

T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

ARDS HASTALARINDA GELİŞEN SEKONDER PULMONER ENFEKSİYONLARIN İNSİDANSI VE MORTALİTE ÜZERİNE ETKİLERİNİN RETROSPEKTİF İNCELENMESİ

Dr. Tutku KARAMAN SAĞLAM

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2023



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

ARDS HASTALARINDA GELİŞEN SEKONDER PULMONER ENFEKSİYONLARIN İNSİDANSI VE MORTALİTE ÜZERİNE ETKİLERİNİN RETROSPEKTİF İNCELENMESİ

Dr. Tutku KARAMAN SAĞLAM

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Remzi İŞÇİMEN
Eş Danışman: Öğretim Görevlisi Dr. Pınar KÜÇÜKDEMİRCİ KAYA

BURSA – 2023

İÇİNDEKİLER

Özet……..ii
İngilizce özet (Summary)…….iii
Giriş……..1
I. Akut Respiratuar Distres Sendromu Tanımı ve Tarihçesi……1
II. Epidemiyoloji……...3
III. Etiyoloji……4
IV. Patofizyoloji……4
V. Radyografik Bulgular……7
VI. Tedavi……7
VI.A. Altta Yatan Hastalığın Tedavisi……...8
VI.B. Sıvı Tedavisi……...8
VI.C. Mekanik Ventilasyon……9
VI.D. HFVO (Yüksek Frekanslı Osilatuar Ventilasyon)……...9
VI.E. Pron Pozisyon……..10
VI.F. Recruitment Manevraları……11
VI.G. Nöromüsküler Blokaj……..11
VI.H. Kortikosteroidler……..12
VI.İ. Sürfaktan Replasman Tedavisi……..12
VI.J. Selektif Pulmoner Vazodilatasyon……12
VI.K. Ekstrakorporeal Yaşam Tedavisi……..13
VI.L. Diğer Farmakolojik Tedaviler……14
VII. ARDS'yi Komplike Eden Sekonder Pulmoner Enfeksiyonlar ……14
Gereç ve Yöntem……16
İstatistiksel analiz……19
Bulgular……21
Tartışma ve Sonuç……..29
Kaynaklar……..38
Ekler……...43
Teşekkür……47
Özgeçmiş……..48

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda, yoğun bakım hastalarında Akut Respiratuar Distres Sendromunu (ARDS) komplike eden sekonder pulmoner enfeksiyonların; insidansını ve risk faktörlerini belirlemeyi, prognoz ve mortalite üzerindeki etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

Metod: Etik kurul onayı alındıktan sonra Ocak 2016-Aralık 2021 tarihleri arasında üniversite hastanemizin tıbbi yoğun bakım ünitesine kabul edilen ve ARDS için Berlin kriterlerini karşılayan hastalar retrospektif olarak incelendi. Sekonder pulmoner enfeksiyonlar klinik, radyolojik ve kantitatif mikrobiyolojik kriterler kullanılarak tanımlandı. Sekonder pulmoner enfeksiyonlar ile ilgili risk faktörleri tek değişkenli analiz kullanılarak belirlendi. Ek olarak çok değişkenli cox regresyon analizi ile ARDS hastalarında sağkalıma etkili risk faktörleri saptandı.

Bulgular: Yoğun bakımda takip ettiğimiz 1649 hastanın 128'i ARDS kriterlerini karşıladı. 81 tanesinde ventilatör ilişkili pnömoni (VİP), 2 tanesinde İnvaziv pulmoner aspergilloz (IPA) gelişti. Nöromüsküler bloke edici ajan kullanımının ve uzun süreli steroid kullanımının VİP gelişimiyle ilişkili olduğu tespit edildi (sırasıyla p=0,02, p=0,011). VİP hastaların yoğun bakım mortalitesini arttırmazken, daha uzun mekanik ventilasyon ve yoğun bakım yatış süresi ile ilişkili bulundu. İmmünsupresyonun ARDS hastalarının mortalitesini yaklaşık iki kat arttırdığı tespit edildi (*HR*=1.84, %95 CI: [1.15-2.97]; *p*= 0.012)

Sonuç: Genel sağkalıma baktığımızda ARDS hastalarında mortaliteye etkisi olan en önemli faktör immünsupresyon olarak tespit edilmiştir. VİP'in; mortaliteyle ilişkili olmayıp; ARDS hastalarında uzun süreli mekanik ventilasyonun bir nedeni olmaktan çok sonucu olduğu düşüncesindeyiz. ARDS tanısı olan kritik hastalarda nöromüsküler ajan ve steroid kullanımı olduğunda VİP açısından dikkatli olunması önerilir.

Anahtar Kelimeler: Akut respiratuar distres sendromu (ARDS), ventilatör ilişkili pnömoni (VİP), mortalite, risk faktörü

SUMMARY

Incidence of Secondary Pulmonary Infections in ARDS Patients and their Impact on Mortality: A Retrospective Study

Objective: In our study, we aimed to determine the incidence and risk factors of secondary pulmonary infections complicating ARDS in critically ill patients and to evaluate their effects on prognosis and mortality.

Methods: After ethics committee approval, patients who met the Berlin criteria for ARDS and were admitted to the medical intensive care unit (ICU) of our university hospital between January 2016 and December 2021 were retrospectively analyzed. Secondary pulmonary infections were defined using clinical, radiologic and quantitative microbiologic criteria. Risk factors for secondary pulmonary infections were determined using univariate analysis. In addition, multivariate cox regression analysis was used to determine the risk factors affecting survival in ARDS patients.

