle iç içe geçmiş üç fazdan (eksudatif, proliferatif ve fibrotik fazlar) oluşur (9). ARDS hastalarının çoğunun histolojik preparatlarında yaygın alveol hasarı görülür. Yine de bu iki durum her zaman birbirine eşlik etmeyebilir (19,20). Yaygın alveol hasarına sebep olarak; enfeksiyonlar, sepsis, şok, radyasyon gibi çeşitli faktörler gösterilebilir (Tablo 2.3).

## 2.5 Yaygın Alveol Hasarının Mekanizması

Eksudatif faz ilk 48 saat içerisinde başlar ve ilk haftanın sonuna kadar devam eder. Klinik bulgular dirençli hipoksi, bilateral infiltratif lezyonlar, plevral efüzyon, ateletazi ve akciğer kompliyansında azalmadır. Eksudatif fazda histolojik olarak nötrofil, makrofaj ve eritrosit birikmesi, alveollerde proteinden zengin ödem olması ve hyalin membranlar görülmesi ile karakteristiktir. Kapiller damarlarda konjesyon, fibrinden zengin mikro-trombüsler ve alveol içi kanama görülür. Alveoler tip 1 pnömositlerin belirgin nekrozu görülür. Nötrofiller, interstisyel doku, hatta hava yolları içerisinde görülebilir (9). Kimi hastada hasar spontan olarak düzelmeye baslarken, kimi hastada fibroproliferatif faz denen ikinci safhaya geçilir (21).

Proliferatif faz eksudatif fazı takip eder. Klinikte dirençli hipoksi ve alveoler ölü boşlukta artış görülür. Eksudanın organizasyonu ve fibrozis ile karakterizedir. Tip 2 pnömositlerde proliferasyon ve tip 1 pnömositlere ve fibroblastlara dönüşüm görülür. Pulmoner kapiller yatağın tıkanması pulmoner hipertansiyona ve ilerleyen dönemde sağ ventrikül yetmezliğine yol açabilir (9).

Fibrotik faz, ARDS'nin son fazı olup kollajen birikimi, skar dokusu ve kist oluşumu ile karakterizedir. Fibrozisin derecesi prognoz ile ilişkilidir. Akciğer görüntülemelerinde lineer opasiteler ve büller görülür (9).

YAH; hyalin membranların yanı sıra aşağıdakilerden en az birinin görülmesi olarak da tanımlanabilir: tip 1 pnömositler veya endotel hücrelerinin nekrozu, ödem, organize olan interstisyel fibroz ve tip 2 pnömositlerin belirgin proliferasyonu (21).

## 2.6 Akut Akciğer Hasarının Mekanizması

Akciğer hasarı ve ARDS'nin temel patofizyolojik mekanizması, inflamasyon düzenlenmesinin bozulması, lökosit ve trombositlerin uygunsuz birikimi ve aktivitesi, alveoler epitel ve endotel bariyerlerinde geçirgenliğin artmasıdır. Koruyucu ve zedeleyici yanıtların birbirine üstünlüğüne göre alveol hasarı artabilir veya tamir başlayabilir.

Akciğer, epitel yüzeyi en geniş olan organdır (50-100 m<sup>2</sup>). Geniş bir kapiller ağa sahiptir ve kardiyak debinin tümü buradan geçer. İnflamatuvar hücreler açısından oldukça zengindir. Kemik iliği dışındaki nötrofillerin yaklaşık üçte biri buradadır. Makrofajlar, akciğerde parankim dışı hücreler arasında en fazla bulunan hücre tipidir; fagositoz, çeşitli mediyatörlerin üretim ve salınımı ile normal akciğer yapısının korunmasında görev alırlar (9).

Mikrovasküler bariyerlerdeki geçirgenliğin artmasıyla damar dışı alanda proteinden zengin ödem sıvısı birikir. Geçirgenlik artışıyla lökositler ve eritrositler de alveol içine geçer. İnterlökin 2, 4, 6 ve 8 vasküler geçirgenliği ve nötrofil kemotaksisini artırır. Vasküler endotelyal cadherin (VE-cadherin) gibi adherans junction proteinleri bariyerleri korumakla yükümlüdür. ARDS tedavisi için yapılan araştırmalar; VE-cadherin fonksiyonunu güçlendirmek gibi geçirgenlik artışını önlemeyi hedefleyen moleküler yaklaşımlar üzerinde durmaktadır (2).

Akut akciğer hasarına neden olan immun yanıtta aktive nötrofillerin önemli rolü bulunmaktadır. Patolojik preparatlarda ve lavaj sıvılarında nötrofil hakimiyeti vardır. Toksik oksijen radikalleri, elastaz ve kollajenaz gibi proteazlar, çeşitli sitokinler salarak endotele zarar verirler. Nötrofillerin akciğerde sekestrasyonu için öncelikle endotele tutunmaları gereklidir. Nötrofil yüzeyindeki beta2 integrinler (CD11/CD18) ile endotel yüzeyindeki hücreler arası adezyon molekülleri (ICAM-1 ve ICAM-2) etkileşerek nötrofillerin tutunması, konformasyon değişikliği ve damar dışına çıkmasını sağlar. Adezyon moleküllerinin aynı zamanda nötrofillerden mediyator salınımında da görev yaptığı düşünülmektedir. Her ne kadar nötrofiller akciğer hasarlanmasında önemli bir rol oynuyor olsa da nötropenik hastalarda da ARDS tablosunun görülmesi nötrofillerin patogeneizde esas hücre olmadığını göstermektedir (9).

ARDS'deki inflamatuvar yanıtta görev alan diğer hücreler makrofaj ve trombositlerdir. Makrofajlar TNF alfa (tumor necrosis factor alpha) ve IL-1 beta (interlökin-1 beta) gibi pro-inflamatuvar; PDGF (platelet derived growth factor), TGF beta (transforming growth factor beta), insulin-like growth factor ve ET-1 (endothelin-1) gibi pro-fibrotik ajanlar salar. Böylelikle ARDS sürecinin hem başlangıcındaki fazlarda hem de ilerideki fibrotik süreçte görev alırlar. Trombositler vazoaaktif ajanlar salarak damar hasarlanmasını artırır. Bu vazoaaktif ajanlar serotonin, tromboksan ve trombosit aktive eden faktördür (9).

Makrofaj ve nötrofiller tarafından üretilen TNF alfa ve IL-1 beta ARDS hastalarının bronkoalveolar lavaj sıvılarında artmıştır. Hücrelerin sitokin üretmelerini sağlar, inflamatuvar hücrelerin o bölgeye toplanmasını uyarır. Bu moleküllerin patogenezdaki rolü bilirse de sepsisli hastalarda TNF alfa ve IL-1 beta'yı bloke eden ilaçlarla başarı sağlanamamıştır (9,22).

Mikrobiyal yapıların veya hasar ilişkili endojen moleküllerin (danger-associated molecular patterns [DAMPs]) epitel ve makrofajlar üzerindeki Toll-like reseptörler gibi belli reseptörlere bağlanmasıyla doğal bağışıklık sistemi aktive olur. Yeni çalışmalarda anjiyotensin konvertaz enzimleri 1 ve 2'nin viral enfeksiyon ve sepsise bağlı akciğer hasarında inflamasyonu etkilediği gösterilmiştir (2).

ARDS'li hastalarda oksidan üretiminin arttığı, antioksidan derişiminin azaldığı gösterilmiştir. Reaktif oksijen ve nitrojen radikalleri lipid, protein ve DNA molekülleri ile etkileşerek, akciğerin endotel ve epitel fonksiyonlarına zarar verir; epitelde sodyum transportunu bozar ve tip 2 pnömositlerin sürfaktan sentezini önler. Enzimatik anti-oksidan sistemler (süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve katalaz) ile C ve E vitaminleri gibi enzim yapıda olmayan anti-oksidanlar bu radikalleri nötralize etmeye çalışır (23,24).

Epitel hasarına neden olan bir diğer mekanizma da apoptoz düzenlenmesinin bozulmasıdır. Alveol epitelinin apoptozu için Fas/Fas ligand yolağı aktifleştirilir. Bu yolağı TGF beta, sürfaktan protein-A ve anjiyotensin II gibi mediyatörler etkiler. Nötrofillerin apoptozunun bozulması ise inflamatuvar yanıtın uzamasına neden olur.

ARDS'nin belirgin özelliklerinden biri de koagülasyon kaskadının aktifleşmesidir. Bronkoalveolar lavaj sıvılarında prokoagülan aktivite artışı, fibrinolitik aktivite azalması görülür. Bu yolla inflamasyon yanıtı uyarılır. Ayrıca

intravasküler mikrotromboemboliler oluşarak hafif pulmoner arteriyel hipertansiyon oluşur (9).

ARDS hastalarında sürfaktanın hem fosfolipid yapısı hem de etkileştiği proteinler değişir. Sürfaktan fonksiyonunun bozulması alveol kollapsı, alveol içi ödem ve gaz değişiminde bozulmalara yol açar (9).

Fibroproliferatif fazda alveol içinde ve interstisyel alanda fibrozis görülür. TNF alfa, IL-1 beta, insulin-like growth factor-1 ve ET-1 gibi mediyatörler kollajen sentezini ve fibroblast proliferasyonunu uyarır. Erken dönemde bronkoalveolar lavaj sıvısında ve serumda yüksek prokollajen III seviyeleri kötü prognozu göstermektedir (25).

ARDS gelişimiyle ilişkilendirilen 25'ten fazla gende varyasyonlar saptanmıştır. Bu genlerin ürünleri inflamasyon, koagülasyon, endotel fonksiyonu, reaktif oksijen radikalleri üretimi ve apoptoz gibi akciğer zedelenmesi ve tamirinde rol alan yollarda çalışmaktadır (2). Özgül bakteri veya virüslerle enfeksiyona yatkınlık sağlayan polimorfizmlerin yanı sıra enfeksiyöz patojenlerin virulansını etkileyen genetik faktörler de araştırılmaktadır. Hem hastanın hem de patojenin genetik özellikleri akciğer zedelenmesini etkileyebilir. İmmün yanıtta rol alan sitokinlerin, sürfaktan protein-B'nin, anjiyotensin konvertaz enziminin genlerinde polimorfik değişiklikler tanımlanmıştır (26,27).

ARDS'nin gelişimini veya gerilemesini etkileyen genetik değişiklikler saptandıysa da nedenini açıklayan bir ilişki bulunmamıştır. Genom çaplı asosiasyon çalışmaları devam etmektedir. Bir çalışmada liprin proteinini kodlayan PPF1A1 ile major travma sonrası akciğer zedelenmesinin erken döneminde rol aldığı gösterilmiştir. Liprin protein hücre adezyonu, integrin ifadesi ve hücre-matriks etkileşiminde görevlidir (2,28).

## **2.7 ARDS'nin İyileşmesi**

ARDS'nin iyileşmesi de oluşumu kadar kompleks bir mekanizmadır. Senkronize bir biçimde; alveol ödeminin geri emilimi, epitel ve endotel bariyerlerinin tamiri, hava boşluklarından inflamatuvar hücrelerin ve eksudanın temizlenmesi gerekmektedir (2).

Alveollerden ödemin temizlenmesi için epitelden sodyumun aktif transportunu takiben tip 1 pnömositlerdeki akuaporinlerden ozmotik olarak suyun emilmesi gerekmektedir (2,9). Efektif geri emilim için efektif bir epitel bariyer gereklidir. İnflamatuar sitokinler, oksidanlar ve hipoksiye bağlı alveol epitelinde hücre ölümü ve iyon transportunun bozulması nedeniyle, alveoler ödemin geri emilimi ARDS'de bozulmuştur (2). Tip 2 pnömositlerin proliferasyonu ve tip 1 pnömositlere dönüşmeleri epitel bütünlüğünü sağlar. Yeni görüşlere göre bronkoalveoler kavşaklarda epitel üretimini sağlayan öncül hücreler bulunmaktadır. Hasarlı alveol bariyerini reepitelize eden a6 b4 öncül hücreler tanımlanmıştır. Akciğerde c-kit (+) kök hücreler olabileceği düşünülmektedir, fakat henüz yeterli kanıt bulunamamıştır (2).

İyileşme esnasında pek çok büyüme faktörü, hücre etkileşimi düzenleyicileri görev yapar (9). Makrofajlar apoptoza uğramış nötrofiller ve monositleri ortadan kaldırır. Alveoler makrofajların olmaması farelerde influenza ilişkili pnömoniyi ve akciğer hasarını kötüleştirmiş, nötrofil sayısını ve hapsini (trap) artırmıştır (2,29). Lenfositlerin de ARDS rezolüsyonu için TGF- $\beta$  salarak sitokinleri azalttığı ve nötrofil apoptozunu uyardığı gösterilmiştir. Proteinazlarla kollajen temizlenir.

Alveoldeki ödemin temizlenmesinde daha iyi oksijenasyon, daha kısa süreli mekanik ventilasyon da etkilidir.

## 2.8 ARDS Tedavisi

ARDS'ye neden olan tespit edilebilir bir etken varsa bulunması ve ortadan kaldırılması önemlidir. Enfeksiyon şüphesi varsa erken dönemde antibiyotik başlanması gereklidir. Şok durumundaki hastalara hızlıca sıvı yüklemesi yapılmalıdır. Şoktaki hastalara müdahale edildikten sonra, çocuk hemodinamik açıdan stabil olunca sıvı alımı günlük idamenin üçte ikisine düşürülmelidir. Sıvı kısıtlamasının amacı kapiller kaçağı azaltmak, akciğer ödemi kontrol altına almaktır. Şokta veya ağır hipoksik olan hastalarda hemoglobin değeri 10 g/dl'nin üzerinde, klinik olarak stabil hastalarda ise 7 g/dl'nin üzerinde tutulmalıdır. ARDS'de solunum desteği hastanın ihtiyacına göre değişir. Bilinç kaybı ve havayolunu koruyamama durumları haricinde entübasyon zorunlu değildir, fakat hastanın izleminde genellikle gerekmektedir (1).

## 2.9 ARDS'de Mekanik Ventilasyon

ARDS hipoksi, solunum çabasında artış ve solunum yetmezliği ile karakterizedir. ARDS'de mekanik ventilasyon bu bulguları düzeltmede oldukça önemlidir. ARDS'de mekanik ventilasyonun amacı altta yatan neden tedavi edilene ve akciğerler iyileşene kadar minimal komplikasyonla yeterli oksijenizasyonu sağlayarak destek tedavisi vermektir. Eski uygulamalarda temel hedef oksijenizasyonu ve karbondioksit atılımını artırmaktı. Fakat bunu sağlarken yapılan uygulamalar da akciğere hasar verebilmektedir. Yüksek tidal volümün yol açtığı mekanik stres alveol ve kapiller yüzeylerinde zedelenmeye, inflamatuvar sürecin uyarılmasına neden olur (30). Ventilasyon ilişkili akciğer hasarının (*ventilator induced lung injury*) tanımlanmasıyla yaklaşımlar değişmiştir. Solunum desteği esnasında ventilatöre bağlı komplikasyonlar; örneğin, basınca bağlı zedelenme (barotravma), düşük kompliyans ve basınçlara bağlı alveollerin aşırı gerilmesi (volütravma), tekrarlayan alveol kollapsı ve açılması (atelektotravma) ve oksijen toksisitesi görülebilir (1). ARDS'de akciğerler homojen olarak etkilenmemektedir. Bazı alveoller normal iken diğerleri ödem sıvısı ile dolu veya atelektatiktir. Mekanik ventilasyonla verilen volüm daha çok sağlıklı akciğer ünitelerine gitmeyi tercih eder, bu bölgelerde aşırı havalanma ve gerilme barotravmayı oluşturur. Akciğerin dorsal, bağımlı bölgelerinde ise atelektotravma, bu bölgedeki alveollerin her solukta açılıp kapanmasıyla ortaya çıkar.

Ventilatördeki hastalar için artık hedef minimal akciğer hasarına sebep olan ayarlarla uygun gaz değişimini sağlamaktır. Normal pH ve PaCO<sub>2</sub> değerlerine ulaşmak daha az önemsenmektedir (31). Hasarı arttırmamak için iki esas noktanın göz önünde bulundurulması gerekir. Bunlardan birincisi tidal volüm ve inspiryum basınçlarının kontrol altında tutularak alveollerin aşırı gerilmesinin önlenmesi ve ekspiryumda alveollerin kollabe olmasını engellemeye yetecek kadar yüksek PEEP düzeylerinin uygulanmasıdır. Bu yaklaşıma açık akciğer ventilasyonu (akciğer koruyucu ventilasyon) denilmektedir (32). Çocuklarda yapılan çalışmalarda düşük tidal volümlerin yüksek PEEP ile verilmesinin iyi etkide bulunduğu gösterilmiştir. (tidal volüm < 6 mL/Kg, plato basıncı < 30 cmH<sub>2</sub>O tutulmalıdır) (1). Plato basıncının mümkün olduğunca artırılmaması, nispeten yüksek PEEP değerleri ile akciğer ünitelerinin açık tutulması ve siklik hasarı en aza indirecek hız ayarlanması

istenmektedir.

Halihazırda hasarlı bir akciğere ventilatörle yüksek hacim ve basınç uygulamasından kaçınmanın mortaliteyi azaltması beklenmektedir. Akciğeri koruyucu ventilasyonda yüksek PEEP değerleri, düşük tidal volümler ve solunum sayısını sınırlamak için hiperkapniye biraz izin verilmesi gündeme gelmiştir.

## 2.10 Ventilatör Stratejileri

Ventilasyon modlarının birbirine üstünlüğü yoktur. Düşük tidal volüm ve basınçlar kullanılarak yapılan akciğer koruyucu ventilasyon ile ARDS'de mortalitenin azaldığı farklı randomize klinik çalışmalarda gösterilmiştir. Akciğer koruyucu ventilasyon alveol endotel ve epitelinin bariyer fonksiyonunu koruyarak pulmoner ödemin birikmesini azaltır. Ratlarda tidal volüm 12 ml/kg yerine 6 ml/kg olarak ayarlandığında alveol ödeminin rezolüsyonu 3 kat artmıştır (33). Akciğer koruyucu ventilasyon, ayrıca mekanosensitif proinflamatuvar yolakları da baskılar, alveoldeki nötrofil birikimi ve kandaki IL-6, IL-8 ve çözünür TNF reseptör 1 düzeyi azalır (2).

Akciğer koruyucu ventilasyondan akciğer dışındaki organlar da fayda görür. Tavşanlarda akut akciğer hasarında, yüksek tidal volüm ile ventilasyon renal tübül hücrelerini apoptoza sürükler (34). ARDS hastalarında düşük tidal volüm ile ventilasyon renal yetmezlik görülmeyen gün sayısını artırır (2,35).

Ulusal Sağlık Enstitüsü ARDS klinik deneyler topluluğu (ARDS Clinical Trials Network [ARDSNet]) PaO<sub>2</sub> hedefini erişkinler için 55 - 80 mm Hg (SpO<sub>2</sub> hedefi %88– 95) olarak belirlemiştir. Çocuklar için PaO<sub>2</sub> hedefi uzman görüşleriyle 60 - 80 mmHg kabul edilir, fakat bunun güvenilirliğini gösteren bir çalışma yoktur. Hem oksijen toksisitesini engellemek hem de reabzorpsiyona bağlı atelektaziyi önlemek adına yüksek FiO<sub>2</sub>'den kaçınılmalıdır. Klinik olarak genellikle FiO<sub>2</sub>'yi mümkün olduğunca %60'ın altında tutmak hedeflenmelidir.

Akciğeri koruyucu ventilasyonda düşük tidal volüm ve yüksek PEEP hiperkapniye neden olabilmektedir. Vücudun CO<sub>2</sub> üretimini azaltmak için karbonhidrat tüketimi azaltılmalı, ateş düşürülmeli, aşırı kas aktivitesi önlenmelidir. Önlenebilir nedenler ortadan kaldırıldıktan sonra bir miktar hiperkapniye izin verilebilir (PaCO<sub>2</sub> <80 mmHg). Mekanik ventilasyon esnasında permisif (izin

verilebilir) hiperkapni ARDS mortalitesini azaltmada etkilidir. Çocuklarda hedef arteriyel pH permisif hiperkapnide 7.25-7.30 arasındır. Permisif hiperkapni kontrendikasyonları yüksek kafa içi basıncı, ciddi pulmoner hipertansiyon ve nöbettir.

Spesifik olarak inspiratuar zamanı belirleyen çalışmalar olmamasına karşın, inspiyum/ekspiryum oranı 1:1'e artırılabilir, hatta ters oranlı ventilasyon (inverse ratio ventilation) yapılarak 2:1 olarak ayarlanabilir (1).

PEEP'in oksijenasyondaki etkisi alveol içindeki sıvıyı interstisyel alana itmek, küçük hava yolları ve kollabe olmuş alveolleri açmak, fonksiyonel rezidüel kapasiteyi artırmak şeklindedir. PEEP ile oksijenizasyonun düzelmesi FiO<sub>2</sub> ihtiyacını azaltarak, oksijen toksisitesine bağlı hasarı da azaltır. PEEP'in çok yüksek olması dolaşım bozukluğuna ve alveollerin aşırı gerilmesine neden olabilir (36).

Erişkinlerde genel yaklaşım PEEP'i 8-20 cm H<sub>2</sub>O arasında tutmaktır. PEEP 2-3 cm H<sub>2</sub>O artırılarak FiO<sub>2</sub> <%60 iken satürasyonu %90-95'e çıkarmak hedeflenir. Çocuk kardiyovasküler bozulma ve aşırı havalandırılmaya karşı yakın takip edilmelidir. Basınç – hacim eğrileri elde edilebiliyorsa PEEP'in alt infleksiyon noktasından (2 cm H<sub>2</sub>O) yukarıda tutulması önerilir (1).

PEEP değerleriyle morbidite ve mortalite arasında ilişki araştırılmaktadır. Yüksek PEEP kullanan ventilatör stratejilerinde hayatta kalma oranının daha yüksek, plazma ve bronkoalveoler lavaj sıvısında inflamatuvar mediyatör düzeyinin daha düşük olduğu gösterilmiştir. Fakat, bu stratejilerde yüksek PEEP ile beraber düşük tidal volüm ve basınç kullanıldığından bu etkinin kaynağı tam bilinmemektedir (36,37). Çok merkezli bir çalışmada 549 ARDS hastası mekanik ventilasyonda düşük veya yüksek PEEP düzeyi uygulanacak şekilde rastgele seçilmiştir. Sonuç olarak tidal volüm için 6 ml/kg ve inspiyum sonu plato basıncı için 30 cmH<sub>2</sub>O değerleri ile ventilasyon yapıldığında PEEP'in düşük veya yüksek olmasının klinik sonucu etkilemediği bulunmuştur (36).

Çeşitli klinik çalışmalarda yüzüstü pozisyonun, optimal PEEP'in sağlanmasının, yüksek frekanslı ventilasyonun, nöromusküler blokajın, özefagus basıncının ölçülmesinin, CO<sub>2</sub> atılımı için ekstrakorporeal düzenekler tasarlanmasının ARDS tedavisinde etkinliği araştırılmaktadır. Olumlu sonuçlar alınan çalışmalar mevcutsa da bu yaklaşımlar kurtarma tedavileri olarak adlandırılır, primer tedavi

olacak yeterliliğe henüz erişememiştir (2).

Yüksek Frekanslı Osilasyon (High-Frequency Oscillation - HFO) yüksek frekansta çok düşük tidal hacimler kullanarak laminer hava akımı ile akciğeri korur. Konvansiyonel ventilasyonda düzelmeyen veya kötüleşen hastalarda HFO denenebilir. Özellikle hava kaçağı olan pnömotoraks, bronkoplevral fistül gibi durumlarda yararlıdır. Dönüşümlü gruplarla (Crossover) yapılan bir çalışmada ARDS'li pediatrik hastalarda HFO ile ventilasyonun konvansiyonel modlara göre daha yüksek ortalama hava yolu basıncı, daha iyi oksijenizasyon ve 30. günde daha nadir oksijen ihtiyacını sağladığı gösterilmiştir (1,38). Buna karşılık mortaliteyi azaltma açısından üstünlüğü tartışmalıdır. 2013 yılında yayınlanan çok merkezli bir çalışmada erişkin ARDS hastaları rastgele olarak konvansiyonel modlarda veya HFO ile ventile edilmiştir. 30. günde mortalite oranı HFO grubunda %41.7, konvansiyonel ventilasyon grubunda %41.1 olarak saptanmış ve istatistiksel açıdan ventilasyon modları arasında fark bulunmamıştır. HFO'nun mortalite üzerine etkisi ile ilgili olarak 2013 yılında beş ülkede çok merkezli, randomize, kontrollü bir çalışma yürütülmüş ve tanı anından itibaren HFO ile ventile olan grupta mortalitenin daha yüksek izlenmesi üzerine, izleme komitesi 1200 hastanın toplanması planlanan çalışmayı 548 hastada kesmiştir (39). Bu çalışmalarda HFO'nun yalnızca meknik ventilasyona rağmen dirençli hipoksisi olan vakalarda kullanılması gerektiği tartışılmıştır.

