



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



**PEDİATRİK AKUT RESPIRATUAR DİSTRESS SENDROMLU
HASTALARDA ETYOLOJİ, KLİNİK ÖZELLİKLER,
UYGULANAN TEDAVİLER VE SONUÇLARI**

Özgün ÖZGENÇ

**ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE
HASTALIKLARI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Tamil KENDİRLİ**

**ANKARA
2021**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**PEDİATRİK AKUT RESPIRATUAR DİSTRESS SENDROMLU
HASTALARDA ETYOLOJİ, KLİNİK ÖZELLİKLER,
UYGULANAN TEDAVİLER VE SONUÇLARI**

Özgün ÖZGENÇ

**ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE
HASTALIKLARI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Taml KENDİRLİ**

**ANKARA
2021**

ETİK BEYAN

Ankara Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Pediatrik Akut Respiratuar Distress Sendromlu (PARDS) Hastalarda Etiyoloji, Klinik Özellikler, Uygulanan Tedaviler ve Sonuçları” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımda yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından, 09.07.2020 tarihinde, 17-405-20. numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Dr. Özgün Özgenç

Tarih: 27.12.2021

İmza:

KABUL VE ONAY

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı	: Dr. Özgün ÖZGENÇ
Anabilim/Bilim Dalı	: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Tez Danışmanı	: Prof. Dr. Tanıl KENDİRLİ
Sınav tarihi: 20 / 12 / 2021	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Pediatrik Akut Respiratuar Distress Sendromlu Hastalarda Etyoloji, Klinik Özellikler, Uygulanan Tedaviler ve Sonuçları	
Tezin Niteliği:	<input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi <input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	<input checked="" type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
<input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne	
<input type="checkbox"/> Reddine	
<input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
<input checked="" type="checkbox"/> Oy birliği <input type="checkbox"/> Oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekli açıklamalarınızı buraya yazınız	

Jüri Başkanı
Unvanı, Adı, Soyadı
Prof. Dr. Tanıl KENDİRLİ

Jüri Üyesi
Unvanı, Adı, Soyadı
Doç. Dr. Şule HASKOLOĞLU

Jüri Üyesi
Unvanı, Adı, Soyadı
Dr. Öğr. Üy. Serhat EMEKSİZ
Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Şehir Hastanesi

ÖZGÜNLÜK RAPORU



Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen: Özgün Özgeç
Ödev başlığı: Pediatri Uzmanlık Tez
Gönderi Başlığı: Pediatrik Akut Respiratuar Distress Sendromlu Hastalarda Et...
Dosya adı: loji,_Klinik_O_zellikler,_Uygulanan_Tedaviler_ve_Sonuc_lar.docx
Dosya boyutu: 3.37M
Sayfa sayısı: 85
Kelime sayısı: 20,246
Karakter sayısı: 137,975
Gönderim Tarihi: 08-Ara-2021 11:46ÖS (UTC+0300)
Gönderim Numarası: 1724743382

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Pediatric Akut Respiratuar Distress Sendromlu Hastalarda Etiyoloji,

Pediatric Akut Respiratuar Distress Sendromlu Hastalarda Etiyoloji, Klinik Özellikler, Uygulanan Tedaviler ve Sonuçları

ORJİNALLİK RAPORU

% **10**

BENZERLİK ENDEKSİ

% **9**

İNTERNET KAYNAKLARI

% **4**

YAYINLAR

% **2**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

ÖNSÖZ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini paylaşan, hem hekimlik hem de etik değerler adına çok şey öğrendiğim, her zaman desteklerini hissettiğim başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Saadet Arsan olmak üzere tüm öğretim üyelerine,

Hem iyi bir hekim ve bilim insanı olmasıyla hem de insani değerleriyle, özverisiyle ve mesleğine olan sevgisiyle kendime örnek aldığım, tecrübeleriyle ve bilgisiyle yoluma ışık tutan, beraber çalıştığımız süreçte zaman, emek, sabır ve anlayışını benden esirgemeyen saygıdeğer hocam, tez danışmanım Prof. Dr. Tanıl Kendirli'ye,

Zorlu tez sürecinde sorularımı sabırla yanıtlayan, bana zaman ayıran, fikirleriyle tezime katkı sağlayan başta Uzm. Dr. Anar Gurbanov olmak üzere tüm çocuk yoğun bakım yan dal asistanlarına,

Pediatric eğitimim süresince usta çırak ilişkisiyle bilgi ve deneyimlerini paylaşan, emeği dokunmuş tüm kıdemlilerime, uzman ablalarım ve ağabeylerime,

Tıp fakültesinin ilk gününden beri yanımda olan, beraber büyüdüğüm, mesleki ve kişisel yaşamımda her zaman desteğini hissettiğim kız kardeşim Uzm. Dr. Eda Süzen'e,

Dört buçuk yıl boyunca asistanlığın her anını benim için güzelleştiren, iyi ve kötü günlerde yanımda olan dostlarım, ikinci ailem Uzm. Dr. Gökcan Öztürk, Uzm. Dr. Selen Şimşek ve Uzm. Dr. Setenay Akyüzlüer'e,

En büyük şansım, bugünlere gelmemi sağlayan, bana her zaman inanan ve yürekten destekleyen canım annem, babam ve ablama,

Her koşulda sevgi, saygı ve desteğini hissettiren, hayatımı güzelleştiren Emre Eney'e

Sonsuz saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Özgün ÖZGENÇ

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Kabul ve Onay	iii
Özgünlük Raporu	iv
Önsöz.....	v
İçindekiler.....	vi
Simgeler ve Kısaltmalar	viii
Şekiller Dizini.....	x
Tablolar Dizini	xi
1.ÖZET	1
2.ABSTRACT	2
3.GİRİŞ VE AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER	4
4.1. Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu	4
4.1.1.Tanım ve Tarihçe	4
4.1.2.Epidemiyoloji	6
4.1.3.Etiyoloji.....	7
4.1.4.Patofizyoloji.....	8
4.1.4.1. Patolojik Evreler	12
4.1.5. Klinik Seyir.....	13
4.1.6. Tanı	14
4.1.7. Tedavi.....	15
4.1.7.1 Ventilasyon Destek Tedavileri.....	15
4.1.7.1.1. Non-invaziv Mekanik Ventilasyon	16
4.1.7.1.2. İnvaziv Mekanik Ventilasyon	19
4.1.7.2. Pulmoner Spesifik Yardımcı Tedaviler	26
4.1.7.2.1. İn hale Nitrik Oksit (iNO).....	26
4.1.7.2.2. Ekzojen Sürfaktan	27
4.1.7.2.3. Prone (Yüzüstü) Pozisyon	27
4.1.7.2.4. Endotrakeal Aspirasyon	28
4.1.7.2.5. Kortikosteroidler	28
4.1.7.2.6. Göğüs Fizyoterapisi	28
4.1.7.2.7. Diğer Yardımcı Tedaviler	28
4.1.7.3. Nonpulmoner Destek Tedavileri	29
4.1.7.3.1. Sedasyon, Kas Gevşeticiler ve Analjezi	29
4.1.7.3.2. Beslenme	29

4.1.7.3.3. Sıvı Tedavisi	30
4.1.7.3.4. Transfüzyon	30
4.1.7.4. Ekstrakorporeal Membran Oksijenizasyonu (ECMO).....	31
4.1.8. Prognoz	32
4.1.9. İzlem.....	33
5. GEREÇ ve YÖNTEM	34
5.1. Çalışmaya Dahil Olma ve Olmama Kriterleri.....	34
5.2. Çalışmanın Yöntemi ve Verilerin Toplanması	34
5.3. İstatistiksel Yöntem	35
6.BULGULAR.....	38
6.1.Hastaların Tanımlayıcı Verileri	38
6.2.Yaşayan Grup ve Mortalite Grubu Verilerinin Karşılaştırılması.....	46
7.TARTIŞMA.....	54
8.SONUÇ ve ÖNERİLER	63
9.KAYNAKLAR.....	66

SİMGELER VE KISALTMALAR

A/C	: Asist Kontrol
ACE	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
AECC	: Amerika-Avrupa Konsensus Konferansı
ALI	: Akut Akciğer Hasarı
APRV	: Hava yolu Basıncı Tahliye Ventilasyonu
ARDS	: Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu
ATI	: Alveoler Tip I Hücre
ATII	: Alveoler Tip II Hücre
ATS	: Amerikan Toraks Derneği
BiPAP	: İki Seviyeli Pozitif Hava Yolu Basıncı
CLABSİ	: Kateterle İlişkili Kan Akımı Enfeksiyonu
CO₂	: Karbondioksit
CPAP	: Sürekli Pozitif Hava Yolu Basıncı
CRRT	: Sürekli Renal Replasman Tedavisi
ÇYBÜ	: Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi
DIC	: Dissemine İnvasküler Koagülopati
ECMO	: Ekstrakorporeal Membran Oksijenizasyonu
EPAP	: Ekspiratuar Pozitif Hava Yolu Basıncı
ESICM	: Avrupa Yoğun Bakım Derneği
FiO₂	: İnspire Edilen Oksijen Fraksiyonu
FRC	: Fonksiyonel Rezidüel Kapasite
HFNCO	: Yüksek Akışlı Nazal Kanül Oksijen Tedavisi
HFO	: Yüksek Frekanslı Titreşimli Ventilasyon
İMV	: İnvaziv Mekanik Ventilasyon
İNO	: İnhale Nitrik Oksit
İPAP	: İspiratuar Pozitif Hava Yolu Basıncı
İYE	: İdrar Yolu Enfeksiyonu
MAP	: Ortalama Hava Yolu Basıncı
NİMV	: Non-invaziv Mekanik Ventilasyon
OI	: Oksijenizasyon İndeksi
OSI	: Oksijenizasyon Saturasyon İndeksi
PaCO₂	: Parsiyel Karbondioksit Basıncı
PALICC	: Pediatrik Akut Akciğer Hasarı Konsensus Konferansı

PaO₂	: Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncı
PARDIE	: Pediatrik Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu İnsidansı ve Epidemiyolojisi
PARDS	: Pediatrik Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu
PAWP	: Pulmoner Arter Uç Basıncı
PEEP	: Pozitif Ekspiryum Sonu Basıncı
PELOD	: Pediatrik Lojistik Organ Disfonksiyonu
PEX	: Plazma Değişimi
PIP	: İspiratuar Tepe Basıncı
Pplat	: Plato Basıncı
PRISM	: Pediatrik Mortalite Riski
PRVC	: Basıncı Regülasyonlu Volüm Kontrol
P-SIMV	: Basıncı Kontrollü Senkronize Aralıklı Zorunlu Mekanik Ventilasyon
PT	: Protrombin Zamanı
SCCM	: Kritik Bakım Derneği
SPO₂	: Kan Oksijen Saturasyonu
TV	: Tidal Hacim
VA	: Venö-arteriyel
VALI	: Ventilatöre Bağlı Akciğer Hasarı
VİP	: Ventilatör İlişkili Pnömoni
VIS	: Vazoaktif İnotrop Skoru
V-SIMV	: Hacim Kontrollü Senkronize Aralıklı Zorunlu Mekanik Ventilasyon
VV	: Venö-venöz
vWF	: Von Willebrand Faktör

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1.	Sağlıklı bir alveolün şeması	10
Şekil 4.2.	Hasarlı bir alveolün şeması	12
Şekil 4.3.	ARDS'deki patolojik evre ve olayların zamana göre görülme oranları	13
Şekil 4.4.	CPAP ile BiPAP'ın normal ventilasyona etkisi ve karşılaştırılması	19
Şekil 4.5.	ARDS'li hastalarda mekanik ventilatörde basınç hacim ilişkisi	22
Şekil 4.6.	ARDS hastalarında ideal PEEP (Pozitif ekspirasyon sonu basıncı)'in belirlenmesi.	23
Şekil 4.7.	APRV ve HFO arasındaki farklar.	26
Şekil 5.1.	Hasta Takip Formu	37
Şekil 6.1.	Hastaların ARDS şiddeti	41
Şekil 6.2.	Hastaların aldıkları diğer tedaviler	44

TABLolar DİZİNİ

Tablo 4.1. 1994 AECC Akut Akciğer Hasarı ve Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu kriterleri.....	4
Tablo 4.2. Akut Solunum Sıkıntısı Sendromunun tanımlanmasında kullanılan Berlin kriterleri.....	5
Tablo 4.3. Pediatrik Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu PALICC kriterleri.....	6
Tablo 4.4. Pediatrik Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu Etiyolojisi	9
Tablo 4.5. Pediatrik Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu Risk Kriterleri.....	16
Tablo 6.1. Hastaların demografik özellikleri.....	38
Tablo 6.2. Hastaların yatış anındaki kan gazı parametrelerinin tanımlayıcı değerleri.....	39
Tablo 6.3. PARDS nedenleri ve etiyolojileri	40
Tablo 6.4. Hastaların OSI, OI, SF değerlerinin tanımlayıcı istatistikleri.....	41
Tablo 6.5. Hastaların aldıkları solunum destek ve pulmoner yardımcı tedavi biçimleri	42
Tablo 6.6. Hastaların mekanik ventilasyon mod ve entübasyonla ilgili tanımlayıcı verileri	43
Tablo 6.7. Hastaların mekanik ventilatör parametrelerinin tanımlayıcı değerleri	43
Tablo 6.8. Diğer tedavileri alan hastaların tedavileriyle ilgili tanımlayıcı verileri	44
Tablo 6.9. Hastalarda gelişen PARDS komplikasyonları ve komplikasyonların türleri.....	45
Tablo 6.10. Morbidite görülen, yaşayan ve mortalite gören hasta oranları, hastaların yoğun bakım yatış süreleri ve mortalite görülenlerin yaşam süreleri	46
Tablo 6.11. Yaşayan ve ölen hastaların yaş, vücut ağırlığı, doğum haftası ve doğum ağırlığı karşılaştırılması	46
Tablo 6.12. Yaşayan ve ölen hastaların cinsiyet, ek durum bulundurma ve immün yetmezlik bulundurma açısından karşılaştırılması.....	47
Tablo 6.13. Yaşayan ve ölen hastaların PARDS etiyolojisi, etken tipleri ve şiddeti açısından karşılaştırılması	48
Tablo 6.14. Yaşayan ve ölen hastaların PARDS tedavi biçimlerinin kıyaslanması.....	49
Tablo 6.15. Yaşayan ve ölen hastaların steroid dozu ve süresi, mekanik ventilatöre geçilme günleri, MV’de kaldıkları gün sayılarının karşılaştırması	49
Tablo 6.16. Yaşayan ve ölen hastaların mekanik ventilatör modlarının kıyaslanması	50
Tablo 6.17. MV parametrelerinin mortaliteye etkisi.....	50
Tablo 6.18. Yaşayan ve ölen hastaların tedavilerinin kıyaslanması.....	51

Tablo 6.19. Yaşayan ve ölen hastaların ECMO süresi, inotrop kullanım süresi, maksimum VİS karşılaştırması.....	51
Tablo 6.20. Hastalarda görülen komorbidite ve komplikasyonların mortalite açısından karşılaştırması	52
Tablo 6.21. Mortaliteye etki eden faktörlerin Multivariate Lojistik Regresyon analizi sonucu	53



1.ÖZET

Amaç: Pediatrik Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (PARDS), akciğerde yaygın inflamasyon ve artmış pulmoner vasküler geçirgenlik sebebiyle gelişen, hipoksemik akciğer yetmezliği ile karakterize klinik bir sendromdur. PARDS tanısı, Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi (ÇYBÜ) başvurularının yaklaşık %2.3-3'ünü oluşturur ve tahminî mortalitesi %17-33'tür. Bu çalışmanın amacı, çocuk yoğun bakımlarda önemli bir morbidite ve mortalite sebebi olan PARDS'li hastalarda etiyolojiyi, hastalığın klinik özellikleri, uygulanan tedavileri, hastalığın morbidite ve mortalitesini belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 1 Ağustos 2019 ile 30 Eylül 2021 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde yatmakta olup PARDS tanısı alan 38 hasta dahil edildi ve prospektif olarak izlendi. Hastaların verileri hasta takip formu aracılığı ile toplandı.

Bulgular: Çalışma grubuna dahil edilen 38 hastanın yaşları 4 ile 220 ay arasında ve ortalama yaşı 54.2 ay iken, hastaların 16'sı kız (%42.1), 22'si erkek (%57.9) idi. Hastaların 5'i hafif (%13.2), 9'u orta (%23.7) ve 17'i ağır (%44.7) evre PARDS iken, evresi sınıflandırılmayan, yani NİMV altında izlenen 7 hasta mevcuttu (%18.4). Hastaların 36'sı pulmoner (%94.7), 2'si ise nonpulmoner (%5.3) PARDS idi. Hastaların 18'i (%47.4) hiç entübe olmadan veya entübasyon öncesinde NİMV'de izlendi, 31'i (%81.6) İMV'a alındı. Hastaların ventilasyon desteği dışında aldığı tedaviler; prone pozisyon, ekzojen sürfaktan ve kortikosteroid tedavisiydi. Hastaların MV'de kalma süresi ortalama 20 gün, yoğun bakımda kalma süresi ortalama 23 gün idi. Hastaların yaşam oranı %60.5 bulundu. Sürfaktan, inotrop, ekstrakorporeal tedavi, HFO veya ECMO desteği almanın mortaliteyi arttıran risk faktörleri olduğu belirlendi ($p<0.01$). Ayrıca ÇYBÜ yatış süresi uzayan ve PARDS komplikasyonu gelişen hastalarda da mortalite yüksek bulundu. Ölen hastalarda MV'deki PEEP değerlerinin yaşayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı ($p<0.05$).

Sonuç: PARDS, ÇYBÜ başvurularının ciddi, nispeten daha nadir ama yüksek mortalite ile ilişkili bir nedendir. PARDS'nin pediatrik spesifik tanımlarının son zamanlarda geliştirilmesi, PARDS'de tanı, tedavi ve araştırmayı kolaylaştırmalıdır. Tedavinin en önemli basamağını mekanik ventilasyon oluşturmaktadır. Erken NİMV, akciğer koruyucu ventilasyon stratejileri ve tümü kanıtlarla desteklenen alanlarda PARDS yönetiminde ilerlemeler kaydedilmektedir. iNO, sürfaktan, HFO, prone pozisyonlama ve kortikosteroidlerin etkinliği hâlâ tartışmalıdır. Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu bir kurtarma tedavisi olarak düşünülebilir.

Anahtar Kelimeler: akut solunum sıkıntısı sendromu, çocuk, mekanik ventilasyon, mortalite

2.ABSTRACT

Aim: Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome (PARDS) is a clinical syndrome characterized by hypoxemic pulmonary failure due to diffuse inflammation in the lung and increased pulmonary vascular permeability. The diagnosis of PARDS accounts for approximately 2.3-3% of Pediatric Intensive Care Unit (PICU) admissions and its estimated mortality is 17-33%. The aim of this study is to determine the etiology, clinical features of the disease, treatments applied, morbidity and mortality of the disease in patients with PARDS, which is an important cause of morbidity and mortality in pediatric intensive care units.

Materials and Methods: Thirty eight patients who were hospitalized in the Pediatric Intensive Care Unit of Ankara University Faculty of Medicine and diagnosed with PARDS between 1 August 2019-30 September 2021 were included and followed up prospectively. The data of the patients were collected through the patient follow-up form.

Results: Mean age at the diagnosis was 54.2 (range, 1-220) months of 38 patients included to the study. Sixteen (42.1%) patients were female and 22 (57.9%) were male. Mild, moderate and severe PARDS were found in 5 (13.2%), 9 (23.7%) and 17 (44.7%) of the patients respectively. There were 7 patients followed on N₁IMV (18.4%) whose stage could not be classified. The origin of PARDS was pulmonary in 36 (94.7%) and non-pulmonary in 2 (5.3%). Eighteen (47.4%) of the patients were followed on N₁IMV, 31 (81.6%) were followed on IMV. Treatments received by patients other than ventilation support; prone position, exogenous surfactant and corticosteroid treatment. The mean duration of invasive ventilation was 20 days and the mean duration of intensive care unit stay was 23 days. The survival rate of the patients was 60.5%. Surfactant, inotropes, extracorporeal therapy, HFO or ECMO support were found to be risk factors increasing mortality ($p<0.01$). In addition, mortality was found to be high in patients with prolonged PICU hospitalization and PARDS complications. PEEP values were found to be significantly higher in patients who died ($p<0.05$).

Conclusion: PARDS is a serious, relatively rare cause of PICU admissions, but associated with high mortality. The recent development of pediatric-specific definitions of PARDS should facilitate diagnosis, treatment, and research in PARDS. The most important step of treatment is mechanical ventilation. Advances are being made in early N₁IMV, lung protective ventilation strategies, and PARDS management in areas all supported by evidence. The use of iNO, surfactant, HFO, prone positioning and corticosteroids are still controversial. Extracorporeal membrane oxygenation can be considered as a salvage therapy.

Keywords: acute respiratory distress syndrome, child, mechanical ventilation, mortality

3.GİRİŞ VE AMAÇ

Pediyatrik Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (PARDS), akciğerde yaygın inflamasyon ve artmış pulmoner vasküler geçirgenlik sebebiyle gelişen, hipoksemik akciğer yetmezliği ile karakterize klinik bir sendromdur (1). PARDS tanısı, Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi (ÇYBÜ) başvurularının yaklaşık %2.3-3'ünü oluşturur ve tahmini mortalitesi %17-33'tür (2). Hem çocuklarda hem de erişkinlerde ARDS sebepleri patofizyolojik olarak pulmoner (direkt akciğer hasarı ile) ve ekstrapulmoner (akut sistemik inflamasyonun akciğere dolaylı hasarı= indirekt akciğer hasarı) olarak ayrılır. Pulmoner sebeplere enfeksiyöz pnömoni, aspirasyon, boğulma, inhalasyon hasarı, pulmoner kontüzyon ve pulmoner vaskülit örnek verilebilir. Ekstrapulmoner sebepler ise nonpulmoner sepsis, masif transfüzyon, ciddi yanık, pankreatit, multitravma, hemorajik şok olarak sıralanabilir (3). PARDS vakalarının yarısından fazlasını pulmoner PARDS oluşturur. Bu gruptaki en yaygın sebep enfeksiyöz pnömoni/alt solunum yolu enfeksiyonudur. Ekstrapulmoner PARDS'nin en yaygın nedeni ise sepsistir ve tüm nedenlerin içinde pnömoniden sonra 2. sırada gelir (2, 4, 5).

PARDS tanısı alan hastaların yarısından fazlasında hastalığa eşlik eden komorbiditeler mevcuttur. Bunlardan en yaygın olanı kronik akciğer hastalığı olmakla beraber; sol ventrikül disfonksiyonu, malignite ve immün süpresyon da bu duruma örnek verilebilir (6).

PARDS'nin spesifik bir tedavisi yoktur. Bu nedenle tedavide esas amaç, altta yatan patolojiyi saptamak ve gidermektir. Bunun yanında, destekleyici tedaviler sunmak ve bu sayede yeterli oksijenasyonu sağlayarak hem sekonder akciğer hasarını hem de ekstrapulmoner komplikasyonları en aza indirmek hedeflenir (7). Çocuklarda PARDS tedavisinde ventilasyon desteği tedavinin önemli bir basamağıdır. Ventilasyon desteği olarak hem non-invaziv hem de invaziv yöntemler kullanılır. Akciğere özgü yardımcı tedavi olarak inhale nitrik oksit (iNO), ekzojen sürfaktan, prone (yüzüstü) pozisyon, kortikosteroidler, endotrakeal aspirasyon gibi yöntemler kullanılabilir (8, 9). Çocuk yoğun bakımlarda önemli bir mortalite ve morbidite sebebi olan PARDS için hâlâ uygun tedavi stratejileri geliştirilmeye çalışılmaktadır (10).

Bu çalışmanın amacı, çocuk yoğun bakım ünitesinde PARDS tanısıyla izlenen hastalarda etiyolojiyi, hastalığın klinik özelliklerini, uygulanan tedavileri, hastalığın morbidite ve mortalitesini belirlemektir.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu

4.1.1. Tanım ve Tarihçe

Akut Respiratuar Distress Sendromu veya Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS), akciğerde yaygın inflamasyon ve artmış pulmoner vasküler geçirgenlik sebebiyle gelişen, hipoksemik akciğer yetmezliği ile karakterize klinik bir sendromdur (1).

1821'de Laennec, "Göğüs Hastalıkları Üzerine İnceleme" adlı eserde kalp yetmezliği olmaksızın akciğerlerde idiyomatik gelişen ödemle karakterize klinik bir sendrom tanımlamıştır (11). ARDS tanımı ilk kez, 1967'de Lancet'te yayınlanan bir makalede Ashbaugh ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Makalede, farklı etiyolojilerle hastanede izlenen hastalarda ortak olarak gözlemlenen ağır dispne ve takipne, refrakter hipoksemi, göğüs radyografisinde bilateral yaygın alveoler infiltrasyonlar ve azalmış akciğer kompliyansından oluşan tablo, patofizyolojik olarak yenidoğanlarda görülen Respiratuar Distress Sendromuna (Hyalen Membran Hastalığı) benzediği düşünülerek ARDS olarak adlandırılmıştır (12). Nonspesifik olarak yapılmış bu tanımlama sonrasında 1994 yılında yapılan Amerika-Avrupa Konsensus Konferansı'nda (AECC) ARDS tanımlaması için birtakım kriterler belirlendi. Bu kriterler içinde akut başlangıçlı hipoksemi, akciğer grafisinde bilateral infiltrasyonlar, pozitif ekspiryum sonu basınç (PEEP) düzeyinden bağımsız PaO₂/FiO₂ oranı, sol atriyal hipertansiyonun klinik bulgusunun olmaması veya pulmoner arter uç basıncının (PAWP) <18 mmHg olması yer alıyordu. Ayrıca ARDS'nin klinik spektrumun daha ağır tarafında olduğunu belirtmek için Akut Akciğer Hasarı (ALI) adında yeni bir kavram daha ortaya çıktı. ARDS ile ALI arasındaki farkı belirleyen parametre PaO₂/FiO₂ oranı idi (13). AECC'de tanımlanan ALI ve ARDS kriterleri Tablo 4.1'de görülmektedir.

Tablo 4.1. 1994 AECC Akut Akciğer Hasarı ve Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu kriterleri

	Zaman	Oksijenizasyon	Akciğer Grafisi	Pulmoner Arter Uç Basınç
ALI Kriterleri	Akut Başlangıç	PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 300	Bilateral infiltrasyon	≤18 veya sol atriyal hipertansiyonun klinik bulgusunun olmaması
ARDS Kriterleri	Akut Başlangıç	PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 200	Bilateral infiltrasyon	≤18 veya sol atriyal hipertansiyonun klinik bulgusunun olmaması

2012 yılında Avrupa Yoğun Bakım Derneği (ESICM), Kritik Bakım Derneği (SCCM) ve Amerikan Toraks Derneği (ATS) iş birliği sonucu ortaya çıkan Berlin Kriterleri ile erişkin ARDS kriterleri yeniden tanımlanmış oldu (Tablo 4.2). ARDS, pulmoner vasküler geçirgenliğin ve akciğer ağırlığının artmasına, havalandırılmış akciğer dokusunun kaybına yol açan akut, yaygın, inflamatuvar bir akciğer hasarı olarak tanımlandı. AECC kriterlerinde belirtilen ve süresi net olmayan “Akut Başlangıç” kavramı, Berlin Kriterlerinde 1 hafta olarak sınırlandırıldı. AECC’de akciğer grafisindeki bilateral infiltrasyon terimi; efüzyon, kollaps veya nodül ile açıklanamayan bilateral opasite olarak düzenlendi. Pulmoner ödemin kardiyak kaynaklı olmadığını kanıtlamak için PAWP ölçümü kaldırıldı. Oksijenizasyon derecelendirilirken PaO₂/FiO₂ oranının yanı sıra PEEP’in en az 5 mmHg olması şartı getirildi ve ARDS şiddeti hafif, orta, ağır olarak 3’e ayrıldı. ALI kavramı da bu şekilde hafif ARDS gurubuna dahil edildi. Tüm bu değişikliklerle AECC’de belirlenen ARDS kriterlerinin sınırlılıkları giderilmeye çalışıldı (14).