Results: One-thousand-six-hundred-forty-nine patients were treated in our tertiary care ICU on relevant days. Among these, 128 met the criteria for ARDS. Eighty-one patients developed ventilator-associated pneumonia (VAP) and 2 patients developed invasive pulmonary aspergillosis (IPA). The use of neuromuscular blocking agents and long-term steroid use were associated with the development of VAP (p=0.02, p=0.011, respectively). While VAP did not increase intensive care unit mortality, it was associated with longer duration of mechanical ventilation and intensive care unit stay. Immunosuppression increased the mortality of ARDS patients approximately two fold (HR=1.84, 95% CI: [1.15-2.97]; p=0.012).

Conclusion: According to our findings; immunosuppression was found to be the most important factor affecting mortality in ARDS patients. We believe that VAP is not associated with mortality and is a consequence rather than a cause of prolonged mechanical ventilation in ARDS patients. We recommend to be vigilant in terms of VAP when neuromuscular agents and steroids are used in critically ill patients with ARDS.

Keywords: Acute respiratory distress syndrome (ARDS), ventilator-associated pneumonia (VAP), mortality, risk factor

GİRİŞ

I. Akut Respiratuar Distres Sendromu Tanımı ve Tarihçesi

Akut Respiratuar Distres Sendromu (ARDS) ilk olarak Ashbaugh ve ark.'ları (1) tarafından 1967'de Lancet'te yayınlanan bir makalede tanımlanmıştır. Ashbaugh ve ark.'ları yoğun bakımda takip ettikleri 272 hastanın 12'sinde; oksijen tedavisine rağmen düzelmeyen dirençli hipoksemi, takipne, akciğer kompliyansında azalma ve akciğer görüntülemelerinde ciddi infiltrasyon alanları tespit etmişlerdir. Bu hastalardan 7 tanesinin otopsisinde alveol içinde hyalen membran varlığı tespit edilmiş ve kliniği yenidoğan solunum sıkıntısı sendromu bulgularına benzetilen bu duruma "Yetişkin Solunum Sıkıntısı Sendromu" adı verilmiştir. ARDS daha sonra Vietnam Savaşıyla anılmaya başlanmıştır. Bu savaş sırasında Amerikan ordusu doktorları, ilk resüsitasyona yanıt veren ancak bariz bir göğüs travması olmamasına rağmen daha sonra solunum sıkıntısı nedeni ile kaybedilen bir hasta grubu gözlemlemişlerdir. Akciğer grafisi sol ventrikül yetmezliğine bağlı akciğer ödemini düşündüren bu tablo ile ARDS, kardiyojenik olmayan pulmoner ödem adını almıştır.

Ashbaugh ve ark.'nın tanımından yaklaşık 30 yıl sonra, 1994 yılında, ARDS' ye Amerikan-Avrupa Konsensüs Konferansı (AECC) tarafından yeni bir tanım verilmiştir. Bu konferansta epidemiyolojik ve klinik çalışmalara yardımcı olması düşüncesi ile ARDS'nin standart bir tanımının yapılması gerekliliği üzerinde durulmustur. Tanımın yetişkinlerle beraber yenidoğanlarda da görülmesi nedeni ile, 'Adult' yerine 'Acute' terimi konularak ismi Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) şeklinde değiştirilmiştir. Bu tanımlama hastaları iki alt gruba ayırmıştır: ARDS ve akut akciğer hasarı (ALI). ALI, ARDS'nin erken safhası ve daha hafif formu olarak kabul edilmiştir. AECC'de ALI ve ARDS'nin tanım ve tanı parametreleri belirlenmiştir. Bu tanımlamalar ile ALI; akut başlangıçlı hipoksemi ($PaO_2/FiO_2 \leq 300$) ve non-kardiyojenik akciğer ödemi ile göğüs radyografisinde akciğer ödemi ile uyumlu bilateral infiltratların

bulunması olarak, ARDS ise $PaO_2 \leq 200$ olduğu ve ALI' deki diğer parametrelerin eşlik ettiği durum olarak tanımlanmıştır (2). Bu tanımlamanın daha sonra çeşitli sınırlamaları olduğu görülmüştür. ALI, ARDS'den yalnızca hipoksi derecesi olarak farklıdır ve yararsız olduğu kabul edilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1: AECC (1994) tanımlamasına göre ALI/ARDS kriterleri (2)

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

AECC: Amerikan-Avrupa Konsensüs Konferansı, ALI: Akut Akciğer Hasarı, ARDS: Akut solunum sıkıntısı sendromu, PaO_2: Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncı, FiO_2: Solunan havadaki fraksiyone oksijen oranı, PAOB: Pulmoner arter oklüzyon basıncı

2011 yılında Berlin'de 'European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)' 24. Kongresinde ARDS'nin yeni tanımıyla ilgili ESICM'nin Amerikan Toraks Derneği (ATS) ile birlikte yaptığı çalışmalar ve önerilen tanımlama, Ranieri M. (3) tarafından sunulmuştur (Tablo 2). Berlin ARDS tanımı ile ARDS; tanımlanmış risk faktörlerinin eşlik ettiği akut diffüz akciğer hasarının bir tipi olup, hava içeren akciğer dokusunun kaybı ve artmış pulmoner vasküler geçirgenliğe neden olan inflamasyon ile karakterize bir durumdur. Hipoksemi ve bilateral radyolojik opasiteler (radyografi veya bilgisayarlı tomografide) klinik

sendromun temel komponentleridir. Berlin tanımı, hastaları; hafif, orta ve şiddetli ARDS olmak üzere üç gruba ayırır. Bu kategorilerin her biri birbirini dışlar ve hastadaki hipoksi derecesine dayanır. Her aşama, artan mortalite ile ilişkilidir. AECC tanımıyla karşılaştırıldığında, Berlin tanımının mortalitenin daha iyi bir öngörücüsü olduğu kabul edilmiştir.