EKMO (Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu) ARDS'li çocuklarda yirmi yılı aşkın süredir kullanılmaktadır, sağkalım oranı %50 olarak değerlendirilmektedir. EKMO kardiyopulmoner döngüyü kendisi sağlayarak dokuların iyileşmesine fırsat veren bir yöntemdir, gaz değişimi sağlanırken ventilatöre bağlı hasarlanmalardan hasta korunur (40). Kansere nedeniyle izlenen erişkin hastalarda kardiyak veya respiratuar nedenle EKMO uygulaması ile ilgili bir vaka serisinde 107 hastanın 38'inin taburcu edilebildiği bildirilmiştir (41). Zabrocki ve ark. yaptığı bir çalışmada solunum yetmezliği için EKMO uygulanan 3213 çocukta sağkalım %57 olarak bulunmuştur. Solunum yetmezliğinin sebebi ağır astım ise sağkalım %83, boğmaca ise %39 olarak hesaplanmıştır (42). EKMO konvansiyonel metodlar ile iyileşme sağlanamadığında gündeme gelmelidir. Fakat bu kararın çok geciktirilmesi de uygun olmayacaktır, EKMO öncesi iki haftadan uzun ventile edilen çocuklarda sağkalımın

%38'e düştüğü görülmüştür (42,43).

Havalanmayan ve gaz değişimine katkıda bulunmayan akciğer bölgeleri intrapulmoner şantlara neden olur. Akciğer açma / kurtarma manevraları, atelektatik akciğer alanlarının açılması, havalanmasının sağlanması (recruitment, kurtarma) ve yeterli PEEP düzeyleri ile ekspiryumda kapanmalarının önlenmesini (derecruitment) hedefleyerek ventilasyona yardımcı olur. Akciğer kurtarma manevralarının uzun dönem etkileriyle ilgili yeterli bilgi yoktur (1), çalışmalarda en iyi sonuçların ARDS'nin erken döneminde uygulanmalarıyla olacağı gösterilmiştir. Erişkinlerde yapılan bir çalışmada 1. günde ( $\pm 0.3$ ) kurtarma manevralarının yapılmasının 7. günde ( $\pm 1$ ) yapılmasından daha etkili olduğu gösterilmiştir (44). ARDS'nin erken döneminde kurtarma manevraları yapılan bir çalışmada hastaların belirgin yanıt verdiği, oksijen satürasyonları ile ekspiryum sonu akciğer volümlerinin arttığı bulunmuştur (45).

Erişkinlerde akciğer kurtarma manevraları iki strateji kullanılır: devamlı inflasyon manevrası ve maksimum kurtarma manevrası. Devamlı inflasyon manevrasında inspiryum basınçları belirli bir süre boyunca (30-40 saniye) yüksek bir düzeyde (30-45 cm H<sub>2</sub>O) tutulur ve öncekine göre daha yüksek bir PEEP veya MAP değerinde bırakılır. Tuğrul ve arkadaşlarının 24 erişkin hastalık serisinde 11 hastada PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranı 200'ün üzerine çıkmış, dokuzunda manevra sonrası altı saat bu düzelme korunmuştur (46) Maksimum kurtarma manevrasında her beş dakikada bir PEEP ve plato basınçları 5 cmH<sub>2</sub>O artırılarak basınç kontrol ventilasyon uygulanır. Maksimum kurtarma PaO<sub>2</sub> ve PaCO<sub>2</sub> basınçları toplamının 400 mmHg olması olarak kabul edilir, bu değer tomografide akciğerde gaz değişimine katılmayan, kurtarılmamış bölgenin %5'in altında olduğu durumla körele bulunmuştur. 26 erişkin hastayla yapılan bir çalışmada 24 hastada maksimum kurtarma sağlanmış ve barotravma gözlenmemiştir (45).

Kurtarma manevralarından sonra PEEP titrasyonu ile gaz değişiminin korunması hedeflenir. Alveolleri kollapse koruyacak ama aynı zamanda aşırı gerilmeye neden olmayacak basıncı bulmak zor olabilir. PEEP titrasyonu şart olmamakla beraber genellikle yüksek değerlerden gittikçe düşürülerek yapılmaktadır (47).

Kurtarma manevraları ARDS'nin erken döneminde yapılırsa akciğer ünitelerini açabilir, manevra sonrası uygun PEEP verilerek PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranı yüksek tutulabilir. Monitorize edilen hemodinamik olarak stabil olan hastalarda kurtarma manevralarının faydalı ve güvenli olduğu düşünülmektedir (48).

## 2.11 Diğer Stratejiler

Çocuklarda yapılmış çalışmaları irdeleyen bir meta-analizde sürfaktan tedavisinin mortaliteyi azalttığı ve ventilatörden ayrılmayı kolaylaştırdığı belirtilmektedir (49). Sürfaktan tedavisinin olası komplikasyonları hipotansiyon, hipoksi ve barotravmadır, ayrıca maliyeti oldukça yüksektir. Erişkinlerde ve büyük çocuklarda sürfaktanın etkinliği tartışmalıdır. ARDS patofizyolojisinde sürfaktanın niceliksel olarak azalmadan ziyade; fonksiyonel ve niteliksel olarak azalması söz konusu olduğundan dışarıdan verilen sürfaktan, oksijenizasyonda geçici bir düzelme sağlamaktadır. Bu yüzden sürfaktan tedavisi seçilmiş vakalarda kullanılmalıdır (50).

Steroidler inflamatuvar ve profibrotik yolak elemanlarının üretimini azaltır. ARDS hastalarında steroid kullanımının faydası kesin olarak gösterilememiştir. Önleyici steroid kullanımının ARDS gelişme riskini azaltmadığı erişkinlerde görülmüş, hatta ARDS geliştiği taktirde mortaliteyi artıracakı öne sürülmüştür (1). ARDS'nin geç döneminde steroid verilmesini öneren yayınlar olmasında rağmen, geniş prospektif çalışmalar bulunmamaktadır. Benzer şekilde, inflamasyonu baskılamak amacıyla steroid dışı anti-inflamatuvar ilaçlar, antifungal ajanlar ve prostaglandin tedavilerinin de ARDS'de etkinliği gösterilememiştir (51).

İnhale nitrik oksit güçlü bir pulmoner vazodilatördür ve 1 ppm gibi düşük dozlarda bile ARDS hastalarındaki oksijenasyonu artırır. Nitrik oksit guanilat siklazı uyararak vasküler düz kas hücrelerinin sitoplazmalarında siklik GMP düzeyini artırır. Hemoglobinin nitrik oksite yüksek aviditesi olması nedeniyle dolaşıma karışan nitrik oksit hızla hemoglobine bağlanır ve inaktive olur. Bu nedenle inhale verilen nitrik oksit selektif olarak akciğerler üzerinde etkilidir (50). Akut akciğer hasarı veya ARDS geliştiren çocuk ve erişkinlerde nitrik oksit ile ilgili yapılan çalışmaların toplandığı bir meta analizde; inhale nitrik oksitin oksijenasyonu artırdığı fakat genel klinik gidişat üzerinde etkin olmadığı sonucu çıkarılmıştır (1,52).

Yüzüstü yatırma erişkin hastalarda oksijenizasyonu iyileştirdiği düşünülen bir

yaklaşımıdır. Çocuk ARDS hastalarında ventilasyon tedavilerine yanıt vermeyen hastalarda denenebilir. PALISI network tarafından yapılan randomize kontrollü bir çalışmada akut akciğer hasarı olan çocuklarda yüzüstü yatırmanın (7 gün boyunca günde 20 saat) oksijenizasyonu düzelttiği, fakat ventilatör ihtiyacını azaltmadığı gösterilmiştir (1).

## 2.12 Prognoz

Akut akciğer hasarı / ARDS olan çocuklarda başlangıçtaki hipoksinin ağırlığı ve çoklu organ yetmezliğinin varlığı mortalitenin önemli bir göstergesidir. ARDS hastalarının yalnızca %5'inin ölümü akciğer yetmezliği ile ilişkilidir, büyük çoğunluk çoklu organ yetmezliğine bağlı olarak kaybedilir. Çocuklarda yapılan randomize bir çalışmada başlangıçtaki oksijenasyon indeksi 13 ve üzerinde olan hastalarda mortalite %36 iken, 12 ve altında olan hastalarda %20 olarak bulunmuştur (1,53).

Sağ kalanlarda uzun dönem sonuçları yüz güldürücüdür. Bir izlem çalışmasında uzun dönemde 28 kurtulan hastanın yedisinde normal akciğer fonksiyonları ve egzersiz kapasitesi saptanmıştır (54).

## 2.13 Gelecek İçin Hedefler

Statin tedavisinin inflamasyonu ve bariyer fonksiyonunu düzenlemedeki etkisi, hayvanlarda asit ve transfüzyon ilişkili akciğer hasarını düzelttiği gösterilen aspirinin insanlarda akciğer hasarını önleme üzerindeki etkisi, daha etkili ekstrakorporeal sistemlerin üretilmesi gibi pek çok alanda ARDS tedavisine katkı sağlayacak araştırmalar yapılmaktadır (2).

İnsan mezenkimal kök hücreleri (MKH) akut akciğer hasarı ve ARDS için umut veren bir tedavi seçeneği olmaya adaydır. Mezenkimal kök hücreler anti-inflamatuar sitokinler, büyüme faktörleri, antimikrobiyal peptidler gibi pek çok mediyatör salgılar. Bu mediyatörler zedelenmiş akciğerdeki artmış geçirgenlik, alveoler ödem, düzenlenemeyen inflamasyon gibi anormallikleri düzeltebilir (2). Deneysel bir modelde mezenkimal kök hücreler alveol duvarına konneksin-43 aracılı gap *junction*larla tutunmuş, endotoksinle hasarlanmış epitele mitokondri transfer

etmiş, bariyer fonksiyonunun düzelmesine, ATP ve sürfaktan sentezlenmesine yol açmıştır (2,55).

Mortalitenin giderek azalmasıyla hem yeni tedavi seçeneklerinin yararlılığı denenecek hem de sağ kalan hastaların izlemiyle yeni faktörler keşfedilecektir.

### 3. HASTALAR VE YÖNTEM

#### 3.1 Çalışma Planı

Çalışma, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde yapılmıştır. Çalışma protokolü (no: GO 13/187), Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Çalışmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. Bu çalışmada 01.01.2000 ile 31.12.2011 tarihleri arasında izlenen, kaybedilmiş ve akciğer örnekleme yapılmış, patolojik olarak yaygın alveol hasarı olan hastalar değerlendirilmiştir. Yenidoğan dönemindeki hastalar, akciğer örnekleme yapılmayan hastalar ve ARDS olup düzelme gösteren hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

İhsan Doğramacı Hastanesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi sekiz yataktan oluşmakta olup üçüncü basamak yoğun bakım hizmeti veren bir referans merkezidir. Retrospektif olarak yürütülen çalışmada patolojik değerlendirmede yaygın alveol hasarı tanısı alan 20 hasta incelenmiştir.

Klinik ARDS tanısı için AECC kriterleri kullanılmıştır. AECC ARDS tanı kriterleri;

- i) akut başlangıç,
- ii) akciğer grafisinde bilateral infiltrasyonlar,
- iii)  $PaO_2/FiO_2 \leq 200$ ,
- iv) sol kalp yetmezliği bulgularının olmamasıdır (6).

#### 3.2 Klinik değerlendirme

Hastaların demografik özellikleri, etyolojik faktörleri, hastanede yatış ve ventilatörde kalış süreleri, kültür üremeleri ve kullanılan antibiyotikler, tanı anındaki ve kaybedildikleri günkü serolojik / biyokimyasal parametreleri (kan gazı, hemogram, biyokimya değerleri) ve mekanik ventilatör parametreleri kaydedildi. Mekanik ventilasyon parametreleri olarak ventilasyon modu, plato basınçları (positive inspiratory pressure – PIP), ekspiryum sonu basınçları (positive end-expiratory pressure – PEEP), ortalama havayolu basınçları (mean airway pressure – MAP), oksijen fraksiyonu ( $FiO_2$ ), HFO kullanılan hastalarda ek olarak amplitüd ve frekans değerleri kaydedildi. Kullanılan sedasyon, kas gevşetici, inotropik ajanlar,

steroid, immünglobulin, granüosit koloni yapımını uyaran ajanlar (GCSF), infüzyonlar, diyaliz yapıp yapılmaması gibi çeşitli klinik faktörler de değerlendirilmeye alındı.

Yoğun bakımda kritik hasta değerlendirilmesi için kullanılan indekslerden ARDS tanısı için gereken PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranı dışında, hastalığın şiddetini tanımlayan ve gidişatı öngören skorlama sistemleri de kullanıldı. PELOD (pediatric logistic organ dysfunction), PIM (pediatric index of mortality), PRISM II skorları (pediatric risk of mortality) ve oksijenizasyon indeksi her bir hasta için ayrı ayrı hesaplandı. Oksijenizasyon indeksi solunan havadaki oksijen fraksiyonunun vücuttaki kullanımını ölçen ve yoğun bakımlarda sık kullanılan bir parametredir. Oksijenizasyon indeksinin düşük olması, yani daha düşük FiO<sub>2</sub> ve basınçla daha yüksek bir parsiyel oksijen basıncı elde edilmesi hedeflenir.

Oksijenizasyon indeksi (OI) formülü= $(FiO_2 \times MAP \times 100 / PaO_2)$
--

### 3.3 Organ Yetmezliği Skorları

Çoklu organ yetmezliği sendromu (multiorgan disfonksiyonu sendromu - MODS) kritik bir hastada aynı anda ikiden fazla organ sisteminin disfonksiyonunun görülmesidir. Disfonksiyon kriterleri uzmanlar tarafından oluşturulan komisyonlarla 2004'te güncellenmiştir (Tablo 3.1). Çocuk yoğun bakım ünitelerinde MODS insidansı %18-25 arasında değişir (56,57).

**Tablo 3.1.** Organ yetmezliği kriterleri

<b>Organ Yetmezliği Kriterleri</b>
<b>1. Kardiyovasküler Sistem Yetmezlik Kriterleri</b>
<p>Bir saatte <math>\geq 40</math> ml/kg bolus izotonik IV sıvı verilmesine rağmen;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kan basıncında düşme (yaşa göre <math>&lt; 5</math> p veya yaşa göre <math>&lt; 2SD</math>) veya</li> <li>• Kan basıncını normal sınırlarda tutmak için vazoaaktif ajan (dopamin <math>&gt; 5\mu\text{g/kg/dk}</math> veya dobutamin, epinefrin, norepinefrin) kullanımına ihtiyaç duyulması</li> <li>• Aşağıdakilerden ikisinin olması; <ul style="list-style-type: none"> <li>• Açıklanamayan metabolik asidoz: Baz açığı <math>&gt; 5,0</math> mEq/L olması - Arteriyel laktat düzeyinin normalin iki katından fazla artmış olması - Oligüri: İdrar çıkışının saatte <math>&lt; 0,5</math> ml/kg olması</li> <li>• Uzamış kapiller geri dolum zamanı: <math>&gt; 5</math> sn</li> <li>• Aksiller-rektal ısı farkının <math>&gt; 3^{\circ}\text{C}</math> olması</li> </ul> </li> </ul>
<b>2. Respiratuar Yetmezlik Kriterleri</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Siyanotik kalp hastalığı veya altta yatan bir akciğer hastalığı yokken <math>\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 &lt; 300</math> olması</li> <li>• <math>\text{PaCO}_2 &gt; 65</math> veya bazal <math>\text{PaCO}_2</math> değerinden 20 mmHg yüksek olması</li> <li>• Oksijen saturasyonunu <math>\geq \%92</math> tutmak için gereken <math>\text{FiO}_2</math>'nin <math>\%50</math>'den fazla olması</li> <li>• Elektif olmayan noninvazif veya invazif mekanik ventilasyon gerekmesi</li> </ul>
<b>3. Santral Sinir Sistemi Yetmezlik Kriterleri</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glasgow Koma Skalası <math>\leq 11</math></li> <li>• Glasgow Koma Skalasında <math>\geq 1-3</math> puan düşüş ile birlikte mental durumda akut değişiklik olması</li> </ul>
<b>4. Hematolojik Sistem Yetmezlik Kriterleri</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trombosit sayısının <math>&lt; 80.000</math> mm<sup>3</sup> veya son üç günün en yüksek trombosit değerinin <math>\%50</math> azalması (kronik hematolojik, onkolojik hastalar harici) veya</li> <li>• Uluslararası normalize edilmiş oranın (INR) <math>&gt; 2</math> olması</li> </ul>
<b>5. Renal Sistem Yetmezlik Kriterleri</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Serum kreatinin değerinin yaşa göre <math>\geq 2</math> kat olması veya bazal kreatin seviyesinin iki katından fazla artması</li> </ul>
<b>6. Hepatik Sistem Yetmezlik Kriterleri</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Total bilirubin seviyesinin <math>\geq 4</math> mg/dl olması</li> <li>• ALT seviyesinin yaşa göre iki kat fazla olması</li> </ul>

HFO uygulanan tüm hastalara öncelikle konvansiyonel ventilatör modları ile tedavi verildi.  $FiO_2 > \%60$ ,  $MAP > 15 \text{ cmH}_2\text{O}$  olması durumunda hastanın diğer klinik özellikleri de değerlendirilerek HFO ventilasyon moduna geçildi. HFO için SLE 2000 kullanıldı. Konvansiyonel ventilasyon için basınç kontrollü modlar kullanıldı. (Draeger, Avea, SLE)

### 3.4 Patolojik Değerlendirme

Akut respiratuar distres sendromunda patolojik olarak alveolo-kapiller ünitede zedelenme görülür. Bu ağır zedelenme ‘yaygın alveol hasarı’ (YAH) olarak adlandırılır (8). Klinik olarak ARDS tanısı alan hastaların çoğunun histolojik preparatlarında yaygın alveol hasarı görülür (18,19).

Patolojik inceleme akciğerdeki her bir lobun (5) temsil edilmesi esasına uygun olarak en az beş örnekleme ile ışık mikroskobu düzeyinde incelenmiştir. Gerekli görüldüğü durumlarda ilave kesitler, histokimyasal ve etken ajana yönelik boya metotları uygulanmıştır.

Işık mikroskobu için örneklenen postmortem akciğer dokusu %10'luk nötral formalin tespiti sonucu ototeknikonda işlenerek parafin bloklar haline getirilmiştir ve bu bloklardan 2-4 mikron kalınlığında elde edilen kesitler Hematoksilen – Eozin, Trikrom, Elastik Verhoeff-Van Gieson ile boyanmıştır. Çocuk Patoloji Ünitesi'nin arşivinde saklanan tüm örnekler bu tez çalışması için tekrar incelenmiştir.

Hastalarımızın 16'sının otopsi ile akciğer dokusu alınmış, dördünün akciğer nekropsisi yapılmıştır. Nekropsisi yapılan vakalardan akciğer dokusunu yeterince temsil eden örneği olmayan ARDS hastaları tez çalışmasına dahil edilmemiştir. Örnekler bu tez çalışması için tekrar değerlendirilmiş ve tek bir çocuk patoloğu tarafından kriterlendirilmiştir.

Esteban et al belirlediği kriterlere göre yaygın alveol hasarı tanısı, hyalen membran varlığına eşlik eden en az bir parametre ile konur (61). Bu parametreler;

1. alveolar tip 1/endotelyal hücre nekrozu
2. ödem (intraalveolar, interstisyel)
3. organize olan interstisyel pnömoni, fibrozis, tip 2 alveoler hücre proliferasyonudur.

Bu tez çalışmasında yaygın alveol hasarını gösteren parametreler yukarıda sıralanan histopatolojik bulgular esas alınarak belirlendi. Akciğer dokusunda hyalen membran, alveoler tip 1 hücre nekrozu, endotel hücre nekrozu, ödem, inflamasyon, fibrozis ve konjesyon bulguları derecelendirilerek skorlandı.

Patolojik parametrelerin şiddeti (+) ile (++++) arasında derecelendirildi. Yukarıda belirtilen kriterlerden her parametre, tek başına akciğerde tüm loblarda diffüz ve şiddetli ise (++++), akciğerde tüm loblarda fokal ise (+++), lobların üçünde diffüz tutulum varsa (++) , ikiden az lobda fokal tutulum varsa (+) olarak derecelendirildi.

Akciğer örneklerinde ARDS'nin ağırlığı hyalen membran ve alveoler tip 1 hücre nekrozu temel alınarak belirlendi. Bu parametrelerin ikisi de (++++) olanlar ve biri (++++) diğeri (+++) olanlar ağır akciğer hasarı gösteren örnekler olarak kabul edildi. Bu ayrıma göre on hasta hafif-orta akciğer hasarı, on hasta ağır akciğer hasarı grubuna dahil oldu.

### 3.5 İstatistiksel değerlendirme

Toplamda 20 vaka çalışmaya alınmıştır. Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS 21 for Windows programında değerlendirildi. Pearson chi-square testi, Fischer's exact test, Mann-Whitney U testi, Wilcoxon W testi kullanıldı. İstatistik sonuçlarından  $p < 0.05$  anlamlı olarak kabul edildi.

Hastalar yaş, akrabalık, cinsiyet, vücut ağırlığı, boy, hastanede yatış süresi, yoğun bakımda yatış süresi, mekanik ventilasyon süresi, hemogram değerleri, biyokimya değerleri, kanamaya yatkınlık belirteçleri, diyaliz ihtiyacı, transfüzyon, destek tedavileri, üreme ve antibiyotik kullanımı, yoğun bakım skorları, AECC kriterlerini karşılama durumları, organ yetmezlikleri parametreleri ve yaygın alveol hasarının patolojik göstergeleri ile değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistiksel değerlendirmeler yapıldı. Mekanik ventilasyon süresi, hastanede ve yoğun bakımda yatış süresi ile bu parametrelerin korelasyonuna bakıldı.

Vakalarda genel patolojik evreleme akciğer doku örneklerindeki alveol hasarının şiddetine göre hafif-orta ve ağır olarak sınıflandırıldı. Akciğer hasarlarına göre gruplanan hastalar, yukarıda sayılan parametreler açısından karşılaştırılarak akciğer hasarını klinikte öngörebilecek belirteçler arandı.

AECC kriterlerinin tümünü karşılayan hastalar klinik ARDS tanısı almış kabul edilerek hastalar klinik olarak ARDS olanlar ve olmayanlar olarak iki gruba ayrıldı. Gruplar arasında klinik ve patolojik parametreler açısından karşılaştırmalar yapıldı.

## 4. BULGULAR

### 4.1 Genel Değerlendirme

Bu alışmada Ocak 2000 ile Aralık 2011 tarihleri arasında ocuk Yoğun Bakım Ünitesi'nde takip edilen ve kaybedilen, patolojik örneklemede yaygın alveol hasarı saptanmış olan 20 hasta incelendi. Çalışmaya alınan hastaların yaşları 2 ay – 18 yaş arasında değişmekteydi (ortalama 38.5 ay, ortanca 12 ay). 20 ARDS'li hastanın 12'si kız (% 60), 8'i erkekti (% 40).

Hastaların vücut ağırlığı 2.6-56 kg arasında (ortalama 11.27 kg, ortanca 7.3 kg) değişmekteydi. Vücut ağırlığı ve boy persentilleri hastaların %55'inde (11 hasta) 3 persentilin altındaydı.

Hastalarımızın 16'sının (%80) anne ve babalarının arasında akrabalık bulunuyordu. 12 hastanın (%60) ebeveynleri birinci derece kuzen evliliği yapmıştı.

İnvazif grup A streptokok sonrası ARDS geliştiren hastamız dışındaki tüm hastalarımız ARDS öncesi başka tanılarla takipliydi. Hastaların altta yatan hastalıkları, bu hastalıkların belirti verdiği ve tanı konuğu yaşlar tabloda verilmiştir (Tablo 4.1).

**Tablo 4.1** Hastalarımızın altta yatan hastalık özellikleri

Hastalar	Primer hastalıkları	Tanı alma zamanı	Belirti verme zamanı
BK	Metabolik hastalık (tirozinemi tip 1?), Karaciğer yetmezliği	4 ay	4 ay
MY	Metabolik hastalık (neonatal hemokromatozis)	3 ay	Yenidoğan
EK	Metabolik hastalık (Gaucher)	2 yaş	4 ay
MS	Nörometabolik hastalık (SMA??)	-	2 ay
TA	Metabolik hastalık (beta oksidasyon defekti)	7 ay	5 ay
AŞ	Kistik fibrozis	2 ay	yenidoğan
NP	Kronik akciğer / CMV hikayesi	1 ay	yenidoğan
MİP	Kistik fibrozis	2 ay	yenidoğan
MT	Kronik akciğer hastalığı	-	yenidoğan
NK	Immün yetmezlik (SCID)	10 ay	1 ay
GŞ	Immün sistem bozukluğu(HFS)	6 ay	5 ay
MA	Immün yetmezlik (bare lenfosit)	8 ay	3 ay
EÖ	Immün sistem bozukluğu(HFS)	13 ay	3 ay
MG	Akut Lenfositik Lösemi	12 yaş	12 yaş
MGK	Juvenil Myelomonositik Lösemi	4.5 yaş	4.5 yaş
TA	Kronik böbrek yetmezliği	Yenidoğan / 6 yaş	yenidoğan
KA	Pnömoni (invazif grup A strep)	-	-
ÇG	İntestinal lenfanjektazi	4 ay	yenidoğan
ET	Konjenital kalp hastalığı, prematürite	6 ay	4 ay
MK	Hidronefroz, sepsis	yenidoğan	yenidoğan

## 4.2 Patolojik Özellikler

Akciğer örneklemelerinde yaygın alveol hasarı olan 20 hastamız incelendiğinde; hyalen membran oluşumu, bir vaka hariç tüm akciğer preparatlarında görüldü. Hastaların %35'inde hyalen membran oluşumu akciğerin tüm loblarında şiddetli ve yaygın olarak mevcuttu, %30'unda da akciğerin tüm lobları fokal olarak tutulmuştu.