Tablo 4.2. Akut Solunum Sıkıntısı Sendromunun tanımlanmasında kullanılan Berlin kriterleri

Zaman	1 hafta içerisinde ortaya çıkan veya kötüleşen solunum sıkıntısı	
Akciğer Grafisi	Efüzyon, kollaps veya nodül ile açıklanamayan bilateral opasite	
Ödem Kaynağı	Solunum yetmezliğinin, sıvı yüklenmesi veya kalp yetmezliği ile tam olarak açıklanamaması, Başka risk faktörü olmadığında hidrostatik ödemi dışlamak için objektif yöntemlerin kullanılması (örn. Ekokardiyografi)	
Oksijenizasyon	Hafif	PEEP veya CPAP \geq 5 cmH ₂ O ve PaO ₂ /FiO ₂ 200-300 mmHg
	Orta	PEEP \geq 5 cmH ₂ O ve PaO ₂ /FiO ₂ 100-200 mmHg
	Ağır	PEEP \geq 5 cmH ₂ O ve PaO ₂ /FiO ₂ \leq 100 mmHg

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

Berlin Kriterleri erişkinlerde ARDS için yeni referans olsa da AECC Kriterlerinde olduğu gibi yetişkin odaklı olduğu için çocuklarda risk faktörleri, etiyoloji ve patofizyolojideki farklılıkları büyük ölçüde gözden geçirir. Bu çalışmaların çocuklarda uygulanabilirliklerinin kısıtlı olması nedeniyle, 8 ülkeden 26 araştırmacı bir araya gelerek 2012’de pediatrik popülasyondaki ARDS’yi ele alan kapsamlı bir çalışmaya başladı (15). Pediatrik Akut Akciğer Hasarı Konsensus Konferansı (PALICC) adındaki bu çalışmanın önerileri 9 alt başlıkta gruplandırıldı ve uzun vadeli sonuçlar 2015’te yayınlandı. PALICC önerileriyle belirlenen PARDS kriterleri Tablo 4.3’te görülmektedir (16).

Tablo 4.3. Pediatrik Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu PALICC kriterleri

Yaş	Perinatal dönemle ilişkili akciğer hastalığı olanlar dışlanmalı			
Başlangıç Zamanı	Bilinen klinik hasarı takiben 7 gün içinde gelişim			
Ödem Kaynağı	Kalp yetmezliği ve aşırı sıvı yüklenmesiyle tam açıklanamayan solunum yetmezliği			
Akciğer Görüntülemesi	Akut pulmoner parankimal hastalığı gösteren yeni infiltrasyonlar			
Oksijenizasyon	Non-invaziv Mekanik Ventilasyon	İnvaziv Mekanik Ventilasyon		
	PARDS (Risk sınıflaması yok)	Hafif	Orta	Ağır
	Tam yüz maske BiPAP veya CPAP ≥ 5 cm H ₂ O PF ≤ 300 SF ≤ 264	$4 \leq OI < 8$ $5 \leq OSI < 7.5$	$8 \leq OI < 16$ $7.5 \leq OSI < 12.3$	$OI \geq 16$ $OSI \geq 12.3$
Özel Gruplar				
Siyanotik Kalp Hastalığı	Yaş, başlangıç zamanı, ödem kaynağı ve akciğer görüntülemesiyle ilgili standart kriterlerin yanı sıra oksijenizasyonun altta yatan kardiyak hastalığa bağlı olmayan akut kötüleşmesi			
Kronik Akciğer Hastalığı	Yaş, başlangıç zamanı, ödem kaynağı ve akciğer görüntülemesiyle ilgili standart kriterlerin yanı sıra bazal oksijenizasyonun kötüleşmesi			
Sol Ventrikül Disfonksiyon	Yaş, başlangıç zamanı, ödem kaynağı ve akciğer görüntülemesiyle ilgili standart kriterlerin yanı sıra bazal oksijenizasyonun kötüleşmesi ve bunun sol ventrikül disfonksiyonuyla açıklanamaması			

Oİ: Oksijenizasyon indeksi [$(FiO_2 \times \text{ortalama hava yolu basıncı} \times 100) / PaO_2$], **OSİ:** Oksijenizasyon saturasyon indeksi [$(FiO_2 \times \text{ortalama hava yolu basıncı} \times 100) / SpO_2$], **PF** = PaO_2 / FiO_2 , **SF** = SpO_2 / FiO_2 , **SpO₂**: Oksijen saturasyonu, **CPAP:** Sürekli pozitif hava yolu basıncı, **BiPAP:** İki seviyeli pozitif hava yolu basıncı

PALICC kriterlerinde PARDS için yaş sınırlaması olmamakla birlikte, prematüriteyle ilişkili akciğer hastalığı, perinatal akciğer hasarı (örn. mekonyum aspirasyon sendromu ve doğum sırasında pnömoni ve sepsis) gibi perinatal döneme özgü akut hipoksemi nedenleri dışlanmıştır (7).

PALICC tanımını kullanan en büyük prospektif ve uluslararası PARDS çalışması, Pediatrik Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu İnsidansı ve Epidemiyolojisi (PARDIE)'dir. Bu çalışmaya PARDS ile izlenen 700'den fazla çocuk dahil edilmiş, PALICC kriterlerinin Berlin kriterlerine göre daha tanımlayıcı olduğu bulunmuştur (6).

4.1.2.Epidemiyoloji

Çocuklarda PARDS insidansı ve mortalite oranları yetişkinlere göre daha düşüktür ve yaşla birlikte her ikisinin de arttığı görülmüştür (7). Çocuklardaki popülasyona dayalı tahmini ARDS insidansı yılda 2,2–5,7/100.000 kişidir; bu çocukların çoğunun 5 yaşın altında olduğu

görülmüştür. PARDS tanısı, ÇYBÜ başvurularının % 2.3-3'ünü oluşturur ve tahminî mortalite % 17-33'tür (2).

PARDS'deki mortalite oranları, literatürde değişkenlik gösterir; bunun muhtemel sebebi değişen etiyoloji ve komorbiditelerdir (10). Berlin ve AECC tanımları kullanılarak yapılan çalışmalarda zaman içinde ARDS'li çocuklar arasında genel ölüm oranında bir azalma olduğu vurgulanmış ve mortalite oranları %20-30 arası saptanmıştır. Son yıllarda PALICC tanımını kullanan birçok çalışmada benzer mortalite oranları tanımlanmıştır, PARDIE çalışmasında ise bu oran %17'dir (4, 6).

PARDS sürecinin heterojenliği göz önüne alındığında, PARDS'de ölüm nedeni değişkendir. Mortalitenin önemli prediktörleri arasında nörolojik bozukluk, çoklu organ yetmezliği, zeminde yatan immün süpresyon, ileri yaş ve ciddi hipoksemi sayılabilir. Enfeksiyöz PARDS'nin non-enfeksiyöz PARDS'ye kıyasla daha düşük hastalık şiddeti ve mortalite ile ilişkili olduğu görülmüştür (10).

Çocuk ve yetişkin çalışmalarının çoğunda ARDS insidansı erkeklerde kadınlara göre artmış bildirilse de iki cinsiyet arasında mortalite açısından fark bildirilmemiştir (16).

Yetişkinlerde ve çocuklarda yapılan çeşitli çalışmalar, ALI / ARDS patofizyolojisinde yer alan proteinleri kodlayan genlerdeki genetik varyasyonlar ile akciğer hasarının gelişimi veya ciddiyeti arasında ilişki olduğunu göstermiştir. Yetişkin çalışmalarında, anjiyotensin dönüştürücü enzim, Anjiyopötin-2, Faktör V Leiden, Interlökin-1 reseptör antagonisti gibi genler incelenmiştir. Birkaç çalışma çocuklarda ALI / ARDS gelişimi ve şiddeti ile konakçı genetik varyasyonunun bir dereceye kadar etkisini göstermektedir (17). Günümüzde ARDS ile ilişkilendirilmiş 201 aday gen bulunmaktadır ve çevresel faktörlerin yanı sıra genetik temelli çeşitliliğin de ARDS gelişim ve mortalite riskini arttırdığı düşünülmektedir (18).

Etnik köken açısından bakıldığında; yetişkin çalışmalarında ırksal olarak Afrikalı-Amerikanlarda ve Hispaniklerde, beyaz ırk ve Asya-Pasifik ırkına göre ARDS mortalitesinin daha yüksek olduğu görülmüştür (19).

4.1.3.Etiyoloji

Hem çocuklarda hem de erişkinlerde ARDS sebepleri patofizyolojik olarak iki ana başlıkta gruplandırılır: Pulmoner (direkt akciğer hasarı) ve Ekstrapulmoner (akut sistemik inflamasyonun akciğere dolaylı hasarı= İndirekt akciğer hasarı). Pulmoner sebeplere enfeksiyöz pnömoni, aspirasyon, boğulma, inhalasyon hasarı, pulmoner kontüzyon ve

pulmoner vaskülit örnek verilebilir. Ekstrapulmoner sebepler ise non-pulmoner sepsis, masif transfüzyon, ciddi yanık, pankreatit, multitravma, hemorajik şok olarak sıralanabilir (3). Etiyolojik nedenler tabloda (Tablo 4.4) gösterilmiştir.

Etiyolojik sebepler enfeksiyon etkeninin varlığına göre 2 gruba ayrılır. Enfeksiyöz pnömoni ve non-pulmoner sepsis, enfeksiyöz ARDS olarak gruplanırken, diğer sebepler non-enfeksiyöz ARDS olarak adlandırılır (20).

PARDS vakalarının yarısından fazlasını pulmoner PARDS'nin oluşturduğu bilinmektedir. Bu gruptaki en yaygın sebep ise enfeksiyöz pnömoni/ alt solunum yolu enfeksiyonudur. Viral alt solunum yolu enfeksiyonları, çocuklarda yetişkinlere göre çok daha yaygın bir ARDS nedenidir ve bronşiolit, akut interstisyel pnömoni ve yaygın alveoler hasarın bir karışımından oluşan histolojik olarak farklı bir paternle ilişkilendirilebilir. Respiratuvar Sinsityal Virüs (RSV) ve İnfluenza gibi viral enfeksiyonlar, küçük çocuklarda daha ağır klinik tabloya sebep olur. Ekstrapulmoner PARDS'nin en yaygın nedeni ise sepsistir ve tüm nedenlerin içinde pnömoniden sonra 2. sırada gelir. Travma, %4-8 oranında PARDS nedeni olarak bildirilse de kritik olarak yaralanan çocukların sadece %1,8'inde ARDS gelişmektedir (2, 4, 5).

Ekstrapulmoner PARDS, daha az görülmesine rağmen mortalite oranı pulmoner ARDS'ye göre daha fazladır. Hastalık şiddeti ve organ disfonksiyonu görülme oranı, yine ekstrapulmoner PARDS'de daha yüksektir. Ekstrapulmoner grubun en yaygın risk faktörü ise sepsis olarak bulunmuştur (3).

PARDS tanısı alan hastaların yarısından fazlasında hastalığa eşlik eden komorbiditeler mevcuttur. Bunlardan en yaygın olanı kronik akciğer hastalığı olmakla beraber; sol ventrikül disfonksiyonu, malignite ve immün supresyon da bu duruma örnek verilebilir (6).

4.1.4.Patofizyoloji

Çocukların akciğerlerinin doğumdan adölesan döneme kadar sürekli olarak geliştiği düşünüldüğünde, çocuklarda akciğer hasarının derecesi ve akciğer hasarına verilen yanıtın yaşa göre değişebileceği ve yetişkinlerde görülen yanıtın farklı olabileceği görülmektedir.

Tablo 4.4. Pediatrik Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu Etiyolojisi

Pulmoner (Direkt)	Ekstrapulmoner (İndirekt)
Pnömoni	Sepsis/SIRS
Aspirasyon	Masif transfüzyon, TRALI
Boğulma	Ciddi yanık
İnhalasyon hasarı	Major travma
Pulmoner kontüzyon	Hemorojik şok
Pulmoner vaskülit	İlaç intoksikasyonu
	Pankreatit
	Kardiyopulmoner by-pass

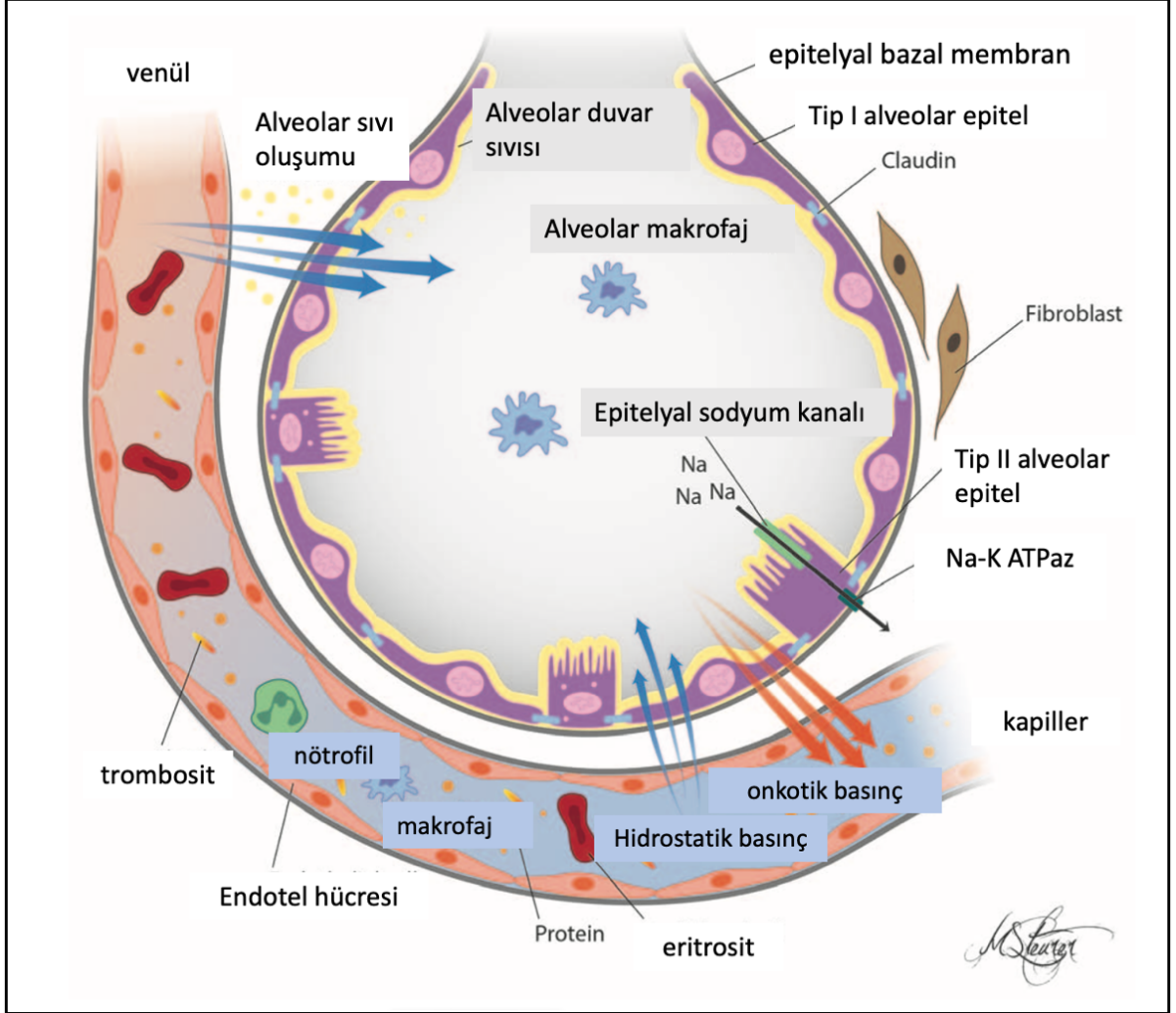
Doğumda yenidoğanların akciğerinde 50 milyondan az alveol vardır ve alveolerizasyonun çoğu 2 yaş civarında gerçekleşir. Ardından akciğer, adölesan döneme kadar süren bir alveoler büyüme dönemine girer. Tam gelişmiş akciğerler ise 500 milyon alveol içerir ve gaz değişimi için yaklaşık 50 m² yüzey alanı üretir (5).

Akciğerin alveoler epitelyal-endotelyal yapısı efektif gaz alışverişi için geniş bir yüzey alanı sağlar ve alveoler epitel, kapiller endotel ve bunların arasındaki bazal membrandan oluşur. Bu üçlü yapıya alveoler epitelyal-endotelyal geçirgenlik bariyeri denir. Alveoler epitel; sürfaktanın dağılması, gazların transferi ve solunan patojenlere karşı konak savunması için gerekli olan ince bir alveoler duvar sıvısı ile kaplanmıştır. Bu bariyerin bütünlüğü hem gaz değişimi hem de sıvı ve gaz kompartmanların ayrılması için kritik öneme sahiptir (5, 21).

Alveoler epitel, kübik şekilli alveoler tip II (ATII) ve düz alveoler tip I (ATI) hücrelerden oluşur. ATI hücreler birincil gaz değişim bölgesidir. ATII hücreleri, yüzey gerilimini azaltan, alveollerin açık kalmasını sağlayan ve gaz değişimini kolaylaştıran sürfaktanı salgılar, hasara karşı ise daha dirençlidir. Hem ATI hem de ATII hücreleri, esas olarak apikal sodyum kanalları ve bazolateral Na⁺/K⁺-ATPaz pompaları ile hava boşluklarından fazla sıvıyı emme kapasitesine sahiptir. Bu nedenle, alveoler ödem geliştiğinde ödemin geri emilimi, ATI ve ATII hücreleri arasındaki bağlantılara ve epitel hücrelerindeki sağlam iyon taşıma kanallarına bağlıdır. Ödem, akciğer interstisyumunda emildikten sonra, lenfatikler ve akciğer mikrosirkülasyonu ile uzaklaştırılır (2, 21) (Şekil 4.1).

Normal alveolde alveoler makrofajlar bulunur; ancak nötrofiller bulunmaz. Alveoler makrofajlar; nötrofiller, monositler ve trombositler ile diğer immün efektör hücreler, normal akciğerin savunmasında kritiktir ve akut akciğer hasarında anahtar aktivitelere sahiptir (2).

Alveoler makrofajlar aktive edildiğinde, nötrofilleri ve dolaşımdaki makrofajları alveollere alırlar. Nötrofiller damar duvarı ve trombositler arasında iletişim kurar, bu da endotel hasarına neden olur ve akciğere zarar verebilecek hücre dışı nötrofil tuzaklarını serbest bırakır (21).



Şekil 4.1. Sağlıklı bir alveolün şeması (21).

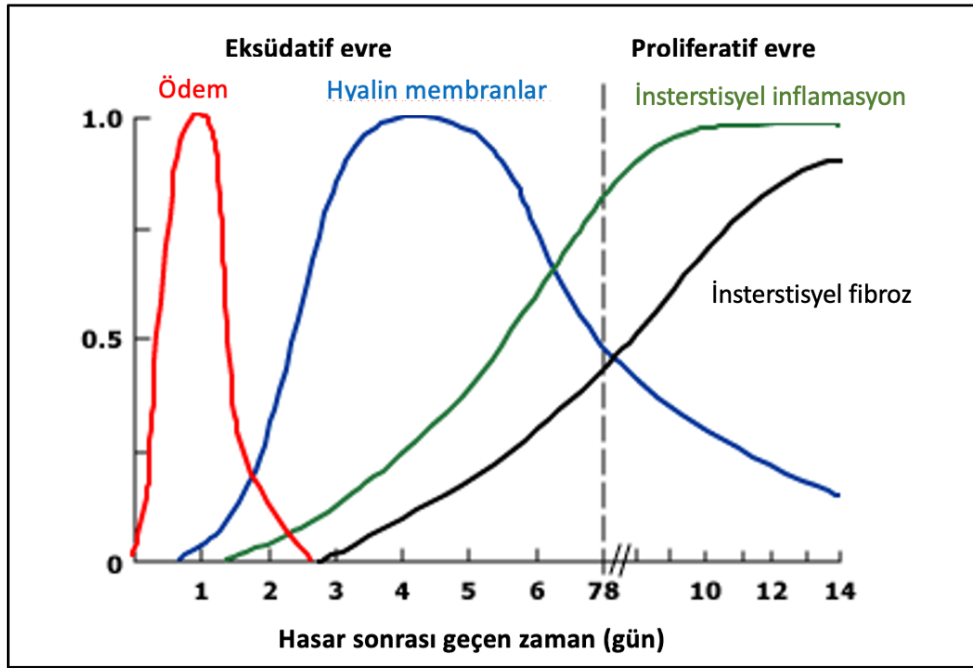
Pulmoner endotel ve alveoler epitel bütünlüğünün bozulması, proteinden zengin alveoler ödem sıvısının birikmesine yol açar. Sitokinler [(interlökin-1, interlökin-8, tümör nekroz faktörü- α) ve lipid mediatörleri (lökotrien B4)] alveollere çekilir ve bu proinflamatuvar mediatörlere yanıt olarak; nötrofiller, pulmoner interstisyum ve alveollere dahil edilir. Alveoler sıvıda protein, fibrinojen ve fibrin bozunma ürünlerinin varlığı sürfaktan bozunması ile sonuçlanır (Şekil 4.2). Azalmış fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC), artmış ölü boşluk, azalmış solunum sistemi kompliyansı ve bozulmuş gaz değişimi sonucunda atelettazi ve hipoksi meydana gelir. Epitelyal bariyerin kaybı, alveoler ve dolaşımsal kompartmanlar arasında açık bir arayüz oluşturarak bakteriyel pnömonili hastalarda sepsise de yol açabilir (5, 22, 23).

Direkt alveoler epitel hasarı (enfeksiyonlar, inhalasyon hasarı, aspirasyon, mekanik ventilasyon vb.) ve indirekt alveoler kapiller hasarı (sepsis, travma, transfüzyon, yanık, pankreatit vb.) alveoler bariyerin bozulmasına ve fazla sıvıyı uzaklaştırma işlevinin azalmasına neden olur. Azalmış alveoler sıvı klirensi, artmış mortalite ve daha kötü klinik sonuçlar ile ilişkilidir (21).

Akut akciğer hasarının erken evresinde epitel, yaralanmaya endotelden daha dirençlidir, ancak epitel hasarının boyutu ARDS şiddetinin önemli bir belirleyicisidir. Epitel onarımı için gereken zaman 2-3 gün ile birkaç hafta arasında değişebilir. ATI hücreleri, alveoler epitelinin normal yüzey alanının %95'inden fazlasını sağladığı ve gaz alışverişini kolaylaştırdığı için yeni ATI hücrelerinin üretim süreci, tam onarım süreci için kritik öneme sahiptir. Ek olarak, başlangıçta ATII hücrelerinin proliferasyonu, ATI hücrelerine farklılaşmadan önce geçici bir epitel bariyeri sağlayabilir. Birçok büyüme faktörü ATII hücre proliferasyonuna katkıda bulunur ve ATII hücreleri proliferasyon yoluyla yeni alveoler epitel hücrelerinin oluşturulmasından sorumlu varsayılan progenitörler olmasına rağmen, ciddi yaralanmada alternatif progenitör hücreler mobilize edilebilir (2).

Pulmoner kapiller endotel hasarı, inflamatuvar ve pıhtılaşma basamaklarını aktive eder. Bu basamaklar boyunca ARDS patogenezinde rol oynayan çok sayıda protein vardır. Von Willebrand faktörü (vWF) ve anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) aktivitesi gibi endotelial spesifik proteinler, çocuklarda ve yetişkinlerde ARDS mortalitesi ile ilişkilidir. Trombomodulin, proteinin trombin aracılı dönüşümünü kolaylaştıran endotel hücrelerinin yüzeyinde bulunan bir transmembran proteindir. Protein C'yi aktive Protein C'ye dönüştürür ve pıhtılaşma, fibrinoliz ve inflamasyonda rol oynar (21).

bazı hastalarda akciğer dokusu normale dönebileceği gibi bazı hastalarda da hasarın kalıcı olması sonucu fibroze doğru ilerleyebilir. Bazı durumlarda proliferatif faz kaybolurken 10. günden itibaren fibrozis oluşabilir ve 2 veya 3 haftalık değişimden sonra kronik bir görünümle maksimum hale gelebilir (25). Proliferatif evreyi, tüm hastalarda gelişmeyen fibrozis evresi izler. Bu evre, yaygın bazal membran hasarı, kalıcı ödem, intraalveoler ve interstisyel fibrozis ve mikrovasküler hasar ile karakterizedir. Mekanik ventilasyonla ilişkili kesme kuvvetleri, akciğer koruyucu ventilasyonun bu etkiyi iyileştirdiği düşünülse de fibrotik fazın gelişimini destekleyebilir (27). Bu evrede akciğer, granülasyon dokusu tarafından tamamen yeniden şekillendirilir. Mikroskopik incelemede akciğerde, kollajen birikimi ve az sayıda fibroblast nedeniyle kalınlaşmış alveoler septa ile çevrili genişlemiş hava boşlukları görülür. İntraalveoler fibrozis ve kolajen içeriği artmıştır. Bu dönemdeki değişiklikler geri dönüşümsüzdür (28).



Şekil 4.3. ARDS'deki patolojik evre ve olayların zamana göre görülme oranları (29)

4.1.5. Klinik Seyir

ARDS, hızlı gelişen bir klinik durumdur ve başlangıçta dispne, takipne ve hipoksemi gibi bulgularla seyreder. Gelişen non-kardiyojenik pulmoner ödemle beraber tablo, hızla solunum yetmezliğine dönüşür ve ilerleyicidir.

ARDS'nin başvuru semptomları spesifik olmadığı için, öykü (örn. komorbiditeler, kullanılan ilaçlar) ve fizik muayene tanıyı daraltmaya ve optimal tedavi sürecini belirlemeye yardımcı olabilir (7). Hastalar tipik olarak tetikleyici bir olayı takiben 6-72 saat içinde (bu süre

1 haftaya kadar uzayabilir) dispne ve arteriyel oksijen saturasyonunda azalma ile başvururlar. Muayenede hastalarda takipne, taşikardi ve yaygın raller olabilir. Şiddetli tablolarda konfüzyon, solunum sıkıntısı, siyanoz ve terleme görülebilir. Öksürük, göğüs ağrısı, hırıltı, hemoptizi ve ateş alta yatan etiyolojiye göre görülebilir.

Laboratuvar testleri spesifik değildir. Tam kan sayımında lökositler azalmış, normal ya da artmış bulunabilir. Biyokimyasal incelemede sistemik inflamasyonu gösteren organ hasarı bulguları olabilir. Protrombin zamanı (PT) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) uzayabilir ve D-dimer yükselebilir, ancak dissemine intravasküler koagülopati (DIC) için laboratuvar kanıtları genellikle sepsis veya malignitesi olan hastalarla sınırlıdır. Arteriyel kan gazı analizi, başlangıçta genellikle akut solunumsal alkalozun eşlik ettiği hipoksemiye gösterir. Akut hiperkapnik solunumsal asidoz gelişimi ARDS'nin şiddetlendiğini gösterir. Sepsis ve organ hasarında metabolik asidoz görülebilir.

Görüntüleme bulguları değişkendir ve ARDS'nin ciddiyetine bağlıdır. Göğüs grafisinde genellikle atelektazi ve bilateral yaygın alveoler opasiteler görülür. Göğüs bilgisayarlı tomografisinde yaygın yamalı buzlu cam opasiteleri ve tablo kötüleştikçe konsolidasyon görünümü ortaya çıkabilir.