Tablo 2: Berlin Tanımlaması

Kriter	Hafif	Orta	Ağır
Zamanlama	Akut başlangıç, bir hafta içinde ortaya çıkan veya yeni kötüleşen solunum sıkıntısı		
Oksijenizasyon	200 mmHg < PaO_2 / FiO_2 < 300 + PEEP veya CPAP ≥ 5 cmH_2O	100 mmHg < PaO_2 / FiO_2 < 200 + PEEP≥5 cmH_2O	PaO_2 / FiO_2≤100 +PEEP≥5 cmH_2O
Ödem kaynağı	Solunum sıkıntısının kalp yetmezliği veya hipervolemiye bağlı olmadığının EKO gibi objektif ölçütlerle gösterilmesi		
Radyolojik anormallikler	Efüzyon, kollaps veya nodül ile açıklanamayan bilateral opasite		

PaO_2: Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncı, FiO_2: Solunan Havadaki Fraksiyone Oksijen Oranı, PEEP: Pozitif Ekspiryum Sonu Basıncı, CPAP: Sürekli Pozitif Hava Yolu Basıncı, EKO: Ekokardiyografi

II. Epidemiyoloji

ARDS dünya çapında yüksek insidans varyasyonu olan yaygın bir hastalıktır. ARDS'nin standardize edilmiş tanımlamalarına rağmen; popülasyonların risk faktörlerinin heterojenliği, vakaların belirlenmesinde klinisyenler arası değişkenlik, tıbbi kaynakların mevcudiyetindeki coğrafi farklılıklar ve çoklu komorbiditesi olan hastalar için doğrudan ARDS ilişkili mortaliteyi belirlemede yaşanan problemler, epidemiyolojik çalışma sonuçlarının tutarsız olmasına yol açmaktadır (4-5). Elliden fazla ülkeden 29144 yoğun bakım hastasının dahil edildiği bir çalışmada, ARDS prevalansı

%10,4 olarak bulunmuş; mekanik ventilasyon uygulanan 12906 hastanın %23,4'ü Berlin ARDS kriterleri ile uyum göstermiştir. Avrupa, Kuzey Amerika, Güney Amerika, Asya, Afrika ve Okyanusya' da yoğun bakım yatağı başına 4 haftalık insidans sırası ile 0,48, 0,46, 0,31, 0,27, 0,32 ve 0,57 vakadır (4). ARDS gelişmeyen hastalar ile kıyaslandığında, ARDS'li hastalarda mortalite oranının oldukça yüksek olduğu, ARDS olmayanlarda mortalitenin %12, olanlarda ise %29 olduğu rapor edilmiştir. Yapılan bir derlemede ise mortalitenin %11-85 arasında değiştiği; randomize kontrollü ve prospektif gözlemsel çalışmalarda mortalitenin daha yüksek oranlarda olduğu görülmüştür (6). Son elli yılda ARDS'nin epidemiyolojisi, patofizyolojisi ve patogenezinin daha iyi anlaşılması ARDS'li hastalarda sağkalım oranlarını önemli ölçüde iyileştirdiği düşünülmektedir. Bununla birlikte, şiddetli ARDS' nin mortalitesi hala % 40'ın üzerinde seyretmektedir (4).

III. Etiyoloji

ARDS için tanımlanan birçok risk faktörü mevcuttur. En yaygın olarak; akciğer enfeksiyonu, ekstrapulmoner sepsis ve aspirasyon sonucu gelişir. Bunların yanı sıra; travma, yanıklar, kan transfüzyonu, ilaç intoksikasyonları, yağ embolisi, toksik gaz ve dumanların inhalasyonu, akciğer kontüzyonu, akut pankreatit ve elektif cerrahi gibi nedenlerin akciğer hasarıyla sonuçlanan inflamatuar süreci tetiklediği bilinmektedir. Direkt yolla oluşan akciğer hasarına bağlı gelişen olgular primer (pulmoner), akciğer dışı nedenlere bağlı gelişen olgular sekonder (ekstrapulmoner) ARDS olarak tanımlanır. ARDS ile ilişkili klinik bozuklukların sıklığı coğrafi konuma, mevcut sağlık sistemi ve sağlık kaynaklarının yeterliliğine göre değişir. Pnömoni, sepsis ya da travma gibi klinik risk faktörü olan birçok hasta da ARDS gelişmemesi hastalığın patogenezinde genetik yatkınlığında olduğunu göstermektedir (7).

IV. Patofizyoloji

Sağlıklı akciğerde seçici bariyer; yapışıklıklar ve sıkı bağlantılar dahil olmak üzere plazma membran yapılarıyla birbirine bağlanan tek katmanlı

endotelyal hücreler tarafından oluşturulur. Alveol epitelinin geniş yüzeyi, kuboid şekilli alveolar tip II (ATII) hücrelerle birlikte düz alveoler tip I (AT I) hücreleri ile kaplıdır. Bu sayede sadece karbondioksit ve oksijen difüzyonuna izin veren sıkı bir bariyer oluşturulur. AT II hücreleri tarafından salgılanan sürfaktan; akciğer yüzey gerilimini azaltır, alveollerin açık kalmasını sağlar ve gaz alışverişini kolaylaştırır. AT I ve AT II hücreleri, apikal sodyum kanalları ve bazolateral Na+ / K+ ATPaz pompaları ile alveollerden fazla sıvıyı emme kapasitesine sahiptir. Bu nedenle alveoler ödem geliştiğinde bu sıvının emilmesi, AT I ve AT II hücreleri arasındaki bağlantılara ve epitel hücrelerindeki sağlam iyon taşıma kanallarına bağlıdır. Bu sıvı akciğer intertisyumundan lenfatikler ve akciğer mikrosirkülasyonu ile uzaklaştırılabilir (7).