İnflamasyon akciğer örneklerinin biri hariç hepsinde bulunmaktaydı. Hastaların %30'unda şiddetli, %20'sinde fokal olarak akciğerin tüm loblarında inflamasyon saptandı. Alveoler tip 1 hücre nekrozu, hastaların %70'inde akciğerin tüm loblarında şiddetli ve yaygın, %15'inde tüm loblarda fokal olarak görüldü. Endotelial hücre nekrozu, konjesyon ve ödem parametreleri hastaların %40'ında tespit edildi. Örneklerden hiçbirinde fibrozis yoktu, ARDS hastalarımız yaygın alveol hasarının son evresi olan fibrotik faza geçmemişti.

İlk 48 saatte başlayan birinci evre eksudatif fazın özellikleri olan inflamatuvar hücre birikimi, alveol içi ödem, hyalin membranlar, tip 1 hücre nekrozu ve kapiller damarlarda konjesyon hastalarımızda en sık gördüğümüz bulgularıdır. Fibroproliferatif faz olarak beraber de tanımlanan ikinci ve üçüncü evrelerin tipik özellikleri olan tip 2 hücre proliferasyonu hastaların %25'inde başlamış olmakla beraber; bu hücrelerin tip 1 pnömositler ile fibroblastlara dönüşümü gerçekleşmemiştir. Eksudanın organizasyonu ve fibrozis saptanmadı.

Hastaların patolojik ağırlığı hyalen membran oluşumu ve alveoler tip 1 epitel hücre nekrozu esas alınarak belirlendi. Hastalar akciğer hasarlarına göre hafif-orta hasarı olanlar ve ağır hasarı olanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Her grupta on hasta mevcuttu.

## 4.3 Klinik İzlem

Hastanede yatış süresi 16.5 gün (4-81 gün, ortalama  $27.9 \pm 24$  gün), yoğun bakımda yatış ve entübasyon süresi 4 gün (0-31 gün, ortalama  $7.9 \pm 7.7$  gün) saptandı. Hastalarımız akciğer patolojik incelemeleri sonucunda hafif-orta ve ağır alveol hasarlı olmak üzere onar kişilik iki gruba ayrılarak tekrar değerlendirildi (Tablo 4.2).

**Tablo 4.2a.** Yaygın alveol hasarının ağırlığına göre hastaların genel özellikleri

	<b>Hafif-orta YAH ortalanca (minimum-maksimum)</b>	<b>Ağır YAH ortalanca (minimum-maksimum)</b>	<b>Toplam ortalanca (minimum-maksimum)</b>	<b>P değeri</b>
Yaş (ay)	24.5 (3-216)	9.5 (2-158)	12 (2-216)	0.28
Cinsiyet E/K	4/6	4/6	8/12	0.99
Hastanede yatış süresi (gün)	18.5 (8-68)	15 (4-81)	16.5 (4-81)	0.52
Yoğun bakımda yatış süresi (gün)	9.5 (1-31)	3 (1-13)	3.5 (1-31)	0.57
Mekanik ventilasyon süresi (gün)	11.5 (1-31)	3 (1-13)	4 (1-31)	0.19
PIM	100%	100%	100%	0.99
PRISM	15.5 (12-29)	13 (10-23)	14.5 (10-29)	0.24
PELOD solunum yetmezliği başlangıcında / ölüm günü	21 (11-23) / 21 (11-32)	21 (2-32) 22 (20-41)	21 (2-32) / 22 (11-41)	0.39 / 0.19
OI solunum yetmezliği başlangıcında / ölüm günü	19 (4-83) / 37 (11-97)	30.5 (9-60) / 59.5 (18-257)	26 (4-83) / 57 (11-41)	0.53 / 0.28
MAP solunum yetmezliği başlangıcında / ölüm günü	11 (8-14) / 16 (12-18)	14.5 (9-30) / 16.5 (10-33)	13 (8-30) / 16 (10-33)	0.12 / 0.61
Solunum yetmezliği başladığında yetmezlikte olan organ sayısı	3	3.5	3 (1-5)	0.29
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	51.8 (17-235)	54.6 (38-97)	52.2 (16.8-235)	0.39
Renal replasman tedavisi ihtiyacı	2	4	6	0.51
HFO kullanımı	1	4	5	0.15
Pulmoner hipertansiyon (EKO bulgusu)	4	0	4	0.08
Klinik ARDS	5	6	11	

**Tablo 4.2b.** Yaygın alveol hasarının ağırlığına göre hastaların genel özellikleri-  
devam

<b>Serolojik değerler (ortanca değerleri)</b>	<b>Hafif-orta YAH</b>	<b>Ağır YAH</b>	<b>Toplam</b>	<b>P değeri</b>
İlk gün- Solunum yetmezliği geliştiğinde – son gün				
Hemoglobin değeri (g/dl)	9.6 – 9.8 – 9.5	7.6 – 8.7 – 9.4	9 – 9.35 – 9.4	0.63 / 0.79 / 0.85
Beyaz küre değeri (/mm <sup>3</sup> )	20 250 – 3200 – 17 500	7650 – 9000 - 7050	10450 – 7900 – 8800	0.02* / 0.79 / 0.28
Platelet değeri (/mm <sup>3</sup> )	333 000 – 81000 - 70000	198 500 – 73000 - 39000	245 500 – 77000 – 40500	0.21 / 0.93 / 0.73
Nötrofil sayısı (/mm <sup>3</sup> )	9988 – 1789 - 6741	2229 – 2108 - 2852	3178 – 1978 – 4781	0.14 / 0.88 / 0.12
Eozinofil sayısı (/mm <sup>3</sup> )	133 – 21 - 54	49 – 24 - 35	60 – 24 – 45	0.28 / 0.48 / 0.52
Albumin (g/dl)	3.45 – 2.95 – 2.8	3.6 – 3.0 – 2.65	3.6 – 3 – 2.7	0.35 / 0.57 / 0.84
ALT (U/L)	40.5 – 40 - 39	49.5 – 52.5 - 136	45 – 51 – 64	0.99 / 0.14 / 0.07
AST (U/L)	57 – 60 – 69	82 – 170 – 473	71 – 98 - 263	0.35 / 0.08 / 0.04*
Bilirubin (mg/dl)	0.47 – 1.16 – 0.94	0.44 – 1.63 – 2.98	0.46 – 1.62 – 1.15	0.99 / 0.35 / 0.21
Glukoz (mg/dl)	87 – 134 - 89	100 – 99 - 155	97 – 116 – 97	0.97 / 0.18 / 0.35
Kreatin (mg/dl)	0.34 – 0.5 – 0.52	0.26 – 0.53 – 1.12	0.3 – 0.5 – 0.7	0.03* / 0.78 / 0.24
INR	1.53 – 1.48	1.07 – 1.65	1.2 – 1.65	0.03* / 0.88

Hafif-orta hasarlı gruptakilerin hastanede yatış süresi 18.5 gün (8-68 gün, ortalama  $29.6 \pm 24.6$  gün), yoğun bakımda yatış süresi 9.5 gün (1-31 gün, ortalama  $9.7 \pm 9.7$  gün) ve entübe izlem süresi 11.5 gün (1-31 gün, ortalama  $11.6 \pm 9.5$  gün) olarak izlenmişti. Ağır hasarlı gruptakilerin hastanede yatış süresi 15 gün (4-81 gün, ortalama  $26.1 \pm 25.2$  gün), yoğun bakımda yatış süresi 3 gün (1-13 gün, ortalama  $4.3 \pm 3.5$  gün) ve entübe izlem süresi 3 gün (1-31 gün, ortalama  $4.2 \pm 3.5$  gün) olarak izlenmişti.

#### 4.4 Tanı Kriterleri

AECC kriterlerine göre ARDS tanısı için akut başlayan hipoksi ( $PaO_2/FiO_2 \leq 200$ ), akciğer grafisinde bilateral infiltrasyonların saptanması ve kalp yetmezliği bulgularının olmaması gerekmektedir. Fakat klinik uygulamada ARDS düşünülen hastaların ve patolojik olarak ARDS ile uyumlu bulunan hastaların bir kısmında bu kriterler tamamen karşılanmamaktadır.

AECC kriterleri değerlendirildiğinde, 20 hastamızın 15'inde (%75) kriterlere uygun olarak sol atriye hipertansiyon olmadığı saptandı. Akciğer grafilerinde bilateral infiltrasyon bulunması kriterinin de 15 hastamız (%75) tarafından karşılandığı görüldü. Hastalarımızın ARDS tanı anında  $PaO_2/FiO_2$  oranı ortanca değeri 52 (ortalama  $63 \pm 44$ ) olarak hesaplandı. Akciğer hasarı hafif-orta ağırlıkta olan hastaların  $PaO_2/FiO_2$  oranı 51.8 (16.8-235, ortalama  $65.9 \pm 61.9$ ), akciğer hasarı ağır olanların  $PaO_2/FiO_2$  oranı 54.6 (37.6-97, ortalama  $60.7 \pm 19.0$ ) bulundu.

2012 Berlin kriterlerinde PEEP değerinin 5 cmH<sub>2</sub>O'nun üzerinde olması gerektiği sonucuna varılmıştı. Hastalarımızın tanı anında yedisi bu kriteri sağlamaktaydı, üç hastanın verisine ulaşamadı. ARDS tanısı aldığı anda PEEP basıncı düşük olan yedi hastanın üç tanesinin izlemde PEEP değerinin 5 cmH<sub>2</sub>O'nun üzerinde tutulması gerekti.

Pulmoner hipertansiyon; hastalarımızın ekokardiyografik takiplerinde dört hastada (%20) saptandı, bu hastaların yarısı hafif, yarısı orta-ağır pulmoner hipertansiyon bulguları gösteriyordu.

#### 4.5. Skorlar ve Mekanik Ventilatör Parametreleri

ARDS'li hastaların prognozunu öngörmek için hesaplanan PRISM II skoru 14.5 (10-29, ortalama değer 16.2±5.3) olarak saptandı. PIM mortalite indeks skoru ise tüm hastalar için %97.7-%100 arasındaydı.

Klinik seyri takip için hesaplanan, organ yetmezliğini esas alan PELOD skoru yoğun bakıma yatış günü 21 (2-32, ortalama 20), ölüm günü 22 (11-41, ortalama 24) arasında değerlerdedi.

Yoğun bakım skorları, hastalar akciğer patolojilerinin ağırlık derecelerine göre ikiye ayrılarak karşılaştırıldı. Hafif-orta alveol hasarı olan grup için PRISM değeri 15.5 (12-29, ortalama 17.1±5.5), ağır alveol hasarı olan grup için 13 (10-23, ortalama 15.2±5.2) olarak hesaplandı. PELOD organ yetmezliği skoru yoğun bakıma kabulde hafif-orta akciğer hasarı olan grup için 21 (11-23, ortalama 17.9±5.1), ağır akciğer hasarı olan grup için 21 (2-32, ortalama 22±9.6) bulundu. Ölüm gününde hesaplanan PELOD skoru hafif-orta akciğer hasarı olanlarda 21 (11-32, ortalama 20.5±7.3), ağır hasarı olanlarda 22 (20-41, ortalama 27±8.3) idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Entübasyon günü mekanik ventilatörde uygulanan Pplato 19-60 cmH<sub>2</sub>O (ortalama 31.5±10.4), PEEP 3-9 cmH<sub>2</sub>O (ortalama 5.5±1.8), ortalama basınç MAP 8-30 cmH<sub>2</sub>O (ortalama 13.7±5.4) idi. Entübasyon zamanındaki kan gazı değerleri pH 6.96-7.52 (ortalama 7.26±0.15), PCO<sub>2</sub> 26-92 mmHg (ortalama 50.3±18.1), Baz açığı (-18.6)-10.9 (ortalama -4.8±8.2), HCO<sub>3</sub> 11-36 mEq/L (ortalama 21.7±7.0) idi.

Entübasyon günü oksijenizasyon indeksi değerleri 26 (4-83, ortalama 29.8±20.9) olarak hesaplandı. Akciğer doku incelemesinde alveol zedelenmesi hafif-orta olarak değerlendirilen hastaların entübasyon günü oksijenizasyon indeksi 19 (4-83, ortalama 28.4±26.0), zedelenmesi ağır olan hastaların oksijenizasyon indeksi 30.5 (9-60, ortalama 31±17.0) bulundu, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Hastaların kaybedildikleri gün mekanik ventilatör ortalama basıncı MAP 12-37 cmH<sub>2</sub>O (ortalama 22.1±8.1) arasındaydı. Kan gazı değerleri pH 7.09-7.58 (ortalama 7.07±0.24), PCO<sub>2</sub> 37-158 mmHg (ortalama 70±30.5), Baz açığı (-25.4)-17.1 (ortalama -9.5±12.9), HCO<sub>3</sub> 11-36 mEq/L (ortalama 21.7±7.0) idi. İzlemde asidoz nedeniyle 13 hastamız (%65) bikarbonat infüzyonu aldı.

Ölüm günü oksijenizasyon indeksi 57 (11-257, ortalama  $64.7 \pm 59.3$ ) olarak hesaplandı. Hafif-orta alveol hasarı tespit edilen hastaların ölüm günü oksijenizasyon indeksi 37 (11-97, ortalama  $48.7 \pm 35.1$ ), ağır alveol hasarı saptananlarınkı ise 59.5 (18-257, ortalama  $78.8 \pm 74.1$ ) bulundu. ( $p > 0.05$ )

Yüksek frekansla titreşim prensibiyle çalışan HFO ventilasyon modu ile izlenen beş hastamız vardı. Hastaların tüm izlemleri boyunca  $PaO_2/FiO_2$  oranı 100'ün altında seyretti. Oksijenizasyon indeksi değerleri giderek artış göstermekteydi; ortalama değerleri yatış anında 28, HFO öncesi 53, HFO izleminde ilk gün 68 ve ölüm günü 105.8 olarak hesaplandı. HFO moduna geçilirken, konvansiyonel ventilasyondaki MAP değerleri dört hastada 17  $cmH_2O$ , bir hastada 30  $cmH_2O$  idi. HFO ile ventilasyonun ilk günü MAP ortalaması 24.2  $cmH_2O$  idi, bu hastaların ölüm öncesi MAP ortalamaları 31.6  $cmH_2O$  değerlerine yükseldi.

#### **4.6 Organ Yetmezlikleri**

Hastaların organ yetmezlikleri yoğun bakım ünitesine yattıkları gün ve ölüm günü olmak üzere iki kez değerlendirmeye alındı.

Yoğun bakıma yatışta hastaların tamamında respiratuar sistem, %75'inde kardiyovasküler, %25'inde nörolojik, %55'inde hematolojik, %25'inde renal, %30'unda hepatik sistem yetmezlik bulguları görülmekteydi. Hastalarımızın izlem sonunda tamamında kardiyovasküler ve respiratuar yetmezlik, %30'unda nörolojik, %70'inde hematolojik, %50'sinde renal ve %55'inde hepatik yetmezlik göstergeleri ortaya çıkmıştı.

Hastalar akciğer patolojilerine göre sınıflandırıldığında, hafif-orta alveol hasarı olanlarda yoğun bakıma yatışta %90 kardiyovasküler, %30 nörolojik, %40 hematolojik, %30 renal sistem yetmezlik bulguları vardı, hepatik yetmezlikte olan hasta yoktu. Ağır alveol hasarı olanlarda yoğun bakıma yatışta bu oranlar %60 kardiyovasküler, %20 nörolojik, %70 hematolojik, %20 renal, %60 hepatik sistem yetmezliği şeklindeydi. Ölüm günü yetmezlik bulguları hafif-orta akciğer hasarı olanlarda %40 nörolojik, %60 hematolojik, %40 renal, %40 hepatik sistemde, ağır akciğer hasarı olanlarda %20 nörolojik, %80 hematolojik, %60 renal, %70 hepatik sistemlerde bulunuyordu. Ölüm günü iki gruptaki hastaların tümünde de kardiyovasküler yetmezlik bulguları görüldü.

Tedavi esnasında inotrop desteği için hastaların %85'ine dopamin, %65'ine dobutamin, %30'una adrenalin, %10'una desmopressin verildi. İnotropik destek almayan üç hastamız vardı.

İmmün sistem modülatörü olarak hastaların %30'u (6 hasta) steroid, %20'si (4 hasta) GCSF, %60'ı (12 hasta) intravenöz immünoglobulin (ivig) tedavisi aldı.

ARDS'nin sürfaktan metabolizmasını bozucu etkisini dengelemek amacıyla 3 hasta (%15) intratrakeal sürfaktan aldı, bu hastaların ikisinde oksijenizasyon indeksinde düşüş gözlemlendi. Oksijenizasyon indeksi değerleri birinci hastada 19-14, ikinci hastada 60-39, üçüncü hastada 26-37 olarak değişti. Sürfaktan alan hastaların ortalama basınç değerlerinde azalma olmadı. MAP değerleri birinci hastada 12-12, ikinci hastada 30-33, üçüncü hastada 13-18 cmH<sub>2</sub>O olarak izlendi.

#### **4.7 Kültür sonuçları ve Antibiyoterapi**

Hastalarımızın büyük bir kısmında birden fazla sistemde mikrobiyolojik üreme tespit edildi. 11 hastada (%55) kan kültüründe, 5 hastada (%25) kateter kültüründe, 5 hastada (%25) idrar kültüründe üreme tespit edildi. 10 hastanın (%50) solunum yollarından alınan kültürlerde üreme tespit edildi. Sekiz hastanın akciğer dokusunda patojen tespit edildi. Patolojik incelemede iki hastada kızamık, üç hastada Candida, üç hastada CMV enfeksiyonu ve iki hastada bakteriyel nekrotizan pnömoni saptandı. Patolojik incelemede inflamasyonu ön planda olan hastalar ve gösterilen mikrobiyolojik ajanlar tabloda verilmiştir (Tablo 4.3).

Postmortem alınan kültürlerde 13 hastada (%65) mikroorganizma üremesi tespit edildi. Sadece bir hastada pre- ve postmortem alınan kültürlerinde üremeye rastlanmadı. Bir hastada ise yalnızca postmortem kültür üremesi vardı.

**Tablo 4.3a.** Patolojik incelemesinde inflamasyon / enfeksiyonu olan hastalar  
(Yaygın alveol hasarı hafif-orta olan grup)

Hasta	Patolojik bulgular	Dokudaki ajan	Üreme	Klinik ARDS	Primer hastalığı
<i>Yaygın alveol hasarı hafif-orta olan grup</i>					
1	nekrotizan bronkopnömoni, apse formasyonu, streptokoka ikincil	Streptokok	Kan & torasentez: streptokok pyogenes	hayır	- (invazif grup A streptokok)
2	vasküler/lenfatik dilatasyon (++), Gaucher hastalığı, makrofaj		Kan:staf. hemolitikus PM akciğer: yok	evet	Gaucher hastalığı, timus (+)
3	tip2 pnömosit hakimiyeti (+), pulmoner hipertansiyon grade 2/3, nekrotizan pnömoni (+++) kalp yetmezliği (+++)		DTA: Staf. epidermidis BAL: MRSE PM akciğer: Psödomonas aeuriginsa	hayır	Konjenital kalp hastalığı, prematürite
4	interstisyum kalın, konjesyone, vasküler trombus, fibrin, DİK, CMV	CMV	Acinetobacter iwoffii Torasentez: yok PM kan, kanül: Acinetobacter baumani	hayır	Kistik fibrozis
5	CMV	CMV	Kan: staf. hemolitikus, staf. saprofitikus	evet	Kronik akciğer hastalığı

*PM: postmortem, DTA: derin trakeal aspirat, BAL: bronkoalveoler lavaj, DİK: dissemine intravasküler koagülasyon, MRSE: metisilin dirençli stafilokok aureus*

Hastalarımızın tamamına antibiyotik tedavisi verildi. İki hasta (%10) sefalosporin grubu tek bir antibiyotik ajan ile izlendi, diğer hastalara çoklu antibiyoterapi uygulandı. İzlemede ve postmortem alınan kültürlerde mantar üremesi sekiz hastada (%40) saptandı. 13 hastaya (%65) antifungal tedavi verildi. Postmortem mantar üremesi olan iki hasta antifungal tedavi almamıştı. Antiviral tedavi alan altı hasta (%30) vardı. Antiviral olarak asiklovir ve gansiklovir, H1N1 virüsü ile enfekte olduğu düşünülen bir hastaya da oseltamivir verildi, bu hastanın akciğer bulguları H1N1 pnömonisi ile uyumlu değildi.

**Tablo 4.3b.** Patolojik incelemesinde inflamasyon / enfeksiyonu olan hastalar  
(Yaygın alveol hasarı ağır olan grup)

Hasta	Patolojik bulgular	Dokudaki ajan	Üreme	Klinik ARDS	Primer hastalığı
<i>Yaygın akciğer hasarı ağır olan grup</i>					
1	bronşiolitis obliteransa gidiş		Staf epidermidis Balgam:klebsiella pn. Kan: koagülaz (-) staf PM DTA: Staf epiderm PM kan: Klebs oxytoca	hayır	İmmün yetmezlik (bare lenfosit)
2	kızamık pnömonisi, dev hücre +++, tip2 pnömosit +	Kızamık	DTA: üreme yok PM akciğer: trichosporon sahii, enterokok PM kan: enterokok faecium, acinetobacter baumani	evet	İmmün system bozukluğu (HFS)
3	Kızamık, Candida, yaygın nekroz, nekrotizan bronkopnömoni, damarlar dilate	Kızamık Candida	Kan: Staf saprofitikus PM kan: staf epidermidis, stenotrofomonas maltofila	evet	İmmün yetmezlik (SCID)
4	CMV, Candida enfeksiyonu	CMV Candida	Nazofarenks: Candida albicans	hayır	Kistik fibrozis
5	yaygın nekroz, sağlam epitel yok, invazif Candida, DİK	Candida	Kan: Candida albicans PM akciğer, kan: acinetobacter	hayır	İntestinal lenfanjektazi

PM: postmortem, DTA: derin trakeal aspirat, BAL: bronkoalveoler lavaj, DİK: dissemine intravasküler koagülasyon, HFS: Hemofagositik sendrom, SCID: ağır kombine immün yetmezlik

#### 4.8 Kan değerleri

Tez çalışması kapsamındaki serolojik değerlendirmeler, hastaların hastaneye başvuru anında, entübe olduklarında ve ölümünden önce olmak üzere üç defa yapıldı. Hastaların başvuru anında ortalama ve ortanca hemoglobinin değeri 9 mg/dl

olup izlemde %95'ine eritrosit transfüzyonu yapıldı. Takip eden hemogram incelemelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir hemoglobin değeri değişikliği saptanmadı.

Beyaz küre ölçümleri başvuruda  $10450/\text{mm}^3$  ( $1100-91100/\text{mm}^3$ , ortalama  $15725\pm 19378/\text{mm}^3$ ) entübasyon gerektiğinde  $7900/\text{mm}^3$  ( $300-63400/\text{mm}^3$ , ortalama  $13794\pm 17434/\text{mm}^3$ ) ölüm gününde  $8800/\text{mm}^3$  ( $700-53900/\text{mm}^3$ , ortalama  $13995\pm 12998/\text{mm}^3$ ) olarak ölçüldü.