ARDS'nin enfektif etkenlere bağlı (pnömoni, sepsis vb.) olabileceği düşünülüyorsa, balgam ve/veya endotrakeal aspiratların gram boyaması, kültürü ve solunum yolu viral paneli için solunum yolu örnekleme alınmalıdır. Bu örnekler kan ve idrar gibi diğer vücut sıvılarının kültürleri ile gönderilmelidir (29).

4.1.6. Tanı

Çocuklarda ARDS'nin spesifik bir tanımına duyulan ihtiyaçla ilgili olarak yukarıda belirtilen tüm nedenlerden dolayı PALICC oluşturulmuştur. PALICC, PARDS'yi tanımlamayı, predispozan faktörlerini, etiyolojisini ve patofizyolojisini belirlemeyi, tedavi konusunda önerilerde bulunmayı ve araştırma önceliklerini belirlemeyi amaçlamıştır. PARDS tanımı için PALICC tarafından belirlenen kriterler şunlardır:

a) Yaş: ARDS, yenidoğan döneminden ergenliğe kadar tüm pediatrik yaş gruplarını etkileyebilir. Ancak akut hipoksemimin perinatal nedenleri tanımın dışında tutulmuştur [prematürite ile ilişkili akciğer hastalığı, perinatal akciğer hasarı (mekonyum aspirasyon sendromu, konjenital pnömoni) ve diğer konjenital anormallikler (konjenital diyafragma hernisi, alveoler kapiller displazi gibi)].

b) Zamanlama: Hipoksemi ve radyolojik değişiklikler, bilinen bir klinik hasardan sonraki 7 gün içinde başlamalıdır.

c) Miyokardiyal disfonksiyon: Kalp hastalığı olan hastalar dışlanmaz. Akut başlangıçlı hipoksemi ve akciğer grafilerinde sol ventrikül yetmezliği veya aşırı sıvı yüklenmesiyle açıklanamayan yeni değişiklikler ile başvuran ve diğer tüm PARDS kriterlerini karşılayan sol ventrikül disfonksiyonu olan çocuklar PARDS tanısı alabilir.

d) Akciğer radyografisi: Tek taraflı da olsa tanı için parankimal akciğer hastalığı ile uyumlu yeni infiltratların varlığı gereklidir. Radyolojik bulguların yorumlanmasını standardize etmek ve değişkenliğini azaltmak için daha ileri çalışmalar yapılmalıdır.

e) Hipokseminin tanımı: PARDS için hipokseminin derecesi önemlidir. Oksijen tedavisi SpO₂ değerini %88 ile %97 arasında tutacak şekilde ayarlanır. İnvaziv mekanik ventilasyon uygulanan pediatrik hastalarda hipokseminin derecesini ölçmek ve ARDS şiddetini belirlemek için oksijenasyon indeksi (OI), PaO₂/FiO₂ oranına (yetişkinler için Berlin kriterlerinde önerilir) tercih edilmelidir. Arter kan gazı bakılamayan durumlarda oksijenizasyon satürasyon indeksi (OSI), OI için önerilen aynı koşullar altında kullanılabilir. Non-invaziv basınç desteği uygulanan hastalarda ise PaO₂/FiO₂ (PF), ve PF bakılamadığında SpO₂/FiO₂ (SF) değeri kullanılabilir (Tablo 4.5) (16).

PALICC ve Berlin tanımları arasındaki önemli bir fark, ARDS'nin şiddetini PaO₂/FiO₂ oranındansa OI veya OSI olarak derecelendirmektir. Ortalama hava yolu basıncı (MAP) hesaplamaya eklenerek pozitif basıncın oksijenasyona etkisi daha objektif olarak değerlendirilmiştir (30).

4.1.7. Tedavi

PARDS'nin spesifik bir tedavisi yoktur. Bu nedenle tedavisinde esas amaç, altta yatan patolojiyi saptamak ve gidermektir. Bunun yanında, destekleyici tedaviler sunmak ve bu sayede yeterli oksijenasyonu sağlayarak hem sekonder akciğer hasarını hem de ekstrapulmoner komplikasyonları en aza indirmek hedeflenir (7).

4.1.7.1 Ventilasyon Destek Tedavileri

Çocuklarda PARDS tedavisinde ventilasyon desteği tedavinin önemli bir basamağıdır. Ventilasyon desteği olarak hem non-invaziv hem de invaziv yöntemler kullanılır.

Tablo 4.5. Pediatrik Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu Risk Kriterleri

Yaş	Perinatal dönemle ilişkili akciğer hastalığı olanlar dışlanmalı		
Başlangıç Zamanı	Bilinen klinik hasarı takiben 7 gün içinde gelişim		
Ödemin Kaynağı	Kalp yetmezliği ve aşırı sıvı yüklenmesiyle tam açıklanamayan solunum yetmezliği		
Akciğer Görüntülemesi	Akut pulmoner parankimal hastalığı gösteren yeni infiltrasyonlar		
Oksijenizasyon	Non-İnvaziv Mekanik Ventilasyon		İnvaziv Mekanik Ventilasyon
	Nazal CPAP veya BiPAP	Maske, Nazal kanül veya Yüksek Akışlı Oksijen	SPO ₂ >%88 yapacak ama OI<4 veya OSI<5 değerini sağlayacak oksijen desteği
	SPO ₂ %88-97 arası tutmak için gereken FiO ₂ ≥ %40	SPO ₂ %88-97 arası tutacak en düşük oksijen akışı: <1 yaş: 2 lt/dk 1-5 yaş: 4 lt/dk 5-10 yaş: 6 lt/dk >10 yaş: 8 lt/dk	

4.1.7.1.1. Non-invaziv Mekanik Ventilasyon

Non-invaziv mekanik ventilasyon (NİMV) solunum yetmezliği olan çocuklar için önemli bir tedavi seçeneğidir. Sürekli Pozitif Hava Yolu Basıncı (CPAP), İki Seviyeli Pozitif Hava Yolu Basıncı (BiPAP) ve Yüksek Akışlı Nazal Kanül Oksijen Tedavisi (HFNCO) başlıca NİMV yöntemleridir.

NİMV, PARDS'ı olan çocuklarda entübasyonu ve ekstübe olan hastalarda reentübasyonu önlemek amacıyla kullanılır. Hafif PARDS'si olan hastalarda etkinliği daha fazladır. Bu yöntemde hastaya belirli bir solunum hızı, inspirasyon süresi, inspiratuar pozitif hava yolu basıncı (IPAP) ve ekspiratuar pozitif hava yolu basıncı (EPAP) uygulanabilmektedir.

Günümüzde NİMV uygulayan ventilatörler, invaziv mekanik ventilasyon (İMV) uygulayan ventilatörlerde olduğu gibi hastanın spontan solunumunu algılayarak hasta ile uyum (senkronizasyon) yapabilmektedir. NİMV'de, İMV'den farklı olarak hasta entübe değildir ve bir ara yüze ihtiyaç vardır. NİMV, atelektazi riskini azaltabilir, çocuğun doğal hava yolunu ve

hava yolu temizleme mekanizmalarını korumasını sağlar. Ayrıca yorgun solunum kaslarının güçlenmesini sağlar. Ek olarak, NİMV potansiyel olarak daha invaziv tedaviler ile ilişkili komplikasyonları ve bu tedavileri kolaylaştırmak için sedasyon veya kas gevşetme ihtiyacını ortadan kaldırır (14, 31-34).

Çocuklarda NİMV kullanımı son on yılda önemli ölçüde artmıştır. PALICC'de araştırmacılar çocuk yoğun bakım üniteleri arasında NİMV kullanımında önemli değişiklik bulmuşlar, ancak PARDS'de NİMV kullanımı için genel olarak %8.5'lik bir yaygınlık tanımlamışlardır. Bu ventilasyon desteği, altta yatan hastalık süreci düzeline kadar solunum sıkıntısını ve gaz alışverişini iyileştirebilir. Son olarak, NİMV noninvaziv bir arayüz kullandığından ve daha az hasta sedasyonu gerektirdiğinden, spontan solunum ve üst solunum yolu fonksiyonunu korur, böylece hastanın kendi hava yolu açıklığını kendiliğinden sağlamasına izin verir. NİMV, PARDS'de gaz değişimini iyileştirme, solunum işini azaltma amacıyla, özellikle immün yetmezliği olan ve mekanik ventilasyonun komplikasyonlarından korunmak için seçilmiş hasta gruplarında erken dönemde düşünülmelidir. Ancak, hastalığın ilerlemesi ve entübasyon ihtiyacı açısından bu hastalar yakından izlenmelidir. Ciddi hastalığı olan çocuklar için ise NİMV önerilmez (35).

Ciddi hastalarda NİMV'nin kontraendike olmasıyla ilgili oksijenasyon için kesin bir sınır olmamakla birlikte orta ve ağır PARDS'de, MAP>12 cmH₂O olan hastalarda ve PELOD veya PRISM skorları yüksek olan hastalarda başarılı olma şansı çok düşüktür (33, 34, 36-38).

Arayüz olarak oronazal veya tam yüz maskesi hasta-ventilatör uyumu için en uygundur. Bunun dışında da başlık (helmet) ve nazal maske arayüzle de NİMV uygulanabilir. Bütün arayüzlerde maskelerin yüze tam oturması ve yüze zarar verecek düzeyde bası yapmaması hastanın tedaviyi tolere etmesinde önemlidir. Hastalar deride laserasyon, midede dilatasyon, barotravma ve konjonktivitis açısından dikkatlice izlenmelidir. Isıtılmış ve nemlendirilmiş hava verilmesi konusunda da dikkatli olunmalıdır (33, 34).

4.1.7.1.1.1. Yüksek Akımlı Nazal Kanül Oksijen Tedavisi (HFNCO)

HFNCO, çocuklarda solunum yolu hastalıklarının tedavisi için umut verici bir tedavidir. HFNCO, etkin ısıtılmış ve nemlendirilmiş hava uygulaması nedeniyle hastanın uyumunu sağlarken hava yoluna zarar vermez ve böylece etkin kullanım sağlar. Solunum sıkıntısı ve hafif solunum yetmezliğinde oksijenizasyonu artırır, solunum iş yükünü azaltır ve kısmen CO₂ atılımına katkıda bulunur; böylece İMV ihtiyacını ortadan kaldırabilir. Son yıllarda kullanımı

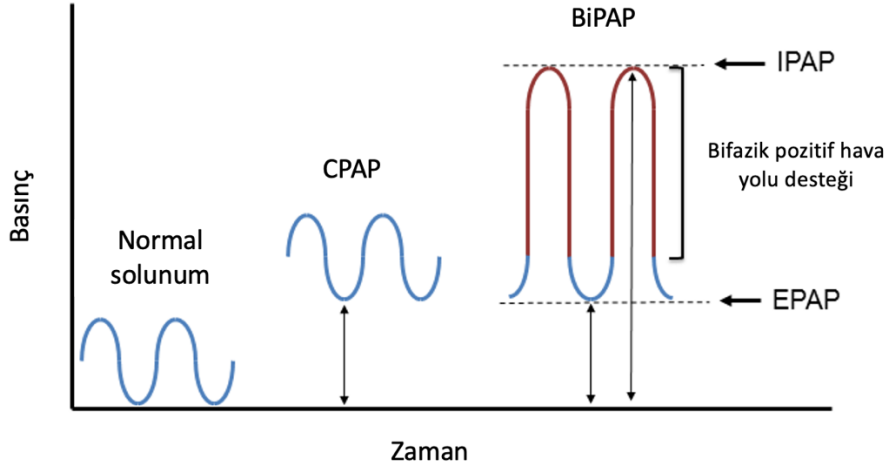
giderek artsa da yapılan çalışmalarda özellikle solunum yetmezliği olan hastalarda CPAP'ın HFNCO'ya üstün olduğu gösterilmiştir (39, 40).

4.1.7.1.1.2. CPAP ve BiPAP

İnspiratuar solunum kas eforunu azaltmak ve oksijenasyonu artırmak için PARDS'li hastalarda PEEP ile non-invaziv basınç destek ventilasyonu önerilmektedir. Fizyolojik ve klinik deneyimler, BiPAP kullanımının CPAP'tan daha üstün olduğunu düşündürmektedir (41, 42). Tek başına CPAP, oksijenlenmeyi ve alveoler genişlemeyi iyileştirir. Bununla birlikte, BiPAP hem oksijenasyonu hem de ventilasyonu artırır, solunum kaslarını güçlendirerek inspirasyon sırasında ek destek sağlar ve çocuklarda artan solunum işini azaltır. Bu modları karşılaştırmak için yapılan çalışmada, BiPAP desteğinin CPAP'a üstün olduğu gösterilmiştir (37, 38). CPAP modu daha çok hasta-ventilatör uyumu iyi olmayan veya nazal NİMV uygulanan hastalar için uygundur.

NİMV ile sürekli bir EPAP uygulanması, küçük havayollarının açık kalmasını sağlamaktadır; ekspirasyon sonu akciğer hacmini ve akciğer kompliyansını artırır. Sonuç olarak hasta alveollerini açmak için daha düşük basınç ve güç kullanır. BiPAP uygulanan hastalarda buna ilaveten uygulanan IPAP, hastanın tidal hacmini artırır ve yorulan solunum kaslarına destek olur. Bu ventilatör destek yöntemi alttaki hastalık süreci iyileşinceye kadar hastanın solunum iş yükünü, solunum sıkıntısını ve gaz değişimini düzeltir (Şekil 4.4).

NİMV uygulanacak hastalarda başlangıç ayarlarında hastanın spontan solunumuna izin veren ve hasta-ventilatör uyumunun en üst düzeyde olacağı mod ve tetikleme seçilmelidir. Solunum hızı hastanın yaşına göre değişmekle birlikte 12-20/dk ile başlanıp duruma göre 20-30'a kadar çıkılabilir. IPAP 8-12 cmH₂O ile başlanıp ihtiyaca göre 20-25 cmH₂O'ya kadar çıkarılabilir. EPAP 4-6 cmH₂O ile başlanıp 8-10 cmH₂O'ya kadar çıkarılabilir (36, 37).



Şekil 4.4. CPAP ile BiPAP'ın normal ventilasyona etkisi ve karşılaştırılması

4.1.7.1.2. İnvaziv Mekanik Ventilasyon

4.1.7.1.2.1. Konvansiyonel Mekanik Ventilasyon

Akut solunum yetmezliği olan hastalarda yeterli gaz değişimini sağlamak için invaziv mekanik ventilasyon (İMV) önemlidir. Ancak İMV ne kadar kurtarıcı olsa da akciğer hasarını ve inflamasyonu şiddetlendirebilir, hatta başlatabilir; bu nedenle de risklidir.

Ventilatöre bağlı akciğer hasarının (VALI) gelişimi, akciğer koruyucu ventilasyon stratejileri kavramına yol açmıştır. Hem erişkin hem de hayvan çalışmalarında ARDS'de mekanik ventilasyon stratejileri şöyle tanımlanmıştır:

- Sınırlı alveol gerilmesi (volutravmadan kaçınma), ideal ve yeterli PEEP kullanarak alveollerin açılıp kapanmasını engellemek
- Sınırlı inspiratuar basınç (barotravmadan kaçınma)
- Permisif hipoksemi ($PaO_2 > 50 \text{ mmHg}$ ve $SpO_2 > \%85$ ancak net sınır verilemez, hastanın tolere edebildiği ve laktat artışına neden olmayan değer kabul edilir)
- Permisif hiperkarbi ($pH > 7.15$, $PCO_2: 60-80 \text{ mmHg}$)

Özellikle basınç-hacim eğrisi (Loop) izlenerek ekspirasyon sonunda alveollerin kapanması engellenebilir. Bu şekilde atelettotravma engellenmiş olur. Tidal volümde ve inspiratuar tepe basıncında (PIP) sınırlama ile alveollerin istenmeyen fazla genişlemesi önlenir. Bu kavram özellikle de uzun soluk süresi uygulandığında, göreceli olarak havalanması farklı

olan alveoller için geçerlidir. Bu kavramlar teorik olarak ve erişkinlerde gösterilmiş olsa da PARDS için optimal değerlerle ilgili kanıt düzeyi yüksek bilgiler yoktur (8).

4.1.7.1.2.1.1 Ventilasyon Modu

Günümüzde çocuklarda yaygın olarak Basınç veya Hacim Kontrollü-Basınç Destekli Senkronize Aralıklı Zorunlu Mekanik Ventilasyon (P/V-SIMV-PS) modları yaygın olarak kullanılmaktadır. Bunun yanında yine basınç veya hacim kontrollü Asist Kontrol modu (A/C) kullanılmaktadır. Bu standart kabul edilen mekanik ventilasyon modları yetersiz kaldığında Basınç Regülasyonlu Volüm Kontrol (PRVC), Havayolu Basıncı Tahliye Ventilasyon (APRV) modları kullanılabilir. Ancak herhangi bir ventilasyon modunun diğerinden daha üstün olduğunu gösteren verilerin olmadığını vurgulamak gerekmektedir. Bu nedenle PALICC, PARDS yönetimi için kullanılacak ventilasyon modları ile ilgili bir öneride bulunamamıştır. Ancak çocuklarda hacim kontrollü modların kullanımı daha az ve bu mod yerine basınç kontrollü (azalan akımla) veya PRVC kullanmaya eğilim daha fazladır. Yine de çocuklarda ventilasyon modundan bağımsız olarak yukarıda anlatılan akciğer koruyucu mekanik ventilasyon ilkelerine her zaman önemle dikkat edilmelidir. Ayrıca hasta-ventilatör uyumsuzluğu artan mortalite üzerinde etkili olabilir (8, 43).

4.1.7.1.2.1.2.Tidal Hacim

Yetişkin popülasyonun aksine çocuklarda, PARDS için tidal hacmin (TV) randomize kontrollü çalışması mevcut değildir. Yapılan çalışmalar, çocuklarda TV ile mortalite arasında ters bir ilişki olduğunu göstermiştir. Pediatrik popülasyonun genellikle basınç sınırlı ventilasyon modları ile ventile edildiği düşünülürse, şiddetli akciğer hasarı olan hastaların daha düşük TV seviyeleri ile yönetildiği görülmektedir (44).

PALICC, ARDS'li çocuklara, erişkinlerde olduğu gibi düşük tidal hacim uygulanmayı önerir. Kompliyansı normale yakın olan PARDS'li hastalarda tidal hacim fizyolojik aralığa uygun olarak 5-8 mL/kg, akciğer kompliyansının azalmış olduğu ağır PARDS hastalarında ise 3-6 mL/kg olarak ayarlanabilir (8).

4.1.7.1.2.1.3. İspiratuar Tepe Basıncı ve Plato Basıncı

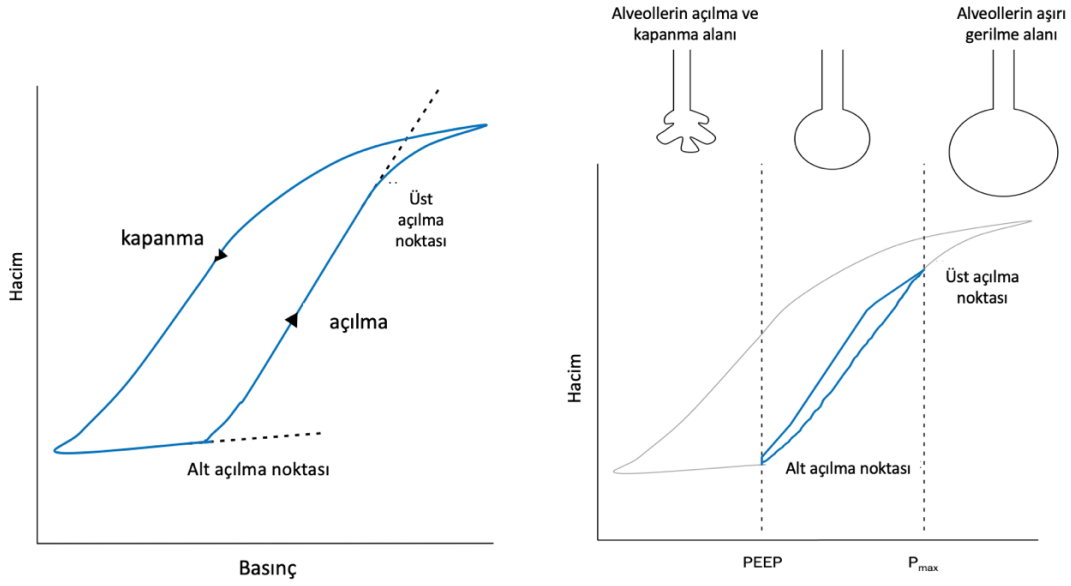
Çocuklarda inspiratuar tepe basıncı (PIP) ve plato basıncına (Pplat) bir limit konulması ile ilgili bilgi az sayıdadır. Bu kavram daha çok basınç-kontrollü ventilasyon modlarında

kullanılmaktadır. PIP ile Pplat arasında çok az fark vardır. Kavramsal olarak PIP, MV sırasında makine tarafından uygulanan ve hava yolu girişindeki en yüksek basınçtır. PIP klinisyenler tarafından ayarlanır. Pplat ise, alveoller düzeyindeki basınçtır ve PIP'e yakındır. Pplat ölçümü için akım olmaması, bunun için inspirasyonun durdurulması gerekir. Bu nedenle çocuk yoğun bakımlarda Pplat sürekli ölçülemez veya rutin olarak ölçümü ihmal edilir. ARDS Network çalışmasıyla uyumlu olarak yapılan yayınlarda mortalite ile PIP arasında doğrusal bir ilişki olduğu ortaya koyulmuştur (8, 43, 45, 46). Tidal hacim ayarlanırken basınç hedefli modlarda PIP'in 28-30 cmH₂O altında olması, volüm hedefli modlarda ise plato basıncının 28 cmH₂O altında olması amaçlanır. Çocuklarda Pplat>28cmH₂O iken göğüs kompliyansının bozulması nedeniyle, Pplat için sınırın <28cmH₂O olması önerilir.

Yüksek PIP uygulamak gerilme stresini artırır. Bu gerilme stresi transpulmoner basınçla (alveoler basınç-plevral basınç) koreledir. PIP bunu da alveoler basıncı arttırarak yapar. Burada oluşan TV çok önemlidir. ARDS Network erişkinlerde TV<6mL/kg ve Pplat<30cmH₂O olmasını önermektedir (45).

4.1.7.1.2.1.4. Ekspiryum Sonu Pozitif Basınç

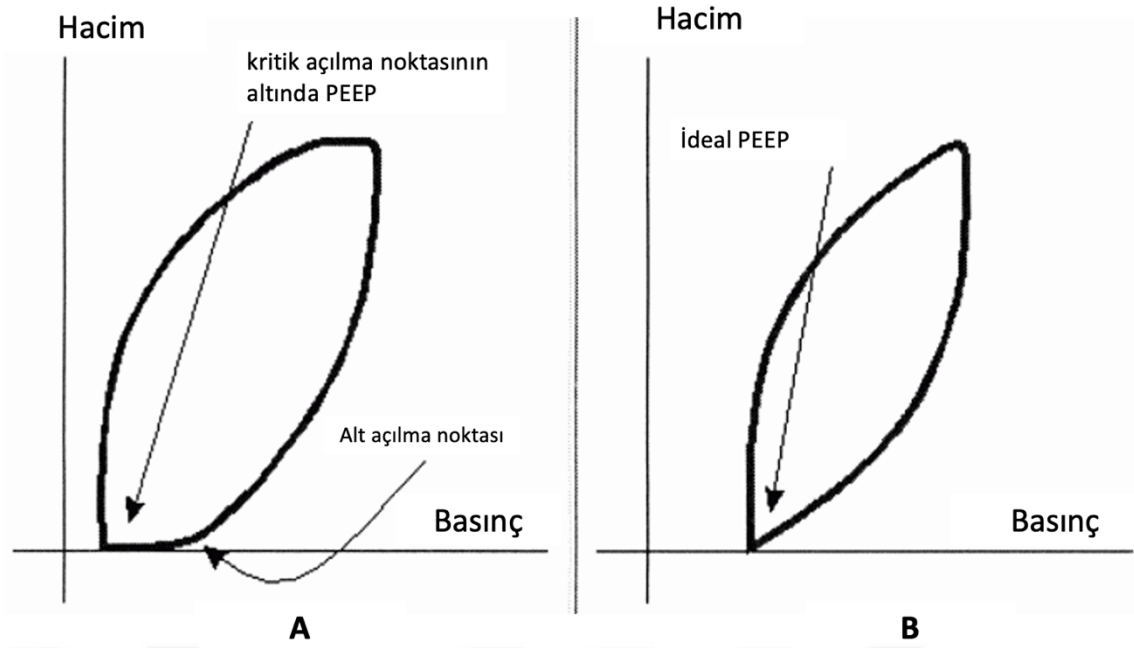
Mekanik ventilasyon sırasında alveolleri açık tutmak ve siklik atelektaziye azaltmak için uygulanan başlıca yöntem PEEP'tir. PEEP uygulanırken, özellikle yüksek düzeylerde, atelektaziye önleyici yararlı etkilerinin yanında alveoler gerilmeyi arttırıcı ve venöz dönüşü azaltıcı zararlı etkileri de göz önünde bulundurulmalıdır. PEEP ayrıca atelektatik alveolleri açarak, akciğer volümünü arttırarak ve pulmoner şanti azaltarak oksijenizasyonu arttırmaktadır. Düşük PEEP atelektaziye neden olurken, çok yüksek PEEP akciğerdeki hasarın artmasına neden olur. En uygun PEEP, volüm-basınç eğrisindeki "alt açılma noktası" denilen alt kırılma noktasının üzerindeki PEEP değeridir (Şekil 4.5) (47, 48).



Şekil 4.5. PARDS’li hastalarda mekanik ventilatörde basınç hacim ilişkisi (48).

PEEP alt açılma noktası ile Pmax’ın hemen altında kalan üst açılma noktası arasında ayarlanmalıdır. Böylece akciğer hem atelektazi hem aşırı gerilmeden korunarak ideal şekilde havalandırılır (Şekil 4.5).

PARDS hastalarına uygulanan PEEP değeri akciğer kollapsını önleyecek ve “açma-kapanma hasarını” azaltacak uygun değerde ayarlanmalıdır. PARDS’de akciğerdeki alveollerin homojen olmayan havalanması nedeniyle PEEP için standart bir değer vermek mümkün değildir. Bu nokta hem erişkin hem de çocuk ARDS çalışmalarının temel sorularından biridir. Ancak ideal PEEP’in elde edilmesi PARDS hastalarında mortaliteyi düşüren temel noktalardan birisi kabul edilmektedir. Hastalarda uygun PEEP değerini bulmak için hacim-basınç eğrisi (loop) kullanılmalıdır (Şekil 4.6) ve bu sırada başlangıçta %100 başlanan FiO₂, %60’ın altına düşürülmelidir. Ağır PARDS hastalarında oksijenasyon ve hemodinamik yanıtla titre edilen orta düzeyde PEEP seviyeleri (10-15 cmH₂O) tavsiye edilmektedir. Yine ağır PARDS hastalarında plato basınçlarına dikkat etmek kaydıyla 15 cmH₂O’nun üzerindeki PEEP değerlerini kullanmak gerekebilir. PALICC, PEEP arttıkça oksijen sunumunun, solunum sistemine uyum ve hemodinamik belirteçlerin yakından izlenmesi gerektiğini vurgulamaktadır (44).



Şekil 4.6. PARDS hastalarında ideal PEEP (Pozitif ekspirasyon sonu basıncı)'in belirlenmesi.