ARDS' de akciğer endoteli boyunca sıvı ve protein geçirgenliği artar, akciğer intertisyumunda ödem meydana gelir, daha sonra ödemli sıvı alveollere yer değiştirir. Sıvı, proteinler, nötrofiller ve kırmızı kan hücrelerine karşı artan bu geçirgenlik artışı ARDS' nin ayırt edici özelliğidir (7). ARDS' li hastalarda arteriyel hipoksemi; ventilasyon perfüzyon uyumsuzluğu ile birlikte sağdan sola intrapulmoner şanttan kaynaklanır. Arteriyel hipoksemiye eşlik eden bozulmuş karbondioksit atılımı solunum yetmezliğinin önemli bir bileşenidir ve pulmoner ölü boşlukla ilişkili yüksek dakika ventilasyonu ile sonuçlanır. Pulmoner ölü boşlukta artış ve solunum kompliyansındaki azalma ARDS' de mortalitenin bağımsız öngörücüleridir.

ARDS'nin eksüdatif fazında yaygın alveol hasarının temel özelliği intersitisyel ve alveoler ödemdir. Klasik histopatolojik özelliği hiyalen membranlar olarak adlandırılan eozinofilik birikimlerdir (8). Diğer bulgular arasında alveoler hemoraji, ağırlıklı olarak nötrofiller olmak üzere beyaz kan hücresi birikimi, fibrin birikimi ve atelektazik alanlar bulunur. Eksüdatif fazı AT II hücre hiperplazisi ile proliferatif faz takip eder, interstisyel fibrozis de bu aşamada ortaya çıkabilir.

Klinik ARDS'de endotel hücre değişikliğinin doğası tam olarak anlaşılamamıştır. Akciğer geçirgenlik artışı; endotelyal bağlantılardaki fonksiyonel bozulma veya endotel hücre ölümü nedeniyle meydana gelebilir

(7,9). Endotel hücre değişiklikleri, otopsi analizlerinde gözlenen epitel hücre bozulmasıyla karşılaştırıldığında sıklıkla daha belirsizdir. Endotel hücre aktivasyonu mediatör oluşumu ve lökosit birikimi ile sonuçlanabilir. Trombosit ve nötrofil birikimi, endotel hücre aktivasyonun bir sonucu olarak nötrofil-trombosit kümeleri olarak meydana gelir. Endotelyal bozulma ayrıca patojenler ve onların toksinlerinden kaynaklanabilir: alveoler makrofajlar, dolaşan lökositler ve trombositler tarafından üretilen bariyeri destabilize eden faktörler, proinflamatuar sinyal moleküller (örneğin; tümör nekroz faktörü (TNF), inflamatuar ürün IL-1β, anjiyopoietin 2, vasküler endotelyal büyüme faktörü, trombosit aktive edici faktör). Artmış sistemik vasküler geçirgenlik de sıklıkla meydana gelir ve hipovolemiye ve çoklu organ yetmezliğine katkıda bulunabilir (7).

Epitel hasarının boyutu da ARDS şiddetinin önemli bir belirleyicisidir. Epitel; bakteriyel ürünler, virüsler, hiperoksi, hipoksi, sepsis, TRALI, pankreatit, inflamatuar hücreler veya ürünleri ile doğrudan zarar görebilir. Endotel hasarında olduğu gibi epitel hasarı da hücreler arası bağlantıların ayrışmasını içerir. Hasarlı epitelin onarımı klinik iyileşme için kritik öneme sahiptir, 2- 3 günden birkaç haftaya kadar sürebilir. AT I hücreleri, alveol epitelinin normal yüzey alanının %95' ini oluşturduğu ve gaz alışverişini kolaylaştırdığı için yeni AT I hücrelerinin üretilmesi süreci, tam onarım süreci için kritik öneme sahiptir. Bununla birlikte, başlangıçta AT II hücre proliferasyonu, AT I hücrelerine dönüşmeden önce geçici bir epitel bariyeri sağlayabilir. Birçok büyüme faktörü ATII hücre proliferasyonuna katkıda bulunur ve ATII hücreleri proliferasyon yoluyla yeni alveolar epitel hücrelerinin oluşturulmasından sorumlu progenitörler olmasına rağmen, ciddi yaralanmada alternatif progenitör hücreler rol alabilir. Bu alternatif progenitör hücreler arasında kulüp hücreleri (normalde hava yollarını kaplayan salgı hücreleri), bronkoalveolar kök hücreler ve keratin-5 eksprese eden (KRT5+) hücreler bulunur. Alternatif progenitörlerin rejeneratif rolüne ilişkin bilgiler temel olarak fare akciğer hasarı modellerine dayanmaktadır (7).

V. Radyografik Bulgular

ARDS tanı kriterlerinin sağlanması için akciğer grafisinde çift taraflı infiltratların görülmesi zorunludur. Sıklıkla bu infiltratlar başlangıçta çift taraflı heterojen opasiteler olarak görülmektedir ve saatler veya günler içinde daha homojen hale gelmektedir (3).