Başvuruda beyaz küre sayısı hafif-orta alveol hasarı olan hastalarda  $20250/\text{mm}^3$  ( $1100-91100/\text{mm}^3$ , ortalama  $23720\pm 25215/\text{mm}^3$ ), ağır alveol hasarı olan hastalarda  $7650/\text{mm}^3$  ( $1700-15100/\text{mm}^3$ , ortalama  $7730\pm 3850/\text{mm}^3$ ), entübasyon zamanı hafif-orta grupta  $3200/\text{mm}^3$  ( $300-63400/\text{mm}^3$ , ortalama  $17190\pm 23070/\text{mm}^3$ ), ağır grupta  $9000/\text{mm}^3$  ( $1100-31600/\text{mm}^3$ , ortalama  $10400\pm 9360/\text{mm}^3$ ), ölüm günü hafif-orta grupta  $17500/\text{mm}^3$  ( $700-53900/\text{mm}^3$ , ortalama  $18150\pm 15740/\text{mm}^3$ ), ağır grupta  $7050/\text{mm}^3$  ( $700-27800/\text{mm}^3$ , ortalama  $9840\pm 8410/\text{mm}^3$ ) bulundu. Bu değerler arasında başvurudaki beyaz küre ölçümü iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı olarak farklı bulundu. ( $p=0.02$ )

Hastaların %15'inin başvuru anında, %25'inin takipte nötropenik değerleri ( $<500/\text{mm}^3$ ) oldu. Başvuruda nötrofil sayısı hafif-orta alveol hasarı olan hastalarda  $9990/\text{mm}^3$  ( $80-18100/\text{mm}^3$ , ortalama  $8520\pm 6620/\text{mm}^3$ ), ağır alveol hasarı olan hastalarda  $2230/\text{mm}^3$  ( $450-7070/\text{mm}^3$ , ortalama  $2900\pm 2150/\text{mm}^3$ ), entübasyon zamanı hafif-orta grupta  $1790/\text{mm}^3$  ( $90-32000/\text{mm}^3$ , ortalama  $7220\pm 10900/\text{mm}^3$ ), ağır grupta  $2100/\text{mm}^3$  ( $70-19600/\text{mm}^3$ , ortalama  $4900\pm 6430/\text{mm}^3$ ), ölüm günü hafif-orta grupta  $6740/\text{mm}^3$  ( $20-24700/\text{mm}^3$ , ortalama  $9985\pm 8780/\text{mm}^3$ ), ağır grupta  $2850/\text{mm}^3$  ( $85-19440/\text{mm}^3$ , ortalama  $4800\pm 5830/\text{mm}^3$ ) bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak fark yoktu.

Enfeksiyon açısından öngörü gücü araştırılan eozinopeni ( $<50/\text{mm}^3$ ) hastalarımızın %50'sinde hastaneye başvuruda, %60'ında yoğun bakıma kabulde, %55'inde ölüm günü saptandı. İzlemde sadece üç hastada eozinopeni olmadı, bu hastaların ikisinde izlem boyunca eozinofil sayısı  $500/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde olup eozinofilik taraftaydı. Başvuruda eozinofil sayısı hafif-orta alveol hasarı olan hastalarda  $132/\text{mm}^3$  ( $3-2232/\text{mm}^3$ , ortalama  $510\pm 799/\text{mm}^3$ ), ağır alveol hasarı olan

hastalarda  $49/\text{mm}^3$  (7-308/ $\text{mm}^3$ , ortalama  $86\pm 1044/\text{mm}^3$ ), entübasyon zamanı hafif-orta grupta  $21/\text{mm}^3$  (3-922/ $\text{mm}^3$ , ortalama  $186\pm 337/\text{mm}^3$ ), ağır grupta  $24/\text{mm}^3$  (12-252/ $\text{mm}^3$ , ortalama  $82\pm 91/\text{mm}^3$ ), ölüm günü hafif-orta grupta  $53.5/\text{mm}^3$  (0-710/ $\text{mm}^3$ , ortalama  $208\pm 288/\text{mm}^3$ ), ağır grupta  $35/\text{mm}^3$  (2-314/ $\text{mm}^3$ , ortalama  $78\pm 108/\text{mm}^3$ ) bulundu. Eozinofil sayıları açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Trombosit değerleri; başvuru anında  $245500/\text{mm}^3$  (11000-712000/ $\text{mm}^3$ , ortalama  $270000\pm 191000/\text{mm}^3$ ) idi. Hastaların mekanik ventilatördeki izlemleri sırasında başlangıçta trombosit değerleri  $77000/\text{mm}^3$  (6000-470000/ $\text{mm}^3$ , ortalama  $101800\pm 115000/\text{mm}^3$ ) iken, ölüm günü  $40500/\text{mm}^3$  (6000-738000/ $\text{mm}^3$ , ortalama  $120500\pm 184000/\text{mm}^3$ ) değerideydi. Hastanede kalış süreleri boyunca hastalarımızın %80'ine trombosit süspansiyonu transfüze edildi.

Trombosit sayılarının ortanca değerleri hem hastalar toplu olarak değerlendirildiğinde, hem de ağırlıklarına göre gruplar kendi içlerinde giderek düşüş göstermekteydi. Hafif-orta akciğer hasarı olan grupta trombosit sayılarının ölçümü başvuruda  $333000/\text{mm}^3$  (11000-712000/ $\text{mm}^3$ , ortalama  $333000\pm 221000/\text{mm}^3$ ), entübasyon ihtiyacı başladığında  $81000/\text{mm}^3$  (6000-470000/ $\text{mm}^3$ , ortalama  $116000\pm 143500/\text{mm}^3$ ), ölüm gününde  $70000/\text{mm}^3$  (11000-738000/ $\text{mm}^3$ , ortalama  $174000\pm 249000/\text{mm}^3$ ) idi. Ağır akciğer hasarı olan grupta ise trombosit sayıları başvuruda  $198500/\text{mm}^3$  (42000-412000/ $\text{mm}^3$ , ortalama  $207000\pm 140000/\text{mm}^3$ ), entübasyon başlangıcında  $73000/\text{mm}^3$  (8000-252000/ $\text{mm}^3$ , ortalama  $87700\pm 83700/\text{mm}^3$ ), ölüm gününde  $39000/\text{mm}^3$  (6000-155000/ $\text{mm}^3$ , ortalama  $66700\pm 54700/\text{mm}^3$ ) idi. Ağır alveol hasarı olan hastaların her ölçüm zamanında trombosit sayılarının ortalama ve ortanca değerleri hafif-orta alveol hasarı olan hastalardan düşük ölçüldü, fakat bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Kanamaya yatkınlık parametrelerinden INR değerlendirildiğinde hastaların %50'sinin başvuruda, %65'inin ölüm gününde INR'sinde bozulma olduğu (>1.2) görüldü. D-dimer ortanca değeri 4.83, antitrombin-3 ortanca değeri % 74'tü. Yoğun bakımda bir gün izlenen bir hastamız dışında tüm hastalarımız taze donmuş plazma desteği almıştı. Akciğer dokusunda dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) bulgusu olan üç hastamız vardı, üçünün de trombosit sayıları düşük, aPTT ve INR değerleri uzamıştı.

Biyokimyasal değerlendirmelerde; hastalarımızın glukoz değerleri ortalama olarak normal sınırlar içindeydi. Entübasyon sırasında yüksek glukoz değerlerinin olmasının yatış süresinin uzunluğuyla ilişkili olduğu saptandı ( $p=0.03$ ). Hastalarımızın kreatin, total bilirubin, aspartat aminotransferaz (AST) ortalama/ortanca değerlerinde giderek yükselme, albumin değerlerindeyse düşme saptandı.

Glukoz düzeyi hastaneye başvuruda 96.5 mg/dl (3-173 mg/dl, ortalama  $95\pm 37$  mg/dl), entübasyon günü 116 mg/dl (25-278 mg/dl, ortalama  $121\pm 67$  mg/dl), ölüm günü 96.5 mg/dl (7-452 mg/dl, ortalama  $139\pm 114$  mg/dl) idi.

Kreatin değerleri hastaneye başvuruda 0.3 mg/dl (0.07-3.45 mg/dl, ortalama  $0.58\pm 0.78$  mg/dl), entübasyon günü 0.5 mg/dl (0.05-1.99 mg/dl, ortalama  $0.65\pm 0.58$  mg/dl), ölüm günü 0.7 mg/dl (0.05-3.74 mg/dl, ortalama  $0.88\pm 0.84$  mg/dl) idi.

Total bilirubin değerleri başvuruda 0.46 mg/dl (0.13-5.4 mg/dl, ortalama  $1.12\pm 1.5$  mg/dl), entübasyon günü 1.62 mg/dl (0.09-18 mg/dl, ortalama  $3.19\pm 4.6$  mg/dl), ölüm günü 1.15 mg/dl (0.13-16 mg/dl, ortalama  $3.32\pm 4.28$  mg/dl) idi.

AST değerleri hastaneye başvuruda 70.5 U/l (15-1480 U/l, ortalama  $156\pm 320$  U/l), entübasyon günü 98 U/l (18-3575 U/l, ortalama  $396\pm 840$  U/l), ölüm günü 265 U/l (19-2395 U/l, ortalama  $430\pm 590$  U/l) idi.

ALT değerleri hastaneye başvuruda 44.5 U/l (13-358 U/l, ortalama  $60.5\pm 75$  U/l), entübasyon günü 51 U/l (6-718 U/l, ortalama  $129\pm 203$  U/l), ölüm günü 64 U/l (9-462 U/l, ortalama  $113.3\pm 119$  U/l) idi. Alanin aminotransferaz (ALT) değerlerinin ortanca değerlerinin giderek artmakla beraber normal aralıkta üst sınıra yakın seyrettiği, ancak ortalama değerlerinin entübasyon zamanı ve sonrasında üst sınırın üç katına çıktığı gözlemlendi.

Hastalarımızın hastaneye başvuru anında ortanca albümin değeri 3.6 g/dl (1.6-4.3 g/dl, ortalama  $3.3\pm 0.7$  g/dl), ARDS başlangıcında 3 g/dl (1.8-4.4 g/dl, ortalama  $2.9\pm 0.6$  g/dl) ve ölüm gününde 2.7 g/dl (1.4-4.6 g/dl, ortalama  $2.7\pm 0.7$  g/dl) idi. Total protein düzeylerinin ortanca değeri hastaneye başvuru anında 5.85 g/dl (3.8-7g/dl, ortalama  $5.7\pm 0.9$  g/dl), ARDS başlangıcında 5 g/dl (3.9-7.9 g/dl, ortalama  $5.2\pm 1.0$  g/dl) ve ölüm gününde 4.6 g/dl (2.3-8.2 g/dl, ortalama  $4.9\pm 1.3$  g/dl) idi. Sekiz hastaya (%40) albumin infüzyonu verildi. İnfüzyon endikasyonu konusunda ortalama albumin değeri 2.45 g/dl idi. Hastalarımızın izlem esnasında dördüne (%20)

periton diyalizi, ikisine (%10) hemodiyaliz uygulandı. Akciğer patolojik incelemelerinde sekiz hastada (%40) konjesyon bulgusuna, dokuz hastada (%45) ödem bulgusuna rastlandı. Konjesyonu olan hastalardan sadece biri tüm alanlarda diffüz olarak (++++) bu bulguyu göstermekteydi. Tüm loblarında ödemi olan hastamız yoktu. Dört hastada (%20) ikiden az lobda fokal ödem (+) vardı, beş hastada (%25) lobların üçünde diffüz ödem (++) saptandı.

#### 4.9 Klinik ARDS

Hastalar klinik ARDS kriterlerinin tümünü karşılayanlar ve tümünü karşılamayanlar olarak iki gruba ayrıldı (Tablo 4.4). Klinik ARDS grubunun ortanca yaş değeri 13 ay (2-96 ay, ortalama  $25\pm 31$  ay), ARDS olmayan grubun 7 aydı (2-216, ortalama  $55\pm 80$  ay). Klinik ARDS grubunda hastanede yatış süresi 16 gün (4-68 gün, ortalama  $22\pm 19.6$  gün), yoğun bakımda yatış süresi 3 gün (1-13 gün, ortalama  $5.6\pm 4.9$  gün), mekanik ventilasyon süresi 3 gün (1-13 gün, ortalama  $5.7\pm 5$  gün) idi. Klinik olarak ARDS olmayan grupta hastanede yatış süresi 18 gün (7-81 gün, ortalama  $34.5\pm 28.9$  gün), yoğun bakımda yatış süresi 4 gün (1-31 gün, ortalama  $8.6\pm 10.1$  gün), mekanik ventilasyon süresi 7 gün (1-31 gün, ortalama  $10.5\pm 10.1$  gün) idi.

AECC kriterlerine göre ARDS tanısı alan hastaların  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  oranı 50.2 (17-97, ortalama  $56\pm 23.4$ ) iken ARDS tanısı almayanların 53.3 (31-235, ortalama  $72\pm 62.5$ ) idi. Ortalama hava yolu basıncı ARDS kliniği olan hastalarda 13.5  $\text{cmH}_2\text{O}$ 'dan (9-30  $\text{cmH}_2\text{O}$ , ortalama  $15\pm 6.8$   $\text{cmH}_2\text{O}$ ) ölüm günü 18  $\text{cmH}_2\text{O}$ 'ya (10-33  $\text{cmH}_2\text{O}$ , ortalama  $17.9\pm 6.9$   $\text{cmH}_2\text{O}$ ) kadar yükseldi, ARDS kliniği olmayanlarda ise 11  $\text{cmH}_2\text{O}$ 'dan (8-17  $\text{cmH}_2\text{O}$ , ortalama  $12\pm 3.0$ ), 16  $\text{cmH}_2\text{O}$ 'ya (13-19  $\text{cmH}_2\text{O}$ , ortalama  $15.8\pm 1.8$ ) kadar arttı. Oksijenizasyon indeksi ARDS kliniği olan hastalarda daha yüksekti, ARDS tablosunun başlangıcında 27 (9-83, ortalama  $35\pm 25.6$ ), ölüm günü 61.5 (14-257, ortalama  $80\pm 75.7$ ) olan değerler, ARDS kriterlerini karşılamayanlarda 22 (4-40, ortalama  $23.7\pm 13.1$ ) ve 51 (11-297, ortalama  $47\pm 29.0$ ) şeklindeydi. PELOD skorları iki grupta da yoğun bakıma yatışta 21 ve ölüm günü 22 olmak üzere aynı ortanca değere sahipti. PRISM skorları ise kriterleri sağlayan grupta 13 (11-25, ortalama  $15\pm 4.5$ ), sağlamayan grupta 17 (10-29, ortalama  $17.4\pm 6.2$ ) olarak hesaplandı.

AECC kriterlerinin tamamını karşılayan gruptaki 11 hastanın altısında (%54) ağır alveol hasarı saptandı. AECC kriterlerini kısmi olarak karşılayan dokuz hastanın ise dördünde (%44) alveol hasarlanması ağır düzeydeydi. Klinik ARDS grubunda hyalen membran oluşumu daha yaygın, klinik ARDS'si olmayan grupta ise inflamasyon daha yaygın bir bulgu olarak tespit edildi (Tablo 4.5).

**Tablo 4.4a.** AECC kriterlerinin tamamını karşılamalarına göre sınıflanan hastaların genel özellikleri

	<b>Klinik ARDS olanlar ortanca (minimum-maksimum)</b>	<b>Klinik ARDS olmayanlar ortanca (minimum-maksimum)</b>	<b>Toplam ortanca (minimum-maksimum)</b>	<b>P değeri</b>
Yaş (ay)	13 (2-96)	7 (2-216)	12 (2-216)	0.94
Cinsiyet E/K	4/7	4/5	8/12	
Hastanede yatış süresi (gün)	16 (4-68)	18 (7-81)	16.5 (4-81)	0.65
Yoğun bakımda yatış süresi (gün)	3 (1-13)	4 (1-31)	3.5 (1-31)	0.76
Mekanik ventilasyon süresi (gün)	3 (1-13)	7 (1-31)	4 (1-31)	0.29
PIM	100%	100%	100%	0.99
PRISM	13 (11-25)	17 (10-29)	14.5 (10-29)	0.46
PELOD solunum yetmezliği başlangıcında / ölüm günü	21 (11-32) / 22 (13-40)	21 (2-32) / 22 (11-41)	21 (2-32) / 22 (11-41)	0.99 / 0.76
Oİ solunum yetmezliği başlangıcında / ölüm günü	27 (9-83) / 61.5 (14-257)	22 (4-40) / 51 (11-97)	26 (4-83) / 57 (11-41)	0.53 / 0.33
MAP solunum yetmezliği başlangıcında / ölüm günü	13.5 (9-30) / 18 (10-33)	11 (8-17) / 16 (13-19)	13 (8-30) / 16 (10-33)	0.46 / 0.53
Solunum yetmezliği başladığında yetmezlikte olan organ sayısı	3 (1-5)	2 (1-4)	3 (1-5)	
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	50 (16.8-97)	53 (30.8-235)	52.2 (16.8-235)	0.99
Renal replasman tedavisi	3	3	6	0.57
HFO kullanımı	3	2	5	0.6
Pulmoner hipertansiyon	2	2	4	0.62

**Tablo 4.4b.** AECC kriterlerinin tamamını karşılamalarına göre sınıflanan hastaların genel özellikleri – devam

Serolojik değerler (ortanca değerleri)	Klinik ARDS olanlar	Klinik ARDS olmayanlar	Toplam	P değeri
İlk gün– Solunum yetmezliği geliştiğinde – son gün				
Hemoglobin değeri (g/dl)	7.8 – 9.4 – 9.4	9.6 – 9.3 – 9.4	9 – 9.35 – 9.4	0.6 – 0.79 / 0.99
Beyaz küre değeri (/mm <sup>3</sup> )	13200 – 6800 - 6700	9300 – 9000 - 11300	10450 – 7900 – 8800	0.45 / 0.99 / 0.99
Platelet değeri (/mm <sup>3</sup> )	315 000 – 81000 - 38000	228 000 – 73000 – 115 000	245 500 – 77000 – 40500	0.65 / 0.65 / 0.13
Nötrofil sayısı (/mm <sup>3</sup> )	5928 – 1663 - 3685	2911 – 1978 – 5760	3178 – 1978 – 4781	0.41 / 0.88 / 0.76
Eozinofil sayısı (/mm <sup>3</sup> )	223 – 22 – 64	42 – 32 – 21	60 – 24 – 45	0.6 / 0.8 / 0.7
Albumin (g/dl)	3.6 – 2.9 – 2.5	3.6 – 3.2 – 3.3	3.6 – 3 – 2.7	0.6 / 0.17 / 0.03*
ALT (U/L)	23 – 65 - 120	53 – 39 – 51	45 – 51 – 64	0.26 / 0.06 / 0.41
AST (U/L)	52 – 177 - 462	90 – 62 – 103	71 – 98 - 263	0.71 / 0.04* / 0.2
Bilirubin (mg/dl)	0.3 – 1.3 – 1	0.6 – 2.5 – 1.8	0.46 – 1.62 – 1.15	0.09 / 0.18 / 0.33
Glukoz (mg/dl)	100 – 94 – 89	76 – 126 – 148	97 – 116 – 97	0.06 / 0.35 / 0.71
Kreatin (mg/dl)	0.3 – 0.6 – 1.2	0.3 – 0.3 – 0.7	0.3 – 0.5 – 0.7	0.65 / 0.9 / 0.71
INR	1.1 – 1.5	1.4 – 1.7	1.2 – 1.65	0.82 / 0.74
Patolojik ağırlık				
Hafif-orta / ağır	5 / 6	5 / 4	10 / 10	

**Tablo 4.5a.** AECC kriterlerine göre klinik ARDS tanısı alan ve almayan hastaların primer hastalıkları ve patolojik özellikleri açısından değerlendirilmesi

<b>Klinik ARDS Olan Hastalar</b>	<b>primer hastalıkları</b>	<b>HM</b>	<b>Tip1 hücre nekrozu</b>	<b>Endotel nekrozu</b>	<b>Ödem</b>	<b>İnf</b>	<b>Konj</b>
MY	Neonatal Hemokromatozis	0	3	0	0	2	4
EK	Gaucher hastalığı	2	4	0	0	3	3
MT	Kronik akciğer hastalığı	3	1	2	2	3	0
TA	Kronik böbrek yetmezliği	3	3	0	0	0	0
MGK	JMML	4	0	3	1	2	0
MK	Hidronefroz, sepsis	3	4	0	0	2	3
GŞ	HFS	4	4	0	2	2	0
NP	Kronik akciğer / CMV hikayesi	4	4	2	0	1	2
EÖ	HFS	4	4	0	2	4	0
NK	SCID	3	4	0	0	4	0
MS	nörometabolik	3	4	3	1	1	0

**Tablo 4.5b.** AECC kriterlerine göre klinik ARDS tanısı alan ve almayan hastaların primer hastalıkları ve patolojik özellikleri açısından değerlendirilmesi- devam

<b>Klinik ARDS Olmayan Hastalar</b>	<b>primer hastalıkları</b>	<b>HM</b>	<b>Tip1 hücre nekrozu</b>	<b>Endotel nekrozu</b>	<b>Ödem</b>	<b>İnf</b>	<b>Konj</b>
MG	ALL	1	3	0	0	1	0
TA	Beta oksidasyon defekti	1	2	0	1	1	1
KA	Pnömoni (invazif grup A streptokok)	1	4	1	0	4	2
ET	Konjenital kalp hastalığı, prematürite	2	4	0	0	3	0
AŞ	Kistik fibrozis	2	4	4	2	4	0
BK	Tirozinemi tip 1?	4	4	0	1	2	2
MA	Bare lenfosit sendromu	3	4	0	0	4	2
MİP	Kistik fibrozis	4	4	2	2	4	0
ÇG	İntestinal lenfanjektazi	4	4	3	1	0	0

HM: hyalen membran İnf: inflamasyon Konj: konjesyon

HFS: Hemofagositik sendrom SCID: Ağır kombine immün yetmezlik

ALL: Akut lenfositik lösemi JMML: Juvenil myelomonositer lösemi

## 5. TARTIŞMA

Akut respiratuar distres sendromu hayatı tehdit eden önemli bir durumdur. Akut akciğer inflamasyonuna bağlı olarak pulmoner konjesyon, sert akciğerler, solunum iş yükünde artış, oksijenizasyonda bozulma meydana gelir. Sepsis, kabulde yüksek PRISM skorları, diğer organ yetmezliklerinin eşlik etmesi kötü prognozla ilişkilidir. Malignensiler eşlik ediyorsa özellikle de kemik iliği transplantasyonu sonrası mortalite artar. Respiratuar sinsityal virus ile ilişkili ARDS’de ise daha düşük mortalite oranları beklenmektedir (51).

ARDS’de güçlü bir akut inflamatuvar yanıt görülür. İnflamatuvar yanıt, kandaki lökositlerin çağırılması, doku makrofajlarının aktivasyonu, sitokinler, kemokinler, oksijen radikalleri, araşidonik asit metabolitleri, kompleman ve koagülasyon yollarının üyelerinin üretimiyle karakterizedir. Pro ve anti inflamatuvar moleküllerinin arasında kurulan denge ile ARDS şekillenir. İnflamatuvar yanıt sonucu kapiller geçirgenlik artar, endotel ve epitel hücreler zedelenir, mikrotrombüsler oluşur, ventilasyon – perfüzyon ilişkisi bozulur, sonuç olarak alveol ödemi, azalmış akciğer kompliyansı ve dirençli hipoksi görülür (9).

ARDS’nin histopatolojik karakteristikleri iyi tanımlanmışsa da mikroskopik inceleme nadiren mümkün olabilmektedir, bu nedenle ARDS tanı kriterleri arasında histolojik parametreler yer alamamaktadır (21).

ARDS’nin mortalitesinin yüksek olması, tanısının doğru ve zamanında konulması gerekliliğini doğurur. Bu nedenle klinik kriterler gözden geçirilerek doğru tanı konması hedeflenmektedir. AECC kriterlerinin tanı koymada yetersiz kalması üzerine 2012 yılında Berlin kriterleri oluşturulmuştur. 2012 kriterlerinde akut hasarlanmanın zamanı bir haftayla sınırlandırılmış ve oksijenasyona göre ağırlık derecelendirilmesi yapılmıştır.

Klinik ARDS tanısıyla patolojik yaygın alveol hasarı tanılarının arasında iyi bir korelasyon olduğu öngörülmektedir. Buna rağmen, klinik olarak kriterleri karşılayan hastaların çoğu yaygın alveol hasarı bulgularının tamamını göstermeyebilir. Akut dönemin histolojik belirteci hyalen membranlar bulunmayabilir. Histopatolojik olarak yaygın alveol hasarı gösteren hastalardaysa ARDS kliniği olmayabilir (58).

Bu tez çalışmasında hastanemizde izlenen, mekanik ventilasyon uygulanan,

postmortem akciğer doku incelemelerinde yaygın alveol hasarı saptanan 20 hasta incelenmiştir. Hastaların genel özellikleri, klinik değişkenleri ve patolojik hasar kriterleri irdelenerek, izlem esnasında hastaların patolojilerini öngörmemizi sağlayacak unsurlar araştırılmıştır.

Yaygın alveol hasarı saptanan hastaların vücut ağırlığının ortalaması 11.27 kg, ortancası 7.3 kg idi. Vücut ağırlığı ve boy persentilleri hastaların %55'inde (11 hasta) 3 persentilin altındaydı.

Hastalarımızın altta yatan hastalıklarının malnütrisyonu yatkinlik sağlamasına ek olarak, hastanede özellikle yoğun bakımda izlenmiş olmaları nütrisyon dengesinin sağlanmasını zorlaştırmış olabilir. ARDS'de inflamasyon ve tedavi ajanları gibi çeşitli faktörler hiperkatabolik sürece neden olarak malnütrisyonu derinleştirir (59).

Tez çalışmamızdaki hasta grubumuzda akraba evliliği oranının %80, akrabasıyla evli olanların arasında kuzen evliliği yapanların oranının %75 olduğu görülmüştür. Türk İstatistik Kurumu'nun 8 Mart 2013'te yayınladığı "İstatistiklerle Kadın, 2012" adlı bildiriye göre ülkemizde akraba evliliği yapanların oranı %23,3 olarak hesaplanmıştır. 15-24 yaş aralığındaki gençlerin incelendiği "İstatistiklerle Gençlik, 2011" isimli araştırmada bu yaş grubunda akraba evliliği oranı % 21,2 ve akraba evliliği yapanların, birinci derece akraba evliliği oranı % 51,9 olarak bildirilmiştir (60).