Şekil 4.6'da sağdaki (A) şekilde hastaya uygulanan 5 cmH₂O'luk PEEP'in düşük kalması nedeniyle alveoller açılmıyor. Bu da hacim-basınç eğrisinde eğrinin kuyruk kısmının açılma noktasına göre geride kalması ve düz olması ile anlaşılıyor. Soldaki (B) şekilde hasta için ideal PEEP, yavaş yavaş artırılarak 12 cmH₂O değerine ulaştığında eğrinin kuyruk kısmının düzeldiği ve alt açılma noktası ile aynı noktada olduğu görülmektedir. Driving Pressure (Sürüş basıncı), plato basıncı ile PEEP arasındaki farktır.

4.1.7.1.2.1.5. Akciğeri Açma Manevraları

Kurtarma manevralarının göğüs duvarı bozukluğu olmayan erişkin ARDS'lilerde oksijenasyonu iyileştirdiği gösterilmiş olsa da kesin pediatrik verilerin olmaması nedeniyle, klinik pediatrik pratikte akciğeri açma manevralarının en iyi nasıl uygulanacağı konusunda tartışmalar devam etmektedir. PALICC, ağır oksijenasyon bozukluğunu düzeltmek için yavaş yavaş PEEP artırmayı ve azaltmayı içeren "akciğer açma (recruitment) manevraları" nın dikkatli kullanılmasını önerse de yeterli verinin olmaması nedeniyle bu tür manevraların uzun süreli kullanılması önerilmez (8).

4.1.7.1.2.1.6. Gaz Değişim Hedefleri

Temel prensip, oksijenasyon ve ventilasyon hedeflerinin, gerekli ventilasyon desteğinin riski ve hastaya olası yararı arasındaki denge temelinde belirlenmesidir. Spesifik gaz değişim hedefleri hastalar arasında veya aynı hasta içinde zaman içinde değişebilir. Oksijenasyon ve

ventilasyon hedefleri PARDS ağırlığına göre farklılık gösterir. PEEP'in 10 cmH₂O'dan düşük olduğu hafif PARDS için hedef SpO₂ %92-97 olarak kabul edilir. PEEP değeri en az 10 cmH₂O olan PARDS hastalarında daha düşük (%88-92) SpO₂ değerleri hedeflenir. Bu yaklaşıma permisif hipoksemi denir (49, 50).

Permisif hipokseminin uzun süreli nörolojik ve diğer son organ (örn. renal) etkileri araştırılmadığından, klinisyenler her bir hasta için bu yaklaşımın potansiyel faydalarını ve risklerini göz önünde bulundurmalarıdır. SpO₂'nin %92'nin altında olduğu durumlarda santral venöz oksijen saturasyonu ve oksijen sunumunun göstergeleri takip edilmelidir (51).

Benzer şekilde, PALICC orta ve ağır PARDS hastalarında ventilatöre bağlı akciğer hasarını en aza indirmek için permisif hiperkapniyi bir yönetim stratejisi olarak önermiştir. Yüksek PEEP ve düşük tidal volüm uygulanması ARDS'li hastalarda ölü boşluk alanını daha da arttırarak hiperkapni gelişimini kolaylaştırır. Permisif hiperkapni, pH>7.20-7.25 olmak şartıyla PaCO₂'nin 80 mmHg'ye kadar yükselmesine izin verilmesidir (51, 52).

Mevcut veriler ışığında; düşük tidal hacim ve permisif hiperkapnili basınç sınırlanmış ventilasyonun, ARDS hastalarında prognozu iyileştirebileceği vurgulanmıştır (52, 53).

Permisif hiperkapni kontrendikasyonları; intrakraniyal hipertansiyon, ağır pulmoner hipertansiyon, konjenital kalp lezyonlarının bazı tipleri, hemodinamik bozukluklar ve ciddi ventriküler disfonksiyondur. Bikarbonat tedavisi rutin olarak tavsiye edilmemektedir. pH<7.15 ise tidal hacim artırılabilir (Pplat 28 cmH₂O'yu geçmemelidir). İnspiryum-ekspiryum oranı 1:1-1:3 arasında olmalıdır. PH> 7.45 ve hasta ventilatörü tetiklemiyor ise solunum sayısı azaltılır. PaCO₂ <25 mmHg olmasına izin verilmemelidir (49, 50).

4.1.7.1.2.1.7. Endotrakeal Tüp

PALICC, PARDS'li hastaların akciğer kompliyansı azaldığından hava kaçacağını önlemek ve yeterli ventilasyonun sağlanabileceği gerekli basıncı elde edebilmek için kaflı endotrakeal tüp kullanılmasını önermektedir (51).

4.1.7.1.2.2. Konvansiyonel Olmayan Mekanik Ventilasyon

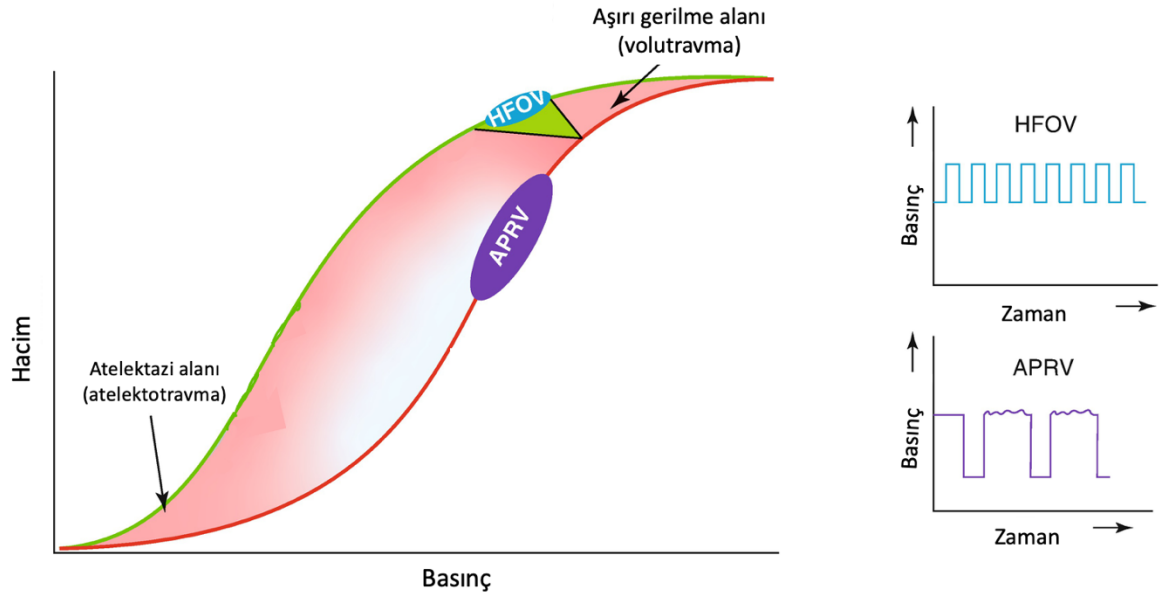
Özellikle standart ve fizyolojik kabul edilen mekanik ventilasyon yöntemlerine yanıt vermeyen ağır PARDS hastalarında konvansiyonel olmayan Yüksek Frekanslı Titreşimli Ventilasyon (HFO) ve Hava yolu Basıncı Tahliye Ventilasyonu (APRV) gibi mekanik

ventilasyon yöntemleri hayat kurtarıcı tedavi olarak düşünülmektedir (Şekil 4.7). Yapılan çalışmalarda APRV'nin PARDS'li hastalarda hangi aşamada kullanılacağı ve yararlı olduğu ile ilgili net bilgiler oluşmamıştır. Daha çok olgu bazında kurtarıcı bir mekanik ventilasyon yöntemi olduğu belirtilmektedir. Erişkinlerde yapılan randomize kontrollü çalışmada konvansiyonel mekanik ventilasyona üstünlüğü gösterilememiştir.

HFO, çok yüksek frekansta (300-900 soluk/dk) çok küçük tidal hacimler kullanarak sabit bir ortalama hava yolu basıncı sağlamaya yönelik bir ventilasyon tekniğidir. HFO'nun başlıca avantajları, daha düşük hacim ve basınç değişiklikleri nedeniyle siklik gerilimin olmaması, distal hava yollarında daha düşük basınçlarda etkin gaz değişiminin sağlanması ve endojen sürfaktan üretiminin daha az baskılanmasıdır (54).

Geçtiğimiz otuz yıl boyunca, HFO refrakter hipoksemik solunum yetmezliği olan hastalar için bir kurtarma yöntemi olarak kullanılmıştır. HFO, atelettotravmayı önleyerek ve sürekli uygulanan hava yolu basıncı ile hava yolu açıklığını koruyarak, daha az tidal hacim verilmesi yoluyla alveoler aşırı gerilmeyi önlemektedir. Bunun da volutravmayı önleyerek akciğer koruyucu bir ventilasyon stratejisi sağladığı gösterilmiştir (55). Özellikle orta-ağır ARDS'si olan hastalarda erken dönemde başlamanın hem başarıyı arttıracığı hem de akciğer hasarını azaltacağı belirtilmektedir. Ancak hem erişkinlerde hem çocuklarda yapılan gözlemsel veya randomize kontrollü çalışmalarda hayatta kalma üzerine belirgin etkisi olmadığı gösterilmiştir. Pediatri, PARDS için HFO kullanımı tartışmalıdır ve uygulama genellikle kurumsal geçmişe dayalıdır (44).

PALICC, orta-şiddetli PARDS'li hastalarda göğüs kafesi kompliyansının azaldığına dair klinik kanıt yoksa, plato hava yolu basıncı 28 cmH₂O'yu aştığında HFO'yu alternatif bir ventilasyon modu olarak önermektedir. Konvansiyonel mekanik ventilasyonun yetersiz kaldığı durumlarda yüksek frekanslı ventilasyon kullanılabilir ancak rutin kullanım önerilemez. HFO kullanımı sırasında kardiyak debi ve tidal hacmin sürekli takibi gereklidir (8).



Şekil 4.7. APRV ve HFOV arasındaki farklar.

Şekil 4.7’de iki mod arasındaki önemli fark, basınç-hacim eğrisindeki konumlarıdır. HFOV, ventilasyonun güvenli bölgesindeki deflasyon kolunda salınım yaparken, APRV cihazın şişirme kolunda ventilasyon yapar.

4.1.7.2. Pulmoner Spesifik Yardımcı Tedaviler

4.1.7.2.1. İnhal Nitrik Oksit (iNO)

İnhale Nitrik Oksit (iNO), teorik olarak, lokal aktivitesi ve çok kısa yarı ömrü nedeniyle ideal, seçici bir pulmoner vazodilatördür. Vazodilatasyon özellikle akciğerin yeterince havalandırılan bölgelerinde meydana geldiğinden, kan daha kötü havalandırılan bölgelerden uzaklaşır. iNO, ventilasyon/perfüzyon uyumsuzluğunu azalttığı için ARDS’de terapötik bir yaklaşım olarak kabul edilmiştir. PARDS’li çocuklarda bu konuyla ilgili 3 Randomize kontrollü çalışma yapılmıştır. Her bir çalışmada, beklenen kısa vadeli oksijenasyon yararına rağmen, PARDS için sonucu iyileştirmediği gösterilmiştir. Bu sonuç, ARDS’li 604 çocuk ve erişkinden oluşan bir meta-analizin sonucu ile de desteklenmektedir.

PALICC iNO’yu, PARDS’de rutin olarak önermez. Ancak belgelenmiş pulmoner hipertansiyonu veya ciddi sağ ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda kullanımı düşünülebilir. Ek olarak, ciddi PARDS vakalarında, ekstrakorporeal yaşam desteğinden kurtarma veya ona köprü olarak düşünülebilir. Kullanıldığında, toksisiteyi en aza indirmek ve kalıcı bir etki olmadan sürekli kullanımı ortadan kaldırmak için fayda değerlendirmesi hızlı bir şekilde yapılmalıdır (9, 10, 56-58).

4.1.7.2.2. Ekzojen Sürfaktan

Sürfaktan, ATII tarafından oluşturulan ve depolanan bir fosfolipoproteindir. Alveoldeki yüzey geriliminin azaltılmasından ve distal solunum yollarının fonksiyonel bütünlüğünün korunmasından sorumludur. Sürfaktan eksikliği, atelektazi, alveoler sıvı birikimi ve ciddi hipoksemiye neden olarak solunum yetmezliği ile sonuçlanır (59). ARDS'de sürfaktan eksikliği ve işlev bozukluğu olduğu için, ekzojen sürfaktan, özellikle akciğer hasarının erken evrelerinde potansiyel olarak faydalı olabilir. Ancak, sürfaktan kullanımına ilişkin literatür kesin değildir. ARDS'de rekombinant sürfaktan proteini ile ilgili bazı çalışmalarda ekzojen sürfaktanın oksijenasyonda iyileşme sağladığını, ancak sağkalım üzerinde hiçbir etki göstermediğini vurgulanmıştır (60-62).

Çeşitli çalışmalar sürfaktanın akciğer fonksiyonunu, oksijenasyonu ve gaz değişimini iyileştirdiğini göstermiştir. En dikkate değer olanı, erken sürfaktan uygulamasından sonra genel bir mortalite yararı gösteren çok merkezli bir randomize kontrollü çalışmadır (63). PALICC, PARDS'de ekzojen sürfaktanın rutin kullanımını önermemektedir.

4.1.7.2.3. Prone (Yüzüstü) Pozisyon

PARDS'li hastalara yüzüstü (prone) pozisyon verilerek ventilasyon-perfüzyon uyumunun arttığı, alt lob atelektazisini açılacağı ve açık akciğer alanlarının korunabileceği düşünülmektedir. Bu sayede, ventilatör kaynaklı akciğer hasarının azalması, sekresyon klirensinin artması ve sağ ventrikül disfonksiyonunun iyileşmesi gerçekleşir ve oksijenasyon iyileşir. Yetişkin ARDS hastalarıyla yapılan çalışmalarda prone pozisyonun oksijenasyonu iyileştirdiği ancak mortalitede iyileşme olmadığı gösterilmiştir (64-66).

Guerin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada günde 16 saatten fazla prone pozisyonda izlenen orta ve şiddetli ARDS'li hastalarda 28 günlük ve 90 günlük bir mortalite yararı bulunmuştur. Bu çalışmanın diğerlerinden farkı, muhtemelen daha ağır ARDS'li çocukların hedeflenmesinden, yüzüstü geçirilen daha uzun sürelerden ve yüzüstü pozisyon prosedüründe gelişmiş uzmanlıktan kaynaklanıyor olabilir (67). Prone pozisyonlamada deneyim eksikliği, komplikasyon potansiyeli ve bu terapiden en çok hangi popülasyonun yararlandığına dair belirsizlik, PARDS'de yüzüstü pozisyonun benimsenmesinde değişkenliğe yol açmıştır. PALICC PARDS'de rutin olarak prone pozisyonu önermese de ciddi vakalarda yüzüstü pozisyonlandırmanın dikkate alınmasını önermektedir (9).

4.1.7.2.4. Endotrakeal Aspirasyon

PARDS hastalarında havayolu açıklığını sağlamak için açık veya kapalı aspirasyon sisteminin kullanılmasını destekleyecek yeterli veri yoktur. PALICC, şiddetli PARDS vakalarında, akciğerin kapanma riskini en aza indirmek için aspirasyon tekniğine dikkat edilmesini önermektedir. Ayrıca endotrakeal aspirasyon öncesi rutin izotonik salin uygulaması önermemektedir. Ancak, yoğun salgıların uzaklaştırılması için lavajın bazen gerekli olabileceği belirtilmiştir (9).

4.1.7.2.5. Kortikosteroidler

ARDS'de görülen düzensiz inflamasyon, bir anti-inflamatuar tedavi olarak steroid kullanımına ilgiyi artırmıştır. Erken dönemde ARDS gelişimini önlemek amacıyla septik şoktaki yetişkin hastalara kısa süreli olarak uygulanan yüksek doz kortikosteroidlerin yararlı olmadığı, hatta enfeksiyon riskini ve mortaliteyi artırdığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir (68, 69). Erken dönemin aksine geç (fibroproliferatif) dönemde kortikosteroid tedavisinin yararlı olabileceğini düşündüren çalışmalar bulunmaktadır (70, 71). Bir metaanalizde, kritik hastalarda koruyucu amaçlı steroid kullanımının ARDS gelişme riskini ve mortaliteyi artırdığı, ancak ARDS tablosunun hemen başında kortikosteroid kullanımının faydalı etkileri olabileceği yorumu yapılmıştır (72). PALICC, PARDS hastalarında steroidlerin rutin kullanımı önermemektedir.

4.1.7.2.6. Göğüs Fizyoterapisi

Mekanik ventilasyon uygulanan çocuklarda hava yolu temizliği ve balgam çıkarılması için göğüs fizyoterapisinin kullanımı oldukça tartışmalıdır ve standart bakım olarak kabul edilemez. Ayrıca, PARDS için göğüs fizyoterapisinin etkinliği bugüne kadar randomize kontrollü çalışmalarda, vaka serisi veya gözlemsel çalışmalarda test edilmemiştir. Bu nedenle PALICC, PARDS hastasında standart bir bakım olarak göğüs fizyoterapisini önermez (9).

4.1.7.2.7. Diğer Yardımcı Tedaviler

PARDS'de denenilen diğer tedavi yöntemleri; helyum-oksijen gaz karışımı, inhale veya intravenöz prostaglandin tedavisi, plazminojen aktivatörleri, fibrinolitikler ve antikoagülanlar, inhale β -adrenerjik reseptör agonistleri, ipratropium, intratrakeal veya intravenöz N-

asetilsistein gibi tedavilerdir. Bu tedavi yöntemlerinin kullanımını destekleyen yeterli veri bulunmamaktadır. PALICC bu yöntemlerin hiçbirini PARDS tedavisinde önermez (9).

4.1.7.3. Nonpulmoner Destek Tedavileri

4.1.7.3.1. Sedasyon, Kas Gevşeticiler ve Analjezi

Mekanik ventilasyon desteği alan ARDS'li hastaların, etkili minimal dozda hedefe yönelik sedasyon ve analjezi kullanımı, hastanın mekanik ventilasyona toleransını kolaylaştırır ve oksijen sunumunu, oksijen tüketimini ve solunum işinin optimizasyonunu sağlar. Sedasyon ve analjezini tek başına mekanik ventilasyon etkinliğini sağlamada yetersiz kaldığında ise, tedaviye nöromusküler blokaj eklenmelidir. Kas gevşeticiler kullanıldığında hastaların yakın takip edilmesi gerekir (73).

Kas gevşeticiler, kritik hastalık polinöropatisi ve miyopatisi gelişme riskini artırır. Bu nedenle rutin kullanımı önerilmez. Konvülziyon riski olan hastalarda nöromusküler blokaj yapıcı ajan kullanılması gerekiyorsa elektroensefalografi ile izlenmelidir. Needham ve arkadaşlarının ARDS'li erişkin hastalarda yaptığı çok merkezli randomize çalışmada nöromusküler blokaj yapıcı ajan (sisatrakuryum) verilen hastalarla plasebo grubu karşılaştırılmış ve sisatrakuryum verilen hastaların ventilatörde ve yoğun bakımda geçirdiği gün sayısı ve organ yetmezliği gün sayısı anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Plasebo grubunda pnömotoraksın daha sık ve daha erken geliştiği görülürken 28 günlük mortalitenin sisatrakuryum grubunda anlamlı derecede daha düşük olduğu gösterilmiştir (74). PALICC, ARDS'li çocuk hastalara; mekanik ventilasyon toleransını kolaylaştırmak ve oksijen sunumunu, oksijen tüketimini ve solunum işini optimize etmek için minimal düzeyde, etkili, hedefe yönelik sedasyon, analjezi ve gerekli durumlarda kas gevşetici verilmesini önermiştir (75).

4.1.7.3.2. Beslenme

Beslenme tüm kritik hastalarda önemlidir. Malnütrisyonun çocuk yoğun bakımdaki hastalarda mortalite, morbidite ve yoğun bakımda kalış süresini arttırdığı bilinmektedir. Herhangi bir kontrendikasyon yok ise mekanik ventilatöre bağlı hastalarda enteral beslenmeye erken dönemde (24-48 saat) başlanmalıdır. PALICC, ARDS'li çocuk hastaların iyileşmelerini kolaylaştırmak, büyümelerini sürdürmek ve metabolik ihtiyaçlarını karşılamak için bir beslenme planı yapılması ve tolere edildiği anda enteral beslenmeye geçilmesini önermektedir (75).

4.1.7.3.3. Sıvı Tedavisi

PARDS tedavisindeki sıvı desteğinde amaç kardiyak debi, kan volümü ve oksijen sunumunu optimal seviyede tutacak en düşük pulmoner kapiler oklüzyon basıncını sağlamaktır (76). Bu hastalarda intravenöz sıvı tedavi dengesinin sağlanması önemlidir, pozitif sıvı yükü olan ARDS hastalarında klinik sonuçların olumsuz yönde etkilendiği birçok çalışmada ortaya koyulmuştur (77). Hemodinamik olarak stabil olan hastalarda negatif dengede kalmanın oksijenizasyonda ve klinik iyileşmede yararlı olduğu bildirilmiştir. Diüretik tedaviye yanıt vermeyen böbrek yetmezliğinde veya %10'dan fazla sıvı yükü olan hastalarda renal replasman tedavisi uygulanabilir. PALICC, ARDS'li çocuk hastalarda yeterli intravasküler sıvı hacmi ve optimum oksijenizasyonu sağlayacak fakat pozitif sıvı dengesinde kalmayacak bir sıvı tedavisi yönetimi önermiştir (75).

4.1.7.3.4. Transfüzyon

Anemi, kritik hastaların çoğunda görülür ve çocuk yoğun bakım ünitesi (ÇYBÜ)'nde takip edilen hastalarda erken dönemde ortaya çıkar. ÇYBÜ'ye kabulünden 3 gün sonra hastaların % 95'inde anemi tespit edildiği bildirilmiştir (78). Yoğun bakım hastalarının anemi sebepleri multifaktöriyeldir. Tanı amacıyla tekrarlayan kan alımları en önemli sebep iken koagülopatiler, intravasküler hemoliz, gastrointestinal sistem kayıpları, yara yeri kanamaları, beslenme yetersizliği, infektif eritrosit üretimi diğer sık görülen sebeplerdir. Bunlara ek olarak yoğun bakım hastalarında eritropoetin sentezinin baskılanması ve proinflamatuvar sitokinlerin kemik iliği üzerine direkt inhibitör etkisi de anemi gelişimine sebep olur. Bu yüzden ÇYBÜ'lerde doku oksijenizasyonunu düzeltmek amacıyla sıklıkla eritrosit transfüzyonu uygulanmaktadır. Yapılan kan transfüzyonlarının doku oksijenizasyonunu ve mikrosirkülasyonunu ne kadar etkilediği konusunda birçok çalışma yapılmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan CRIT (Anemia and blood transfusion in the critically ill) çalışmasında transfüzyon alt sınırı 8,6 gr/dl olarak belirlenmiş ve transfüzyon miktarı arttıkça hastanede ve YBÜ'de kalış süresinin arttığı, ayrıca transfüzyon uygulanmayan hastalarda mortalitenin daha düşük olduğu bulunmuştur (79). PALICC, siyanotik kalp hastalığı, kanama ve şiddetli hipoksemi durumları haricinde, PARDS'li çocuklarda eritrosit transfüzyonu için hemoglobin alt sınırının 7,0 g/dL olarak kabul edilmesini önermiştir (75).

4.1.7.4. Ekstrakorporeal Membran Oksijenizasyonu (ECMO)

Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO), kardiyopulmoner by-pass'ın modifiye edilmiş bir şeklidir. ECMO sırasında kan, oksijenin eklendiği ve karbondioksitin çıkarıldığı yapay bir akciğer (membran oksijenatör) içeren ekstrakorporeal bir devre aracılığıyla pompalanır ve ardından hastaya geri verilir. Solunum desteğinin yetersiz kaldığı, oksijenizasyonun istenilen düzeyde sağlanamadığı durumlarda, solunum yetmezliğinin nedeninin düzeltilebileceği veya hastanın akciğer transplantasyonu için uygun olabileceği düşünüldüğünde ECMO düşünülebilir. Yaşam destek önlemlerinin sınırlı olacağı hastalarda ECMO'nun kullanılması önerilmemektedir. ECMO desteği alan çocuklarda en yüksek sağ kalım oranları status astmatikus, aspirasyon pnömonisi ve RSV pnömonisinde görülmektedir.

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

- Ağır solunum yetmezliği: $PaO_2/FiO_2 < 60-80$ ya da $OI > 40$
- Konvansiyonel mekanik ventilasyon ve diğer kurtarma tedavi yöntemlerine yetersiz cevap
- Yüksek ventilatör basınçları: (konvansiyonel mekanik ventilatörde $MAP > 20-25$ cmH_2O ya da HFO'da > 30 cmH_2O ya da iyatrojenik barotravma bulgusu)
- Hiperkapneik solunum yetmezliği: Uygun ventilatör ve hasta yönetimine rağmen ciddi, sebat eden solunumsal asidoz ($pH < 7,1$). Beraberinde hipoksemi ya da ventilasyon zorlukları yaşanan hastalarda daha erken başlanabilir (bu hastalarda ekstrakorporeal CO_2 uzaklaştırıcı sistemler başarısız olabilir).
- Kontraendikasyonların olmaması

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

Kesin kontraendikasyonlar:

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

Rölatif kontrendikasyonlar:

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

Yüksek riskli hastalar:

- Pertüsis pnömonisi olan bebekler veya yaygın Herpes Simplex
- CMV enfeksiyonu
- Ciddi çoklu organ yetmezliği
- Ciddi koagülopati ya da trombositopeni
- Tekrarlayan ECMO (80).

ECMO, iki tür destekle sağlanır. Venovenöz (VV) ECMO, destek süresince akciğerin gaz değişim işlevlerini kısmen veya tamamen değiştirerek verimli solunum gazı değişimi sağlama yeteneğine sahiptir. Kan hem çekilir hem de hastanın venöz dolaşımına geri verilir. Venovenöz ECMO (VA) ise ECMO desteği süresince akciğerin gaz değişim fonksiyonlarını ve kalbin kardiyak pompa fonksiyonlarını kısmen veya tamamen değiştirerek etkin solunum gazı değişimi ve dolaşım desteği sağlayabilir. Bu modda kan venöz dolaşımdan çekilir ve hastanın arteriyel dolaşımına geri verilir. Sol kalpteki ard yükü artırır ve pulmoner hemorajiye yol açan pulmoner venöz hipertansiyon mümkün olduğundan venovenöz ECMO desteği sırasında akut sol ventrikül yetmezliğini tanımak ve tedavi etmek için dikkatli olunmalıdır. VV veya VA ECMO kanülasyonunun kullanılıp kullanılmayacağına seçimi için her bir çocuğun değerlendirmesi, özellikle VA destek seçimini destekleyecek dolaşım bozukluğu olup olmadığına bakılmalıdır. Kardiyak veya dolaşım bozukluğunun yokluğunda, uzman görüşü venovenöz ECMO seçiminden yanadır (80).

4.1.8. Prognoz

ARDS'nin geliştiği ilk birkaç günden sonra alveoler ödemde çözülme ve oksijenizasyonda düzelme eğilimi başlar, ancak genellikle mekanik ventilasyon gereksinimi devam etmektedir. Bu süreçte alveollerin temizlenmeye başlamasıyla radyolojik bir iyileşme görülebilir ancak interstisyel ödemin çözülmesi biraz daha gecikecektir. Bu aşamaya gelindiğinde prognozu belirleyen en önemli faktörler; barotravma, hastane enfeksiyonu, çoklu

organ disfonksiyonu sendromu gibi komplikasyonlardır (81). Bu majör komplikasyonların yanında derin ven trombozu, malnutrisyon, kateter enfeksiyonu, gastrointestinal kanama, nöromusküler blokaj ve sedasyon yapan ilaçların yan etkileri gibi faktörler de belirleyici olabilir. Akut solunum sıkıntısı sendromu hastalarının büyük bir kısmında primer ölüm nedeni solunum yetmezliği değildir. Fakat solunum yetmezliği nedeniyle uzayan yoğun bakım tedavisi ve hastane kaynaklı pnömoni, çoklu organ yetmezliği gibi komplikasyonlar mortaliteyi arttırmaktadır. İnatçı inflamasyon ve fibrozis gelişimi de ARDS hastalarının prognozunu kötü yönde etkiler. Akciğerlerle ilgili olarak iki faktör mortalite için bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır. Bunlar, ARDS nedeninin primer akciğer hasarı olması ve ARDS başladıktan sonraki üçüncü günde oksijenizasyon bozukluğunun derecesidir (82). Majör travmaya bağlı gelişen akciğer hasarında mortalite oranları nispeten düşük olmasına rağmen özellikle sepsis ve aspirasyon pnömonisine bağlı ARDS, en yüksek mortalite riskini taşımaktadır. Pediatrik hastalarda mortalite % 22-40 arasında değişmektedir (83, 84).