Bilgisayarlı tomografi (BT); ARDS kriterlerini tek başına ya da akciğer grafisi ile birlikte karşılayabilir, akciğer ödemini ve havalanabilir akciğer alanlarını gösterebilir. Plevral efüzyonlar, atelektazili alanlar, nodüller ve kitleler dahil olmak üzere ARDS'yi taklit edebilecek anormallikleri belirleyebilir. Ancak yüksek doz vazoaktif ilaç alımı, ciddi hipoksemi, sürekli renal replasman tedavisi, radyasyon maruziyeti ve pahalı bir tetkik olması BT'nin tekrarlanabilirliğini sınırlar.

Akciğer ultrasonografisinde bilateral B çizgisi paterni alveoler ödemi gösterebilir. Ultrasonografi (USG) portatiftir, ucuzdur, radyasyon içermez, gerektiğinde tekrarlanabilir. ARDS'nin Berlin tanımına yapılan Kigali modifikasyonunda akciğer grafisine bir alternatif olarak gösterilmiştir (10). Buna rağmen USG hidrostatik pulmoner ödemden kaynaklanan sonografik B çizgilerini ARDS'dekinden ayırt edemez. Kardiyak ultrasonografinin ve akciğer ultrasonografisinin beraber yapılması kardiyak olaylar açısından fikir sağlayabilir ancak kalp yetmezliğiyle ARDS bir arada bulunabilir. Ayrıca obezite de olduğu gibi geniş yumuşak doku veya deri altı ödem varlığında görüntü kalitesi düşebilir.

VI. Tedavi

Bu zamana kadar ARDS tedavisine yönelik yapılmış birçok araştırma ve çalışmaya rağmen etkinliği gösterilmiş ve rutin kullanımı önerilen tedavi seçenekleri sınırlıdır. Mevcut tedavi seçenekleri destekleyicidir. Çalışmalar sistemik inflamasyonu kontrol altına alacak tedavi seçenekleri ve mekanik ventilasyon stratejileri üzerine yoğunlaşmaktadır (4).

VI.A. Altta Yatan Hastalığın Tedavisi

ARDS'nin pulmoner veya ekstrapulmoner birçok farklı nedenle ortaya çıkması, tek başına bir hastalık olmayıp, bir sendrom olması, tanı kriterlerinin etiyolojiyi tanımlayamaması ve başladıktan sonra yaygın inflamatuar yanıtla seyretmesi tedaviyi zorlaştırmaktadır. ARDS tanılı hastanın başlangıç tedavisinde, olayı başlatan nedenin erken tanımlanması ve tedavisi önemli bir yere sahiptir. Bakteriyel ya da fırsatçı enfeksiyonlara bağlı pnömonisi olan, akciğer dışı biliyer, peritoneal ya da üriner enfeksiyonu olan hastalara spesifik antimikrobiyal ajanların başlanması gereklidir. Etiyolojisi belli olmayan sepsis veya septik şoklu hastalara ise geniş spektrumlu antimikrobiyal tedavinin ampirik başlanması önerilir. İntraabdominal kaynaklı sepsis durumunda ise erken uygun cerrahi müdahalenin yapılması sonuçların daha iyi olmasını sağlamakta ve sağkalım şansını artırmaktadır. Aspirasyon, pankreatit, toksik gaz inhalasyonu, masif transfüzyona bağlı gelişen ARDS'de ise, olayın tekrarlanmasının engellenmesi ve optimal destek tedavilerinin sağlanması dışında ek tedavi yoktur.

VI.B. Sıvı Tedavisi

ARDS hastalarında diürez veya sıvı kısıtlaması akciğer fonksiyonlarını iyileştirebilir ancak akciğer dışı organ perfüzyonunu tehlikeye atabilir. Bu sebeple bu hastalarda sıvı yönetimi; kalp debisi, kan volümü ve oksijen sunumunu optimal seviyede tutacak en düşük pulmoner kapiller oklüzyon basıncını sağlayacak şekilde olmalıdır. 2006'da ARDS'li 1000 hastada yapılan randomize klinik bir çalışma; sıvı koruyucu bir yaklaşım benimsenmesinin ventilatörsüz günlerde artış ve oksijenasyonda iyileşme sağladığını göstermiştir (11). Akut akciğer hasarı olan hastalarda sıvı yönetimine yönelik konservatif bir stratejinin kullanımını desteklenmektedir.

VI.C. Mekanik Ventilasyon

ARDS de destekleyici tedavi yöntemlerinin en önemlisi mekanik ventilasyondur. Mekanik ventilasyon, akut solunum yetmezliği olan birçok hastada solunum iş yükünü azaltarak yeterli sistemik oksijenasyonun sürdürülmesini sağlar. Bununla birlikte mekanik ventilasyonun akciğer hasarına yol açabileceği ya da mevcut alveoler hasarı şiddetlendirebileceği bilinmektedir. ARDS gibi akciğer parankiminin homojen olmadığı durumlarda, ventilasyon için uygulanan basınçtan her bir alveolün nasıl etkileneceğini kestirmek güçtür. Yüksek volümlü ve/veya basınçlı mekanik ventilasyon uygulamaları, alveol duvarındaki mekanik stresi arttırarak, alveol duvarındaki hasarı şiddetlendirmektedir. Kompliyansı yüksek alveollerde gerilim çok yükseldiğinde, hücre membranına zarar verecek düzeye erişebilmektedir. Bunun sonucunda hasarlı akciğerdeki ödem artarken, akciğerin sağlıklı kısımlarında da duvar hasarı, artmış geçirgenlik, inflamasyon ve sonucunda pulmoner ödem gelişebilmektedir (7). Ek olarak, sürfaktan kaybına uğramış, atelektatik alveollerin tekrarlayan açılıp kapanmalarının, proinflamatuvar sitokin kaskadını aktive ettiği bilinmektedir (8). Bütün bu hasarın yol açtığı sitokin ve kemokin salınımı sistemik inflamasyonun gerilemesini geciktirmekte, hatta alevlendirerek devam eden inflamatuvar süreç sonunda ARDS'yi derinleştirebilmektedir. ARDS Network tarafından yapılan bir çalışma, tidal volümlerin 12 ml/kg'dan 6 ml/kg'a indirilmesi ile aşırı inflamatuvar yanıtın önlenebileceğini ve mortalitenin azaltılabileceğini ortaya koymuştur (12).