Ülkemiz istatistiklerine göre belirgin olarak daha yüksek saptanan kuzenler arası evlilik oranı dikkat çekici olmakla birlikte ARDS'ye yatkinlik sağladığı gösterilmiş resesif kalıtılan bir genetik durum tanımlanmamıştır. Hastalarımızın ebeveynlerindeki yüksek akraba evliliği oranı, hasta grubumuzda metabolik hastalıklar, kistik fibrozis gibi resesif hastalıklara sahip ARDS olgularının olmasına bağlanabilir. ARDS'nin patofizyolojisi ile ilgili bilgi birikimi arttıkça hastalarda ARDS oluşmasını kolaylaştıran genetik yatkinlikler saptanabilir.

Diffüz alveol hasarı görülen hastalarımızın patolojik değerlendirilmelerinde önceden var olan değişik sistemleri etkileyen hastalıklara sahip olduklarını gördük. Bunlar akciğer dokusunun direncini ve sistemik immün cevabı etkileyerek fatal sonucu hızlandırmaları ve tedavi başarısını değiştirmeleri açısından önemlidir (Tablo 4.5).

Malign hastalığı olanlar haricindekiler yaşamın ilk aylarında klinik bulgu

veren ve bir yaş öncesi tanı almış olan hastalardı. Bazı hastaların ARDS'nin sebep olduğu akciğer yıkımının yanı sıra önceden var olan hastalıkları ve edindikleri enfeksiyonların etkisi de oldukça belirgindi. Akciğer dokusu lösemik tutulum gösteren ve depo hücreleriyle infiltrate olan, viral enfeksiyonlara ikincil ağır epitel hücre hasarlanmaları olan hastalarımız mevcuttu.

Erişkin hastalarda sepsis gibi akciğer dışı patolojilerden kaynaklanan ARDS, akciğere bağlı nedenlerle oluşan ARDS'den nispeten kolaylıkla ayrılabilirken çocukluk çağında bu ayırım daha zordur. Otopsi çalışmalarında, ARDS hastaları pulmoner ve ekstrapulmoner kaynaklı olarak ikiye ayrıldığında; AECC kriterlerinin duyarlılığı ekstrapulmoner grupta daha yüksek çıkmış, özgüllüğü açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (61). Yapılan bir metaanalizde 4311 hasta ile yapılan çalışmalar derlenmiş ve akciğer kaynaklı ARDS vakalarıyla akciğer dışından kaynaklanan ARDS vakaları karşılaştırıldığında mortalite açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (62). Bununla birlikte önceden varolan hastalıklara sahip vakaların patolojilerini karşılaştıran çalışmalar bulunmamaktadır. Akciğeri mevcut hastalığına bağlı olarak hasarlı olan ARDS hastalarının akciğere yönelik tedavilere daha dirençli olması, geç yanıt vermesi beklenebilir.

Hastaların yatış süresinin ortanca değeri 16.5 gün, entübasyon süresinin ortanca değeri dört gün olarak bulunmuştur.  $PO_2/FiO_2$  oranlarının da düşük olduğunu (ortalama 63, ortanca 52) gözlediğimiz hastalarımız klinik olarak ağır ARDS grubuna girmekteydi, bu durum ARDS tanısı sonrası hayatta kalım sürelerinin kısa olması ile uyumludur. Patolojik incelemede hastalarımızın hiçbirinin fibrozis geliştirmemiş olup akut alveol hasarı bulguları göstermesi bu hızlı ilerleyişin akciğer dokusundaki yansımasıdır.

Hastalar akciğer hasarlarının ağırlığına göre değerlendirildiğinde; hafif-orta ağırlıkta alveol hasarı olan hastaların hastanede yatış, yoğun bakımda yatış ve entübasyon süresi parametrelerinin tümünün daha uzun süreli olduğu görüldü. Ortanca değerler olarak, hafif-orta hasarlı gruptakiler 18.5 gün hastanede kalmış, bu sürenin 9.5 gününde yoğun bakımda ve 11.5 gününde entübe olarak izlenmişti. Buna karşılık olarak ağır hasarlı gruptaki hastalar ortanca 15 gün hastanede ve 3 gün yoğun bakımda yatırılmış, 3 gün entübe izlenmişti. Akciğer hasarı daha fazla olan grubun izlem süresinin daha kısa olması, bu hastaların akciğer patolojilerinin daha

hızlı seyrettiğini göstermektedir. Bu hasarlanma mekanik ventilasyonun travmatize edici etkisinden ziyade hastalıklarıyla ilişkilidir. Akciğer hasarı farklı ağırlıkta olan gruplar arasında kıyaslama yapıldığında  $PaO_2/FiO_2$  oranı arasında farklılık görülmektedir. Hafif-orta hasarlı grupta  $PaO_2/FiO_2$  oranı ortalaması 65.9 mmHg, ortancası 51.8 mmHg iken; ağır hasarlı grupta  $PaO_2/FiO_2$  oranı ortalaması 60.7 mmHg, ortancası 54.6 mmHg olarak bulunmuştur. Değer olarak ağır patolojili hastalarda  $PaO_2/FiO_2$  oranı daha düşük olmakla birlikte iki grubun değerleri de ARDS kriterlerine göre ağır hastalığı göstermektedir. Bu değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır, bu sonuç  $PaO_2/FiO_2$  oranının akciğer patolojisinin ağırlığını öngörmeye iyi bir gösterge olmadığını düşündürmektedir.

Hastalar çocuklar için özel olarak geliştirilen durum değerlendirme ve prognozu öngörme skorları hesaplanarak değerlendirildi. Prognoz gösteren skordardan PRISM II skorları 10-29 arasında ( $16.2 \pm 5.3$ , ortanca 14.5) değişmekteydi. PELOD skoru yoğun bakım ünitesine yatışta 2-32 (ortalama  $20 \pm 7.8$ , ortanca 21), ölüm günü 11-41 (ortalama  $24 \pm 8.3$ , ortanca 22) arasındaydı. Hastalar akciğer patolojilerine göre hafif-orta ve ağır alveoler hasar olarak iki gruba ayrıldıklarında hesaplanan iki PELOD skoru açısından da istatistiksel olarak fark görülmemiştir. PRISM skoru açısından ise hafif-orta hasarlı grupta ortanca değer 15.5, ağır hasarlı grupta 13 olarak bulunmuştur. Hafif-orta alveol hasarı olan hastaların gidişatı gösteren değerlendirmelerde ağır alveol hasarı olan hastalarla benzer hatta PRISM’de daha yüksek skorlar alması dikkat çekicidir. Tüm hastalarımızın mortalite indeksini gösteren PIM skorlamasındaki değerleri %99.7-100 arasındaydı. Hafif-orta akciğer hasarlı hastaların ölüm beklentilerinin ağır akciğer hasarlı grupla benzer olduğu düşünülmüştür. Akciğer hasar derecesi farklı gruplar arasında organ yetmezliklerini esas alan PELOD skorunda fark olmaması, ARDS hastalarının akciğer hasarını öngörme açısından PELOD’un yetersiz kaldığını göstermektedir. PELOD skorlamasında akciğer patolojilerinin alabileceği maksimum değer santral sinir sistemi ve kardiyovasküler sistemin alabileceği değerlerden düşüktür. Bu nedenle bu yetmezliklere sahip olmak PELOD skorunun daha yüksek olmasına yol açmaktadır. Bu yorumla uyumlu olarak yoğun bakıma kabulde hafif-orta alveol hasarı olan hastalarımızın ağır olan hastalara oranla kardiyovasküler yetmezlik

(hafif-orta hasarlı grupta %90, ağır hasarlı grupta %60) ve santral sinir sistemi yetmezlik (hafif-orta hasarlı grupta %30, ağır hasarlı grupta %20) sıklığının daha fazla olduğu görülmektedir.

Oksijenizasyon indeksi, oksijenin vücuttaki kullanımını ölçen bir parametredir. Parsiyel oksijen basıncının, havadaki oksijen fraksiyonu ve ortalama havayolu basıncı değişimlerinden etkilenmesini gösterir, düşük olması hedeflenir. Hastalarımızın ARDS tanısı aldıklarındaki oksijenizasyon indeksi 26 (4-83,  $29.8 \pm 20.9$ ), ölüm günü ise 57 (11-257,  $64.7 \pm 59.3$ ) olarak hesaplandı.

Akciğer patolojisi hafif-orta olarak sınıflanan grupta oksijenizasyon indeksinin tanı anında ve ölüm günündeki ortanca değerleri 19 ve 37, ağır olarak sınıflanan grupta ise 30.5 ve 59.5 olarak hesaplandı. Oksijenizasyon indeksi daha yüksek olan hastaların akciğer zedelenmelerinin daha fazla olduğunun gösterilmesi OI'nin akciğer hasarlanmasını öngörmede etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Ortalama hava yolu basıncı ventilasyonu sağlamanın yanı sıra mekanik ventilasyonla akciğerlere yapılan barotravmanın da bir göstergesidir. Entübasyon günü ve ölüm günü hastaların tedavi edildikleri ortalama hava yolu basınçları karşılaştırıldığında hafif-orta ağırlıkta akciğer hasarı olan hastaların MAP değerlerinin ağır hasarlı gruptan daha düşük olduğu görülmektedir. (Hafif-orta hasarlı grup MAP ortanca değerleri entübasyon günü – ölüm günü 11-16 cmH<sub>2</sub>O, ağır hasarlı grup değerleri 14.5-16.5 cmH<sub>2</sub>O)

ARDS'de mekanik ventilasyonun amacı altta yatan neden tedavi edilene ve akciğerler iyileşene kadar minimal komplikasyonla yeterli oksijenizasyonu sağlayarak destek tedavisi vermektir. Bu amacı gerçekleştirirken hasarı arttırmamak için alveollerin aşırı gerilmesinin önlenmesi ve ekspiryumda alveollerin kollabe olmamasının sağlanması gerekmektedir. Uygulanan modun önemi azdır. ARDS hastaları için kritik olan mekanik ventilasyon tedavisinin optimizasyonu için çeşitli çalışmalar yapılmış ve minimal barotravma, volütravma, oksitravma ve atelettotravma hedeflenmiştir. Akciğer koruyucu ventilasyon adı verilen düşük tidal volüm ve nispeten yüksek PEEP değerleriyle hastaları ventile etmenin mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (35,63).

Yüksek frekansla osilasyon yaparak ventilasyonu sağlayan HFO modunda geleneksel ventilasyondan farklı olarak çok küçük tidal hacimler çok hızlı olarak

akciğere sokulup çıkarılmaktadır. HFO, akciğer dokusunun kollabe olmasını sabit bir ortalama hava yolu basıncı sağlayarak önler. HFO, ARDS tedavisi için yararlı görülmeyle beraber yapılan randomize çalışmalarda mortaliteyi azaltıcı etkisi saptanmamıştır. ARDS için HFO'nun etkinliğini araştıran en son çalışmalardan birinde erişkin ARDS hastaları rastgele bir şekilde ikiye ayrılmış, bir gruba geleneksel mekanik ventilasyon moduyla diğer gruba HFO ile tedavi başlatılmış ve 30 günlük mortaliteleri arasında fark bulunmamıştır (64). 2013 yılında yayınlanan çok merkezli, randomize, kontrollü bir başka çalışmada orta-ağır ARDS olan erişkin hastalara erken HFO uygulanmasıyla düşük tidal volüm – yüksek PEEPl ventilasyon uygulanmasının mortaliteyi azaltmadığı gösterilmiş, hatta mortaliteyi artırdığına yönelik bulgular elde edilmesiyle çalışmanın hedeflenenden önce sonlandırıldığı bildirilmiştir (39). 2013 yılı Cochrane derlemesine göre toplanan sekiz çalışmadan, HFO'nun öncelikli ventilasyon modu olarak kullanıldığı altı çalışmada ölüm riski %23 azalmış, beş çalışmada tedavi başarısızlığı %33 azalmış, ventilasyondan 24-72 saat sonra oksijenizasyon %16-24 daha iyileşmiş olarak bulunmuştur. HFO'nun mekanik ventilasyon süresine etkisi gösterilememiştir. Komplikasyon ihtimali diğer modlara göre artmamıştır. Bizim hasta grubumuzda beş hastaya HFO ile ventilasyon yapılmıştır. Hastaların tümü öncelikle geleneksel modlarla ventile edilmiş, ortalama basıncın artışına ihtiyaç duyulması ve volütravmadan kaçınmak istenmesi üzerine HFO moduna geçilmiştir. Yüksek basınçlı ventilasyona ihtiyaç duyulması üzerine HFO modunda izlenen hastaların oksijenizasyon indeksi tanı anında ve ölüm günündeki ortanca değerleri 22 ve 75, MAP ortanca değerleri 13 ve 15 cmH<sub>2</sub>O'dur. HFO modunda izlenen hastaların MAP değerleri, hastaların genelinden farklılık göstermemekle beraber oksijenizasyon indeksinin ölüm gününde belirgin olarak yüksek olduğu görülmektedir. Kandaki parsiyel oksijen basıncını yükseltmenin zorluğunu gösteren bu değerle uyumlu olarak HFO uygulan beş hastamızın dördünde ağır akciğer patolojisi gözlemlendi.

Organ yetmezlikleri yoğun bakım hastalarında sık görülür ve klinik durumu kötüleştirir. İki den fazla organ yetmezliğinin bulunması çoklu organ yetmezliği (MODS) olarak tanımlanır. ARDS hastalarında çoklu organ yetmezliği oranı ARDS hastalarında akciğer dışı organ yetmezliklerinin olması mortalite açısından önemli bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. ARDS hastalarında MODS oranı %25-100

arasında değişir (65,66). MODS insidansını ARDS'yi tetikleyen sebepler belirler. Özellikle sepsisin sebep olduğu ARDS'de ölümün en sık nedeni MODS'tur. Dirençli ağır hipoksi ölümlerin sadece %9-19'luk bölümünü oluşturur (31). En sık renal ve kardiyovasküler sistem yetmezliği gelişmektedir (66). Flori ve ark. yaptığı çalışmada çok değişkenli lojistik regresyon analizleriyle mortalite ve uzamış mekanik ventilasyonla organ yetmezliklerinin ilişkisi incelenmiştir. 328 ALI/ARDS hastasının alındığı bir çalışmada gözlenen %22 mortalite oranı irdelendiğinde, mortaliteyi etkileyen üç bağımsız etmen saptanmıştır. Bu etmenler; 1. başlangıç PO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranının düşüklüğü, 2. akciğer ve santral sinir sistemi dışındaki organ yetmezlikleri, 3. santral sinir sistemi fonksiyon bozukluğudur (13).

Çukurova Üniversitesi'nde Kesgin ve ark yaptığı çalışmada 65 çocuk ARDS hastasının % 72'sinde MODS geliştiği, en çok etkilenen sistemlerin renal ve hematolojik sistem olduğu bildirilmiştir (65). Tez çalışmamızdaki hastaların yoğun bakıma kabullerinde en sık kardiyovasküler ve hematolojik yetmezlik görölmekteydi. Ölüm günlerinde tüm organ sistemlerinin yetmezlik oranları artış göstermiş ve hastalarımızın tamamı kardiyovasküler yetmezlik geliştirmişti. Yetmezlik oranları akciğer patolojilerine göre gruplandığında, yoğun bakıma kabulde hafif-orta alveol hasarlı hastalarda kardiyovasküler, santral sinir sistemi ve renal yetmezliğin; ağır alveol hasarlı hastalarda hematolojik ve hepatik yetmezliğin daha fazla görüldüğünü saptadık. Ölüm günündeyse, hafif-orta alveol hasarı olan hastalarda sadece santral sinir sistemi yetmezliği daha yüksek orandaydı. Santral sinir sistemi fonksiyon bozukluğunun tek başına mortaliteyi etkileyen bir faktör olması, akciğeri daha az hasarlı olan kaybedilmiş hastalarımızda bu yetmezliğin daha sık görölmesi ile uyumludur.

Yoğun bakım izleminde en sık kullanılan tedavi modalitelerinden biri inotropik ajanlardır. 20 hastamızın 17'si inotropik destek almıştı. Hastaların %85'i dopamin, %65'i dobutamin, %30'u adrenalin, %10'u desmopressin infüzyonu almıştı. ARDS başlangıcında hastalarımızın %75'i, ölüm günüyse tamamı kardiyovasküler sistem yetmezliği belirtileri göstermekteydi.

Pnömoni, ARDS etyolojisinde önemli bir rol oynar. Klinik olarak ateş, öksürük, dispne, göğüs ağrısı, lökositoz, pulmoner gaz değişiminde bozulma ve

pozitif trakeal aspirat kültürü pnömoninin göstergeleridir. 20 hastamızın 16'sında (%80) klinik pnömoni mevcuttu.

Klinikte pnömonisi olmayan hastaların akciğer dokularında da enfeksiyon ajanı yoktu. Bu hastaların patolojik incelemelerindeki yaygın alveol hasarı iki hastada hafif-orta, iki hastada ağır düzeydeydi. Klinik olarak ARDS kriterlerinin tamamını yalnızca bir hasta karşılamaktaydı. Bu hastanın ise tanı anındaki PEEP değeri 5 cmH<sub>2</sub>O'nun altında olduğundan 2012 Berlin kriterlerine göre bu hasta da kriterleri karşılamamaktaydı. Pnömonisi olmayan hastaların PRISM değerleri 15-23 arasında değişmekteydi.

Hastalarımızın tamamına antibiyotik tedavisi uygulandı ve %90 hasta çoklu antibiyotik tedavisi ile izlendi. Mikrobiyolojik ajanlar incelendiğinde sadece bir hastanın izlemde ve postmortem incelemelerinde kültür üremesi olmadığı, bir hastaninsa yalnızca postmortem kültürlerinde üreme olduğu görüldü. Hastalarımızın çoğunun enfeksiyonlara yatkınlık sağlayan primer hastalıklarının olması, hastanede tekrarlayan seferler ve uzun süre yatırılarak izlenmesi enfeksiyon oranlarının yüksek olmasına neden olmaktaydı. Kültürde üremenin olması veya viral yükü gösteren çalışmalar güçlü bir bulgu olsa da her zaman enfeksiyon anlamına gelmeyebilir, hedef dokuda karşılığı olmayabilir. Örneğin nazofarenks sürüntü incelemesinde H1N1 ile enfekte olduğu gösterilen bir hastamızın akciğer dokusunda H1N1 ile ilişkili bulgulara rastlanmadı ve klinik olarak düşünülen H1N1 pnömonisi tanısından uzaklaşıldı. İzlenmekte olan hastalardan akciğer biyopsi örnekleme yapılması kesin tanıyı koyduracağından gereksiz tedavilerin de önüne geçecektir.

Tez grubumuzdaki hastalarımızın akciğer dokularında inflamasyon (enfeksiyon) oldukça ön plandaydı. İnflamasyonu akciğerin tüm loblarında olan (+++ ve ++++ değer alan) on hastamız vardı. Bu hastaların yedisinde dokuda mikrobiyolojik ajan gösterildi. Akciğer doku incelemelerinde inflamasyon bulgusu ön planda olan hastalarımız diğer hastalarla karşılaştırıldığında hastanede veya yoğun bakımda yatış süresi, entübasyon süresi ve serolojik parametreler açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Klinik ARDS kriterlerini karşılama açısından inflamasyonu belirgin olanlar ve olmayanlar arasında fark yoktur.

Akciğer dokusunda gösterilen ajanlar streptokok, CMV, candida ve kızamıktı. İnflamasyon (enfeksiyon) bulguları akciğerin tüm loblarında görülmesine rağmen,

dokuda spesifik ajan gösterilmeyen üç hastamızın birinde postmortem derin trakeal aspirasyon (DTA) sıvısında stafilokok epidermidis, balgam kültürü ve postmortem kan kültüründe klebsiella suşları üremiştir. Bu hastamız ağır alveol hasarı göstermekteydi. Diğer iki hastamızda hafif-orta alveol hasarı mevcuttu. Birinde kan kültüründe stafilokok hemolitikus üremiştir, postmortem akciğer kültürü temizdi. Diğer hastanın DTA ve bronkoalveoler lavaj kültürlerinde stafilokok epidermidis, postmortem akciğer kültüründe psödomonas aeriginosa üremesi oldu, bu hastanın akciğer patolojisi nekrotizan pnömoni ile uyumluydu.

ARDS'nin erişkin ve çocuk hastalarda farklı olduğu düşünülmektedir. Bunun sebeplerinden biri çocukluk çağında viral enfeksiyonlara bağlı ARDS gelişiminin erişkinlere oranla daha sık görülmesidir. Viral enfeksiyonlar bronşiolit, akut interstisyel pnömoni ve diffüz alveol hasarına neden olabilir. Bronşiolit peribronşial alanlara sınırlıdır, epitel nekrozuyla sonuçlanan bronşiol inflamasyonuna yol açar. Doku ödemi ve artmış mukus üretimi hava yollarını tıkayarak atelektazi ve havalanma artışına neden olur. İnflamasyon alveollere ulaştığında akut interstisyel pnömoni görülür. İnterstisyel ve intraalveoler ödeme hyalen membranların eşlik ettiği histolojik faz diffüz alveol hasarıdır (51).

CMV pnömonisi görülen üç hastamız vardı. Bu hastaların ikisi kistik fibrozis tanısı ile izlenen, diğeri de gelişim geriliği olan, tekrarlayan akciğer enfeksiyonları geçiren, ter testi toplanamamış bir hastaydı ve CMV virüs yükü negatifti. CMV serolojik değerlendirmesinde hastaların üçünde de IgM negatif, IgG pozitif. Bu nedenle bu hastalara gansiklovir verilmemiştir. Akciğer patolojilerinde diffüz alveol hasarı ile uyumlu tüm parametreler pozitif. Klinik olarak üçüne de diseminat intravasküler koagülasyon tanısı konmuştu. CMV enfeksiyonuna bağlı DİK gelişimi immün yetmezliği olan hastalarda daha sık olmak üzere immün yetmezliği olmayanlarda da görülmüştür (67). CMV viral partiküllerinin hücreden bağımsız olarak trombin üretimini sağladıkları deneysel olarak gösterilmiştir (68). Prokoagulan fenotip in vitro deneylerde ve CMV enfeksiyonu olan ratlarda da gelişmektedir (67,69).

Gansiklovir tedavisi almış olan dört hastamız vardı. Bu hastalarımızın biri relaps ALL tanısıyla takibimizde olan, CMV IgM negatif, IgG pozitif serolojiye sahip olmakla birlikte CMV virüs yükü pozitif saptanan (1180 kopya) bir hastaydı.

Diğer üç hasta tekrarlayan akciğer enfeksiyonları geçirme hikayesi olan hastalardı ve ikisi daha önceden de gansiklovir tedavisi kullanmıştı. Bir hastamızın ise CMV IgM değeri sınırda pozitif, CMV IgG değeri önce bord, sonra pozitif olarak değerlendirilmişti, bu hastanın akciğer patolojisi nekrotizan bronkopnömoni ile uyumluydu. Gansiklovir tedavisi verilmiş bu dört hastanın hiçbirinin akciğer örnekleme CMV pnömonisi göstermiyordu. Bu bulgu, gansiklovir tedavisinin başarılı sonucu olarak değerlendirilebileceği gibi, gereksiz tedavi verilmesi olarak da yorumlanabilir. Gansiklovir verilen hastalardan ikisine bu tedavinin uygulanmasının sebebi, CMV pnömonisi hikayelerinin olması ve antibiyotik tedavisi ile akciğer grafilerinde yaygın infiltratif görünümün kaybolmamasıydı. Akciğer görüntülemelerinde yaygın infiltratif görünüm ARDS'nin tanı kriterlerinden de biri olduğundan bu hastalarda CMV enfeksiyonunun olmuş olma ihtimali düşüktür. Gansiklovir tedavisi almış olan diğer iki hastamızda ise CMV PCR pozitifliği ve serolojik CMV göstergeleri mevcuttu. Bu hastalar tedavi edilmiş olabilir. Yine de CMV pnömonisini dokuda gösterdiğimiz hastalarımızda serolojik parametrelerin hastalığı göstermemiş olması, CMV pnömonisi için seroloji ve CMV PCR tetkiklerinin yeterli olmayabileceğini düşündürmektedir.