4.1.9. İzlem

ARDS tanısı alan tüm hastaların taburculuktan sonraki bir yıl içerisinde solunum fonksiyonları açısından semptomlarının sorgulanması ve invaziv mekanik ventilasyon uygulanan hastaların pulse oksimetre ile değerlendirilmesi gerekir. Aynı zamanda yeterli gelişimsel yaş ve kabiliyete sahip mekanik ventilatör desteği almış PARDS'li tüm çocuklara, taburcu olduktan sonraki ilk yıl içinde pulmoner fonksiyon anormalliklerinin taranması için spirometre yapılması gerekmektedir. Orta ve şiddetli PARDS'den hayatta kalan çocukların taburculuk sonrası ilk 3 ay içinde fiziksel, nörokognitif işlevler açısından değerlendirilmesi önerilmektedir (85).

5. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Pediatrik Akut Respiratuar Distress Sendromlu hastalarda etiyoloji, klinik özellikler, uygulanan tedaviler ve bu faktörlerin mortaliteye etkisini göstermeyi amaçlayan tanımlayıcı ve prospektif bir çalışmadır.

Çalışmaya 1 Ağustos 2019 ile 30 Eylül 2021 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatmakta olup ARDS tanısı alan hastalar dahil edildi. PARDS tanısı için, PALICC (Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference) önerileri (16) referans alındı. PARDS tanısı alan her hasta için ayrı değerlendirme formu dolduruldu (Şekil 5.1). Çalışma için, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Birimi'nden onay alındı (Karar no: 17-405-20).

5.1. Çalışmaya Dahil Olma ve Olmama Kriterleri

Çalışma süresince PARDS tanısı alan ve çalışmaya katılmayı kabul eden takvim yaşı 1 aydan büyük tüm pediatrik hastalar onam alınarak çalışmaya dahil edilmiştir (Yaş aralığı 0-18). Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen ve takvim yaşı 1 aydan küçük olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

5.2. Çalışmanın Yöntemi ve Verilerin Toplanması

Belirlenen süre zarfında PARDS tanısı alan ve çalışma popülasyonunu oluşturan hastalar, çocuk yoğun bakım ünitesine yatışlarından itibaren prospektif olarak izlendi. Çalışmaya dahil olan hastaların yaş, cinsiyet, primer hastalık, komorbidite ve eşlik eden durumları, PRISM-III skorları, yatış kan gazı değerleri, ARDS tipi, nedeni, şiddeti, yatışta aldıkları solunum destekleri ve türleri, yatışlarının kaçınıcı günü entübe oldukları, entübe kaldıkları süre, yoğun bakımda kalış süreleri, invaziv mekanik ventilasyon parametrelerinin (Mod, PIP, PEEP, TV, Pplat) değerleri, oksijenizasyon kriterleri (Oİ, OSİ, SF, PF), HFO veya ECMO'ya alınıp alınmadıkları; yardımcı tedaviler (steroid, prone pozisyon, sürfaktan), ekstrakoropreal tedavi [Plazma değişimi (PEX), sürekli renal replasman tedavisi (CRRT)] ve inotrop tedavi alıp almadıkları, inotrop alanların inotrop aldığı gün sayısı ve maksimum Vazoaktif İnotrop Skorları (VİS), takipleri sırasında gelişen komplikasyonlar ve hayatta kalıp kalmadıkları kaydedildi.

Yalnızca NİMV alan hastalarda PARDS varlığı SF veya PF oranlarıyla belirlendiğinden ve bu hastaların PARDS şiddeti sınıflandırılmayacağından dolayı bu hastalar “Sınıflandırılmaz” olarak gruplandırıldı. Bu hastalardan yalnızca SF hesaplanabildiği için PF parametresi kullanılmadı.

Vazoaktif İnotrop Skoru (VİS), son zamanlarda özellikle kardiyak cerrahi sonrası veya sepsis gibi tanılarla çocuk yoğun bakımlarda izlenen pediatrik hastalarda kardiyak disfonksiyonun objektif bir ölçüsü olarak kullanılmaktadır (86). Mortaliteyi tahmin etmekte kullanılan bir skorlama aracı olan VİS’in maksimum değeri, inotrop tedavi alan bütün hastalarda hesaplandı. Şekil 5.1’de bu parametrelerin yer aldığı hasta takip formu verilmiştir.

5.3. İstatistiksel Yöntem

Sürekli verilere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde Ortalama Standart Sapma, Ortanca, Minimum, Maksimum değerleri, Kategorik verilerde ise sayı ve yüzde değerleri verildi. Sürekli verilerin normal dağılıma uygunluğunun incelenmesinde Shapiro-Wilk testinden yararlanıldı.

Sürekli verilerin yaşayan ve ölen hastalar arasındaki farklılığın incelenmesinde normal dağılım gösteren verilerde t-Test, normal dağılım göstermeyen verilerde Mann Whitney-U testi kullanıldı. Nominal değişkenlerin grup karşılaştırmalarında (çapraz tablolarda) Ki-Kare ve Fisher’s Exact test kullanıldı. Mortaliteye etki eden risk faktörleri tek değişkenli analizler sonucunda p değeri 0,20’den küçük olan değişkenler Multivariate Lojistik Regresyon analizi ile incelendi.

Değerlendirmelerde IBM SPSS Statistics 20 programı kullanıldı ve istatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p < 0,05$ kabul edildi.

AÜTF Çocuk Yoğun Bakımda ARDS'li Hastaların İzlemi ve Uygulanan Tedaviler

Hastanın Adı-Soyadı:

Dosya numarası:

Doğum tarihi:

Yaşı:

Kilosu:

Doğum haftası (prematür ise):

Doğum Ağırlığı:

YBÜ Yatış Tanısı:

Kronik Hastalık/ Komorbidite:

İmmun Yetmezlik:

VAR (Primer/Sekonder)

YOK

Şüpheli

Ek durum varlığı:

(PEG/trakeotomi/VP şant/vb)

Hastanın Başvuru Anındaki Kan Gazı:

pH:

pCO₂:

pO₂:

HCO₃:

satO₂:

Lac:

ARDS Etiyolojisi:

Primer (Pulmoner)

Sekonder (Ekstrapulmoner)

Pnömoni için tanımlanmış etken:

Viral:

Bakteriyel:

Diğer:

Başvuru Anında;

OSI:

OI:

SF:

PF:

ARDS derecesi:

Hafif

Orta

Ağır

Sınıflandırılmaz

Prone Pozisyon:

Evet

Hayır

Steroid (Prednol):

Evet

Hayır

Var ise süre ve doz:

Surfaktan:

Evet

Hayır

Var ise kaç kere:

Non-İnvaziv Solunum Desteği (entübeyse öncesinde):

HFNC:

CPAP:

BPAP:

MV gün sayısı:

Konvansiyonel:

P-SIMV:

V-SIMV:

V-A/C:

APRV:

PRVC-AC:

HFO (Yatışın kaçınıcı gününde geçildi):

Maks. PIP:

P Plato:

TV:

PEEP:

Permisif hiperkapni:

pH:	pCo2	PO2	satO2
-----	------	-----	-------

Permisif hipoksi:

pH:	pCo2	PO2	satO2
-----	------	-----	-------

ECMO:

Süresi:

Tipi: VV

VA (ve nedeni):

Komplikasyonları:

Inotrop kullanımı:

Kullanım süresi:

Maksimum VIS:

Ekstrakorporeal Tedavi Varlığı:

CRRT:

PEx:

Komplikasyonlar:

Pnömotoraks:

Akciğer kanaması:

Hastane enfeksiyonu:

VIP CLABSİ İYE

Enfeksiyon varsa hangi etken ile:

YBÜ yatış süresi:**Morbidite:**

Devrolduğu servis:

Mortalite:

Ex :

Şekil 5.1. Hasta Takip Formu

6.BULGULAR

6.1.Hastaların Tanımlayıcı Verileri

Çalışmaya 38 PARDS hastası dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 54.29±65.32 olup minimum hasta yaşı 1 ay, maksimum hasta yaşı 220 ay idi. Hastaların %42.1'i kız, 57.9'u erkek cinsiyette idi. Hastaların ortalama vücut ağırlıkları 18.41±21.33 kg, ortalama doğum kiloları 2786.29±771.78 gr, ortalama doğum haftaları 36.88±7.79 hafta idi. Hastaların PRISM-III skor ortalamaları 11.58±2.24 olarak saptandı, en düşük skor 1 iken en yüksek skor 38 idi.

Tablo 6.1. Hastaların demografik özellikleri

Özellikler		Ortalama ± SS		Ortanca (Minimum-Maksimum)		
Yaş (ay)		54.29±65.32		30.5 (1-220)		
Vücut ağırlığı (kg)		18.41±21.33		12 (3.7-104)		
Doğum haftası		36.88±7.79		38 (25-42)		
Doğum kilosu (gr)		2786.29±771.78		2900 (855-4030)		
PRISM III skoru		11.58±2.24		11.5 (1-38)		
		n	%			
Cinsiyet	Kız	16	42.1			
	Erkek	22	57.9			
Kororbidite (bir veya birden fazla)	Var	32	84.2			
	Yok	6	15.8			
Ek durum (PEG, trakeostomi, VP-Şant, LVAD vb.)	Var	8	21.1	PEG	3	7.9
				Trakeostomi	3	7.9
				VP-Şant	4	10.5
				LVAD	1	2.6
				Vezikostomi	1	2.6
	Yok	30	78.9			
İmmün yetmezlik durumu	Şüpheli	2	5.3			
	Yok	23	60.5		n	%
	Var	13	34.2	Primer	3	7.9
				Sekonder	10	26.3

SS: Standart Sapma, **PEG:** Perkütan Endoskopik Gastrostomi, **VP-Şant:** Ventriküloperitoneal Şant, **LVAD:** Sol ventrikül destek cihazı

Çalışmadaki 33 hastanın (%86,9) bir veya birden fazla komorbiditesi (immün yetmezlik, metabolik hastalık, konjenital anomali, malignite, epilepsi, karaciğer yetmezliği,

konjenital kalp hastalığı vb.) vardı. Hastaların 13 (%34)'ünde immün yetmezlik mevcuttu ve bu hastaların %7.9'unda primer, %26.3'ünde sekonder immün yetmezlik saptandı; %5.3'ünde ise immün yetmezlik durumu şüpheli bulundu. Hastaların %21,1'inde ek durumlar [Perkütan endoskopik gastrotomi (PEG), trakeostomi, ventriküloperitoneal (VP)-şant, sol ventrikül destek cihazı (LVAD), vezikostomi] saptandı. Hastaların %7,9'unda PEG, %7,9'unda trakeostomi, %10.5'inde VP-şant, %2,6'sında LVAD, %2.6'sında vezikostomi vardı. Hastaların demografik özellikleri, eşlik eden hastalıkları ve risk faktörleri Tablo 6.1'de verilmiştir.

Hastaların Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'ne yatışlarında bakılan kan gazı parametreleri incelendiğinde; ortalama pH 7.32 ± 0.14 , pCO_2 46.73 ± 15.74 , pO_2 65.10 ± 52.99 , HCO_3 23.25 ± 6.69 , oksijen saturasyonu (sPO_2) 77.28 ± 16.34 , laktat 2.65 ± 2.01 olarak saptandı. Bu parametreler ve tanımlayıcı değerleri Tablo 6.2'de gösterilmiştir.

Tablo 6.2. Hastaların yatış anındaki kan gazı parametrelerinin tanımlayıcı değerleri

Kan gazı parametreleri	Ortalama \pm SS	Ortanca (Minimum-Maksimum)
pH	7.32 ± 0.14	7.32 (6.90-7.62)
pCO_2	46.73 ± 15.74	44.25 (19.9-89)
pO_2	65.10 ± 52.99	44.7 (25.2-258)
HCO_3	23.25 ± 6.69	23.6 (10.2-39.1)
SpO_2	77.28 ± 16.34	74.9 (40-99.5)
Laktat	2.65 ± 2.01	1.8 (0.4-9.3)

Hastaların %94.6'sının PARDS sebebi primer (pulmoner), %5.4'sının ise sekonder (ekstrapulmoner) olarak belirlendi. Hastaların büyük çoğunluğunun (%76.3) PARDS etiyojisi enfeksiyöz pnömoni olarak belirlendi. Bunu %10.5'luk oranla aspirasyon pnömonisi izledi. Diğer etiyojistik faktörleri sepsis, pulmoner vaskülit, suda boğulma gibi nedenler oluşturmaktaydı. Enfeksiyon etkenlerine bağlı pnömonisi olan 29 hastanın 28'inde etken tanımlandı. Yirmi üç hastada pnömoni etkeni viral, 5'inde bakteriyel, 2'sinde fungal iken 1 hastada etken gösterilemedi; bazı hastalarda birden fazla etken bir arada bulunmaktaydı. Viral etkenlerin görülme oranı %82.1, bakteriyel etkenlerin görülme oranı %17.9, fungal etkenlerin görülme oranı ise %7.1 olarak belirlendi.

Viral pnömonisi olan hastalarda İnfluenza tiplerinden (İnfluenza A virüs, İnfluenza B virüs, H1N1) bir veya daha fazlasının görülme oranı %30.4 idi, Rhinovirüs sıklığı %26.1, COVID-19 sıklığı %17.4, Respiratuar Sinsityal Virüs (RSV) sıklığı %13, diğer solunum yolu virüsleri (Enterovirüs, Paraifluenzavirüs, Metapneumovirüs A/B, Human Herpesvirüs-6, Human Herpesvirüs-7, Parvovirüs, Adenovirüs, Sitomegalovirüs) sıklığı %30.4 olarak saptandı. Hastalarda gösterilen bakteriyel etkenler arasında; *Pseudomonas Aeriginosa*, Metisilin duyarlı ve dirençli *Staphylococcus Aureus* tipleri, *Acinetobacter Baumannii*, *Klebsiella Oxytoca*, *Moraxella Catarrhalis* yer almaktaydı. Bu etkenlerin bazı hastalarda birden fazlasının olduğu görüldü. İki hastada ise etken *Pneumocystis Jirovecii* idi ve bu hastaların ikisinde de sekonder immün yetmezlik bulunuyordu. Hastaların PARDS nedeni ve etiyolojisine yönelik veriler Tablo 6.3'te gösterilmiştir.

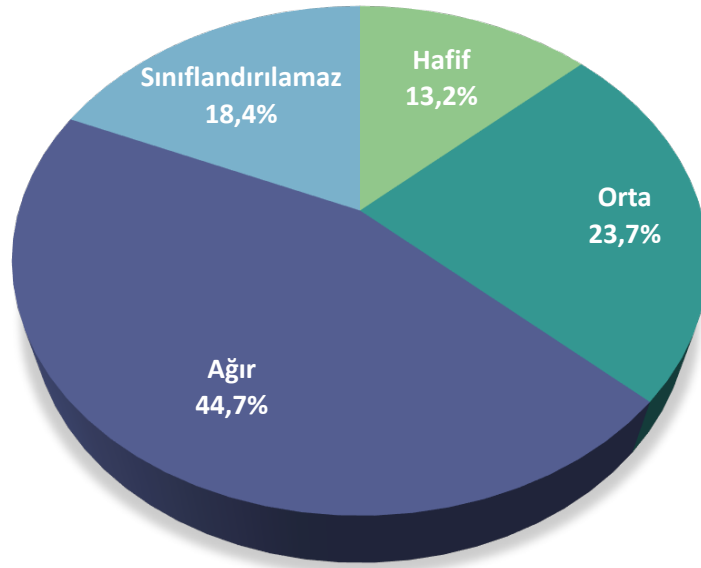
Tablo 6.3. PARDS nedenleri ve etiyolojileri

PARDS nedenleri ve etiyolojileri		n	%
PARDS nedeni	Primer (Pulmoner)	36	94.7
	Sekonder (Ekstrapulmoner)	2	5.3
PARDS etiyolojisi	Enfeksiyöz Pnömoni	29	76.3
	Aspirasyon Pnömonisi	4	10.5
	Sepsis	2	5.3
	Pulmoner Vaskülit	1	2.6
	Suda boğulma	1	2.6
	Non-enfeksiyöz pnömoni	1	2.6
Enfeksiyöz pnömoni etkeni tipi	Viral	23	82.1
	Bakteriyel	5	17.9
	Fungal	2	7.1
Viral pnömoni etkenleri	İnfluenza Tipleri (İnfluenza A, B, H1N1)	7	30.4
	Diğer virüsler*	7	30.4
	Rhinovirüs	6	26.1
	Covid-19	4	17.4
	RSV	3	13

RSV: Respiratuar Sinsityal Virüs, ***Diğer virüsler:** Enterovirüs, Paraifluenzavirüs, Metapneumovirüs A/B, Human Herpesvirüs-6, Human Herpesvirüs-7, Parvovirüs, Adenovirüs, Sitomegalovirüs.

PARDS kriterlerine göre hastaların PARDS şiddeti değerlendirildiğinde; %44.7'si ağır (n=17), %23.7'si orta (n=9), %13.2'si hafif (n=5) PARDS olarak sınıflandırıldı.

“Sınıflandırılmayan” yani NİMV alan grubun görülme oranı ise %18.4 (n=7) olarak saptandı. Hastaların PARDS şiddeti Şekil 6.1’de gösterilmiştir.



Şekil 6.1. Hastaların PARDS şiddeti

Hastaların hesaplanan ortalama OI değerleri 19.80 ± 10.71 , OSI değerleri 14.22 ± 9.01 , SF değerleri ise 164.86 ± 27.91 olarak bulundu. PARDS şiddetini belirleyen parametrelerin tanımlayıcı verileri Tablo 6.4’te sunulmuştur.

Tablo 6.4. Hastaların OSI, OI, SF değerlerinin tanımlayıcı istatistikleri

	n	Ort \pm SS	Ortanca (Min-Maks)
OI	18	19.80 ± 10.71	18.1 (5.2-40)
OSI	20	14.22 ± 9.01	12.1 (5.2-39)
SF	7	164.86 ± 27.91	172 (126-194)

OI: Oksijenizasyon İndeksi, **OSİ:** Oksijenizasyon Saturasyon İndeksi, **SF:** $\text{SatO}_2/\text{FiO}_2$

Çalışmadaki hastalara yapılan İMV ve NİMV tedavileri incelendiğinde, hastaların %47.4’ünün (n=18) tek başına veya entübe olmadan önce NİMV desteği aldığı belirlendi. Bu hastaların %44.4’ü CPAP, %50’si BiPAP, %5.6’sı hem CPAP hem de BiPAP ile desteklendi. Hastalardan 31’i entübe edilerek invaziv solunum desteği altında takip edildi ve bu oran hastaların %81.6’sını oluşturmaktaydı. PARDS’a yönelik yardımcı tedavi olarak hastaların %28.9’unun prone pozisyon, %31.6’sının steroid, %26.3’ünün sürfaktan aldığı belirlendi.

Sümfaktan alan 10 hastanın %40'ı 1 defa; %60'ı 2 veya daha fazla kez sümfaktan aldı. Hastaların aldıkları solunum destekleri ve yardımcı tedaviler Tablo 6.5'te gösterilmiştir.

Tablo 6.5. Hastaların aldıkları solunum destek ve pulmoner yardımcı tedavi biçimleri

Tedaviler	n	%	
NİMV	18	47.4	
NİMV tipi			
CPAP	8	44.4	
BiPAP	9	50	
CPAP + BiPAP	1	5.6	
İnvaziv MV	31	81.6	
Prone pozisyon	11	28.9	
Steroid tedavisi	12	31.6	
Sümfaktan tedavisi	10	26.3	
Sümfaktan alma sayısı	1 defa	4	40
	1 defadan fazla (2 veya 3)	6	60

CPAP: Sürekli pozitif hava yolu basıncı, **BiPAP:** İki seviyeli pozitif hava yolu basıncı

Entübe edilerek invaziv solunum desteği alan 31 hastanın verileri incelendiğinde, hastaların 1'i dışında hepsinin P-SIMV modunda takip edildiği görüldü. Otuz bir hastanın %12.9'una V-SIMV modu, %41.9'una V-A/C modu, %6.5'ine APRV modu, %6.5'ine PVRC-AC modu uygulandığı saptandı. Konvansiyonel mekanik ventilasyon metodlarından fayda görmeyen entübe hastalar HFO veya dual-HFO (dHFO) altında izlendi; HFO alan hasta sayısı tüm entübe hastaların %38.7'sini oluşturuyordu. Hastaların entübe edilme zamanı ortalama 1.71 ± 1.52 gündü. Hastaların entübe olarak mekanik ventilatörde kaldığı gün sayısı ortalama 20.87 ± 19.72 idi. HFO moduna alınan hastaların yatışlarının ortalama 13.83 ± 10.03 gününde bu tedaviye geçildiği saptandı. Hastaların mekanik ventilasyon mod ve entübasyonla ilgili tanımlayıcı verileri Tablo 6.6'da ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 6.6. Hastaların mekanik ventilasyon mod ve entübasyonla ilgili tanımlayıcı verileri

MV'de Mod (n=31)	n	%
P-SIMV	30	96.8
V-SIMV	4	12.9
V-A/C	13	41.9
APRV	2	6.5
PVRC-AC	2	6.5
HFO-dHFO	12	38.7
	Ortalama ± SS	Ortanca (Minimum-Maksimum)
Kaçıncı gün entübe edildi (n=31)	1.71±1.52	1 (1-6)
MV gün sayısı (n=31)	20.87±19.72	14 (4-92)
HFO kaçıncı gün geçildi (n=31)	13.83±10.03	11.5 (3-33)

Entübe izlenen hastaların MV parametrelerinin tanımlayıcı değerleri Tablo 6.7'de gösterilmiştir.

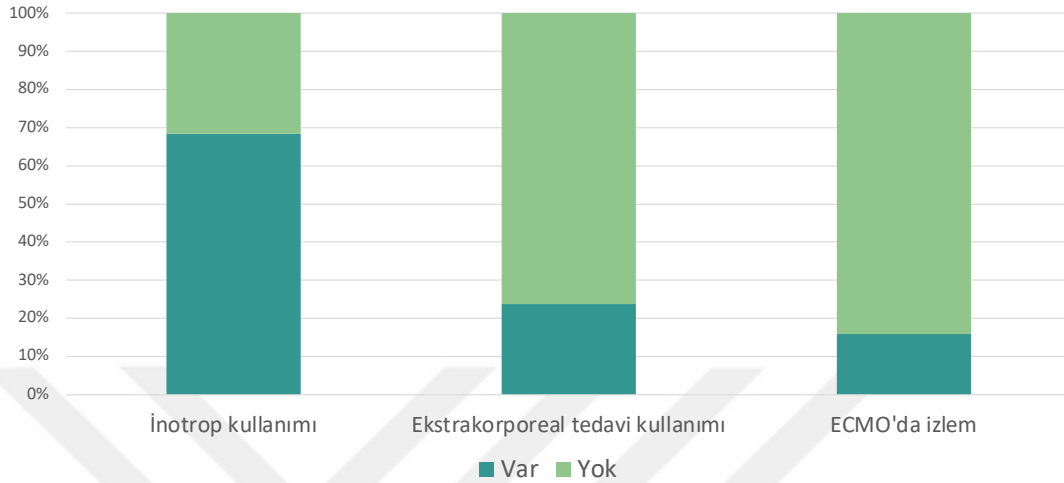
Tablo 6.7. Hastaların mekanik ventilatör parametrelerinin tanımlayıcı değerleri

MV parametreleri	n	Ortalama ± SS	Ortanca (Minimum-Maksimum)
Maks PIP	31	31.13±3.36	32 (26-40)
Pplato	31	26.13±5.77	26 (16-35)
TV	31	7.86±1.78	7.5 (5-11)
PEEP	31	9.81±1.49	10 (8-14)

PIP: Pozitif İnspiratuar Basınç, **Pplato:** Plato Basıncı, **TV:** Tidal Hacim, **PEEP:** Ekspiryum sonu pozitif basınç

Hastalara uygulanan diğer tedaviler incelendiğinde; hastaların %68'inin (n=26) inotrop tedavi aldığı, inotrop kullanım sürelerinin ortalama 10.85±12.16 gün olduğu, maksimum VİS ortalamalarının 85.81±74.37 olduğu belirlendi. Hastaların %23.9'una (n=9) ekstrakorporeal tedavi uygulandığı, bu 9 hastanın tamamına CRRT yapıldığı, %55.6'sına (n=5) CRRT ile beraber PEX de yapıldığı görüldü. Hastaların %15.8'i (n=6) takipleri sırasında ECMO altında izlendi. ECMO altında takip edilen bu hastaların yalnızca 1'ine veno-venöz (VV) ECMO uygulandı. Bir hastada kardiyak patoloji de mevcut olması nedeniyle veno-arteriyel (VA) ECMO kanülü kullanıldı. Diğer 4 hastada ise VV kanül temin edilememesi nedeniyle VA ECMO ile izlem yapıldı. Hastaların ortalama ECMO'da kalma süresi 19.33±20.48 gün idi.

ECMO altında takip edilen hastaların yarısında ECMO'ya bağlı nörolojik komplikasyon, hematüri, akciğer kanaması, gastrointestinal sistem kanaması, ECMO setinde trombüs gibi komplikasyonlar görüldü. Hastaların aldıkları tedaviler ve bu tedavilerin tanımlayıcı verileri Şekil 6.2'de ve Tablo 6.8'de gösterilmiştir.



Şekil 6.2. Hastaların aldıkları diğer tedaviler

Tablo 6.8. Diğer tedavileri alan hastaların tedavileriyle ilgili tanımlayıcı verileri

Tedavilerle ilgili parametreler		n	%
ECMO		6	15.7
ECMO tipi	VA	5	83.3
	VV	1	16.7
Ekstrakorporeal tedavi		9	23.7
Ekstrakorporeal tedavi tipi	PEX	5	55.6
	CRRT	9	100
		Ort ± SS	Ortanca (Min-Max)
ECMO süresi (n=6)		19.33±20.48	12.5 (1-56)
İnotrop süresi (n=26)		10.85±12.16	7 (1-58)
Max VIS (n=26)		85.81±74.37	75 (5-225)

ECMO: Ekstrakorporeal Membran Oksijenasyonu, **VV:** Veno-venöz, **VA:** Veno-arteriyel, **PEX:** Plazma değişimi, **CRRT:** Sürekli renal replasman tedavisi, **VIS:** Vazoaktif İnotrop Skoru

PARDS ile izlenen hastaların yatışları sırasında gelişen komplikasyonlar değerlendirildiğinde; bu komplikasyonlar akciğer kanaması, hava kaçağı sendromları (pnömotoraks, pnömomediastinum, amfizem vb.) ve hastane enfeksiyonu (ventilatör ilişkili pnömoni, kateterle ilişkili kan akımı enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonu) olarak 3 temel guruba ayrıldı. Hastaların %52.6'sında (n=20) bu komplikasyonların en az birinin geliştiği görüldü.