VI.D. HFVO (Yüksek Frekanslı Osilatuar Ventilasyon)

Yüksek frekanslı osilatuar ventilasyon (HFOV), ilk olarak yenidoğan solunum sıkıntısı sendromu tedavisi için geliştirilmiş alternatif bir ventilasyon yöntemidir. HFOV; çok yüksek frekansta (100-3000 soluk/dk) çok küçük tidal volümler kullanmak suretiyle nispeten sabit bir havayolu basıncı sağlamaya yönelik olarak uygulanan bir tekniktir. Sabit ortalama havayolu basınçları hızlı basınç osilasyonları ile sağlanır. Yeterli ekspirasyon sonu akciğer hacimlerini

sağlayıp sürdürerek, atelektotravmayı azaltmak ve oksijenasyonu iyileştirmek için tasarlanmıştır. Bunun yanında ağır sedasyon ve nöromüsküler blokaj ihtiyacı, kardiyak ön yükte olası azalma ve uygulamanın deneyim gerektirmesi gibi dezavantajları bulunmaktadır. ARDS'li erişkin hastaların tedavisinde HFOV kullanımının mortaliteye etkisinin tartışmalı olması nedeni ile HFOV, konvansiyonel akciğer koruyucu ventilasyon yerine rutin olarak kullanılmamalı ve refrakter hipoksemisi olan hastalar ve seçilmiş şiddetli ARDS vakaları için kurtarma tedavisi olarak saklanmalıdır (13).

VI.E. Pron Pozisyon

Pron pozisyonda mekanik ventilasyon ilk kez 1976 yılında rapor edilmiştir ve şiddetli veya orta şiddetli ARDS hastalarında yıllardır kullanılmaktadır (14). ARDS hastalarında supin pozisyonda, üstteki akciğer alanları ve kalbin altında kalan alt ve arka kısımlarında atelektazi daha fazla görülür. Pron pozisyon ise; akciğerler üzerindeki baskı ve gerilimi hafifletir, arka göğüs duvarı kısımlarındaki kompliyansı arttırarak bu bölümlerin daha iyi havalanmasını sağlar, karbondioksit atılımı artar ve oksijenasyon düzelir. Pron pozisyonunun mekanik ventilasyon süresini kısalttığı ve orta ve ciddi ARDS'li hastalarda günde en az 12 saat pron pozisyonu uygulamanın mortalite oranlarını düşürdüğü bildirilmiş, mekanik ventilasyon başlamasını takiben 24/ 36 saat içinde uygulanmasının daha etkili olduğu gösterilmiştir (14). Bu faydalı etkilerinin yanında çeşitli güvenlik riskleri mevcuttur ve fazladan personel gerektirir. Alın, göğüs, iliak kemikler ve dizler gibi basıya maruz kalan yerlerde bası yarası olmasını önlemek için pedler kullanılabilir. Endotrakeal tüp ve diğer hatların çıkmamasına ve malpozisyon olmamalarına özen gösterilmelidir. Çalışmalarda pron pozisyon verilen hasta grubunda kazara ekstübasyon, venöz ve arteriyel kataterlerin yerinden çıkma riskinde artış bulunmuştur (15). Pron pozisyon için tek kontrendikasyon unstabil kırıklardır; en yaygın komplikasyonu ise bası yaraları ve fasiyal ödemdir (14).

VI.F. Recruitment Manevraları

ARDS'de alveoler ve interstisyel ödeme bağlı akciğer ağırlığı artar, akciğerin arka ve altta kalan alanlarında atelektazi daha fazla görülür. Atelektaziye bağlı solunuma katılan akciğer alanları azalır, havalanan ve havalanmayan alanlar arasında gerilimin artması akciğer hasarını daha da arttırır. Havalandırılmayan akciğer hacmi, akciğere uygun düzeyde basınç uygulanarak havalandırılabilen toplam akciğer hacmi ve uygulanan basınç ne olursa olsun havalandırılamayan konsolide akciğer hacmi olarak ayrılabilir. Transpulmoner basınçta geçici artış sağlayan recruitment manevraları ile havayolu basıncı geçici olarak artırılır, kollabe olan alveollerin açılması sağlanır, böylece daha fazla akciğer alanı ventilasyona katılmış olur. Recruitment manevraları düşük maliyetli, basit uygulanabilir hasta başı müdahalelerdir. Recruitment manevralarının oksijenasyon ve akciğer kompliyansı üzerine olumlu etkileri bildirilse de hemodinamik problemler yaratabilir. Daha yüksek intratorasik basınç, daha düşük kalp debisi, pulmoner vasküler direnç artışı ve artmış barotravma ile sonuçlanabilir (16).