PCR ile CMV DNA'sının saptanması hızlı ve duyarlı bir metod olmakla birlikte DNA amplifikasyonu vücutta replike olmadan duran CMV'yi de tespit edeceğinden klinik özgüllüğü ve pozitif prediktif değeri düşüktür. Periferik kanda CMV DNA'sının tespiti asemptomatik viral parçacıklara bağlı olabilir, CMV pnömonisi gelişmekte olduğunu göstermez (70). CMV pnömonisinden şüphelenilen 363 hastanın çeşitli örneklerinin doku tanısıyla karşılaştırıldığı bir çalışmada 34 hastada (%9.4) CMV pnömonisi saptanmıştır. CMV PCR pozitifliği 58 örnekte görülmüştür. CMV PCR pozitifliği saptanan on BAL örneğinin tamamında, 22 balgam örneğinin 21'inde, 12 kan örneğinin sekizinde ve 14 idrar örneğinin 10'unda dokuda pnömoni bulunmuştur. Klinik özgüllük ve pozitif prediktif değerler kan ve idrar örneklerinde, BAL ve balgamdan alınan örneklerden düşük çıkmıştır. Bu sonuç, inflamasyonun olduğu bölgeden (bronkoalveoler lavaj, balgam) örnek alınmasının tanıya daha yardımcı olacağı şeklinde yorumlanmıştır. İnterstisyel pnömonisi olup CMV'den şüphelenilen hastalarda CMV PCR testinin BAL veya balgam örnekleriyle yapılması önerilmektedir (70).

Hastalarımızın izlemde ve postmortem alınan kültürlerinde mantar üremesi sekiz hastada saptandı. Akciğer patolojisinde Candida pnömonisi görülen üç hastamız vardı. Fungal etkenin yanı sıra bir hastada eşlik eden CMV, bir hastada da kızamık virüsü tespit edildi. Akciğer dokusunda mantar enfeksiyonu gösterilen üç hastanın ikisinde mantar üremesi kültürde gösterilebilmişti. Hastanemizde antifungal tedavi, üreme ile veya dokuda gösterilebilen mantar enfeksiyonu olan hastaların yanı sıra antibiyotik tedavisi altında ateşi devam etmekte olan ve akciğer grafilerinde nodüler dansite artışı ile mantar enfeksiyonundan şüphelenilen hastalara verilmektedir. Tez çalışmamızdaki 20 ARDS hastasının 13'ü (%65) izlemde antifungal tedavi almıştı. Postmortem mantar üremesi olan iki hasta antifungal tedavi almamıştı, fakat bu hastalarda akciğer dokusunda mantar bulunmamaktaydı. Bu nedenle bu üremeler anlamlı kabul edilmeyebilir. Patolojisinde mantar enfeksiyonu gösterilmiş olan bir hasta antifungal tedavi almamıştı. Bu hastanın kültürleri de mantar enfeksiyonunu göstermekte yetersiz kalmıştı.

Avrupa kanser/invazif fungal enfeksiyonların araştırılması ve tedavisi çalışma grubu ve Ulusal alerji ve enfeksiyon hastalıkları mikoz çalışma grubunun oluşturduğu uzlaşma raporuna göre invazif fungal hastalık tanısı için gereken kriterler: (71)

1. Doku tanısı (Histopatolojik, sitopatolojik veya direk mikroskopik bulgular ile gösterilir. Grocott-Gomori metenamin gümüş boyası, periyodik asit Schiff boyası, mümkünse calcofluor veya blankophor gibi floresan boyalar kullanılabilir.)
2. Kültür üremesi (Normalde steril olan, enfeksiyonla uyumlu klinik veya radyolojik bölgeyle ilişkili bir yerden alınmalıdır. BAL, kraniyel sinüs kavite örnekleri ve idrar uygun değildir.)
3. Kan kültürü üremesi (Aspergillus türlerinin üremesi kontaminasyon kabul edilir. Mantar enfeksiyonu için anlamlı olan üremeler; Fusarium, Cryptococcus, Candida, Trichosporon türleridir.)

Bir host faktörü, bir klinik kriter ve bir mikolojik kritere sahip olan hastalara olası invazif fungal hastalık tanısı konur (71). Host faktörleri; yakın zamanda

nötropeni hikayesi, KİT yapılması, uzun süre yüksek doz steroid kullanımı (13 hafta 0.3 mg/kg/gün prednizona eşdeğer), immün baskılayıcı ajan kullanımı ve immün yetmezlik olmasıdır. Klinik kriterler; alt solunum yolu enfeksiyonu bulguları ve tomografide mantar ile uyumlu görünüm, mantar enfeksiyonu düşündüren trakeobronşit, sinonazal veya santral sinir sistemi enfeksiyonları, dissemine kandidiyazis (karaciğer veya dalakta küçük, hedef benzeri apseler, progresif retinal eksudalar) olarak belirlenmiştir. Mikolojik kriterler ise; direk testler (balgam, BAL, bronşial fırçalama ve sinüs aspirat örneklerindeki sitolojik, direk mikroskopik incelemeler ve kültür üremeleri bu gruba girer), indirek testler (Aspergillus için kan, BAL veya beyin-omurilik sıvısında galaktomannan, cryptococcus ve zigomikozlar dışındaki invazif mantar enfeksiyonları için serumda beta-d-glukan saptanması) olarak iki gruba ayrılır. Bu sınıflandırmaya göre klinikte mantar enfeksiyonu olarak takip edilen, biyopsi örneği alınamamış hastaların çoğu muhtemel mantar enfeksiyonu grubuna girmektedir. Host faktörü ve klinik kriteri olan fakat mikolojik kriter saptanmamış hastalar ise, daha az olası invazif mantar hastalığı grubuna alınmıştır (71).

Anemi yoğun bakım hastalarında sık görülen bir bulgudur. Çok merkezli bir çalışmada Vincent ve ark. erişkin hastaların %60'tan fazlasının yoğun bakıma kabulde hemoglobin değerlerinin 12 g/dl'nin altında olduğunu saptamıştır (72). İzlem sırasında da hemoglobin değeri düşmeye devam etmektedir. Bunun nedeni tekrarlanan kan tetkikleri, eritropoetine yanıtın azalması, beslenme denge bozuklukları, demir metabolizma değişiklikleri, gizli veya aşikar kanamalar, kırmızı küre yıkımı ve kemik iliği baskılanmasıdır (73).

Çocuk yoğun bakım ünitelerinde izlenen hastaların %15-50'si eritrosit süspansiyonu almaktadır. Genel durumu kötü olan hastalara eritrosit süspansiyonu verilerek, hemoglobin değerini yükseltmek böylelikle de perifer dokulara oksijen iletimini artırmak ve dokuların oksijen kullanımını iyileştirmek hedeflenir. Armano ve ark eritrosit transfüzyonu alan 1000 yoğun bakım hastası çocuğu incelemiştir, ortalama  $8.8 \pm 2.6$  g/dl hemoglobin değeriyle transfüzyon yapıldığı tespit edilmiştir. Transfüzyon ile ilişkili bağımsız risk faktörleri PRISM skorunun 10'un üzerinde olması, çoklu organ yetmezliği sendromunun olması, kardiyak hastalığa sahip olmak ve hemoglobin değerinin 9.5 g/dl'nin altında olması olarak bulunmuştur.

Transfüzyonun genellikle ilk üç günde yapıldığı görülmüştür (74). Bizim hastalarımızın yoğun bakıma alındıklarında hemoglobin değerlerinin ortalama ve ortanca değeri 9 g/dl idi, hemoglobin ortanca değerleri entübasyon zamanı 9.35 g/dl, ölüm günü 9.4 g/dl olarak izlendi. Sadece iki hastamız eritrosit transfüzyonu almamıştı, bu hastaların biri altta yatan bir hastalığı olmayan, invazif grup A streptokok enfeksiyonu nedeniyle kaybedilen bir hasta, diğeri ise dirençli nöbetleri olan status tablosunda yoğun bakıma kabul edilen bir hastaydı, anemileri yoktu. Tez grubundaki hastaların eritrosit transfüzyon oranlarının %90 gibi yüksek bir değerde olması, hasta grubunun Armano'nun belirlediği bağımsız risk faktörlerinin tamamına yakınına sahip olan hastalardan oluşması nedeniyle olabilir (74).

Transfüzyonun nadir ama ciddi komplikasyonlarından biri TRALI denilen transfüzyon ilişkili akciğer hasarıdır. Kan ürünlerinin (eritrosit, trombosit, plazma, kriyopresipitat) transfüzyonu sonrası saatler içinde solunum sıkıntısı, hipoksi, pulmoner ödem, hipotansiyon ve ateş görülür. Hastaların oksijen desteği ve mekanik ventilasyona ihtiyacı olabilir (75,76). TRALI'nin patofizyolojisi için öne sürülen son hipotez; iki-vuruş modelidir. Bu modelde, alıcının nötrofillerinin altta yatan bir durum tarafından işaretlenmiş olması gereklidir. Bu işaretli nötrofiller, transfüzyon esnasında biyoaktif ürünlerle temas edince akciğerde inflamatuvar bir süreç başlatır, kapiller kaçak sonucu pulmoner ödem oluşmaya başlar (75,76). Akut akciğer hasarına veya hidrostatik pulmoner ödeme yol açacak risk faktörü yokluğunda, transfüzyon sonrası altı saat içerisinde başlayan düşük PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranı (<300 mmHg) ve akciğer grafisinde bilateral infiltrasyon ile karakterize bir klinik tablo ortaya çıkar (76). TRALI'nin transfüze edilen hastaların %0.08-15'inde görüldüğü düşünülmektedir. TRALI insidansı yoğun bakım hastalarında genel popülasyona göre 50-100 kat daha yüksektir (76).

Çocuk hastalarda TRALI yetişkinlere göre daha nadiren bildirilmiştir. Bu durum, çocuklarda TRALI'nin daha hafif olması, tanı kriterlerinin uygun olmaması veya çocuklarda TRALI'yi diğer akciğer patolojilerinden ayırmanın daha zor olması nedeniyle olabilir. TRALI'nin çocuklarda insidansının değerlendirildiği Kanada genelinde yapılan bir çalışmada erişkinlerde 5000 transfüzyonda bir olan TRALI insidansı, çocuklarda 100 000 transfüzyonda 1.8 saptanarak erişkinlere göre oldukça düşük bulunmuştur (75). Bizim hastalarımızda transfüzyon oranı yüksek olmakla

beraber klinik olarak akciğer bulguları transfüzyonla ilişkili bulunmadı. Çocukluk çağında insidansı düşük olsa da TRALI yine de akılda tutulması gereken bir komplikasyondur.

Beyaz küre ölçümleri başvuruda 1100-91100/mm<sup>3</sup>, entübasyon gerektiğinde 300-63400/mm<sup>3</sup>, ölüm gününde 700-53900/mm<sup>3</sup> değerleri arasında seyretti. Hastaların %15'inin başvuru anında, %25'inin sonraki izleminde takipte nötropenik değeri (<500/mm<sup>3</sup>) oldu. Nötropeni, bakteriyel sepsis riskini artırır. Her ne kadar ARDS patofizyolojisinde nötrofiller önemli bir rol oynasa da nötropenik hastalarda da ARDS geliştiği görülmüştür (77). Nötropenik hastalarda ARDS gelişimini açıklamak için alveoler makrofaj veya monosit deaktivasyonu gibi hipotezler öne sürülmüştür (78,79).

Nötropenin düzelmesi döneminde, özellikle nötropeni esnasında pulmoner infiltratları olan hastalar ARDS geliştirme riski altındadır (79,80). Rhee ve ark. yaptığı çalışmada ARDS geliştirmiş hematolojik malignensisi ve uzun süredir nötropenisi olan, tümü GCSF tedavisi almış 71 hasta incelenmiştir. Bu hastaların 38'inde (% 53.5) ARDS görülmüştür, nötropenik dönem sırasında pnömonisi olanlarda istatistiksel olarak anlamlı oranda daha fazla ARDS saptanmıştır (80). Nötropenin uzun sürmüş olması, invazif pulmoner aspergilloz da bilinen diğer risk faktörleridir. Hastanın nötropeniden çıkmakta olduğu, nötrofil sayısının 500/mm<sup>3</sup>'e, lökosit sayısının 1000/mm<sup>3</sup>'e ulaştığı günün önce ve sonrasındaki 2-3 günlük dönemde solunum durumunun bozulduğu düşünülmektedir (81). Klinik ve prelinik çalışmalar GCSF kullanımının bu bozulmayı artırdığını öne sürmektedir (82,83). Tez çalışmamızdaki hastaların %30'unun nötropenik değerleri olmuştu, %20'si GCSF almıştı.

Eozinofil sayısının enfeksiyonun izlemi açısından bir gösterge olabileceğine dair yeni çalışmalar yapılmaktadır. Bakteriyemisi olan 2311 erişkin hasta üzerinde yapılan bir çalışmada (84) uzamış eozinopeni (<45/ul) ve nötrofil-lenfosit sayısının oranının yedinin üzerinde olmasının bakteriyemisi olan hastalarda bağımsız mortalite belirteçleri olduğu bulunmuştur. 10,000/mm<sup>3</sup> üzerindeki lökosit sayısı ve 40/mm<sup>3</sup> altındaki eozinofil sayısının bakteriyel enfeksiyonu güçlü bir şekilde gösterdiği düşünülmektedir (84,85). Abidi ve ark ise eozinofil sayısının sepsisin bir belirteci olarak günlük takip edilecek bir parametre olduğunu savunmuştur (86). Kronik

obstruktif pulmoner hastalığının atağında olan 66 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, hastaneye geliş eozinofil sayısı düşük olan hastaların mortalitesinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (87). Sepsisli hastalarla yapılan çalışmalarda ise başvurudaki eozinopeniden ziyade, üç günde düzelmeyen eozinopeninin prognoz hakkında daha bilgi verici olduğu düşünülmektedir (84). Vazopressör ve kortikosteroid kullanımının eozinofil sayısını etkileyebileceği düşünülerek yapılan analizlerde farklı çalışmalarda çıkan sonuçlar birbirini tutmamaktadır (84). Hastalarımızın %30'u steroid almıştı. Eozinopeni hastalarımızın %80'inde görüldü. ARDS tanısı aldıklarında 13 (%65) hastanın eozinofil sayısı  $50/\text{mm}^3$ 'ün altındaydı ve sekizinde kan kültürü üremesi saptandı. Hafif-orta alveol hasarı olan hastaların başvuruda eozinofil sayısı  $132 \text{ mm}^3$  ( $3-2232 \text{ mm}^3$ , ortalama  $510 \text{ mm}^3$ ), entübasyon zamanı  $21 \text{ mm}^3$  ( $3-922 \text{ mm}^3$ , ortalama  $186 \text{ mm}^3$ ), ölüm günü  $53.5 \text{ mm}^3$  ( $0-710 \text{ mm}^3$ , ortalama  $208 \text{ mm}^3$ ) bulundu. Ağır alveol hasarı olan hastaların başvuruda eozinofil sayısı  $49$  ( $7-308$ , ortalama  $86$ ), entübasyon zamanı  $24 \text{ mm}^3$  ( $12-252 \text{ mm}^3$ , ortalama  $82 \text{ mm}^3$ ), ölüm günü  $35 \text{ mm}^3$  ( $2-314 \text{ mm}^3$ , ortalama  $78 \text{ mm}^3$ ) bulundu. Ağır alveol hasarı olan hastaların ortanca eozinofil sayıları tüm izlem boyunca eozinopeni sınırındaydı.

Yoğun bakımlarda sık gözlenen bir diğer bozukluk trombositopenidir. Erişkin yoğun bakımlarda trombositopeni insidansı %13-58 arasında bildirilmiştir (88). Trombosit sayısını düşüren faktörler; DİK, immün mekanizmalar, üretimin azalması, tüketimin artması ve sekestrasyondur. Erişkin hastalarla yapılan bir çalışmada yoğun bakım skorlarından bağımsız olarak, trombosit sayısının  $150000/\text{mm}^3$ 'ün altında olması veya başvuru trombosit sayısına göre %50'den fazla düşüş olmasının yüksek ölüm oranlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (89,90). Trombositopeni gelişmesinin tek başına MODS skoru gibi prognostik skarlardan daha anlamlı olduğu tartışılmıştır (89). Çocuk yoğun bakım ünitesinde yapılan bir çalışmaya göre iki günden fazla yoğun bakımda izlenen hastaların %25'inin trombositopenisi olmuştur. Trombositopenik çocukların kanama insidansı, yoğun bakımda izlem süresi ve mortalite oranı daha yüksek çıkmıştır. Yoğun bakımda gelişen trombositopeni için kardiyopulmoner resüsitasyon yapılması, dolaşım bozukluğu, sepsis, koagülopati, yüksek PRISM skorları risk oluşturmaktadır (88).

Hastalarımızın trombosit değerleri; başvuru anında  $11000-712000/\text{mm}^3$

arasındaydı, ortalaması  $270000/\text{mm}^3$  ve ortancası  $245500/\text{mm}^3$  ile normal aralıktaydı. Hastaların mekanik ventilatördeki izlemleri boyunca trombosit değerlerinin ortalama ve ortanca değerlerinin normal aralığın altında kaldığı görüldü. (ortalama  $101800-120500/\text{mm}^3$ , ortanca  $77000-40500/\text{mm}^3$ ) Trombosit değerleri izlemde giderek düşüş gösterdi. Hastanede kalış süreleri boyunca hastalarımızın %80'ine trombosit süspansiyonu transfüze edildi. Hastalarımızın arasında kemik iliği yetmezliği nedeniyle ARDS öncesinde de trombosit transfüzyonu alan hastalar olduğundan, bu yüksek oran sadece izlemde gelişen hematolojik yetmezliğe bağlı değildir.

Kanamaya yatkınlık parametrelerinden INR değerlendirildiğinde hastaların %50'sinin başvuruda, %65'inin izlem sonunda INR'sinde bozulma olduğu ( $>1.2$ ) görüldü. Yoğun bakımda bir gün izlenen bir hastamız dışında tüm hastalarımız taze donmuş plazma desteği almıştı. Akciğer dokusunda DİK bulgusu olan üç hastamız vardı, bu hastaların hepsinin trombositopenisi vardı, aPTT ve INR değerleri uzamıştı. En yüksek INR değerleri 1.34, 2 ve 3.18; aPTT değerleri 67.1, 84.4 ve 240; D-Dimer 1.4, 10 ve  $>20$ , antitrombin 52, 59 ve 82 idi. Akciğer dokusunda DİK bulgusu olan bu üç hastamızın ikisinin hastaneye yattıklarında trombosit sayıları normal aralıktayken izlemde trombositopenileri gelişmişti. Üçüncü hastanın ise izlemde trombosit sayısı düşmekle beraber ilk trombosit değeri de  $150000/\text{mm}^3$ 'ten düşüktü. Üç hasta da trombosit, eritrosit ve taze donmuş plazma transfüzyonu aldı. D-dimer değeri  $>20$  olan hastaya ilaveten antitrombin 3 verildi.

ARDS'de görülen akut inflamasyonda akciğer dokusunda aşırı miktarda ve uzun süreli fibrin birikimi olur (91,92). Plazma proteinlerinin özellikle fibrinojenin alveol içine kaçıışı intraalveoler fibrin birikimine yol açar. Hasarlı hücrelerden salınan faktör VII aktive edici proteazlar ve hücre dışı mRNA fibrin oluşumuna yardımcı olur. Fibrin, vasküler geçirgenliği artırabilir, inflamatuvar mediyatörlerin salınımını etkileyebilir, çeşitli hücrelerin migrasyonunu değiştirebilir. Fibrinin pulmoner sürfaktanı inaktive etmesi sonucu fibroblastların tutunacağı bir matriks oluşur ve kollajen üretimi başlar. Deneysel akciğer hasarlanması modellerinde koagülasyonun önlenmesi (doku faktör inhibitörü, aktive protein C, antitrombin, heparin gibi) faydalı bulunmuştur. Bu ajanların vasküler zedelenmeyi, lökosit infiltrasyonunu, vasküler geçirgenliği azaltarak akciğeri koruyabileceği

düşünülmektedir. Fakat klinik tabloyu nasıl etkiledikleri henüz aydınlatılmamıştır (92).

Akut böbrek hasarı hastanede yatan hastalarda yüksek morbidite ve mortaliteye neden olan bir durumdur. Diyaliz ile semptomlar düzeltilebilmekle beraber hasarın kaynağı çözülememektedir. ARDS hastaları ile yapılan bir çok-merkezli çalışmada, kronik böbrek hastalığı olmayan 876 ARDS hastasının %24'ünde akut böbrek hasarı (serum kreatin değerlerinin %50'den fazla artması) geliştiği gösterilmiştir. 180 günlük mortalite hızları karşılaştırıldığında böbrek hasarı olanların anlamlı oranda daha fazla mortalite riski taşıdığı görülmüştür (93). Çocuk yoğun bakım ünitesinde yapılan bir çalışmaya göre 266 hastanın %27.4'ünde akut böbrek hasarı görülmüştür, bu hastaların %83.5'inde bulgular ilk 72 saatte başlamıştır. Akut böbrek hasarı olan hastaların olmayanlara göre yaş ortalaması daha küçük, vücut ağırlıkları daha düşük, sıvı yüklenmiş olma oranları daha fazla, inotrop, diüretik veya aminoglikozid kullanım oranı daha yüksek olarak bulunmuştur (94).

Çalışmamızdaki ARDS hastalarının kreatin değerleri yoğun bakım izleminde giderek yükselme gösteriyordu. Yoğun bakıma yatışta böbrek yetmezliği kriterlerini karşılayan 5 hasta (%25) varken, ölüm günü böbrek yetmezliği kriterlerini karşılayan 10 hasta (%50) vardı. Akciğer patolojileri açısından hafif-orta ve ağır hasarlı gruplar birbiriyle kıyaslandığında, ARDS tanı anında hafif-orta hasarı olanlar arasında böbrek yetmezliği olanlar daha fazlayken, ölüm günü ağır akciğer hasarlı hastaların böbrek yetmezliği oranı % 60'a ulaşarak diğer grubu aşmıştır.

23 ülkeden 54 merkezin katıldığı yaklaşık otuz bin hastanın incelendiği geniş kapsamlı bir çalışmada yoğun bakıma yatan hastaların böbrek yetmezliğine yönelik aldıkları renal replasman tedavileri incelenmiştir. Periton diyalizi veya ekstrakorporeal devre ve yapay membran kullanılan her türlü teknik destek renal replasman tedavisi olarak kabul edilmiştir. Yoğun bakımda yatan hastaların %5.7'sinde böbrek yetmezliği geliştiği, %4.2'sinin renal replasman tedavisi aldığı ve bu durumun artmış mortaliteyle ilişkili olduğu görülmüştür. Böbrek yetmezliğine en çok etki eden faktör sepsis olarak belirtilmiştir (95). Bizim hastalarımızın dördüne periton diyalizi (%20), ikisine hemodiyaliz (%10) uygulandı, İki hastaya da diyaliz planlanmasına rağmen genel durumları izin vermediğinden uygulanamadı. Hastalarımızın %40'ına diyaliz tedavisi planlanması yoğun bakıma yatan hastalarda

öngörülen %5.7 değerinden oldukça yüksektir. Bunun sebebi çalışma grubumuzun kaybedilmiş, çoklu organ yetmezlikleri tanılarıyla izlenmiş hastalardan oluşması ve ARDS tanı anında bile kreatin değerleri yüksek olan beş hastamızın olması olabilir.

ARDS hastaları için optimal sıvı tedavisi stratejisi tartışmalıdır. Yoğun bakımda santral venöz basınç veya pulmoner arter kama basıncı takip edilerek konservatif sıvı tedavisi uygulanmasının böbrek yetmezliği veya mortalite oranına etki etmemekle beraber mekanik ventilatörde ve yoğun bakımda izlem süresini kısalttığı öne sürülmektedir (96,97). Pulmoner ödemin oluşumunda kapiller ve interstisyel hidrostatik basıncın farkı, düşük onkotik basınç ve kapiller geçirgenlik artışı rol oynar. Akciğer hasarı olan hastaların hidrostatik basıncı azaldığında mortalitenin azalacağı öne sürülmektedir (98). Yoğun bakım ünitesinde sepsis tanısıyla izlenen 455 hastanın toplandığı bir çalışmada bu hastaların 178'inin ARDS geliştirdiği, ARDS geliştiren hastaların da %92'sinin sınırdan veya düşük protein düzeyi (<6 g/dL) olduğu görülmüştür (99). İstatistik analizler sonucu sepsisi olan hastalarda ARDS gelişimini öngörmek için hipoproteineminin bağımsız ve güçlü bir gösterge olduğu gösterilmiştir. Hipoproteineminin ağırlığı ventilatör ihtiyacı, kilo alımı ve atılmış mortalite oranlarıyla ilişkili bulunmuştur. Sepsis hastalarında hipoproteinemi, sıvı retansiyonu, kilo alımı, ARDS gelişimi ve kötü prognoz ile anlamlı olarak korelasyon göstermiştir (99).