Hastaların %31.6'sında hava kaçağı sendromları, %28.9'unda akciğer kanaması, %34.2'sinde hastane enfeksiyonları görüldü. Hastane enfeksiyonları görülen 13 hastada en sık görülen enfeksiyon tipi %77'lik oranla ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) idi; kateterle ilişkili kan akımı enfeksiyonu (CLABSI) %46.1, idrar yolu enfeksiyonu (İYE) ise %7.7 oranın görüldü. VİP görülen hastaların %50'sinde *Acinetobacter Baumannii* üremesi bildirildi. Diğer gösterilen etkenler arasında *Klebsiella Pneumoniae*, *Pseudomonas Aeruginosa*, *Candida* türleri, *Stenotrophomonas Maltophilia* gibi mikroorganizmalar yer almaktaydı. CLABSI ile takip edilen hastaların yarısında *Staphylococcus aureus* türleri ve *Acinetobacter baumannii* üremesi oldu. Hastalarda gelişen PARDS komplikasyonları ve komplikasyonların türleri Tablo 6.9'da verilmiştir.

Tablo 6.9. Hastalarda gelişen PARDS komplikasyonları ve komplikasyonların türleri

PARDS komplikasyonları		n	%				
PARDS komplikasyonu	Yok	18	47.4				
	Var	20	52.6				
Hava kaçağı sendromları	Yok	26	68.4				
	Var	12	31.6				
Akciğer kanaması	Yok	27	71.1				
	Var	11	28.9				
Hastane enfeksiyonu	Yok	25	65.8				
	Var	13	34.2	Enfeksiyon tipi		n	%
					VİP	10	77.0
					CLABSI	6	46.1
			İYE	1	7.7		

VİP: Ventilatör ilişkili pnömoni, **CLABSI:** Kateterle ilişkili kan akımı enfeksiyonu, **İYE:** İdrar yolu enfeksiyonu

Morbidite görülen hastalar tüm hastaların %18.9'unu oluşturuyordu. Görülen morbiditeler her hastada farklı olmakla birlikte; trakeostomi, PEG, enfektif endokardit, intrakranial kanama, arteriyel trombüs, serebral atrofi, kronik akciğer hastalığı, epilepsi gibi durumlar bu hastalarda saptanan morbiditelerden bazıları idi. Hastaların 15'i (%39.5) kaybedildi. Hastaların çocuk yoğun bakımda toplam yatış süresi ortalama 23.16±24.19 gün idi. Ölen hastaların yaşam süresi ise ortalama 29.60±28.56 gün olarak saptandı. Yaşayan, morbidite görülen veya kaybedilen hastaların oranları, yoğun bakım yatış süreleri ve ölen hastaların yoğun bakımda kalma süreleri Tablo 6.10'da gösterilmiştir.

Tablo 6.10. Morbidite görülen, yaşayan ve mortalite gören hasta oranları, hastaların yoğun bakım yatış süreleri ve mortalite görülenlerin yaşam süreleri

	n	%	Ortalama± SS	Ortanca (Minimum -Maksimum)
Morbidite	7	18.9		
Mortalite	15	39.5		
Yaşayan hasta	23	60.5		
ÇYBÜ yatış süresi (gün)			23.16±24.19	14 (4-121)
Mortalite görülenlerde yaşam süresi (gün)			29.60±28.56	22 (5-121)

ÇYBÜ: Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi

6.2.Yaşayan Grup ve Mortalite Grubu Verilerinin Karşılaştırılması

Yaşayan ve kaybedilen hastalar arasında yaş, vücut ağırlığı, doğum haftası, doğum ağırlığı, PRISM III skoru değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 6.11).

Tablo 6.11. Yaşayan ve ölen hastaların yaş, vücut ağırlığı, doğum haftası, doğum ağırlığı ve PRISM III skoru karşılaştırılması

Özellik	Yaşayan (n=23)	Ölen (n=15)	Test istatistiği	p
	Ortalama ± SS Ortanca (Minimum - Maksimum)	Ortalama ± SS Ortanca (Minimum - Maksimum)		
Yaş (ay)	47.35±60.54 22 (1-212)	64.93±72.93 38 (2-220)	U=143.0	0.391
VA (kg)	16.75±17.97 12 (3.7-70)	20.85±26.14 12 (4.3-104)	U=160.0	0.723
Doğum haftası	36.71±3.93 38 (25-41)	37.15±3.69 38 (28-42)	U=133.0	0.917
Doğum ağırlığı	2723.25±778.03 2900 (855-4030)	2900±783.83 2900 (1190-3910)	U=91.0	0.451
PRISM III skoru	10.30±6.80 10 (1-20)	13.53±10.00 12 (2-38)	U=149.0	0.497

Çalışmada cinsiyetler arasında mortalite açısından fark bulunmadı ($p>0.05$). Yaşayan ve ölen hastalar arasında komorbidite açısından anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Bir veya birden fazla ek durum bulunduran ve bulundurmayan (PEG, trakeostomi, LVAD, VP-Şant, vezikostomi) hastalar incelendiğinde bunlar arasında mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Ek durumu olanlar alt grup olarak incelendiğinde PEG, trakeostomi, VP-Şant olanlarla olmayanlar arasında mortalite açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). LVAD ve vezikostomisi olan birer hasta olduğu için karşılaştırma yapılamadı. İmmün yetmezliği olan ve olmayan hastaların mortalite açısından aralarında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Gruplar arasındaki özelliklerin karşılaştırılması, Tablo 6.12’de verilmiştir.

Tablo 6.12. Yaşayan ve ölen hastaların cinsiyet, ek durum bulundurma ve immün yetmezlik bulundurma açısından karşılaştırılması

Özellik	Var/Yok	Yaşayan		Ölen		Test istatistiği	p
		n	%	n	%		
Kız cinsiyet		7	43.8	9	56.2	$\chi^2=3.256$	0.071
Erkek cinsiyet		16	72.7	6	27.3		
Komorbidite	Var	18	78.3	14	93.3	$\chi^2=1.551$	0.317
	Yok	5	21.7	1	6.7		
Ek durum (PEG, trakeostomi, VP şant, LVAD, vezikostomi)	Var	5	62.5	3	37.5	$\chi^2=0.017$	1.000
	Yok	18	60	12	40		
	Yok	23	62.2	14	37.8		
İmmün yetmezlik	Var	6	46.2	7	53.8	$\chi^2=1.708$	0.191
	Yok	17	68	8	32		

Yaşayan ve ölen hasta grupları PARDS nedenine göre incelendiğinde sekonder PARDS grubunda ölen yalnızca 1 hasta olması nedeniyle kıyaslama yapılamadı. PARDS nedenleri arasında en sık görülen grubun enfeksiyöz pnömoni olması nedeniyle, enfeksiyöz pnömonisi olan hastaların mortalite oranları karşılaştırıldı. Bakteriyel pnömonisi olanlarla olmayanların ve viral pnömonisi olanlarla olmayanların mortaliteleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). Enfeksiyöz pnömoniler arasında en sık görülen grubun viral pnömoniler olması nedeniyle, viral etkenlere göre mortalite kıyaslaması yapıldı. Hiçbir viral mikroorganizma tipinde mortalite görülme açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). ARDS dereceleri arasında hasta sayısı az olduğu için mortalite karşılaştırması yapılamadı. Hafif PARDS'li hastalarda mortalite görülmedi, orta PARDS grubunda %22.2, ağır PARDS grubunda ise %76.5'lik mortalite oranı saptandı. Yaşayan ve ölen hastaların PARDS etiyoloji ve şiddeti açısından karşılaştırılması Tablo 6.13'te sunulmuştur.

Hastaların yardımcı destek tedavi modaliteleri arasında kıyaslama yapıldığında; prone pozisyonu uygulanan hastalarda mortalite oranının %72.7, uygulanmayan hastalarda %25.9 olduğu görüldü. Prone pozisyonu uygulanan hastalarda mortalite anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p<0.05$). Steroid verilen hastalarla verilmeyen hastaların mortalite oranları arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). Sürfaktan verilen hastaların mortalite oranı %90, verilmeyen hastaların %21.4 idi. En az 1 kere sürfaktan verilen hastalarla verilmeyen hastalar arasında mortalite açısından anlamlı fark saptandı ($p<0.001$). Solunumsal destek tedavileri açısından değerlendirildiğinde NİMV desteği verilen hastalarla verilmeyen hastalar arasında mortalite açısından fark bulunmadı ($p>0.05$). İMV uygulanan hastalarda mortalite %48.4 idi, invaziv

destek almayan hasta grubunda ise mortalite görülmedi. Entübe edilen hastalarda edilmeyenlere göre mortalite anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0.05$). Hastaların tedavi türleri ve mortalite oranları Tablo 6.14’te gösterilmiştir.

Steroid verilen hastalarda ($n=12$) steroid dozu ve steroid süreleri arasında mortalite açısından anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). İMV destek verilen hastalarda (31 hasta) MV’ye geçilme günleri arasında mortalite açısından anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). MV altında geçirilen gün sayısına bakıldığında mortalite görülen ve görülmeyen grup arasından anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Yaşayan grupta HFO alan hasta olmadığından HFO alan ve almayan iki grup arasında mortalite kıyaslaması yapılmadı. Yoğun bakımda yatış süreleri kıyaslandığında, ölen hastaların yoğun bakımda yatış süresi yaşayanlara göre anlamlı olarak daha uzun bulundu. Bu özellikler Tablo 6.15’te verilmiştir.

Tablo 6.13. Yaşayan ve ölen hastaların PARDS etiyojisi, etken tipleri ve şiddeti açısından karşılaştırılması

Özellik			Yaşayan		Ölen		Test istatistiği	p
			n	%	n	%		
PARDS nedeni		Primer	22	61	14	39	-	-
		Sekonder	1	50	1	50		
Pnömoni tipi	Bakteriyel	Evet	4	80	1	20	$\chi^2=0.949$	0.619
		Hayır	13	56.5	10	43.5		
	Viral	Evet	15	65.2	8	34.8	$\chi^2=1.095$	0.353
		Hayır	2	40	3	60		
	Fungal	Evet	0	0	2	100	-	-
		Hayır	17	65.4	9	34.6		
Viral Pnömoni Etkenleri	İnfluenza tipleri	Evet	3	42.9	4	57.1	$\chi^2=2.218$	0.182
		Hayır	12	75	4	25		
	Covid-19	Evet	3	75	1	25	$\chi^2=0.204$	1.000
		Hayır	12	63.2	7	36.8		
	Rhinovirüs	Evet	5	83.3	1	16.7	$\chi^2=1.174$	0.369
		Hayır	10	58.8	7	41.2		
	RSV	Evet	3	100	0	0	-	-
		Hayır	12	60	8	40		
	Diğer virüsler*	Evet	4	57.1	3	42.9	$\chi^2=0.289$	0.657
		Hayır	11	68.8	5	31.2		
ARDS derecesi		Hafif	5	100	0	0	-	-
		Orta	7	77.8	2	22.2		
		Ağır	4	23.5	13	76.5		
		Sınıflandırılmayan	7	100	0	0		

*Diğer virüsler: Enterovirüs, Parafluenzavirüs, Metapneumovirüs A/B, Human Herpesvirüs-6, Human Herpesvirüs-7, Parvovirüs, Adenovirüs, Sitomegalovirüs.

Tablo 6.14. Yaşayan ve ölen hastaların PARDS tedavi biçimlerinin kıyaslanması

Tedavi		Yaşayan		Ölen		Test istatistiği	p
		n	%	n	%		
Prone pozisyon	Yok	20	74.1	7	25.9	$\chi^2 = 7.166$	0.012
	Var	3	27.3	8	72.7		
Steroid	Yok	17	65.4	9	34.6	$\chi^2 = 0.813$	0.481
	Var	6	50	6	50		
Sürfaktan	Yok	22	78.6	6	21.4	$\chi^2 = 14.501$	<0.001
	Var	1	4.3	9	90		
NİMV	Yok	11	55	9	45	$\chi^2 = 0.540$	0.463
	Var	12	66.7	6	33.3		
NİMV tipi	CPAP	5	62.5	3	37.5	-	-
	BPAP	6	66.7	3	33.3		
	CPAP+BPAP	0	0	1	100		
İMV	Yok	7	100	0	0	$\chi^2 = 5.596$	0.029
	Var	16	51.6	15	48.4		

Tablo 6.15. Yaşayan ve ölen hastaların steroid dozu ve süresi, mekanik ventilatöre geçilme günleri, MV'de kaldıkları gün sayılarının karşılaştırması

	Yaşayan	Ölen	Test istatistiği	p
	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)		
Steroid dozu	1.38±0.95 2 (0.15-2)	1.83±0.75 2 (1-3)	U=14.0	0.589
Steroid süresi (gün)	4.67±2.25 3.5 (3-8)	10.83±11.16 6.5 (1-27)	U=16.5	0.818
MV'ye geçilme günü	1.25±1.00 1 (1-5)	2.20±1.85 1 (1-6)	U=88.0	0.216
MV gün sayısı	15.88±16.14 8 (4-61)	26.20±22.26 21 (5-92)	U=72.0	0.060
HFO'ya geçilme günü	-	13.83±10.03 11.5 (3-33)	-	-
ÇYBÜ yatış süresi (gün)	18.96±20.46 11 (4-91)	29.60±28.56 22 (5-121)	U=104.0	0.041

İnvaziv destek verilen hastaların (n=31) özellikleri kıyaslandığında V-SIMV ve V-A/C uygulanan hastalarla uygulanmayan hastaların mortalite oranları arasında fark bulunmadı (p>0.05). P-SIMV uygulanmayan 1 hasta, APRV uygulanan 2 hasta ve PVRC-AC uygulanan 2 hasta olduğu için istatistiksel olarak karşılaştırma yapılamadı. HFO veya dHFO uygulanan

hastalarla uygulanmayan hastaların mortalite oranları arasında fark saptandı ($p<0.001$). HFO-dHFO uygulanan hastalarda mortalite oranı %100 iken uygulanmayan hastalarda ise mortalite oranı %15.8 idi. Hastaların MV modlarının mortaliteye göre kıyaslanması Tablo 6.16'da gösterilmiştir.

Tablo 6.16. Yaşayan ve ölen hastaların mekanik ventilatör modlarının kıyaslanması

MV modları		Yaşayan		Ölen		Test istatistiği	p
		n	%	n	%		
P-SIMV	Yok	0	0	1	100	-	-
	Var	16	53.3	14	46.7		
V-SIMV	Yok	14	51.9	13	48.1	$\chi^2 = 0.005$	1.000
	Var	2	50	2	50		
V-A/C	Yok	9	50	9	50	$\chi^2 = 0.045$	0.833
	Var	7	53.8	6	46.2		
APRV	Yok	15	51.7	14	48.3	-	-
	Var	1	50	1	50		
PVRC-AC	Yok	16	55.2	13	44.8	-	-
	Var	0	0	2	100		
HFO-dHFO	Yok	16	84.2	3	15.8	$\chi^2 = 20.884$	<0.001
	Var	0	0	12	100		

Hastaların MV parametreleri yaşayan ve ölen grupta kıyaslandığında Maksimum PIP, Pplat, TV değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). Yaşayan ve ölen hastaların PEEP değerleri arasında ise fark saptandı ($p<0.05$). PEEP değerinin yükselmesiyle mortalitede artış olduğu görüldü. MV parametrelerinin mortaliteye etkisi Tablo 6.17'de verilmiştir.

Tablo 6.17. MV parametrelerinin mortaliteye etkisi

MV parametreleri	Yaşayan (n=16)	Ölen (n=15)	Test istatistiği	p
	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)		
Max PIP	30.94±3.08 30 (26-36)	33.40±3.26 34 (30-40)	U=73.0	0.066
Pplat	24.38±3.50 24.5 (18-31)	28.00±7.14 27 (16-35)	t=-1.813	0.080
TV	7.48±2.01 7.25 (5-11)	8.28±1.46 8.10 (6-11)	t=-1.267	0.215
PEEP	9.19±1.51 9 (8-13)	10.47±1.18 10 (9-14)	U=47.5	0.003

Çalışmadaki ECMO uygulanan 6 hastanın %100'ünde mortalite saptanırken ECMO uygulanmayan hastaların %30'unda mortalite saptandı. ECMO uygulanan hastalarda

uygulanmayan hastalara göre mortalite oranları anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.01$). ECMO uygulanan hastaların hepsinde mortalite görüldüğü için ECMO tipi ile karşılaştırma yapılamadı. İnotrop tedavi alan hastaların %57.7'sinde mortalite saptanırken almayan hastalarda mortalite saptanmadı. İnotrop tedavi alan hastaların mortalite oranları almayanlara göre yüksek bulundu ($p<0.05$). Ekstrakorporeal tedavi uygulanan hastaların %100'ünde mortalite saptanırken uygulanmayan hastaların %20.7'sinde mortalite saptandı. Ekstrakorporeal tedavi uygulanan hastalarla uygulanmayan hastaların mortalite oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.001$). Ekstrakorporeal tedavi olan hastaların tamamında mortalite görüldüğü için ekstrakorporeal tedavi türü (PEX/CRRT) ile karşılaştırma yapılamadı. Hastaların ECMO, inotrop ve ekstrakorporeal tedavilerle ilgili mortalite oranları Tablo 6.18'de gösterilmektedir.

Tablo 6.18. Yaşayan ve ölen hastaların tedavilerinin kıyaslanması

Tedaviler		Yaşayan		Ölen		Test istatistiği	p
		n	%	n	%		
ECMO	Yok	21	70	9	30	χ^2 =10.080	0.003
	Var	0	0	6	100		
İnotrop kullanımı	Yok	12	100	0	0	χ^2 =11.438	0.001
	Var	11	42.3	15	57.7		
Ekstrakorporeal tedavi	Yok	23	79.3	6	20.7	χ^2 =18.083	<0.001
	Var	0	0	9	100		

İnotrop tedavi alan hastalarda inotrop kullanım süreleri incelendiğinde daha uzun süre inotrop olanlarda mortalite artmış olarak saptandı ($p<0.05$). Ayrıca inotrop kullanan hastalarda maksimum VİS bakıldığında, maksimum VİS yüksek olan hastaların mortalitesinin artmış olduğu bulundu ($p<0.05$). Bu özellikler Tablo 6.19'da verilmiştir.

Tablo 6.19. Yaşayan ve ölen hastaların ECMO süresi, inotrop kullanım süresi, maksimum VİS karşılaştırması

Tedavi özellikleri	Yaşayan	Ölen	Test istatistiği	p
	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)		
ECMO süresi	-	19.33±20.48 12.5 (1-56)	-	-
İnotrop kullanım süresi	4.55±3.44 3 (1-12)	15.47±14.20 8 (2-58)	U=26.5	0.002
Maksimum VİS	33.64±32.87 20 (5-110)	124.07±73.47 130 (10-225)	U=22.0	0.001

Çalışmada en az bir PARDS komplikasyonu gelişmiş olan hastalarla gelişmemiş olan hastaların mortalite oranları arasında fark saptandı ($p<0.05$). PARDS komplikasyonu gelişen grupta mortalite yüksek bulundu. PARDS komplikasyonlarından hastane enfeksiyonu gelişen hastalarla gelişmeyen hastaların mortalite oranları arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). Hastane enfeksiyonu olan hastalarda (11 hasta) enfeksiyon türleri ile mortalite oranları sayının az olması nedeniyle karşılaştırılmadı. Akciğer kanaması komplikasyonu olan hastalarla olmayan hastaların mortalite oranları arasında fark saptandı ($p<0.001$). Akciğer kanaması olan hastalarda mortalite daha yüksek görüldü. Hava kaçağı sendromları olan hastalarda mortalite oranları olmayan hastalara göre daha fazla saptandı ($p<0.05$). Yoğun bakım yatışları sırasında morbidite olan hastalarla olmayan hastaların mortalite oranları arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). Hastalarda görülen komorbidite ve komplikasyonların mortalite karşılaştırmaları, Tablo 6.20’de gösterilmiştir.

Tablo 6.20. Hastalarda görülen morbidite ve komplikasyonların mortalite açısından karşılaştırması

Komplikasyon, morbidite		Yaşayan		Ölen		Test istatistiği	p
		n	%	n	%		
PARDS komplikasyonu	Yok	16	88.9	2	11.1	$\chi^2 = 11.515$	0.001
	Var	7	35	13	65		
Hastane enfeksiyonu	Yok	16	64	9	36	$\chi^2 = 0.369$	0.544
	Var	7	53.8	6	46.2		
VIP	Yok	3	100	0	0	-	-
	Var	3	37.5	5	62.5		
CLABSI	Yok	3	40	3	60	-	-
	Var	4	66.7	2	40		
IYE	Yok	6	60	4	40	-	-
	Var	0	0	1	100		
Akciğer Kanaması	Yok	23	85.2	4	14.8	$\chi^2 = 23.738$	<0.001
	Var	0	0	11	100		
Hava kaçağı sendromları	Yok	20	76.9	6	23.1	$\chi^2 = 9.265$	0.004
	Var	3	13	9	60		
Morbidite	Yok	18	72	7	28	$\chi^2 = 0.562$	0.648
	Var	4	57.1	3	42.9		

Mortaliteye etki eden faktörler incelendiğinde İMV, ECMO, İnotrop kullanımı ve HFO-dHFO anlamlı çıkmasına rağmen, İMV alan, ECMO uygulanan, inotrop kullanan, dHFO/ HFO altında izlenen hastaların hepsinde mortalite görüldüğünden modele alınmamıştır. Sürfaktan kullanılan 10 hastadan 9 ‘unda mortalite görülüp 1 hasta yaşadığı için sayı yetersizliğinden dolayı modele alınmamıştır. Akciğer kanaması ve hava kaçağı sendromları anlamlı çıkmasına rağmen bu komplikasyonlar ARDS komplikasyonları içinde olduğu için modele alınmamıştır. Mortaliteye etki eden cinsiyet, prone pozisyon, immün yetmezlik ve PARDS komplikasyonu gibi etkenlerin Multivariate Lojistik Regresyon analizi sonucu Tablo 6.21’de detaylandırılmıştır.

Tablo 6.21. Mortaliteye etki eden faktörlerin Multivariate Lojistik Regresyon analizi sonucu

Değişken	Regression Coefficient (SE)	OR	95 % CI		p value
Cinsiyet (kız)	0.227 (0.948)	1.255	0.196	8.048	0.811
Prone pozisyonu	1.013 (1.00))	2.755	0.386	19.956	0.312
İmmün yetmezlik	0.577 (0.982)	1.780	0.260	12.202	0.557
PARDS komplikasyonu	2.303 (1.027)	10.007	1.333	74.971	0.025
ÇYBÜ yatış süresi (gün)	-0.006 (0.019)	1.006	0.969	1.042	0.760

Mortaliteye etkili bağımsız değişkenlerle oluşturulan logistik model sonucunda; PARDS komplikasyonu mortalite için etkili bir faktör olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). PARDS komplikasyonu gelişen hastalarda mortalite 10.007 kat artmaktadır.

7.TARTIŞMA

Bu çalışmada Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'nde Ağustos 2019 – Eylül 2021 tarihleri arasında PARDS tanısı alan 38 hasta prospektif olarak izlendi. Çalışmamızın amacı, PARDS tanısı olan hastalarda etiyojijiyi, hastalığın klinik özelliklerini, uygulanan tedavilerin sonuçlarını, hastalığın morbidite ve mortalitesini belirlemek ve ülkemiz tıp literatüründe kısıtlı veri olan bu hastalık ile ilgili literatüre katkı sağlamaktır.

AECC veya Berlin tanımını kullanan önceki çalışmalarda Amerika Birleşik Devletleri, Avrupa, Avustralya ve Yeni Zelandada'ki PARDS insidansı yıllık 2–12,8/100.000 kişi, sıklığı ise ÇYBÜ hastalarının %1-4'ü olarak bulunmuştur (16). 2015'ten sonra PALICC tanımını kullanarak PARDS epidemiyolojisini araştıran birkaç çalışma yapılmıştır (4). Schouten ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada çocuklardaki popülasyona dayalı tahminî PARDS insidansı yılda 2,2–5,7/100.000 kişidir, ÇYBÜ'deki görülme sıklığı ise %1,9-2,9 bulunmuştur (87). 2018'de yayınlanan ve 27 ülkeden 145 çocuk yoğun bakım ünitesinin katıldığı PARDIE çalışmasında, PALICC tanımı kullanılarak PARDS tanısı alan 708 hasta değerlendirilmiş ve ÇYBÜ hastalarının yaklaşık %3'ünde, mekanik ventilasyon altında takip edilen hastaların ise %6'sında PARDS geliştiği saptanmıştır (6). Bizim çalışmamızda, çalışma dönemi boyunca çocuk yoğun bakımımızda takip edilen 1350 hastanın %2,8'inde PARDS geliştiğini tespit ettik. Bu sonuç literatürdeki çalışmalarla benzer idi.

Literatürde hem erişkinlerde hem çocuklarda ARDS'nin erkeklerde daha sık görüldüğü, ancak cinsiyetler arası farkın ve yaşın mortaliteye etkisi olmadığı vurgulanmıştır. 2010 yılında yayınlanmış olan bir çalışmada 165 PARDS'li hastanın çoğunluğunun erkek cinsiyette ve 5 yaşından küçük olduğu saptanmıştır (88). Yehya ve arkadaşlarının Philadelphia Çocuk Hastanesi'nde yaptıkları çalışmaya dahil edilen 544 PARDS hastasının çoğunluğu erkeklerden oluşmaktaydı, hastaların ortalama yaşı 4.6 idi (20). PARDIE çalışmasında hastaların %61'i erkek ve ortalama yaşları 3.3'tü, her iki faktörün mortaliteye etkisiz olduğu gösterildi (6). Bizim hastalarımızın %57,9'u erkek, ortalama yaşları 54 ay (4.5 yaş) idi, hastaların cinsiyet ve yaş değişkenleri literatürle uyumlu olarak mortaliteye etkisiz bulundu.

PRISM III skoru çocuk yoğun bakımlarda sık kullanılan bir mortalite riski hesaplama aracıdır; hastalık nedeniyle normal fizyolojinin bozulmasından kaynaklanan mortalite olasılığını belirler. Bizim yoğun bakımımızda tüm hastaların yatışları sırasında PRISM III skorları hesaplanmaktadır. Literatürde Yehya ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tüm hastaların ortalama PRISM III skorları 11 bulunmuş olup yüksek PRISM III skoru bulunan hastalarda mortalitenin artmış olduğu gözlenmiştir (20). Güney Kore'de yapılan bir başka

çalışmada PARDS hastaları direkt ve indirekt olarak değerlendirilmiş ve direkt PARDS görülen hastalarda daha yüksek PRISM III skorlarının mortaliteyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (89). Çalışmamızda hastaların PRISM III skorlarının sağkalıma etkisiz olduğu saptanmıştır. Bunun sebebinin çalışmamızda az sayıda hasta olduğunu düşünmekteyiz.

PARDS ile izlenen hastalarda yaygın olarak (%12-74) altta yatan komorbiditeler görülür (4). Beraberinde kronik hastalığı olan hastalar, PARDS'li çocukların önemli bir bölümünü oluştursa da çoğu çalışma immün yetmezlik dışındaki komorbiditelerin ölüm riskine veya mekanik ventilasyon sürecinin uzamasına katkısı olmadığını gösterir. PARDS'nin kötü sonuçlarıyla ilişkilendirilmiş primer komorbidite, hem konjenital hem de kazanılmış tipteki immün yetmezliktir (17). PARDIE çalışması, PARDS'li hastaların %63'ünün komorbiditesi olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada en sık komorbidite akciğer hastalığı (%28) iken bunu prematürelilik (%19), kronik solunum desteği (%17) ve doğuştan kalp hastalığı öyküsü (%11) izliyordu. İmmünsüpresyon ve malignite ise tüm hastaların %21'ini oluşturuyordu. İmmünsüpresyon, bu çalışmada mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak bulundu (6). Santschi ve arkadaşlarının yaptığı 165 PARDS hastasının yer aldığı çalışmada hastaların en az bir komorbiditeye sahip olma oranı %74,5 idi (88). Wong ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 85 PARDS hastanın %67'sinde altta yatan komorbiditeler mevcuttu; immün yetmezlik ve akciğer hastalığı olanlarda hastalığın daha kötü seyrettiği görüldü (90). Çalışmamızda 32 hastanın (%84) eşlik eden komorbiditesi olduğu ancak komorbidite varlığının mortaliteye etkili olmadığı bulundu. Hastaların %34'ünde primer veya sekonder immün yetmezlik olduğu, ancak immün yetmezliğin de mortalite açısından bağımsız bir risk faktörü olmadığı saptandı. Bulgularımızın literatürle uyumsuz olmasının temel sebebinin çalışmamızın kısıtlı popülasyonu olduğunu düşünüyoruz.