VI.G. Nöromüsküler Blokaj

Ağır ARDS hastalarında hasta-ventilatör uyumunu sağlamak, yüksek transpulmoner basınç ve akciğer hasarı oluşumunu önlemek için nöromüsküler bloke edici ajanlar (NMBA'lar) kullanılabilir. İnspiratuar hacim ve basınçların daha iyi kontrolünün volütravmayı azaltması, ekspiratuar hacim ve basınçların daha iyi kontrolünün ise atelektotravmayı azaltması sayesinde, erken NMBA ajan kullanımı proinflamatuar yanıtı azaltabilir. Bu potansiyel faydalarının yanında NMBA'lar diyafragma tonusu kaybına bağlı ilerleyici atelektazi ve edinilmiş kas güçsüzlüğüne sebep olabilir (17). Yine de fayda sağlayabilecek hasta grubunda NMBA tedavisi bu yaygın endişelere karşı değerlendirilmelidir.

VI.H. Kortikosteroidler

Kortikosteroidler inflamasyon ve fibrozisi azaltma yetenekleri nedeni ile ARDS hastaları için potansiyel bir tedavi olarak varsayılmıştır ve metilprednizolon, akut akciğer hasarını önlemek için deneylerde test edilen ilk tedaviler arasındadır. ARDS hastalarının yaklaşık %20'si steroid almaktadır ancak bunların akciğer hasarını azaltmadaki etkinlikleri belirsizliğini korumaktadır. Bazı çalışmalar steroidlerin sağkalım üzerine olumlu etkilerini bildirmiş olsa da (18) orta ve ağır ARDS de plaseboya karşı yararının gözlemlenmediği çalışmalar da mevcuttur (19). ARDS de steroidlerin rolü, mevcut literatürden elde edilen karışık sonuçlar ve akciğer koruyucu ventilasyon sonrası geniş ölçekli bir çalışmanın olmaması nedeni ile tartışmalıdır.

VI.İ. Sürfaktan Replasman Tedavisi

Sürfaktan yüzey gerilimini azaltan ve alveoler kollapsı engelleyen, esas olarak tip 2 alveol hücreleri tarafından salgılanan bir lipoprotein kompleksidir. Ayrıca antiinflamatuar ve antibakteriyel özellikleri de vardır. ARDS hastalarında sürfaktanın hem üretimi azalır hem de fonsiyonu bozulur. Bu bilgilerden yola çıkarak ARDS'de sürfaktan tedavisinin yararlı olabileceği düşünülmüştür. Ancak yapılan randomize kontrollü çalışmalarda mortalite ve mekanik ventilatör bağımlılığı üzerine herhangi bir yararlı etki gösterilememiştir (20).

VI.J.Selektif Pulmoner Vazodilatasyon

Seçici pulmoner vazodilatörler, refrakter hipoksemi gelişen ARDS hastalarında oksijenasyonu iyileştirmedeki terapötik rolleri nedeni ile yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu ajanlar ilacı ventilasyon yapabilen akciğer parankiminde lokalize ederek ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğunu iyileştirir. Yaygın olarak kullanılan seçici pulmoner vazodilatörler, inhale nitrik oksit (INO) ve bir prostasiklin olan inhale epoprostenoldür.

INO, iyi havalanan alveollerdeki kılcal damarların lokal bir vazodilatörüdür; ventilasyon-perfüzyon uyumunu iyileştirir ve pulmoner vasküler direnci azaltır. ARDS'li hastarda INO kullanımı mortalite de anlamlı bir azalma göstermediği için mevcut kanıtlarla rutin kullanımı önerilmemektedir. Ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğunu azaltarak ilk 24 saatte oksijenasyonu iyileştirsede, zamanla kötü havalanan alanların vazodilatasyonunu indükleyerek ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğunun artmasına sebep olabilir. Diğer tüm tedavilere rağmen hipoksemisi düzelmeyen ve ölüm riski yüksek olan hasta grubunda kullanımı düşünülebilir (21).

İnhale epoprostenol, benzer etkinliği, daha düşük sistemik yan etki potansiyeli, uygulama kolaylığı ve daha düşük maliyeti nedeni ile INO'ya alternatif olarak önerilmiştir. Sıklıkla ARDS hastalarında son çare olarak uygulanan bir tedavi olsa da, literatürdeki eksiklikler ve uygulamada ki zorluklar nedeni ile kullanılımı tartışmalıdır (22).

VI.K. Ekstrakorporeal Yaşam Tedavisi

ARDS hastalarında geleneksel tedaviye dirençli şiddetli hipoksemide ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) bir kurtarma tedavisi olarak kullanılabilir. ECMO kullanımında amaç geri dönüşümlü kardiyorespiratuar fonksiyon yetmezliği olduğu düşünülen ARDS hastalarında akciğeri dinlendirmek, böylece iyileşme için zaman kazanmaktır (23). Son 25-30 yıl içinde yapılan birçok çalışmada ECMO'nun etkinliğinin düşük olduğu gösterilmiştir. Bunun başlıca sebepleri arasında kullanılan cihazların zayıf oksijenasyon ve CO_2 giderme kapasiteleri, ARDS başlangıcı ile ECMO desteğinin başlaması arasında geçen sürenin uzunluğu, yoğun antikoagülan kullanımına bağlı kanama gibi komplikasyonlar sayılabilir. Son zamanlarda biyouyumluluğu ve performansı daha yüksek, daha dayanıklı ECMO devrelerinin geliştirilmesiyle ECMO kullanımının sağkalıma faydası artsada önce kanıt değeri yüksek olan MV teknikleri ve farmakoterapinin kullanılması,

sonuç alınmazsa ECMO için karar verilmesi daha akılcı bir yaklaşım gibi görünmektedir (24).