Diffüz alveoler hasarı olan 20 hastamızın hastaneye başvuru anında ortanca albümin değeri 3.6 g/dl (1.6-4.3 g/dl), ARDS başlangıcında 3 g/dl (1.8-4.4 g/dl) ve ölüm gününde 2.7 g/dl (1.4-4.6 g/dl) idi. Total protein düzeylerinin ortanca değeri hastaneye başvuru anında 5.85 g/dl (3.8-7), ARDS başlangıcında 5 g/dl (3.9-7.9) ve ölüm gününde 4.6 g/dl (2.3-8.2) idi. Hastaneye ilk başvuruda albümin düzeyi <3 g/dl olan beş hasta varken, ARDS tanı anında sekiz (%40), ölüm günü 13 (%65) hasta bulunmaktaydı. Hastalarımızın sekizine albümin infüzyonu yapıldı, infüzyon esnasında ortalama albumin değeri 2.45 g/dl idi. Hastalarımızın yarısından fazlasının albümin değeri düşük olmakla beraber patolojik incelemelerde ödem bulgusu yaygın ve ağır olan hastamız bulunmamaktadır. Diyaliz yapılan altı hastamızın dördünde akciğerde ödem bulgusu yoktur. Periton diyalizi yapılan iki hastamızda konjesyon olmamakla beraber (++) ödeme rastlanmıştır. Bu hastaların ölüm günü albümin düzeyleri (2.5 ve 2.6 mg/dl) düşüktür ve yoğun bakıma kabulden itibaren

kardiyovasküler sistem yetmezliği kriterleri karşılanmaktadır.

Sıvı yüklenmesinin pulmoner, kardiyak ve renal fonksiyonlar üzerindeki etkisi akut böbrek hasarı olan hastaların mortalite riskini artırmaktadır. Akut böbrek hasarı geliştiğinde erken diyaliz yapılarak sıvı tutulmasının önlenmesi ile mortalitenin azaltılabileceği öne sürülmektedir (100).

Renal replasman tedavisinin amacı olabildiğince böbreğin fonksiyonlarını ve fizyolojisini taklit etmek, kanı temizlenmek, homeostazı sağlayarak böbreğin iyileşmesi için uygun ortamı oluşturmaktır. Diyaliz için seçilen yöntem hastaların özelliklerine göre belirlenir. Periton diyalizi damar erişimi gerektirmediğinden avantajlıdır. Ankara Üniversitesi'nden yapılan bir çalışmada akut renal replasman tedavisi uygulanan 21 hasta toplanmıştır (101). Hastaların %71.4'ünde periton diyalizi, %28.6 hastada hemodiyaliz uygulanmıştır. Periton diyalizi yapılanların %26.6'sında sıvı sızıntısı, hemodiyaliz yapılanların bir tanesinde kateter tıkanıklığı şeklinde komplikasyon gelişmiştir. Periton diyalizini hemodinamik durumu stabil olmayan veya iki yaştan altındaki hastalarda, hemodiyalizi özellikle on yaştan üstündeki hastalarda seçtiklerini belirtmişlerdir (101).

ARDS klinik tanısını belirlemek için 2012 yılına kadar AECC tanı kriterleri kullanılmaktaydı. Bu kriterlere göre akut başlangıçlı, yaygın akciğer infiltrasyonu ve oksijen tedavisine dirençli ağır arteriyel hipoksinin olması ve sol atriyal hipertansiyon bulgusu olmaması gerekmektedir.  $PaO_2 / FiO_2$  oranı  $<200$  mmHg ise ARDS,  $200 - 300$  mmHg arasında ise akut akciğer hasarı tanımlaması kullanılmaktaydı. Bu uzlaşma sonuçlarına göre yaygın alveol hasarı gösteren 20 hastamızdan 11'i klinik olarak ARDS kriterlerini karşılamaktadır. 2012 yılında Berlin kriterleri olarak tekrar gözden geçirilen ARDS tanısında artık akut tanımı için bilinen klinik bir olaydan veya solunumsal kötüleşmeden sonra bulguların gelişmesi için bir haftalık bir sınırlama getirilmiştir. Bunun haricinde oksijenizasyon için ağırlık derecelendirilmiş ve  $PaO_2 / FiO_2$  oranının  $100$  mmHg altı,  $100-200$  mmHg arası ve  $200-300$  mmHg arası olması ile hafif-orta ve ağır ARDS sınıflamaları oluşturulmuştur.  $PaO_2 / FiO_2$  değerleri için PEEP veya CPAP basınçlarının  $5$  cm  $H_2O$  üzerinde olması şartı konulmuştur. AECC kriterlerine göre klinik ARDS'si olan 11 hastamızın yedisi Berlin kriterlerine göre klinik ARDS özelliklerini taşımaktaydı, üç hastanın tanı anı PEEP değerine ulaşamadığı için değerlendirilemedi.

ARDS'nin klinik tanısı için kullanılan kriterlerin güvenilirliğini test etmek için doku incelemesi gerekmektedir. Patel ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ARDS kriterlerini karşılayan 57 hastaya açık akciğer biyopsisi yapılmış, 34'ünde (%60) biyopsiyle tanı değişikliğine gidilmiştir. Saptanan patolojiler enfeksiyon, yaygın pulmoner kanama ve bronşiolitis obliterans – organize pnömoni (BOOP) şeklindedir. Bu çalışmada ARDS klinik tanısını alan hastaların %60'ına yeni tedavi ajanları eklenmiş, %37'sinin almakta olduğu bazı terapötikler kesilmiştir (102).

ARDS'de açık akciğer biyopsisinin yapılmasının gerekliliği tartışmalıdır, çünkü biyopsiyle özgül bir etyoloji saptanamayabilir ve tedavi planını değiştirebilir. Biyopsi genellikle tanıda şüpheye düşülen hastalara yapılmaktadır. Seçilmiş hastalarda akciğer biyopsisi tedavinin düzenlenmesine katkı sağlayacaktır (19). Yeterli bir akciğer biyopsisi en az üç lobül içermeli, 2 cm uzunluğunda 1 cm derinliğinde olmalıdır (19). Akciğerden biyopsinin alındığı bölge hastalığın yayılımına göre önem kazanır. Akciğerler genelde yaygın olarak etkilense de fokal korunmuş alanlar vardır. Graflerinde yaygın infiltrasyon görünen bazı hastalarda bilgisayarlı tomografiyle yama tarzında tutulum saptanmaktadır. Histolojik olarak da yama tarzında tutulum olabileceği gösterilmiştir (19).

2004 yılında Esteban ve ark yaptığı erişkin otopsi serilerinde AECC kriterlerini değerlendiren bir çalışmada yoğun bakım hastalarına yapılmış olan 382 otopsinin 127'sinin (%33) klinik olarak ARDS kriterlerini karşıladığı, 112'sinin (%29) diffüz alveol hasarı gösterdiği bildirilmiştir. AECC kriterlerinin duyarlılığı %75, özgüllüğü %84 saptanmıştır (61). Aynı grubun 2013'te yayınladığı bir çalışmada Berlin kriterlerinin korelasyonu incelenmiştir. 712 otopsinin 356'sında ARDS klinik kriterleri bulunmuş, hastalar hafif, orta ve ağır olarak ayrılmıştır. 356 hastanın 159'unda (%45) diffüz alveol hasarı saptanmıştır. ARDS kriterlerinin duyarlılığı %89, özgüllüğü %63 olarak bulunmuştur. 72 saatten uzun süre ARDS klinik kriterlerini sağlayan hastalarda diffüz alveol hasarı görülme oranı %69'a kadar yükselmektedir (103).

Pinheiro ve ark erişkin yoğun bakımda izlenmiş ve otopsi yapılmış 22 hastayı incelediğinde, on hastanın (%45) AECC kriterlerini karşıladığını, yedi hastanın patolojik olarak diffüz alveol hasarı gösterdiğini bildirmiştir. Bu çalışmada AECC kriterlerinin duyarlılığı %71, özgüllüğü %67, pozitif prediktif değeri %50,

negatif prediktif değeri %83 olarak hesaplanmıştır. AECC kriterlerini karşıladığı halde patolojisinde diffüz alveol hasarı olmayan hastalarda pnömoni, pulmoner emboli ve kriptokokkozis saptanmıştır (21).

Sarmiento ve ark yaptığı bir çalışmada pnömoniye sekonder ARDS geliştiren 49 hastanın otopsi bulguları incelenmiş ve 31'inde diffüz alveol hasarı saptanmıştır. Diffüz alveol hasarı olmayan hastalardan ikisinin çok kısa süre, birininse çok uzun süre izlendiği ve buna bağlı olarak patolojik bulguların görülmediği tartışılmıştır. Eğer patolojik inceleme ARDS başlangıcından sonraki ilk 48 saat içinde veya hastalığın geç evresinde yapılırsa özellikle hyalen membranların görülmeyeceği öne sürülmüştür (58). Bizim hastalarımızın yalnızca birinin patolojik örneklemede hyalen membrana rastlanmadı, bu hastanın akciğer dokusunda alveoler tip 1 hücre nekrozu, inflamasyon ve özellikle konjesyon ön plandaydı. Klinik olarak ARDS kriterlerini karşılıyordu ve 11 gün mekanik ventilatörde izlendikten sonra kaybedilmişti. Hastalarımız akciğer patolojilerinin ağırlıkları açısından karşılaştırıldığında hafif-orta ağırlıkta olan grubun ventilatör izleminin daha uzun olması, Sarmiento ve ark makalesinde (58) tartışıldığı gibi, bu hastalarda diffüz alveol hasarının rezolüsyonunun başlamasına bağlanabilir.

Çocuk yoğun bakım hastaları için benzer bir çalışmayı 2006 yılında Rodriguez Martinez ve ark gerçekleştirmiştir. Bu çalışmada çocuk yoğun bakım ünitesinde mekanik ventilatörde izlenmiş, kaybedilmiş ve otopsi yapılmış 34 hasta toplanmıştır. AECC kriterlerinin duyarlılığı %80.7, özgüllüğü %71.4, pozitif prediktif değeri %91.3, negatif prediktif değeri %50 olarak hesaplanmıştır. PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranının 150'nin altında olmasının özgüllüğü artırdığı saptanmıştır. Bu değerler erişkin hastalarla yapılan çalışmalara göre daha yüksektir (104).

Tez çalışmamızda kaybedildikten sonra yapılan akciğer örneklemede diffüz alveol hasarı saptadığımız 20 hastamız klinik ARDS kriterlerini karşılayanlar (11 hasta) ve karşılamayanlar (9 hasta) olarak iki gruba ayrıldığında yaş, vücut ağırlığı, hastanede ve yoğun bakımda yatış süresi, mekanik ventilasyonda izlenme süresi, verilen infüzyonlar (dopamin, dobutamin, adrenalin, desmopressin, bikarbonat, ivig, steroid, albümin), sürfaktan ve GCSF tedavisi, kültür üremeleri ve dokuda ajan bulunması açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Klinik olarak ARDS olan ve olmayan hastaların, organ yetmezlikleri, diyaliz ihtiyacı, HFO mod

gereksinimi, pulmoner hipertansiyon geliştirme açısından da benzer oldukları görülmüştür. Hastaların serolojik değerlendirmelerinde bakılan hastaneye başvuru, ARDS başlangıcı ve ölüm günü hemogram, karaciğer ve böbrek fonksiyon testi parametreleri, bazal ve son gün kanamaya yatkınlık parametreleri arasında istatistiksel fark yoktur.

ARDS için hazırlanan AECC kriterlerini karşılayan hastaların sayısal olarak daha düşük PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranına, daha yüksek ortalama basınç ve oksijenizasyon indeksi değerlerine, buna karşılık daha düşük PRISM skorlarına sahip olduğu görülmektedir. Yine de bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı olmadığından iki grubu birbirinden ayırt ettirici özelliğe sahip değildir.

2010 yılında Pediatric Clinical Care Medicine dergisinde Thomas ve ark yayınladığı bir çalışmada sürfaktan ve yüzüstü yatışın değerlendirilmesi için prospektif olarak farklı çalışmalar için toplanan 255 hasta arteriyel PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranı dışında bir oran bulunabilir mi diye düşünülerek incelenmiştir. SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranı, oksijenizasyon indeksi [(FiO<sub>2</sub> × MAP)/ PaO<sub>2</sub>] ve oksijen satürasyon indeksi [(FiO<sub>2</sub> × MAP)/SpO<sub>2</sub>] hesaplanarak karşılaştırılmıştır. SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranının 253 olması AAH (akut akciğer hasarı), 212 olması ARDS ile; oksijenizasyon indeksinin 5.3 olması AAH, 8.1 olması ARDS ile; oksijen satürasyon indeksinin 6.5 olması AAH, 7.8 olması ARDS ile uyumlu bulunmuştur. (105) Bu makalede oksijenizasyonun çocuk hastalar için hastalığın ağırlığını belirleyen en önemli etmen olduğu ve oksijenizasyon indeksinin PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranından daha faydalı olduğu tartışılmıştır. Oksijenizasyon indeksinde de PaO<sub>2</sub> için kan alınması gerektiğinden daha az invazif bir formül arayışıyla SpO<sub>2</sub>'yi öne çıkarttıkları belirtilmiştir. Bizim hastalarımızın oksijenizasyon indeksi değerleri bu çalışmada ARDS tanısı için verilen 8.1 sınır değerinin oldukça üstündedir. (Entübasyon günü ortanca değeri 26, ölüm günü 54)

ARDS 2012'de yayınlanan yeni Berlin ARDS kriterlerinin erişkin hastalar için değerlendirmesinde (103), 712 otopsinin incelenmesi sonucu Berlin kriterlerinin duyarlılığının AECC'ye göre daha yüksek olduğu gösterilse de, klinik-patolojik korelasyonun henüz tam sağlanmamış olması doku örnekleme sinin önemini bir kez daha gözler önüne sermektedir.

Sonuç olarak, tez çalışmamızda otopsi/nekropsi bulgularıyla diffüz alveol hasarı saptanan 20 hasta incelenmiştir. Bu hastaların %55'i AECC kriterlerine göre

linik ARDS tanısı almıştır. Klinik ARDS tanısı alan hastalarımızı almayanlardan ayıran istatistiksel olarak anlamlı bir parametre yoktur. Hastalar akciğer hasarlanmalarına göre hafif-orta ve ağır alveol hasarlı olarak ikiye ayrıldıklarında doku örnekleme öncesi, yani hastaların izlemi esnasında patolojik zedelenmeyi öngörebilecek serolojik, mikrobiyolojik parametreler, prognostik skorlar, tanının esas belirleyicilerinden  $PaO_2/FiO_2$  oranı gibi değerler anlamlı bir fark göstermemiştir. Akciğer patolojileri esas alındığında ARDS tanı kriterleri ve prognostik skorlar hasarın şiddetini öngörememektedir. Bu nedenle daha geniş hasta gruplarıyla otopsi-klinik korelasyonu incelenerek hastaların klinik izlemi esnasında dokuda kötüye gidişi gösterecek belirteçler tespit edilmelidir. Oksijenizasyon indeksi klinik ARDS kriterlerini karşılayanlarda karşılamayanlara göre, akciğer patolojisi ağır hasar gösterenlerde hafif-orta hasar gösterenlere oranla daha yüksek çıkmaktadır. Oksijenin kullanımı için gereken ortalama basınç ve  $FiO_2$ 'yi esas aldığından  $PaO_2/FiO_2$  oranından teorik olarak daha anlamlıdır. İstatistiksel olarak anlamlı olup olmadığı daha büyük hasta gruplarıyla tekrar değerlendirilmelidir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Ocak 2000-Aralık 2011 tarihleri arasında Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'nde takip edilen ve kaybedilen, patolojik örneklemede yaygın alveol hasarı saptanmış olan 20 hasta incelendi.
- Hastaların yaşları 2 ay - 18 yaş arasında değişmekteydi (ortalama 38.5 ay, ortanca 12 ay). Hastaların 12'si kız (% 60), 8'i erkekti (% 40).
- Hastaların vücut ağırlığı 2.6-56 kg arasında (ortalama 11.27 kg, ortanca 7.3 kg) değişmekteydi. Vücut ağırlığı ve boy persentilleri hastaların %55'inde (11 hasta) 3 persentilin altındaydı.
- Hastaların 12'si (%60) birinci derece kuzen evliliği yapmış ebeveynlere sahipti. Anne ve babası arasında akrabalık olmayan hasta sayısı dörttü. Hastaların primer hastalıkları genetik geçiş gösteren hastalık grubunda olduğu için bu oran ülke ortalamasının üzerinde bulundu.
- İnvazif grup A streptokok sonrası ARDS geliştiren hastamız dışındaki tüm hastalarımız ARDS öncesi başka tanılarla takipliydi.
- Hyalen membran oluşumu, bir vaka hariç tüm akciğer preparatlarında görüldü. Yedi hastada akciğerin tüm loblarında şiddetli ve yaygın olarak, altı vakada da akciğerin tüm loblarında fokal olarak hyalen membran vardı.
- İnflamasyon akciğer örneklerinin biri hariç hepsinde bulunmaktaydı. Altı hastada şiddetli, dört hastada fokal olarak akciğerin tüm loblarında inflamasyon saptandı. Spesifik olarak saptanan patojenler, CMV, Candida, kızamıktı.
- Alveoler tip 1 hücre nekrozu, 14 hastada akciğerin tüm loblarında şiddetli ve yaygın, üç hastada tüm loblarda fokal olarak görüldü. Bir vakada parsiyel diffüz, iki vakada parsiyel fokal olarak alveoler tip 1 hücre nekrozu mevcuttu.
- Endotelial hücre nekrozu, konjesyon ve ödem parametreleri hastaların sekiz tanesinde tespit edildi.
- Hiçbir örnekte fibrozis yoktu, ARDS hastalarımız yaygın alveol hasarının son evresi olan fibrotik faza geçmemişti.

- Patolojik bulgular hyalen membran ve alveoler tip 1 hücre nekrozu varlığına göre derecelendirildi, hafif-orta ağırlıkta akciğer hasarı olan on hasta ve ağır akciğer hasarı olan on hasta şeklinde iki grup oluşturuldu.
- Hafif-orta ağırlıkta akciğer hasarı olan hastaların hastanede ve yoğun bakımda yatış süreleri, entübe izlendikleri müddet ağır akciğer hasarı olan hastalara göre daha uzundu.
- AECC kriterleri ile klinik ARDS tanısı değerlendirildi. Kardiyojenik sebeplere bağlı akciğer ödemi olmaması, sol atriyal hipertansiyon bulgusu saptanmaması kriterlerden biriydi. Bu kriteri 5 (%25) hasta karşılamıyordu. Bir diğer kriter olan akciğer grafilerindeki infiltrasyonun bilateral olması şartını da 5 hasta (%25) taşııyordu.
- Hastalarımızın ARDS tanı anında PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranı ortalama 63, ortanca 52 olarak hesaplandı. 2012 Berlin kriterlerine göre bu oran ağır ARDS olarak yorumlanmaktadır.
- ARDS'li hastaların prognozunu öngörmek için hesaplanan PRISM II skorları ortanca değeri 14.5 (10-29) idi, PIM mortalite indeks skoru ise tüm hastalar için %97.7-%100 arasındaydı. Klinik seyri takip için hesaplanan PELOD skoru yoğun bakıma yatış günü 21 (2-32), ölüm günü 22 (11-41) idi.
- Hafif-orta alveol hasarı olan grup için PRISM değeri 15.5, ağır alveol hasarı olan grup için 13'tü. PELOD skoru yoğun bakıma kabulde grupların ikisinde de 21'di. Ölüm gününde hesaplanan PELOD skoru hafif-orta akciğer hasarı olanlarda 21, ağır hasarı olanlarda 22 bulundu.
- Akciğer hasarı hafif-orta ağırlıkta olan hastaların PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranı 51.8 (16.8-235, ortalama 65.9±62), akciğer hasarı ağır olanların PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranı 54.6 (37.6-97, ortalama 60.7±19) bulundu. Bu değerler arasında anlamlı bir fark olmaması, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranının akciğer patolojisinin ağırlığını öngörmeye iyi bir gösterge olmadığını düşündürmektedir.
- Oksijenizasyon indeksi [(FiO<sub>2</sub> × MAP x 100)/ PaO<sub>2</sub>] formülüyle hesaplanan bir parametredir. Oksijenin kullanımı için gereken ortalama basıncı da içerir. Hastalarımızın entübasyon günü oksijenizasyon indeksi değerleri 26 olarak hesaplandı. Hafif-orta akciğer hasarı olan grupta 19, ağır akciğer hasarı olan grupta 30.5 bulundu.

- Hastaların kaybedildikleri gün oksijenizasyon indeksi 57 olarak hesaplandı. Hafif-orta akciğer hasarı olan grupta 37, ağır akciğer hasarı olan grupta 59.5 bulundu.
- Oksijenizasyon indeksi daha yüksek olan hastaların akciğer zedelenmelerinin daha fazla olduğunun gösterilmesi, oksijenizasyon indeksinin akciğer hasarlanmasını öngörmeye etkili olabileceğini düşündürmektedir.
- Yüksek frekansla titreşim prensibiyle çalışan HFO ventilasyonu ile izlenen beş hastamız vardı, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranları hep 100'ün altında seyretti, oksijenizasyon indeksi değerleri giderek artış gösterdi.
- Yoğun bakıma yatıştan ölüm anına kadar tüm organ yetmezliklerinin oranı arttı. Akciğer zedelenmesi hafif-orta olan grupta ağır olan gruba göre yoğun bakıma kabulde santral sinir sistemi ve renal yetmezlik oranları daha yüksekti.
- 11 hastada (%55) kan kültüründe, beş hastada (%25) kateter kültüründe, beş hastada (%25) idrar kültüründe, 10 hastanın (%50) solunum yollarından alınan kültürlerde üreme tespit edildi. Sekiz hastanın (%40) akciğer dokusunda patojen tespit edildi. Patolojik incelemede iki hastada kızamık, üç hastada Candida, üç hastada CMV enfeksiyonu ve iki hastada bakteriyel nekrotizan pnömoni saptandı.
- Postmortem alınan kültürlerde 13 hastada (%65) mikroorganizma üremesi tespit edildi. Bir hastada pre- ve postmortem alınan kültürlerin hiçbirinde üreme olmadı, bir hastada ise yalnızca postmortem kültür üremesi vardı. Hastalarımızın tamamına antibiyotik tedavisi verildi.
- Toplamda 13 hastaya (%65) antifungal tedavi verilmişti. İzlemde ve postmortem alınan kültürlerde mantar üremesi sekiz hastada (%40) saptandı. Postmortem mantar üremesi olan iki hasta antifungal tedavi almamıştı, fakat bu hastalarda akciğer dokusunda mantar bulunmamaktaydı. Patolojisinde mantar enfeksiyonu gösterilmiş olan bir hasta antifungal tedavi almamıştı.
- Hastaların %90'ı eritrosit, %80'i trombosit transfüzyonu aldı. Transfüzyona bağlı komplikasyonu olan hasta olmadı.
- Patolojik olarak DİK bulgusu olan üç hastamız vardı, bu hastaların hepsinin trombositopenisi vardı, aPTT ve INR değerleri uzamıştı.

- Hastalarımızın %40'ına diyaliz tedavisi planlandı, dördüne periton diyalizi (%20), ikisine hemodiyaliz (%10) uygulandı. Diyaliz yapılan altı hastamızın dördünde akciğerde ödem bulgusu yoktu. Periton diyalizi yapılan iki hastamızda konjesyon olmamakla beraber (++) ödeme rastlandı. Akciğer dokularında ileri derecede konjesyon veya ödem olan hasta olmayışı sıvı ve renal replasman tedavisinin uygun yapıldığını düşündürmektedir.
- Hastalarımızın biri hariç hepsinin daha önceden izlenen hastalıklarının olması, bu hastalıkların arasında akciğer dokusunu zedeleyebilecek durumların olması çocuk ARDS hastalarının patolojik incelemesini erişkin hastalara göre zorlaştıran faktörlerdendir. Çocukluk yaş grubundaki ARDS hastalarının akciğerlerini etkileyebilecek önceden tanı almış hastalıklarının olması kriterlerin uygulanabilirliğini ve yeterliliğini kısıtlamaktadır. Enfeksiyon, immün yetmezlik, kalıtsal depo hastalıkları gibi durumların yarattığı ek hasarlar uzlaşıda önerilen değerlendirmeye alınmamaktadır. ARDS nedenlerinin çocuk hastalarda erişkinlerden farklılık gösterdiği bilinmektedir. ARDS klinik kriterlerinde bu faktörlerin de gündeme getirilmesi patolojinin öngörülmesinde katkı sağlayabilir.
- Yaygın alveol hasarı gösteren 20 hastamızdan 11'i klinik olarak ARDS kriterlerini (AECC) karşılamaktadır. 2012'de yetersiz bulunarak yenilenen ve Berlin kriterleri olarak yayımlanan yeni uzlaşısı raporuna göre; klinik ARDS'si olan 11 hastamızın yedisi tanı alabilmektedir, üç hastanın tanı anı PEEP değerine ulaşamadığı için değerlendirilememiştir.
- 2012 tanı kriterlerini değerlendiren bir otopsi çalışmasında klinik ARDS'si olan 356 erişkin hastanın 159'unda (%45) diffüz alveol hasarı saptanmıştır. (103) Bizim çalışmamızda ise yaygın alveol hasarı olan ve PEEP değerleri bilinen 17 hastanın yedisinde (%41) klinik ARDS kriterleri bulunmuştur. ARDS tanısında klinik ve patolojik korelasyonun sağlanması için kriterler henüz yeterli değildir. Oksijenizasyon indeksi yeni değerlendirmelerde gündeme gelebilir.