PARDS vakalarının yarısından fazlasını primer (pulmoner) PARDS'nin oluşturduğu bilinmektedir. Bu gruptaki en yaygın sebep ise enfeksiyöz pnömoni veya alt solunum yolu enfeksiyonudur. Sekonder (ekstrapulmoner) PARDS'nin en yaygın nedeni ise sepsistir ve tüm nedenlerin içinde pnömoniden sonra 2. sırada gelir (4). Gan ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli bir çalışmada PARDS vakalarının %86,6'sını pulmoner PARDS; %13,4'ünü ekstrapulmoner PARDS oluşturuyordu. Pulmoner PARDS'nin en sık sebebi (%91,7) pnömoni iken ekstrapulmoner PARDS'in en sık sebebi sepsis (%82,9) idi (3). PARDIE çalışmasında PARDS sebeplerine bakıldığında vakaların %63'ünün pnömoni/alt solunum yolu enfeksiyonu, %19'unun sepsis, %8'inin aspirasyon olduğu saptandı (6). Asya'da yapılan çok merkezli bir kohortta, 373 PARDS hastasının %82'sinde PARDS nedeni enfeksiyöz pnömoni iken bunu sepsis ve aspirasyon pnömonisi takip etti (91). Yehya ve arkadaşlarının çalışmasında benzer

şekilde etiyolojik nedenlerin %52'sini enfeksiyöz pnömoni oluştururken, ikinci sırada sepsis (%22) ve üçüncü sırada aspirasyon pnömonisi (%13) gelmekteydi (20). Bizim çalışmamızda vakaların %94.7'sini pulmoner PARDS, %5.3'ünü ise ekstrapulmoner PARDS oluşturuyordu. Pulmoner PARDS oranı literatüre göre artmış bulundu. Ekstrapulmoner PARDS görülen hastaların tamamında neden sepsis idi; tüm vakalar içinde en sık görülen üçüncü nedeni oluşturmaktaydı. Pulmoner PARDS sebepleri içinde en sık görülen enfeksiyöz pnömoni (pulmoner PARDS'ın %83'ü, toplam vakaların %76.3'ü) iken ikinci sırada aspirasyon pnömonisi (%11) geliyordu.

Roberts ve arkadaşlarının yapmış olduğu ve viral PARDS etkenlerinin araştırıldığı ilk çalışma olan çok merkezli çalışmada, çalışmaya dahil edilen 544 PARDS'li çocuğun 282'sinde (52%) enfeksiyöz pnömoni saptandı; bu hastaların da 212'si (%75) virüs pozitifliği bulunan pnömonilerdi. Rhino/enterovirus %43'lük oranla en sık saptanan virüsler olurken, %24 hastada RSV, %17 hastada Metapneumovirüs, %14 adenovirüs, %13 influenza saptandı. Hastaların %25'inde ise birden fazla viral etken olduğu tespit edildi. Ayrıca bu çalışmada RSV ve influenzanın diğer viral etiyolojilere göre daha iyi sonuçları olduğu bildirildi (92). Çalışmamızda enfeksiyöz pnömoni görülen hastaların %82.1'inde viral, %17.9'unda bakteriyel, %7.1'inde fungal etkenler rol oynamaktaydı. Viral pnömoni etkenlerinin %30'unu İnfluenza %26'sını Rhinovirüs, %17'sini Covid-19, %13'ünü RSV oluşturuyordu; bu etkenlerin mortaliteye etki açısından aralarında anlamlı fark saptanmadı. Spesifik pnömoni etkenlerinin PARDS'li hastalardaki mortalite ve sonuçlara etkisini araştırmak için daha geniş hasta popülasyonları içeren çalışmaların yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

PARDS tedavisinin en önemli adımı ventilasyon desteğidir. Ventilasyon desteği invaziv veya non-invaziv olarak uygulanabilir. ARDS'nin erken evresinde NİMV kullanılabilir; bu sayede entübasyondan kaynaklanan bazı komplikasyonlar engellenebilir. Özellikle immün yetmezlikli hastalarda entübasyonun komplikasyonlarını engellemek için NİMV düşünülebilir (35). Yañez ve arkadaşlarının yaptığı 50 kişilik randomize kontrollü bir çalışma, NİMV uygulanan hasta grubunda endotrakeal entübasyon oranının %60'tan %28'e düştüğünü göstermiştir (37). Wong ve arkadaşlarının yaptığı 85 hastanın dahil olduğu çalışmada hastaların %9'una NİMV uygulanmış ve NİMV başarısı %62.5 bulunmuştur; entübasyona giden hastalarda ağır PARDS geliştiği görülmüştür (90). Daha büyük örnekleme yapılan PARDIE'de 708 hastanın %22'sine NİMV uygulanmış; bu hastaların yarısı sonrasında entübe olmuştur. Sonradan entübe olan NİMV grubundaki hastalarda entübe olan ve orta/ağır PARDS gelişen hastaların mortaliteleri benzer bulunmuştur. Ancak NİMV'nin PARDS'la ilgili araştırılması gereken yönleri olduğu düşünülmektedir (6). Zeng ve arkadaşlarının yaptığı çok

merkezli bir çalışmada 53 PARDS hastasına NİMV uygulanmış, başarısızlık oranı %77.4 bulunmuştur. Özellikle sepsisteki hastalarda başarısızlık oranının yüksek olduğu ve bu tip hastalarda erken entübasyon düşünülmesi gerektiği vurgulanmıştır (93). Bizim çalışmamızda hastaların %47'sine NİMV desteği uygulanmış; bu hastaların 11'i (%61) sonradan entübe olmuştur. NİMV başarısızlığı olan hastaların %45'inde mortalite görülmüştür ve bu gruptaki hastaların tamamı ağır PARDS'dir. NİMV uygulanıp invaziv destek ihtiyacı olmayan hastaların %71'i BiPAP, %29'u CPAP almıştır.

Ciddi hipoksemisi olan veya NİMV'den fayda görmeyen hastalarda İMV kurtarıcı bir tedavidir. PALICC'te PARDS hastalarında kullanılması gereken ventilasyon modu konusunda herhangi bir öneri sunulmamıştır (8). Bizim çalışmamızda entübe olarak izlenen 31 hastanın 30'unda (%96.8) basınç kontrollü mod (P-SIMV) kullanılmış, bazı hastalarda ek olarak başka konvansiyonel modlar da denenmiştir. On üç hastaya hacim A/C (V-A/C), 4 hastaya V-SIMV, 2'şer hastaya APRV ve PVRC-AC modları uygulanmıştır.

PARDS tedavisinde VALI gelişimi, akciğer koruyucu ventilasyon stratejileri kavramına yol açmıştır. PARDS'li hastalarda düşük kompliyanslı bölgeleri açık tutacak fakat normal kompliyanslı bölgelerde aşırı havalanmaya neden olmayacak PEEP düzeylerinin ayarlanması, TV, PIP ve Pplat sınırlanması gerekir. PALICC, hastaya özgü tidal hacimleri kullanılmasını, kompliyansı normale yakın olan PARDS'li hastalarda TV'nin 5-8 mL/kg, akciğer kompliyansının azalmış olduğu ağır PARDS hastalarında ise 3-6 mL/kg olarak belirlenmesini önermektedir (zayıf öneri) (8). Khemani ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 10 mL/kg'a yakın tidal hacimlerle ventile edilen çocukların daha iyi bir prognoza sahip olabileceği gösterilmiştir (43). Imber ve arkadaşları tarafından yapılan tek merkezli bir kohortta TV ile mortalite arasında tutarlı bir ilişki bulunamamış; TV'nin çocuklarda akciğer koruyucu mekanik ventilasyonun titre edilmesi için kesin olmayan bir parametre olduğu ileri sürülmüştür (94). Pediatrik ALI/ARDS (n=799) hastalarını içeren bir meta-analizde, TV (12 mL/kg'a kadar) ve mortalite arasında herhangi bir ilişki gösterilememiştir (95). Bir diğer akciğer koruyucu ventilatör stratejisi olan uygun PEEP için PALICC, orta seviye yükseltilmiş PEEP (10-15 cmH₂O) değerlerini önermiş olup, şiddetli PARDS hastalarında PEEP'in 15 cmH₂O'nun üzerine çıkarılması gerektiğinde, plato basıncı sınırlandırılmasına dikkat edilmesi ve oksijen sunumu, solunum sistemi kompliyansı ile hemodinamik belirteçlerin yakın takip edilmesi gerektiğini vurgulamıştır. Plato basıncı için ise 28 cmH₂O ve altındaki değerler, göğüs duvarı esnekliği artmış hastalarda ise 29-32 cmH₂O değerleri önerilmiştir (8). El-Nawawy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MV'de TV 5-8 ml/kg, PEEP 15 (minimum 10, maksimum 20) cmH₂O olarak bildirilmiş ve MV parametreleri ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki

saptanmamıştır (96). ARDS Network çalışmasının tavsiyelerinden daha düşük PEEP uygulamanın sonuçlarını araştıran bir çalışmada, 1134 PARDS hastasının PEEP değerleri 10 cmH₂O altında tutulmuş (ortalama 8.0, minimum 6.0, maksimum 10.0) ve 60 gün içindeki mortalitenin %18 olduğu görülmüştür. İstatistiksel olarak anlamlı bulunan bu sonuca göre düşük PEEP seviyeleri yüksek mortalite ile ilişkilendirilmiştir (97). Gan ve arkadaşlarının çalışmasında PEEP 6.0 (6.0–8.0) cmH₂O, TV 8.3 mL/kg (6.7–10.0) olarak bildirilmiş, MV parametreleri ile mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (3). Çalışmamızda hastaların ortalama TV'leri 7.8 mL/kg (minimum 5, maksimum 11), saptanmış olup mortaliteye etkisi bulunmamıştır. Ortalama PEEP değeri 9.8 cmH₂O (minimum 8, maksimum 14) olup ölen hastalarda PEEP değeri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. İki hasta dışında bütün hastalarda belirlenen değerlere uygun Pplat değerleri uygulanmıştır.

Konvansiyonel MV yöntemlerine yanıt vermeyen özellikle ağır PARDS hastalarında HFO hayat kurtarıcıdır. PALICC, orta-şiddetli PARDS hastalarında göğüs kafesi kompliyansının azaldığına dair klinik kanıt yoksa, Pplat 28 cmH₂O'yu aştığında HFO'yu alternatif bir ventilasyon modu olarak önermektedir. Konvansiyonel mekanik ventilasyonun yetersiz kaldığı durumlarda yüksek frekanslı ventilasyon kullanılabilir ancak rutin kullanım önerilemez (8). Wong ve arkadaşlarının 328 PARDS hastasıyla yaptığı çalışmada, PARDS'nin ilk haftasında HFO kullanımının daha yüksek mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuş, PARDS'li çocuklarda HFO'nun klinik sonuçlar üzerindeki gerçek etkisini araştırmak için randomize kontrollü çalışmalar yapılmasını önermiştir (98). PARDS tanısı alan 200 çocuğun dahil edildiği El-Nawawy ve arkadaşlarının randomize kontrollü çalışması, HFO'nun oksijenasyonu iyileştirdiğini ancak mortalite, mekanik ventilasyon süresi veya hastanede kalış süresinde konvansiyonel MV yöntemlerine kıyasla hiçbir fark göstermediğini bulmuştur (96). Çin'de yapılan 246 PARDS hastasının dahil edildiği bir meta-analiz, HFO'nun mortalite veya mekanik ventilasyon süresinde anlamlı bir fark olmaksızın oksijenasyonu arttırdığını göstermiştir (99). Konvansiyonel MV ve HFO'nun sonuçlarının 48 ağır PARDS hastasında kıyaslandığı iki merkezli çalışmada HFO grubunda yer alan hastaların hastane kalış sürelerinin, entübe kalma sürelerinin ve inotrop ajan alma oranının konvansiyonel gruba göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu ancak mortalite arasında her iki grup arasında fark olmadığı saptanmış ve HFO'nun etkili bir alternatif metod olduğu belirtilmiştir (100). Çalışmamızda entübe edilen hastaların %48'i (n=15) HFO tedavisi aldı. Hastaların HFO'ya alınma süresi ortalama 13.günde oldu (minimum 3, maksimum 33). HFO alan hastalarda mortalitenin %100 olduğu görüldü. HFO uygulanmayan hastalarda ise mortalite oranı %15 saptandı, HFO alan grubun mortalite oranı

almayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Gruplar arasında bu farkın meydana gelmesinde hastaların HFO'ya alınma zamanındaki gecikme olabileceğini düşünüyoruz.

Sümfaktan, alveoldeki yüzey geriliminin azaltılmasından ve distal solunum yollarının fonksiyonel bütünlüğünün korunmasından sorumludur. Sümfaktan eksikliği, atelektazi, alveoler sıvı birikimi ve ciddi hipoksemiye neden olarak solunum yetmezliği ile sonuçlanır (59). ARDS'de sümfaktan eksikliği ve işlev bozukluğu olduğu için, ekzojen sümfaktan, özellikle akciğer hasarının erken evrelerinde potansiyel olarak faydalı olabilir. PALICC, PARDS'de ekzojen sümfaktanın rutin kullanımını önermemektedir (9). Wilson ve arkadaşları tarafından 2005'te yapılan; akut akciğer hasarı olan bebeklerde, çocuklarda ve adölesanlarda sümfaktan kullanımını araştıran randomize kontrollü çalışmada sümfaktanın oksijenasyonda iyileşmeyle ve mortalitede azalmayla ilişkili olduğu gösterildi; hastaların ventilatörde kalma ve hastane yatış süresi arasında ise fark yoktu (101). 2013'te, aynı araştırmacı grubu, PARDS'li 110 hastanın yer aldığı randomize kontrollü bir çalışma yürüttü ve sümfaktanın sağkalımda fayda sağlamadığını gösterdi (102). Bizim hastalarımızdan, orta ve ağır ARDS olan 15 hastaya sümfaktan uygulanmış idi. Çalışmamızda entübe hastaların %32'sinin sümfaktan tedavisi aldığı ve bu hastaların hepsinin ağır PARDS sınıfında olduğu saptanmıştır. Sümfaktan alanların %40'ının 1 defa, diğerlerinin 2 veya daha fazla defa sümfaktan tedavisi aldığı görülmüştür. Sümfaktan alan hastalarda mortalite almayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.

Prone pozisyon, hastanın yüzüstü yatırılmasıdır. ARDS'li hastalarda prone pozisyonu ile ilgili yapılan randomize çalışmalarda, prone pozisyonunun akciğerlerin dorsal bölgelerini havalandırdığı ve oksijenizasyonu arttırdığı gösterilmiştir (103). PALICC, prone pozisyonu rutin tedavi yöntemi olarak önermemektedir. Ancak, ağır PARDS vakalarında bir seçenek olarak düşünülebileceği belirtilmiştir (9). Yardımcı tedavilerin PARDS'de kullanımını araştıran çok merkezli bir çalışmada prone pozisyon uygulanma oranı %10 idi, bu hastalar başlangıçta daha yüksek bir PELOD-2 skoruna sahipti ve pulmoner PARDS'si olanlarda daha yaygın olarak uygulandığı görüldü (104). PARDS'de prone pozisyonu değerlendiren bir çok merkezli randomize kontrollü çalışmada, prone pozisyonun güvenli olduğu kanıtlanmıştır, ancak mekanik ventilasyon süresi ve mortalite sonuçlarında hiçbir fark bulunmamıştır (105). Bizim çalışmamızda tüm hastaların %28'inin, entübe hastaların ise %35'inin prone pozisyonda takip edildiğini belirledik. Prone pozisyonu uygulanan hastalarda uygulanmayan hastalara göre mortaliteyi anlamlı olarak daha yüksek saptadık. Yani çalışmamızda literatürden farklı olarak prone pozisyon uygulamasının daha fazla yapılmış olduğunu gördük ve prone uygulanan hastalarda mortaliteyi daha yüksek bulduk. Bunun sebebini ise prone pozisyonun nispeten daha ağır vakalarda uygulanmasına bağladık.

ECMO, konvansiyonel tedavilere yanıt vermeyen, geri döndürülebilir kardiyopulmoner yetersizlik durumunda, kalp ve akciğer fonksiyonları düzelene kadar kardiyopulmoner sistemi destekleyen, mekanik dolaşım ve solunum desteği sağlayan bir yöntemdir. ECMO bir tedavi yöntemi değil, bir destek yöntemidir. PALICC ağır PARDS'li ve tedaviye yanıt vermeyen çocukların ECMO ile desteklenmesini önermektedir (80). ECMO'nun PARDS'deki etkinliğini değerlendiren hiçbir randomize çalışma yoktur; bununla birlikte, ECMO alan ve almayan akut solunum yetmezliği olan 122 çocuğun dahil edildiği bir kohort çalışması, hastane içi mortalite, ÇYBÜ veya ventilatörsüz günlerde iki grup arasında hiçbir fark olmadığını göstermiştir (106). Pettignano ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, ECMO desteği altında takip edilen 82 PARDS'li hasta değerlendirilmiş, VV-ECMO desteği alan hastaların VA-ECMO hastalarına göre oksijenizasyonun daha iyi olduğu saptanmıştır. VV-ECMO'da yaşam oranı daha yüksek bulunmuş ve VV-ECMO'nun ciddi akut solunum yetmezliği olan pediatrik hastalarda yeterli oksijenizasyonu etkin bir şekilde sağlayabileceği belirtilmiştir (107). Wong ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ECMO'ya alınan 12 çocuk hastanın 9'u (%75) VA ECMO'da takip edildi ve 7'sinde (%77.8) mortalite saptandı. Diğer 3 hasta (%25) VV ECMO'daydı ve bu hastaların hepsi hayatta kaldı (91). Bizim çalışmamızda ECMO'ya alınan 6 hasta mevcuttu, bu hastalardan hayatta kalan olmadı. Hastaların 1'i dışında hepsinde VA ECMO uygulandı. VA ECMO desteği verilen hastaların biri kardiyak hastalık nedeniyle endikasyon taşımaktaydı ancak kalan 4 hastada uygun VV ECMO kanülü temin edilememesi nedeniyle VA kanül kullanılmıştı. Endikasyonu olan hastalara VV ECMO kanülü kullanılabilseydi sağkalım sonuçlarımızın daha iyi olabileceğini düşünmekteyiz.

PARDS hastalarında uygulanan diğer tedaviler inotroplar ve ekstrakorporeal tedavilerdir. Çin'de yapılan bir çalışmada 109 ağır PARDS'li ECMO hastası takip edilmiş, akut böbrek hasarı görülen hastalarda mortalite daha yüksek bulunmuş, CRRT yapılan grupta mortalitenin daha yüksek olduğu saptanmıştır (108). Kırk beş PARDS'li ECMO uygulanan hastayla yapılan başka bir çalışmada ECMO'nun başlangıcında ve ilk üç gününde VIS anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş, CRRT'nin ECMO süresini, ÇYBÜ'de kalış süresini veya mortaliteyi değiştirmediği ancak kan ürünleri kullanımında artışa neden olduğu görülmüştür (109). Wong ve arkadaşlarının çalışmasında PARDS şiddeti arttıkça inotrop kullanımının arttığı görülmüştür (91). Gan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada pulmoner PARDS'li çocuklarda inotrop kullanımının mortaliteyle artmış şekilde ilişkili olduğu ancak CRRT'nin sağkalıma etkisi olmadığı gösterilmiştir (3). Çalışmamızda hastaların %68'inin (n=26) inotrop tedavi aldığı, %23.9'una (n=9) Ekstrakorporeal tedavi uygulandığı, bu 9 hastanın tamamına CRRT yapıldığı, %55.6'sına (n=5) CRRT ile beraber PEX de yapıldığı görüldü. İnotrop tedavi alan

hastalarda inotrop kullanım süreleri incelendiğinde daha uzun süre inotrop olanlarda mortalite artmış olarak saptandı. Ayrıca inotrop kullanan hastalarda maksimum VİS bakıldığında, maksimum VİS yüksek olan hastaların mortalitesinin artmış olduğu bulundu. Ekstrakorporeal tedavi uygulanan hastaların %100'ünde mortalite saptanırken uygulanmayan hastaların %20.7'sinde mortalite saptandı; yani uygulanan grubun mortalitesi anlamlı olarak daha yüksekti.

PARDS, çocuklarda yüksek morbidite ve mortalite ile seyreden ciddi bir durumdur. PALICC verilerine göre ALI/ARDS'li çocuklarla ilgili genel, geniş gözlemsel ve epidemiyolojik çalışmalarda mortalite oranları %15-50 olarak bildirilmiştir (85). Yetişkin ARDS hastalarında bu oran %35-45'tir (110). Prospektif bir kohortta PARDS'de anlamlı olarak daha uzun mekanik ventilatör gün sayısı, ÇYBÜ ve hastane yatışı olduğu bulunmuştur (MV'de kalış $5,7 \pm 3,9$ gün, ÇYBB'de kalış $8,6 \pm 6,6$ gün ve hastanede kalış süresi 22.2 ± 29.3 gün) (111). PARDIE çalışmasında genel PARDS mortalitesi %17 olarak bulunmuş, mortalitenin ağır hipoksemiyle ilişkili olduğu belirtilmiştir (6). Wong ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PARDS hastalarında mortalite %30.3 olarak saptanmış ve ağır PARDS grubunda sonuçların daha kötü olduğunu bildirmiştir (91). Mortalitenin önemli belirleyicileri arasında immün süpresyon durumu, çoklu organ disfonksiyonu, ileri yaş ve hipokseminin şiddeti yer alır (10). Yakın zamanda yapılan bir meta-analizde PARDS'nin toplam mortalitesinin %24 olduğu saptanmıştır (112). Çalışmamızda mortalite oranı literatürle uyumludur; toplam mortalite %39.5 saptanmıştır. Yoğun bakımda yatış süreleri kıyaslandığında, ölen hastaların yoğun bakımda yatış süresi yaşayanlara göre anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur.

ARDS komplikasyonları arasında barotravma, hastane enfeksiyonu, atelektazi, pulmoner emboli, pulmoner fibrozis ve ventilatörle ilişkili pnömoni yer alabilir (113). Çalışmamızda PARDS komplikasyonlarının en az birinin görülme oranı %52.6 idi, komplikasyon görülen grubun mortalitesi anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Çalışmamızda PARDS komplikasyonu gelişiminin mortalite için etkili bir bağımsız risk faktörü olduğu ve bu hastalarda mortalitenin 10.007 kat arttığı bulunmuştur. Hastalarımızın yarısında komplikasyon geliştiğini gözlemlediğimizden, bu durum çalışmanın mortalite oranıyla tutarlılık göstermektedir.

Sonuç olarak, PARDS ÇYBÜ başvurularının ciddi, nispeten daha nadir ama yüksek mortalite ile ilişkili bir nedenidir. Bununla birlikte, klinik uygulamaların çoğunun etkinliğini desteklemek için pediatrik hastalara özgü sınırlı miktarda kanıt bulunmaktadır. PARDS'nin pediatrik spesifik tanımlarının son zamanlarda geliştirilmesi, PARDS'de tanı, tedavi ve araştırmayı kolaylaştırmalıdır. Tedavinin en önemli basamağını mekanik ventilasyon

oluşturmaktadır. Erken NİMV, akciğer koruyucu ventilasyon stratejileri ve tümü kanıtlarla desteklenen alanlarda PARDS yönetiminde ilerlemeler kaydedilmektedir. iNO, sürfaktan, HFO, prone pozisyonlama ve kortikosteroidlerin kullanımı hâlâ tartışmalıdır. Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu bir kurtarma tedavisi olarak düşünülebilir. PARDS'nin patofizyolojik mekanizmasının daha derinden anlaşılması, akciğer hasarını önlemek için hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesini kolaylaştırabilir.

7.1.Kısıtlılıklar ve Güçlü yanlar

Çalışmamızın başlıca kısıtlılığı örneklem büyüklüğümüzün yeterince geniş olmamasıdır. Tek merkezli ve küçük hasta popülasyonlu bir çalışma olması nedeniyle genellemeye izin vermez. Bunlara rağmen çalışmamız hasta bakımı ve değerlendirmeleri için uluslararası kriterleri dikkate aldığı için çalışmamızda güvenilir veriler elde edilmiştir. Çalışmamızda hastalara PARDS için kabul edilen tüm tedavi seçenekleri uygulanmış ve bu tedavilerin sonuçlara etkisi tek tek değerlendirilmiştir. Ayrıca daha önce ülkemizde PARDS hakkında sınırlı sayıda araştırma yapılmış olmasından dolayı çalışmamız ulusal tıp literatürüne önemli bir katkı sağlamaktadır.

8.SONUÇ ve ÖNERİLER

- 1) 1 Ağustos 2019 ile 30 Eylül 2021 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde izlenen 1350 hastadan PARDS tanısı alan 38 hasta değerlendirildi. Merkezimizde PARDS sıklığı %2.8 olarak saptandı.
- 2) Çalışma grubundaki hastaların yaşları 4 ile 220 ay arasında ve ortalama yaş 54.2 ay iken, hastaların 16'sı kız (%42.1), 22'si erkek (%57.9) idi.
- 3) Çalışma grubundaki hastaların 5'i hafif (%13.2), 9'u orta (%23.7) ve 17'i ağır (%44.7) evre ARDS iken, evresi sınıflandırılmayan, yani NİMV altında izlenen 7 hasta mevcuttu (%18.4).
- 4) Çalışma grubundaki hastaların, 6'sında (%15.8) herhangi bir komorbidite bulunmazken, 32'sinde (%84.2) eşlik eden en az bir hastalık bulunmaktaydı. On üç hastada (%34.2) eşlik eden primer veya sekonder immün yetmezlik durumu mevcuttu.
- 5) Hastaların yoğun bakıma yatışları sırasındaki PRISM III skorları en düşük 1, en yüksek 38, ortalama 11.5 olarak belirlendi.
- 6) Hastaların 8'inde (%21.1) PEG, trakeostomi, VP-Şant, LVAD gibi ek durumlar mevcuttu.
- 7) Hastaların 36'sı pulmoner (%94.7), 2'si ise nonpulmoner (%5.3) PARDS idi. Nonpulmoner ARDS'lerin tamamının nedeni sepsis iken, pulmoner ARDS'lerin 29'u enfeksiyöz pnömoni (%80), 4'ü aspirasyon pnömonisi (%11), 1'i pulmoner vaskülit (%2.8), 1'i suda boğulma (%2.8) nedeniyle gelişti.
- 8) En sık PARDS nedeni olan enfeksiyöz pnömonili hastaların 23'ünde (%82.1) etken viral, 5'inde bakteriyel (%17.9), 2'sinde (%7.1) fungal idi.
- 9) Hastaların 18'i (%47.4) hiç entübe olmadan veya entübasyon öncesinde NİMV'de izlenmiş; bu hastaların yaklaşık yarısına CPAP, yaklaşık yarısına BiPAP uygulanmıştır. Hastaların 31'i (%81.6) İMV'a alınmış ve 30'unda basınç kontrollü mod uygulanmıştır.