## KAYNAKLAR

1. Saharan, S., Lodha, R.,Kabra, S.K. (2010) Management of acute lung injury/ARDS. *Indian J Pediatr*, 77 (11), 1296-1302.
2. Matthay, M.A., Ware, L.B.,Zimmerman, G.A. (2012) The acute respiratory distress syndrome. *The Journal of Clinical Investigation*, 122 (8), 2731-2740.
3. Ashbaugh, D.G., Bigelow, D.B., Petty, T.L.,Levine, B.E. (1967) Acute respiratory distress in adults. *Lancet*, 2 (7511), 319-323.
4. Murray, J.F., Matthay, M.A., Luce, J.M.,Flick, M.R. (1988) An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis*, 138 (3), 720-723.
5. Yıldızdaş, D. (2011) Çocuklarda akut solunum sıkıntısı sendromunda mekanik ventilasyon. *Turkiye Klinikleri J Pediatr Sci*, 7 (1), 19-28.
6. Bernard, G.R., Artigas, A., Brigham, K.L., Carlet, J., Falke, K., Hudson, L. ve diğerleri. (1994) Report of the American-European Consensus conference on acute respiratory distress syndrome: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. Consensus Committee. *J Crit Care*, 9 (1), 72-81.
7. Force, A.D.T., Ranieri, V.M., Rubenfeld, G.D., Thompson, B.T., Ferguson, N.D., Caldwell, E. ve diğerleri. (2012) Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*, 307 (23), 2526-2533.
8. Costa, E.L.,Amato, M.B. (2013) The new definition for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: is there room for improvement? *Curr Opin Crit Care*, 19 (1), 16-23.
9. Crimi, E.,Slutsky, A.S. (2004) Inflammation and the acute respiratory distress syndrome. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 18 (3), 477-492.
10. Luhr, O.R., Antonsen, K., Karlsson, M., Aardal, S., Thorsteinsson, A., Frostell, C.G. ve diğerleri. (1999) 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*, 159 (6), 1849-1861.

11. Rubenfeld, G.D., Caldwell, E., Peabody, E., Weaver, J., Martin, D.P., Neff, M. ve diğerleri. (2005) Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med*, 353 (16), 1685-1693.
12. Lopez-Fernandez, Y., Azagra, A.M., de la Oliva, P., Modesto, V., Sanchez, J.I., Parrilla, J. ve diğerleri. (2012) Pediatric Acute Lung Injury Epidemiology and Natural History study: Incidence and outcome of the acute respiratory distress syndrome in children. *Crit Care Med*, 40 (12), 3238-3245.
13. Flori, H.R., Glidden, D.V., Rutherford, G.W., Matthay, M.A. (2005) Pediatric acute lung injury: prospective evaluation of risk factors associated with mortality. *Am J Respir Crit Care Med*, 171 (9), 995-1001.
14. Zhu, Y.F., Xu, F., Lu, X.L., Wang, Y., Chen, J.L., Chao, J.X. ve diğerleri. (2012) Mortality and morbidity of acute hypoxemic respiratory failure and acute respiratory distress syndrome in infants and young children. *Chin Med J (Engl)*, 125 (13), 2265-2271.
15. Randolph, A.G. (2009) Management of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome in children. *Crit Care Med*, 37 (8), 2448-2454.
16. Levitt, J.E., Bedi, H., Calfee, C.S., Gould, M.K., Matthay, M.A. (2009) Identification of early acute lung injury at initial evaluation in an acute care setting prior to the onset of respiratory failure. *Chest*, 135 (4), 936-943.
17. Gajic, O., Dabbagh, O., Park, P.K., Adesanya, A., Chang, S.Y., Hou, P. ve diğerleri. (2011) 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*, 183 (4), 462-470.
18. Li, G., Malinchoc, M., Cartin-Ceba, R., Venkata, C.V., Kor, D.J., Peters, S.G. ve diğerleri. (2011) Eight-year trend of acute respiratory distress syndrome: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Am J Respir Crit Care Med*, 183 (1), 59-66.
19. Castro, C.Y. (2006) ARDS and diffuse alveolar damage: a pathologist's perspective. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 18 (1), 13-19.

20. Kang, D., Nakayama, T., Togashi, M., Yamamoto, M., Takahashi, M., Kunugi, S. ve diğerleri. (2009) Two forms of diffuse alveolar damage in the lungs of patients with acute respiratory distress syndrome. *Hum Pathol*, 40 (11), 1618-1627.
21. Pinheiro, B.V., Muraoka, F.S., Assis, R.V., Lamin, R., Pinto, S.P., Ribeiro, P.J., Jr. ve diğerleri. (2007) Accuracy of clinical diagnosis of acute respiratory distress syndrome in comparison with autopsy findings. *J Bras Pneumol*, 33 (4), 423-428.
22. Opal, S.M., Cross, A.S. (1999) Clinical trials for severe sepsis. Past failures, and future hopes. *Infect Dis Clin North Am*, 13 (2), 285-297, vii.
23. Zhang, H., Slutsky, A.S., Vincent, J.L. (2000) Oxygen free radicals in ARDS, septic shock and organ dysfunction. *Intensive Care Med*, 26 (4), 474-476.
24. Metnitz, P.G., Bartens, C., Fischer, M., Fridrich, P., Steltzer, H., Druml, W. (1999) Antioxidant status in patients with acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*, 25 (2), 180-185.
25. Chesnutt, A.N., Matthay, M.A., Tibayan, F.A., Clark, J.G. (1997) Early detection of type III procollagen peptide in acute lung injury. Pathogenetic and prognostic significance. *Am J Respir Crit Care Med*, 156 (3 Pt 1), 840-845.
26. Marshall, R.P., Webb, S., Bellingan, G.J., Montgomery, H.E., Chaudhari, B., McAnulty, R.J. ve diğerleri. (2002) Angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism is associated with susceptibility and outcome in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, 166 (5), 646-650.
27. Villar, J., Flores, C., Mendez-Alvarez, S. (2003) Genetic susceptibility to acute lung injury. *Crit Care Med*, 31 (4 Suppl), S272-275.
28. Christie, J.D., Wurfel, M.M., Feng, R., O'Keefe, G.E., Bradfield, J., Ware, L.B. ve diğerleri. (2012) Genome wide association identifies PPFIA1 as a candidate gene for acute lung injury risk following major trauma. *PLoS One*, 7 (1), e28268.

29. Narasaraju, T., Yang, E., Samy, R.P., Ng, H.H., Poh, W.P., Liew, A.A. ve diğeri. (2011) Excessive neutrophils and neutrophil extracellular traps contribute to acute lung injury of influenza pneumonitis. *Am J Pathol*, 179 (1), 199-210.
30. Gillette, M.A., Hess, D.R. (2001) Ventilator-induced lung injury and the evolution of lung-protective strategies in acute respiratory distress syndrome. *Respir Care*, 46 (2), 130-148.
31. Cortes, I., Penuelas, O., Esteban, A. (2012) Acute respiratory distress syndrome: evaluation and management. *Minerva Anestesiol*, 78 (3), 343-357.
32. Amato, M.B., Barbas, C.S., Medeiros, D.M., Schettino Gde, P., Lorenzi Filho, G., Kairalla, R.A. ve diğeri. (1995) Beneficial effects of the "open lung approach" with low distending pressures in acute respiratory distress syndrome. A prospective randomized study on mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*, 152 (6 Pt 1), 1835-1846.
33. Frank, J.A., Gutierrez, J.A., Jones, K.D., Allen, L., Dobbs, L., Matthay, M.A. (2002) Low tidal volume reduces epithelial and endothelial injury in acid-injured rat lungs. *Am J Respir Crit Care Med*, 165 (2), 242-249.
34. Imai, Y., Parodo, J., Kajikawa, O., de Perrot, M., Fischer, S., Edwards, V. ve diğeri. (2003) Injurious mechanical ventilation and end-organ epithelial cell apoptosis and organ dysfunction in an experimental model of acute respiratory distress syndrome. *JAMA*, 289 (16), 2104-2112.
35. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. (2000) *N Engl J Med*, 342 (18), 1301-1308.
36. Brower, R.G., Lanken, P.N., MacIntyre, N., Matthay, M.A., Morris, A., Ancukiewicz, M. ve diğeri. (2004) Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*, 351 (4), 327-336.

37. Ranieri, V.M., Suter, P.M., Tortorella, C., De Tullio, R., Dayer, J.M., Brienza, A. ve diğerleri. (1999) Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*, 282 (1), 54-61.
38. Arnold, J.H., Hanson, J.H., Toro-Figuero, L.O., Gutierrez, J., Berens, R.J., Anglin, D.L. (1994) Prospective, randomized comparison of high-frequency oscillatory ventilation and conventional mechanical ventilation in pediatric respiratory failure. *Crit Care Med*, 22 (10), 1530-1539.
39. Ferguson, N.D., Cook, D.J., Guyatt, G.H., Mehta, S., Hand, L., Austin, P. ve diğerleri. (2013) High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*, 368 (9), 795-805.
40. Turner, D.A., Cheifetz, I.M. (2013) Extracorporeal membrane oxygenation for adult respiratory failure. *Respir Care*, 58 (6), 1038-1052.
41. Gow, K.W., Lao, O.B., Leong, T., Fortenberry, J.D. (2010) Extracorporeal life support for adults with malignancy and respiratory or cardiac failure: The Extracorporeal Life Support experience. *Am J Surg*, 199 (5), 669-675.
42. Zabrocki, L.A., Brogan, T.V., Statler, K.D., Poss, W.B., Rollins, M.D., Bratton, S.L. (2011) Extracorporeal membrane oxygenation for pediatric respiratory failure: Survival and predictors of mortality. *Crit Care Med*, 39 (2), 364-370.
43. Dalton, H.J., Butt, W.W. (2012) Extracorporeal life support: an update of Rogers' Textbook of Pediatric Intensive Care. *Pediatr Crit Care Med*, 13 (4), 461-471.
44. Grasso, S., Mascia, L., Del Turco, M., Malacarne, P., Giunta, F., Brochard, L. ve diğerleri. (2002) Effects of recruiting maneuvers in patients with acute respiratory distress syndrome ventilated with protective ventilatory strategy. *Anesthesiology*, 96 (4), 795-802.
45. Borges, J.B., Okamoto, V.N., Matos, G.F., Caramez, M.P., Arantes, P.R., Barros, F. ve diğerleri. (2006) Reversibility of lung collapse and hypoxemia in early acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, 174 (3), 268-278.

46. Tugrul, S., Akinci, O., Ozcan, P.E., Ince, S., Esen, F., Telci, L. ve diğeri. (2003) Effects of sustained inflation and postinflation positive end-expiratory pressure in acute respiratory distress syndrome: focusing on pulmonary and extrapulmonary forms. *Crit Care Med*, 31 (3), 738-744.
47. Fengmei, G., Jin, C., Songqiao, L., Congshan, Y., Yi, Y. (2012) Dead space fraction changes during PEEP titration following lung recruitment in patients with ARDS. *Respir Care*, 57 (10), 1578-1585.
48. Kacmarek, R.M., Villar, J. (2011) Lung recruitment maneuvers during acute respiratory distress syndrome: is it useful? *Minerva Anestesiol*, 77 (1), 85-89.
49. Duffett, M., Choong, K., Ng, V., Randolph, A., Cook, D.J. (2007) Surfactant therapy for acute respiratory failure in children: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*, 11 (3), R66.
50. Cornfield, D.N. (2013) Acute respiratory distress syndrome in children: physiology and management. *Curr Opin Pediatr*, 25 (3), 338-343.
51. Hammer, J. (2001) Acute lung injury: pathophysiology, assessment and current therapy. *Paediatr Respir Rev*, 2 (1), 10-21.
52. Adhikari, N.K., Burns, K.E., Friedrich, J.O., Granton, J.T., Cook, D.J., Meade, M.O. (2007) Effect of nitric oxide on oxygenation and mortality in acute lung injury: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 334 (7597), 779.
53. Erickson, S., Schibler, A., Numa, A., Nuthall, G., Yung, M., Pascoe, E. ve diğeri. (2007) Acute lung injury in pediatric intensive care in Australia and New Zealand: a prospective, multicenter, observational study. *Pediatr Crit Care Med*, 8 (4), 317-323.
54. Ben-Abraham, R., Weinbroum, A.A., Roizin, H., Efrati, O., Augarten, A., Harel, R. ve diğeri. (2002) Long-term assessment of pulmonary function tests in pediatric survivors of acute respiratory distress syndrome. *Med Sci Monit*, 8 (3), CR153-157.

55. Islam, M.N., Das, S.R., Emin, M.T., Wei, M., Sun, L., Westphalen, K. ve diğeri. (2012) Mitochondrial transfer from bone-marrow-derived stromal cells to pulmonary alveoli protects against acute lung injury. *Nat Med*, 18 (5), 759-765.
56. Leclerc, F., Leteurtre, S., Duhamel, A., Grandbastien, B., Proulx, F., Martinot, A. ve diğeri. (2005) Cumulative influence of organ dysfunctions and septic state on mortality of critically ill children. *Am J Respir Crit Care Med*, 171 (4), 348-353.
57. Proulx, F., Fayon, M., Farrell, C.A., Lacroix, J., Gauthier, M. (1996) Epidemiology of sepsis and multiple organ dysfunction syndrome in children. *Chest*, 109 (4), 1033-1037.
58. Sarmiento, X., Guardiola, J.J., Almirall, J., Mesalles, E., Mate, J.L., Soler, M. ve diğeri. (2011) Discrepancy between clinical criteria for diagnosing acute respiratory distress syndrome secondary to community acquired pneumonia with autopsy findings of diffuse alveolar damage. *Respir Med*, 105 (8), 1170-1175.
59. Lev, S., Singer, P. (2013) n-3 fatty acids and gamma-linolenic acid supplementation in the nutritional support of ventilated patients with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome. *World Rev Nutr Diet*, 105, 136-143.
60. <http://www.tuik.gov.tr>. Ağ
61. Esteban, A., Fernandez-Segoviano, P., Frutos-Vivar, F., Aramburu, J.A., Najera, L., Ferguson, N.D. ve diğeri. (2004) Comparison of clinical criteria for the acute respiratory distress syndrome with autopsy findings. *Ann Intern Med*, 141 (6), 440-445.
62. Agarwal, R., Srinivas, R., Nath, A., Jindal, S.K. (2008) Is the mortality higher in the pulmonary vs the extrapulmonary ARDS? A meta analysis. *Chest*, 133 (6), 1463-1473.

63. Stewart, T.E., Meade, M.O., Cook, D.J., Granton, J.T., Hodder, R.V., Lapinsky, S.E. ve diğ erleri. (1998) Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome. Pressure- and Volume-Limited Ventilation Strategy Group. *N Engl J Med*, 338 (6), 355-361.
64. Young, D., Lamb, S.E., Shah, S., MacKenzie, I., Tunnicliffe, W., Lall, R. ve diğ erleri. (2013) High-frequency oscillation for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*, 368 (9), 806-813.
65. Kesgin, M.S., Yıldızdaş, D. (2009). 2006 -2008 Yılları Arasında Ç.Ü.T.F. Çocuk Yoğ un Bakım Ünitesi'nde Akut Respiratuar Distres Sendromu (ARDS) Tanısı İle İzlenen Hastaların Değ erlendirilmesi. Çukurova Üniversitesi Çocuk Sağ lığı ve Hastalıkları uzmanlık tezi
66. Uusaro A, Russell JA. (1999) Multiple system organ failure. In Russell JA, Walley KR (Eds) Acute respiratory distress syndrome. A comprehensive clinical approach. Newyork Cambridge University Pres, 304- 333.
67. Niewold, T.B., Bundrick, J.B. (2006) Disseminated intravascular coagulation due to cytomegalovirus infection in an immunocompetent adult treated with plasma exchange. *Am J Hematol*, 81 (6), 454-457.
68. Sutherland, M.R., Raynor, C.M., Leenknegt, H., Wright, J.F., Pryzdial, E.L. (1997) Coagulation initiated on herpesviruses. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 94 (25), 13510-13514.
69. Persoons, M.C., Stals, F.S., van dam Mieras, M.C., Bruggeman, C.A. (1998) Multiple organ involvement during experimental cytomegalovirus infection is associated with disseminated vascular pathology. *J Pathol*, 184 (1), 103-109.
70. Honda, J., Yonemitsu, J., Kitajima, H., Yosida, N., Fumirori, T., Oizumi, K. (2001) Clinical utility of capillary polymerase chain reaction for diagnosis of Cytomegalovirus pneumonia. *Scand J Infect Dis*, 33 (9), 702-705.

71. De Pauw, B., Walsh, T.J., Donnelly, J.P., Stevens, D.A., Edwards, J.E., Calandra, T. ve diğerleri. (2008) Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis*, 46 (12), 1813-1821.
72. Vincent, J.L., Baron, J.F., Reinhart, K., Gattinoni, L., Thijs, L., Webb, A. ve diğerleri. (2002) Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA*, 288 (12), 1499-1507.
73. Istaphanous, G.K., Wheeler, D.S., Lisco, S.J., Shander, A. (2011) Red blood cell transfusion in critically ill children: a narrative review. *Pediatr Crit Care Med*, 12 (2), 174-183.
74. Armano, R., Gauvin, F., Ducruet, T., Lacroix, J. (2005) Determinants of red blood cell transfusions in a pediatric critical care unit: a prospective, descriptive epidemiological study. *Crit Care Med*, 33 (11), 2637-2644.
75. Gauvin, F., Robillard, P., Hume, H., Grenier, D., Whyte, R.K., Webert, K.E. ve diğerleri. (2012) Transfusion-related acute lung injury in the Canadian paediatric population. *Paediatr Child Health*, 17 (5), 235-239.
76. Vlaar, A.P., Juffermans, N.P. (2013) Transfusion-related acute lung injury: a clinical review. *Lancet*.
77. Ognibene, F.P., Martin, S.E., Parker, M.M., Schlesinger, T., Roach, P., Burch, C. ve diğerleri. (1986) Adult respiratory distress syndrome in patients with severe neutropenia. *N Engl J Med*, 315 (9), 547-551.
78. Mokart, D., Kipnis, E., Guerre-Berthelot, P., Vey, N., Capo, C., Sannini, A. ve diğerleri. (2008) Monocyte deactivation in neutropenic acute respiratory distress syndrome patients treated with granulocyte colony-stimulating factor. *Crit Care*, 12 (1), R17.
79. Azoulay, E., Darmon, M. (2010) Acute respiratory distress syndrome during neutropenia recovery. *Crit Care*, 14 (1), 114.

80. Rhee, C.K., Kang, J.Y., Kim, Y.H., Kim, J.W., Yoon, H.K., Kim, S.C. ve diğeri. (2009) Risk factors for acute respiratory distress syndrome during neutropenia recovery in patients with hematologic malignancies. *Crit Care*, 13 (6), R173.
81. Azoulay, E., Thiery, G., Chevret, S., Moreau, D., Darmon, M., Bergeron, A. ve diğeri. (2004) The prognosis of acute respiratory failure in critically ill cancer patients. *Medicine (Baltimore)*, 83 (6), 360-370.
82. Karlin, L., Darmon, M., Thiery, G., Cioldi, M., de Miranda, S., Lefebvre, A. ve diğeri. (2005) Respiratory status deterioration during G-CSF-induced neutropenia recovery. *Bone Marrow Transplant*, 36 (3), 245-250.
83. Azoulay, E., Attalah, H., Yang, K., Herigault, S., Jouault, H., Brun-Buisson, C. ve diğeri. (2003) Exacerbation with granulocyte colony-stimulating factor of prior acute lung injury during neutropenia recovery in rats. *Crit Care Med*, 31 (1), 157-165.
84. Terradas, R., Grau, S., Blanch, J., Riu, M., Saballs, P., Castells, X. ve diğeri. (2012) Eosinophil count and neutrophil-lymphocyte count ratio as prognostic markers in patients with bacteremia: a retrospective cohort study. *PLoS One*, 7 (8), e42860.
85. Gil, H., Magy, N., Mauny, F., Dupond, J.L. (2003) [Value of eosinopenia in inflammatory disorders: an "old" marker revisited]. *Rev Med Interne*, 24 (7), 431-435.
86. Abidi, K., Khoudri, I., Belayachi, J., Madani, N., Zekraoui, A., Zeggwagh, A.A. ve diğeri. (2008) Eosinopenia is a reliable marker of sepsis on admission to medical intensive care units. *Crit Care*, 12 (2), R59.
87. Holland, M., Alkhalil, M., Chandromouli, S., Janjua, A., Babores, M. (2010) Eosinopenia as a marker of mortality and length of stay in patients admitted with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*, 15 (1), 165-167.

88. Agrawal, S., Sachdev, A., Gupta, D., Chugh, K. (2008) Platelet counts and outcome in the pediatric intensive care unit. *Indian J Crit Care Med*, 12 (3), 102-108.
89. Strauss, R., Wehler, M., Mehler, K., Kreutzer, D., Koebnick, C., Hahn, E.G. (2002) Thrombocytopenia in patients in the medical intensive care unit: bleeding prevalence, transfusion requirements, and outcome. *Crit Care Med*, 30 (8), 1765-1771.
90. Vanderschueren, S., De Weerd, A., Malbrain, M., Vankersschaever, D., Frans, E., Wilmer, A. ve diğeri. (2000) Thrombocytopenia and prognosis in intensive care. *Crit Care Med*, 28 (6), 1871-1876.
91. Idell, S., James, K.K., Levin, E.G., Schwartz, B.S., Manchanda, N., Maunder, R.J. ve diğeri. (1989) Local abnormalities in coagulation and fibrinolytic pathways predispose to alveolar fibrin deposition in the adult respiratory distress syndrome. *J Clin Invest*, 84 (2), 695-705.
92. Wygrecka, M., Jablonska, E., Guenther, A., Preissner, K.T., Markart, P. (2008) Current view on alveolar coagulation and fibrinolysis in acute inflammatory and chronic interstitial lung diseases. *Thromb Haemost*, 99 (3), 494-501.
93. Liu, K.D., Glidden, D.V., Eisner, M.D., Parsons, P.E., Ware, L.B., Wheeler, A. ve diğeri. (2007) Predictive and pathogenetic value of plasma biomarkers for acute kidney injury in patients with acute lung injury. *Crit Care Med*, 35 (12), 2755-2761.
94. Soler, Y.A., Nieves-Plaza, M., Prieto, M., Garcia-De Jesus, R., Suarez-Rivera, M. (2013) Pediatric risk, injury, failure, loss, end-stage renal disease score identifies acute kidney injury and predicts mortality in critically ill children: a prospective study. *Pediatr Crit Care Med*, 14 (4), e189-195.
95. Uchino, S., Kellum, J.A., Bellomo, R., Doig, G.S., Morimatsu, H., Morgera, S. ve diğeri. (2005) Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA*, 294 (7), 813-818.

96. Dellinger, R.P., Levy, M.M., Rhodes, A., Annane, D., Gerlach, H., Opal, S.M. ve diğeri. (2013) Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*, 39 (2), 165-228.
97. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome Clinical Trials, N., Wiedemann, H.P., Wheeler, A.P., Bernard, G.R., Thompson, B.T. ve diğeri. (2006) Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med*, 354 (24), 2564-2575.
98. Martin, G.S., Mangialardi, R.J., Wheeler, A.P., Dupont, W.D., Morris, J.A., Bernard, G.R. (2002) Albumin and furosemide therapy in hypoproteinemic patients with acute lung injury. *Crit Care Med*, 30 (10), 2175-2182.
99. Mangialardi, R.J., Martin, G.S., Bernard, G.R., Wheeler, A.P., Christman, B.W., Dupont, W.D. ve diğeri. (2000) Hypoproteinemia predicts acute respiratory distress syndrome development, weight gain, and death in patients with sepsis. Ibuprofen in Sepsis Study Group. *Crit Care Med*, 28 (9), 3137-3145.
100. Schrier, R.W. (2010) Fluid administration in critically ill patients with acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol*, 5 (4), 733-739.
101. Kendirli, T., Ekim, M., Ozcakar, Z.B., Yuksel, S., Acar, B., Ozturk-Hiismi, B. ve diğeri. (2007) Renal replacement therapies in pediatric intensive care patients: experiences of one center in Turkey. *Pediatr Int*, 49 (3), 345-348.
102. Patel, S.R., Karpaliotis, D., Ayas, N.T., Mark, E.J., Wain, J., Thompson, B.T. ve diğeri. (2004) The role of open-lung biopsy in ARDS. *Chest*, 125 (1), 197-202.
103. Thille, A.W., Esteban, A., Fernandez-Segoviano, P., Rodriguez, J.M., Aramburu, J.A., Penuelas, O. ve diğeri. (2013) Comparison of the Berlin definition for acute respiratory distress syndrome with autopsy. *Am J Respir Crit Care Med*, 187 (7), 761-767.

104. Rodriguez Martinez, C.E., Guzman, M.C., Castillo, J.M., Sossa, M.P., Ojeda, P. (2006) Evaluation of clinical criteria for the acute respiratory distress syndrome in pediatric patients. *Pediatr Crit Care Med*, 7 (4), 335-339.
105. Thomas, N.J., Shaffer, M.L., Willson, D.F., Shih, M.C., Curley, M.A. (2010) Defining acute lung disease in children with the oxygenation saturation index. *Pediatr Crit Care Med*, 11 (1), 12-17.