- 10) İnvaziv mekanik ventilasyona alınan 31 hastanın tamamına yakınında permisif hiperkapni veya hipoksi dışındaki koruyucu mekanik ventilasyon stratejileri izlenmiş; 11 hastaya (%28.9) prone pozisyon, 12 hastaya (%31.6) steroid, 10 hastaya (%26.3) sürfaktan tedavileri uygulanmıştır.
- 11) Hastaların maksimum PIP ortalaması 31.1 cmH₂O, maksimum PEEP ortalaması 9.8 cmH₂O, Pplat ortalaması 26.1 cmH₂O, TV ortalaması 7.8 mL/kg olarak hesaplandı.
- 12) İzlemleri sırasında 12 hastaya (%12) HFO desteği verilirken, 6 hastaya (%15.7) ECMO uygulanmıştır. ECMO ve HFO uygulanan hastaların tamamı hayatını kaybetmiştir.
- 13) Hastalar ortalama 1.7 günde entübe edildi; en az 4, en çok 92 gün entübe kaldı.
- 14) Çalışmadaki hastaların 26'sı (%68) inotrop tedavi aldı; inotrop kullanım süresi bu hastalarda ortalama 10.8 gün idi. Maksimum VİS ortalama 85.8 hesaplandı.
- 15) Hastaların 9'una (%23.9) ekstrakorporeal tedavi uygulandı. Bu 9 hastanın tamamında CRRT yapılırken 5'inde PEX de yapıldı.
- 16) Hastaların 20'sinde (%52.6) PARDS ile ilgili en az bir komplikasyon gelişti. Komplikasyon olarak 12 hastada (%31.6) hava kaçağı sendromları, 11 hastada (%28.9) akciğer kanaması, 13 hastada (%34.2) hastane enfeksiyonu olduğu saptandı.
- 17) Tedavileri sırasında hastane enfeksiyonu gelişen hastaların 10'unda (%77) ventilatör ilişkili pnömoni, 6'sında (%46.1) kataterle ilişkili kan akımı enfeksiyonu, 1'inde (%7.7) idrar yolu enfeksiyonu görüldü.
- 18) Hastaların 7'sinde (%18.9) morbidite görülürken 15 hasta hayatını kaybetti (%39.5).
- 19) Hastaların ortalama ÇYBÜ yatış süresi 23.1 gün, ölen hastaların yaşam süresi ortalama 29.6 gün idi.
- 20) Hastaların PRISM III skor ortalamaları ölen hastalarda daha fazla olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

- 21) Cinsiyetin mortalite üzerine etkisi olmadığı saptandı ($p<0.05$).
- 22) Hastalardaki komorbidite ve immün yetmezlik durumlarının mortaliteye etkisi olmadığı saptandı ($p<0.05$).
- 23) PARDS derecesi arttıkça mortalitenin arttığı belirlendi. Hafif PARDS'li hastalarda mortalite görülmedi, orta PARDS grubunda %22.2, ağır PARDS grubunda ise %76.5'lik mortalite oranı saptandı.
- 24) Maksimum PIP, Pplat ve TV'nin mortaliteyi etkilemediği, ancak ölen hastalarda PEEP değerlerinin yaşayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı ($p<0.05$).
- 25) En az 1 defa sürfaktan verilen ve prone pozisyonla takip edilen hastalarda mortalite daha yüksek bulundu ($p<0.05$).
- 26) Hastalarda ÇYBÜ yatış süresi uzadıkça mortalitenin arttığı görüldü ($p<0.05$).
- 27) HFO, ECMO, ekstrakorporeal tedavi ve inotrop tedavi almanın mortaliteyi arttırdığı saptandı ($p<0.01$). VİS arttıkça mortalitede anlamlı olarak artış görüldü.
- 28) PARDS komplikasyonu gelişen hastalarda mortalite yüksek bulundu ve PARDS komplikasyonu geliştirmenin mortalite üzerinde bağımsız bir risk faktörü olduğu belirlendi. Akciğer kanaması ve hava kaçağı sendromları olan hastaların mortalite oranları daha yüksek bulundu.

9.KAYNAKLAR

1. Kaku S, Nguyen CD, Htet NN, Tutera D, Barr J, Paintal HS, et al. Acute respiratory distress syndrome: etiology, pathogenesis, and summary on management. *Journal of intensive care medicine*. 2020;35 (8):723-37.
2. Matthay MA, Zemans RL, Zimmerman GA, Arabi YM, Beitler JR, Mercat A, et al. Acute respiratory distress syndrome. *Nature reviews Disease primers*. 2019;5 (1):1-22.
3. Gan CS, Wong JJ-M, Samransamruajkit R, Chuah SL, Chor YK, Qian S, et al. Differences Between Pulmonary and Extrapulmonary Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: A Multicenter Analysis. *Pediatric Critical Care Medicine | Society of Critical Care Medicine*. 2018;19 (10):e504-e13.
4. Beltramo F, Khemani RG. Definition and global epidemiology of pediatric acute respiratory distress syndrome. *Annals of translational medicine*. 2019;7 (19).
5. Sapru A, Flori H, Quasney MW, Dahmer MK, Group PALICC. Pathobiology of acute respiratory distress syndrome. *Pediatric Critical Care Medicine | Society of Critical Care Medicine*. 2015;16 (5_suppl):S6-S22.
6. Khemani RG, Smith L, Lopez-Fernandez YM, Kwok J, Morzov R, Klein MJ, et al. Paediatric acute respiratory distress syndrome incidence and epidemiology (PARDIE): an international, observational study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2019;7 (2):115-28.
7. Saguil A, Fargo MV. Acute Respiratory Distress Syndrome: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2020;101 (12):730-8.
8. Rimensberger P, Cheifetz I. Pediatric acute lung injury consensus conference G. Ventilatory support in children with pediatric acute respiratory distress syndrome: proceedings from the pediatric acute lung injury consensus conference. *Pediatr Crit Care Med*. 2015;16 (5 Suppl 1):S51-60.
9. Tamburro RF, Kneyber MC, Group PALICC. Pulmonary specific ancillary treatment for pediatric acute respiratory distress syndrome: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatric Critical Care Medicine | Society of Critical Care Medicine*. 2015;16 (5_suppl):S61-S72.
10. Orloff KE, Turner DA, Rehder KJ. The current state of pediatric acute respiratory distress syndrome. *Pediatric allergy, immunology, and pulmonology*. 2019;32 (2):35-44.
11. Bernard GR. Acute respiratory distress syndrome: a historical perspective. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2005;172 (7):798-806.
12. Ashbaugh D, Bigelow DB, Petty T, Levine B. Acute respiratory distress in adults. *The Lancet*. 1967;290 (7511):319-23.

13. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1994;149 (3):818-24.
14. Force ADT, Ranieri V, Rubenfeld G, Thompson B, Ferguson N, Caldwell E. Acute respiratory distress syndrome. *Jama*. 2012;307 (23):2526-33.
15. Thomas NJ, Jouvett P, Willson D. Acute lung injury in children—Kids really aren't just "little adults". *Pediatric Critical Care Medicine*. 2013;14 (4):429-32.
16. Khemani RG, Smith LS, Zimmerman JJ, Erickson S, Group PALICC. Pediatric acute respiratory distress syndrome: definition, incidence, and epidemiology: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2015;16 (5_suppl):S23-S40.
17. Flori H, Dahmer MK, Sapru A, Quasney MW, Group PALICC. Comorbidities and assessment of severity of pediatric acute respiratory distress syndrome: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatric Critical Care Medicine | Society of Critical Care Medicine*. 2015;16 (5_suppl):S41-S50.
18. Lynn H, Sun X, Casanova N, Gonzales-Garay M, Bime C, Garcia JG. Genomic and genetic approaches to deciphering acute respiratory distress syndrome risk and mortality. *Antioxidants & redox signaling*. 2019;31 (14):1027-52.
19. Cochi SE, Kempker JA, Annangi S, Kramer MR, Martin GS. Mortality trends of acute respiratory distress syndrome in the United States from 1999 to 2013. *Annals of the American Thoracic Society*. 2016;13 (10):1742-51.
20. Yehya N, Keim G, Thomas NJ. Subtypes of pediatric acute respiratory distress syndrome have different predictors of mortality. *Intensive care medicine*. 2018;44 (8):1230-9.
21. Heidemann SM, Nair A, Bulut Y, Sapru A. Pathophysiology and management of acute respiratory distress syndrome in children. *Pediatric Clinics*. 2017;64 (5):1017-37.
22. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2000;342 (18):1334-49.
23. Bhattacharya J, Matthay MA. Regulation and repair of the alveolar-capillary barrier in acute lung injury. *Annual review of physiology*. 2013;75:593-615.
24. Katzenstein A, Askin FB. Surgical pathology of non-neoplastic lung disease. Major problems in pathology. 1982;13:1-430.
25. Thille AW, Esteban A, Fernández-Segoviano P, Rodríguez J-M, Aramburu J-A, Vargas-Errázuriz P, et al. Chronology of histological lesions in acute respiratory distress syndrome with diffuse alveolar damage: a prospective cohort study of clinical autopsies. *The lancet Respiratory medicine*. 2013;1 (5):395-401.

26. Hughes KT, Beasley MB. Pulmonary manifestations of acute lung injury: more than just diffuse alveolar damage. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2017;141 (7):916-22.
27. Burnham EL, Janssen WJ, Riches DW, Moss M, Downey GP. The fibroproliferative response in acute respiratory distress syndrome: mechanisms and clinical significance. *European respiratory journal*. 2014;43 (1):276-85.
28. Castro CY, editor ARDS and diffuse alveolar damage: a pathologist's perspective. *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery*; 2006: Elsevier.
29. Mark D Siegel M. Acute respiratory distress syndrome: Clinical features, diagnosis, and complications in adults uptodate.com: uptodate.com; 2021 [updated august 2021. Available from: https://www.uptodate.com/contents/acute-respiratory-distress-syndrome-clinical-features-diagnosis-and-complications-in-adults?search=ards&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H1598594850.
30. Rotta AT, Piva JP, Andreolio C, Carvalho WBd, Garcia PCR. Progress and perspectives in pediatric acute respiratory distress syndrome. *Revista Brasileira de terapia intensiva*. 2015;27:266-73.
31. Santschi M, Jouvét P, Leclerc F, Gauvin F, Newth CJ, Carroll CL, et al. Acute lung injury in children: therapeutic practice and feasibility of international clinical trials. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2010;11 (6):681-9.
32. Fernandez A, Monteverde E, Farias J. Changes in the practice of mechanical ventilation that took place in cohorts between 1999 and 2008 in PICUs: A multicenter study. *Pediatr Crit Care*. 2012;13:620.
33. Chang SY, Dabbagh O, Gajic O, Patrawalla A, Elie M-C, Talmor DS, et al. Contemporary ventilator management in patients with and at risk of ALI/ARDS. *Respiratory Care*; 2013. p. 578-88.
34. Nava S, Navalesi P, Gregoretti C. Interfaces and humidification for noninvasive mechanical ventilation. *Respiratory care*. 2009;54 (1):71-84.
35. Essouri S, Carroll C, Group PALICC. Noninvasive support and ventilation for pediatric acute respiratory distress syndrome: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatric critical care medicine*. 2015;16 (5_suppl):S102-S10.
36. Schönhofer B, Sortor-Leger S. Equipment needs for noninvasive mechanical ventilation. *European respiratory journal*. 2002;20 (4):1029-36.
37. Yañez LJ, Yunge M, Emilfork M, Lapadula M, Alcántara A, Fernández C, et al. A prospective, randomized, controlled trial of noninvasive ventilation in pediatric acute respiratory failure. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2008;9 (5):484-9.

38. Zhan Q, Sun B, Liang L, Yan X, Zhang L, Yang J, et al. Early use of noninvasive positive pressure ventilation for acute lung injury: a multicenter randomized controlled trial. *Critical care medicine*. 2012;40 (2):455-60.
39. Abboud PA, Roth PJ, Skiles CL, Stolfi A, Rowin ME. Predictors of failure in infants with viral bronchiolitis treated with high-flow, high-humidity nasal cannula therapy. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2012;13 (6):e343-e9.
40. Yoder BA, Stoddard RA, Li M, King J, Dirnberger DR, Abbasi S. Heated, humidified high-flow nasal cannula versus nasal CPAP for respiratory support in neonates. *Pediatrics*. 2013;131 (5):e1482-e90.
41. Essouri S, Durand P, Chevret L, Haas V, Perot C, Clement A, et al. Physiological effects of noninvasive positive ventilation during acute moderate hypercapnic respiratory insufficiency in children. *Intensive care medicine*. 2008;34 (12):2248-55.
42. L'Her E, Deye N, Lellouche F, Taille S, Demoule A, Fraticelli A, et al. Physiologic effects of noninvasive ventilation during acute lung injury. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005;172 (9):1112-8.
43. Khemani RG, Conti D, Alonzo TA, Bart RD, Newth CJ. Effect of tidal volume in children with acute hypoxemic respiratory failure. *Intensive care medicine*. 2009;35 (8):1428-37.
44. Cheifetz IM. Pediatric ARDS. *Respiratory care*. 2017;62 (6):718-31.
45. Network ARDS. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2000;342 (18):1301-8.
46. Erickson S, Schibler A, Numa A, Nuthall G, Yung M, Pascoe E, et al. Acute lung injury in pediatric intensive care in Australia and New Zealand—A prospective, multicenter, observational study. *Pediatric critical care medicine*. 2007;8 (4):317-23.
47. Amato MBP, Barbas CSV, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *New England Journal of Medicine*. 1998;338 (6):347-54.
48. Pinhu L, Whitehead T, Evans T, Griffiths M. Ventilator-associated lung injury. *The Lancet*. 2003;361 (9354):332-40.
49. Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa EL, Schoenfeld DA, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2015;372 (8):747-55.
50. Henderson WR, Chen L, Amato MB, Brochard LJ. Fifty years of research in ARDS. *Respiratory mechanics in acute respiratory distress syndrome. American journal of respiratory and critical care medicine*. 2017;196 (7):822-33.

51. Group PALICC. Pediatric acute respiratory distress syndrome: consensus recommendations from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatric critical care medicine: a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2015;16 (5):428.
52. Hickling KG, Walsh J, Henderson S, Jackson R. Low mortality rate in adult respiratory distress syndrome using low-volume, pressure-limited ventilation with permissive hypercapnia: a prospective study. *Critical care medicine*. 1994;22 (10):1568-78.
53. Randolph AG. Management of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome in children. *Critical care medicine*. 2009;37 (8):2448-54.
54. Heijman K, Heijman L, Jonzon A, Sedin G, Sjöstrand U, Widman B. High frequency positive pressure ventilation during anaesthesia and routine surgery in man. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 1972;16 (3):176-87.
55. Imai Y, Slutsky AS. High-frequency oscillatory ventilation and ventilator-induced lung injury. *Critical care medicine*. 2005;33 (3):S129-S34.
56. Dobyns EL, Cornfield DN, Anas NG, Fortenberry JD, Tasker RC, Lynch A, et al. Multicenter randomized controlled trial of the effects of inhaled nitric oxide therapy on gas exchange in children with acute hypoxemic respiratory failure. *The Journal of pediatrics*. 1999;134 (4):406-12.
57. Day RW, Allen EM, Witte MK. A randomized, controlled study of the 1-hour and 24-hour effects of inhaled nitric oxide therapy in children with acute hypoxemic respiratory failure. *Chest*. 1997;112 (5):1324-31.
58. Tarek Salah Ibrahim HSE-M. Inhaled Nitric Oxide and Prone Position: How Far They Can Improve Oxygenation in Pediatric Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome? *Journal of Medical Sciences*. 2007;7 (3):390-5.
59. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, et al. European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome-2016 update. *Neonatology*. 2017;111 (2):107-25.
60. Spragg RG, Lewis JF, Walmrath H-D, Johannigman J, Bellingan G, Laterre P-F, et al. Effect of recombinant surfactant protein C-based surfactant on the acute respiratory distress syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2004;351 (9):884-92.
61. Taut FJ, Rippin G, Schenk P, Findlay G, Wurst W, Häfner D, et al. A Search for subgroups of patients with ARDS who may benefit from surfactant replacement therapy: a pooled analysis of five studies with recombinant surfactant protein-C surfactant (Venticute). *Chest*. 2008;134 (4):724-32.
62. Willson DF, Zaritsky A, Bauman LA, Dockery K, James RL, Conrad D, et al. Instillation of calf lung surfactant extract (calfactant) is beneficial in pediatric acute hypoxemic respiratory failure. *Critical care medicine*. 1999;27 (1):188-95.

63. Spragg RG, Taut FJ, Lewis JF, Schenk P, Ruppert C, Dean N, et al. Recombinant surfactant protein C-based surfactant for patients with severe direct lung injury. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2011;183 (8):1055-61.
64. Mok YH, Lee JH, Rehder KJ, Turner DA. Adjunctive treatments in pediatric acute respiratory distress syndrome. *Expert review of respiratory medicine*. 2014;8 (6):703-16.
65. Gattinoni L, Vagginelli F, Carlesso E, Taccone P, Conte V, Chiumello D, et al. Decrease in PaCO₂ with prone position is predictive of improved outcome in acute respiratory distress syndrome. *Critical care medicine*. 2003;31 (12):2727-33.
66. Guerin C, Gaillard S, Lemasson S, Ayzac L, Girard R, Beuret P, et al. Effects of systematic prone positioning in hypoxemic acute respiratory failure: a randomized controlled trial. *Jama*. 2004;292 (19):2379-87.
67. Guérin C, Reignier J, Richard J-C, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2013;368 (23):2159-68.
68. Lucas CE, Ledgerwood AM. Pulmonary response of massive steroids in seriously injured patients. *Annals of surgery*. 1981;194 (3):256.
69. Bernard GR, Luce JM, Sprung CL, Rinaldo JE, Tate RM, Sibbald WJ, et al. High-dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome. *New England Journal of Medicine*. 1987;317 (25):1565-70.
70. Hooper RG, Kearl RA. Established ARDS treated with a sustained course of adrenocortical steroids. *Chest*. 1990;97 (1):138-43.
71. Meduri GU, Headley S, Tolley E, Shelby M, Stentz F, Postlethwaite A. Plasma and BAL cytokine response to corticosteroid rescue treatment in late ARDS. *Chest*. 1995;108 (5):1315-25.
72. Peter JV, John P, Graham PL, Moran JL, George IA, Bersten A. Corticosteroids in the prevention and treatment of acute respiratory distress syndrome (ARDS) in adults: meta-analysis. *Bmj*. 2008;336 (7651):1006-9.
73. Fein AM, Lippmann M, Holtzman H, Eliraz A, Goldberg SK. The risk factors, incidence, and prognosis of ARDS following septicemia. *Chest*. 1983;83 (1):40-2.
74. Needham CJ, Brindley PG. The role of neuromuscular blocking drugs in early severe acute respiratory distress syndrome. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie*. 2012;59 (1):105-8.
75. Valentine SL, Nadkarni VM, Curley MA, Group PALICC. Nonpulmonary treatments for pediatric acute respiratory distress syndrome: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2015;16 (5_suppl):S73-S85.

76. Shoemaker WC, Appel PL, Waxman K, Schwartz S, Chang P. Clinical trial of survivors' cardiorespiratory patterns as therapeutic goals in critically ill postoperative patients. *Critical Care Medicine*. 1982;10 (6):398-403.
77. Monchi M, Bellenfant F, Cariou A, Joly L-M, Thebert D, Laurent I, et al. Early predictive factors of survival in the acute respiratory distress syndrome: a multivariate analysis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1998;158 (4):1076-81.
78. Vincent JL, Baron J-F, Reinhart K, Gattinoni L, Thijs L, Webb A, et al. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *Jama*. 2002;288 (12):1499-507.
79. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *New England Journal of Medicine*. 1999;340 (6):409-17.
80. Dalton H, Macrae D. Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group Extracorporeal support in children with pediatric acute respiratory distress syndrome: Proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med*. 2015;16 (5 Suppl 1):S111-S7.
81. Gattinoni L, Bombino M, Pelosi P, Lissoni A, Pesenti A, Fumagalli R, et al. Lung structure and function in different stages of severe adult respiratory distress syndrome. *Jama*. 1994;271 (22):1772-9.
82. Estenssoro E, Dubin A, Laffaire E, Canales H, Sáenz G, Moseinco M, et al. Incidence, clinical course, and outcome in 217 patients with acute respiratory distress syndrome. *Critical care medicine*. 2002;30 (11):2450-6.
83. Wong JJ-M, Loh TF, Testoni D, Yeo JG, Mok YH, Lee JH. Epidemiology of pediatric acute respiratory distress syndrome in Singapore: risk factors and predictive respiratory indices for mortality. *Frontiers in pediatrics*. 2014;2:78.
84. Monahan LJ. Acute respiratory distress syndrome. *Current problems in pediatric and adolescent health care*. 2013;43 (10):278-84.
85. Quasney MW, López-Fernández YM, Santschi M, Watson RS, Group PALICC. The outcomes of children with pediatric acute respiratory distress syndrome: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2015;16 (5_suppl):S118-S31.
86. Musick MA, Loftis LL, Kennedy CE. Comparing vasoactive-inotropic score reporting strategies in the PICU relative to mortality risk. *Pediatric critical care medicine*. 2018;19 (12):1130-6.
87. Schouten LR, Veltkamp F, Bos AP, Van Woensel JB, Neto AS, Schultz MJ, et al. Incidence and mortality of acute respiratory distress syndrome in children: a systematic review and meta-analysis. *Critical care medicine*. 2016;44 (4):819-29.

88. Santschi M, Jouvot P, Leclerc F, Gauvin F, Newth C, Carroll C. PALIVE Investigators: Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators Network (PALISI); European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC); Acute lung injury in children; Therapeutic practice and feasibility of international clinical trials. *Pediatr Crit Care Med*. 2010;11:681-9.
89. Ha EJ, Park SJ, Jhang WK. Comparison of prognostic factors between direct and indirect pediatric ARDS. *Respiratory Care*. 2020;65 (12):1823-30.
90. Wong JJM, Tan HL, Lee SW, Chang KTE, Mok YH, Lee JH. Characteristics and trajectory of patients with pediatric acute respiratory distress syndrome. *Pediatric pulmonology*. 2020;55 (4):1000-6.
91. Wong JJ-M, Phan HP, Phumeetham S, Ong JSM, Chor YK, Qian S, et al. Risk stratification in pediatric acute respiratory distress syndrome: a multicenter observational study. *Critical care medicine*. 2017;45 (11):1820-8.
92. Roberts AL, Sammons JS, Mourani PM, Thomas NJ, Yehya N. Specific viral etiologies are associated with outcomes in pediatric acute respiratory distress syndrome. *Pediatric critical care medicine: a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2019;20 (9):e441.
93. Zeng JS, Qian SY, Wong JJ, Ong JS, Gan CS, Anantasit N, et al. Non-invasive ventilation in children with paediatric acute respiratory distress syndrome. *Ann Acad Med Singapore*. 2019;48 (7):224-32.
94. Imber DA, Thomas NJ, Yehya N. Association between tidal volumes adjusted for ideal body weight and outcomes in pediatric acute respiratory distress syndrome. *Pediatric critical care medicine: a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2019;20 (3):e145.
95. de Jager P, Burgerhof JG, van Heerde M, Albers MJ, Markhorst DG, Kneyber MC. Tidal volume and mortality in mechanically ventilated children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Critical care medicine*. 2014;42 (12):2461-72.
96. El-Nawawy A, Moustafa A, Heshmat H, Abouahmed A. High frequency oscillatory ventilation versus conventional mechanical ventilation in pediatric acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled study. *The Turkish journal of pediatrics*. 2017;59 (2):130-43.
97. Khemani RG, Parvathaneni K, Yehya N, Bhalla AK, Thomas NJ, Newth CJ. Positive end-expiratory pressure lower than the ARDS network protocol is associated with higher pediatric acute respiratory distress syndrome mortality. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2018;198 (1):77-89.
98. Wong JJ-M, Liu S, Dang H, Anantasit N, Phan PH, Phumeetham S, et al. The impact of high frequency oscillatory ventilation on mortality in paediatric acute respiratory distress syndrome. *Critical Care*. 2020;24 (1):1-10.

99. Qiao J-Y, Li Y-Z, Wang H-Y, Zhang S-D. A Meta analysis of the efficacy of high-frequency oscillatory ventilation versus conventional mechanical ventilation for treating pediatric acute respiratory distress syndrome. *Zhongguo Dang dai er ke za zhi= Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*. 2017;19 (4):430-5.
100. Guo Y-X, Wang Z-N, Li Y-T, Pan L, Yang L-F, Hu Y, et al. High-frequency oscillatory ventilation is an effective treatment for severe pediatric acute respiratory distress syndrome with refractory hypoxemia. *Therapeutics and clinical risk management*. 2016;12:1563.
101. Willson DF, Thomas NJ, Markovitz BP, Bauman LA, DiCarlo JV, Pon S, et al. Effect of exogenous surfactant (calfactant) in pediatric acute lung injury: a randomized controlled trial. *Jama*. 2005;293 (4):470-6.
102. Willson DF, Thomas NJ, Tamburro R, Truemper E, Truwit J, Conaway M, et al. Pediatric calfactant in acute respiratory distress syndrome trial. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2013;14 (7):657-65.
103. Pelosi P, Brazzi L, Gattinoni L. Prone position in acute respiratory distress syndrome. *European Respiratory Journal*. 2002;20 (4):1017-28.
104. Rowan CM, Klein MJ, Hsing DD, Dahmer MK, Spinella PC, Emeriaud G, et al. Early use of adjunctive therapies for pediatric acute respiratory distress syndrome: a PARDIE Study. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2020;201 (11):1389-97.
105. Curley MA, Hibberd PL, Fineman LD, Wypij D, Shih M-C, Thompson JE, et al. Effect of prone positioning on clinical outcomes in children with acute lung injury: a randomized controlled trial. *Jama*. 2005;294 (2):229-37.
106. Barbaro RP, Xu Y, Borasino S, Truemper EJ, Watson RS, Thiagarajan RR, et al. Does extracorporeal membrane oxygenation improve survival in pediatric acute respiratory failure? *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2018;197 (9):1177-86.
107. Pettignano R, Fortenberry JD, Heard ML, Labuz MD, Kesser KC, Tanner AJ, et al. Primary use of the venovenous approach for extracorporeal membrane oxygenation in pediatric acute respiratory failure. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2003;4 (3):291-8.
108. Zhang H, Feng Z, Cheng Y, Zhao Z, Chen Y, Liu C, et al. Risk factors for mortality in pediatric acute respiratory distress syndrome requiring extracorporeal membrane oxygenation support. *Zhonghua er ke za zhi= Chinese Journal of Pediatrics*. 2021;59 (5):380-6.
109. Redant S, Barbance O, Tolwani A, Beretta-Piccoli X, Massaut J, De Bels D, et al. Impact of CRRT in Patients with PARDS Treated with VV-ECMO. *Membranes*. 2021;11 (3):195.
110. Phua J, Badia JR, Adhikari NK, Friedrich JO, Fowler RA, Singh JM, et al. Has mortality from acute respiratory distress syndrome decreased over time? A systematic review. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2009;179 (3):220-7.

111. Zimmerman JJ, Akhtar SR, Caldwell E, Rubenfeld GD. Incidence and outcomes of pediatric acute lung injury. *Pediatrics*. 2009;124 (1):87-95.
112. Wong J, Jit M, Sultana R. Mortality in pediatric acute respiratory distress syndrome: a systematic review and metaanalysis [published online ahead of print January 1, 2017]. *J Intensive Care Med*.
113. Hon KL, Leung KKY, Oberender F, Leung AK. Paediatrics: how to manage acute respiratory distress syndrome. *Drugs in Context*. 2021;10.