VI.L. Diğer Farmakolojik Tedaviler

ARDS'de statinler, beta-2 adrenerjik ajanlar, aspirin, keratinosit büyüme faktörü, vitamin C ve vitamin D gibi çeşitli farmakolojik yöntemler denense de etkinlikleri tam olarak gösterilememiştir. Sedasyon ve analjezi, bu hasta grubunda mekanik ventilasyon toleransını arttırdığı ve oksijen tüketimini azalttığı ölçüde yararlı olabilir. İyi planlanmamış sedasyon mekanik ventilasyon süresini uzatmakta ve mortiliteyi arttırmaktadır (25).

VII. ARDS'yi Komplike Eden Sekonder Pulmoner Enfeksiyonlar

Akciğer enfeksiyonları ARDS hastalarında meydana gelen ana komplikasyonlardan biridir. Geleneksel risk faktörlerinin yanı sıra, uzun süreli mekanik ventilasyon, akciğer immünitesinin ve solunum mikrobiyotasının düzensizliği bu hastaların akciğer enfeksiyonu geliştirmesinde önemli rol oynayabilir (5). ARDS hastalarında ventilatör ilişkili pnömonide (VİP) etken olan bakteriler, ARDS olmayan hastalardaki bakteriler ile benzer olmasına rağmen, *Aspergillus*, Herpes Simpleks Virüs ve Sitomegalovirüs gibi atipik patojenlerde ARDS hastalarında enfeksiyondan sorumlu olabilir. ARDS'li hastalarda pulmoner enfeksiyonu teşhis etmek zordur ve klinik ve mikrobiyolojik kriterlerin kombinasyonunu gerektirir.

Ventilatör ilişkili pnömoni en az 48 saat süreyle invaziv mekanik ventilasyona maruz kalan hastalarda gelişen pulmoner parankim enfeksiyonudur ve yoğun bakım kaynaklı pnömoninin bir parçasıdır. Bildirilen insidansı %5 ila %40 arasında olup ülkeye, yoğun bakım tipine ve VİP'i tanımlamak için kullanılan kriterlere bağlı olarak geniş bir yelpaze gösterir (26). Günlük VİP riski, mekanik ventilasyonun 5-9. günleri arasında tepe noktasına ulaşırken kümülatif insidans, toplam mekanik ventilasyon süresi ile yakından ilişkilidir (27). Mekanik ventilasyon uygulanan genel popülasyonda VİP'in en

yaygın bakteriyel nedenleri *Enterobacter, Pseudomonas Aeruginosa*, *Staphylococcus Aureus* ve *Acinetobacter Baumannii*'dir. ARDS' de VİP ile ilişkili patojenler, VİP geliştiren ARDS dışı hastalarda görülenlere benzerdir (28). ARDS' de nazokomiyal pulmoner enfeksiyonlarla ilgili en büyük korkulardan biri, diğer nazokomiyal enfeksiyonlarda olduğu gibi VİP'de de antibiyotik direncinin artmasıdır.

ARDS hastalarındaki solunum yolu enfeksiyonlarının çoğuna bakteriler neden olsa da, ARDS tarafından indüklenen alveoler hasar ve lokal immün yanıtın düzensizliği ile birlikte sepsis kaynaklı immünsupresyon bu hasta grubunda atipik patojenlerle enfeksiyon riskinde artışa sebep olabilir. İnvaziv pulmoner aspergillozis (IPA), esas olarak uzun süreli nötropenili, organ ve alllojenik kök hücre transplantasyonu yapılmış, uzun süreli steroid kullanımı ve ciddi kalıtsal immün yetmezliği olan bağışıklığı baskılanmış hastalarda bildirilmekle birlikte son iki dekatta önceden tanımlanan konakçı risk faktörlerinin hiçbirine sahip olmayan yoğun bakım hastalarında da IPA vakaları bildirilmiştir (29). KOAH, hematolojik olmayan malignite, diyabet, karaciğer sirozu, kronik alkol kötüye kullanımı, yetersiz beslenme, ciddi yanık gibi altta yatan durumlar invaziv aspergilloz ile ilişkili olarak tanımlanmış, solunum yolu *aspergillus* kolonizasyonunun ARDS'de de diğer kritik hastalıklara göre daha sık olduğu gösterilmiştir (30).

Bu çalışmanın temel amacı, kritik hastalarda ARDS'yi komplike eden sekonder pulmoner enfeksiyonların; insidansını ve risk faktörlerini belirlemek, prognoz ve mortalite üzerindeki etkisini değerlendirmek, pozitif kültürlerden izole edilen mikroorganizmaları ve bu mikroorganizmaların antibiyotik dirençlerini saptamaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim dalı, Yoğun Bakım Ünitesinde Ocak 2016 ile Aralık 2021 tarihleri arasında yatan hastaların hastane kayıtları geriye dönük incelenerek değerlendirildi. Çalışma için 30.03.2022 tarihinde fakülte etik kurul onayı alındı (etik kurul karar no: 2022-7/47). Yoğun bakım kabulünde, ARDS tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edildi. ARDS tanısı için Berlin Tanı Kriterleri kullanıldı (3).

BERLİN TANI KRİTERLERİ :

- 1 hafta içinde ortaya çıkan yeni veya kötüleşen solunum sıkıntısı
- Efüzyon, kollaps veya nodül ile açıklanamayan bilateral opasite
- Solunum sıkıntısının kalp yetmezliği ya da hipervolemiye bağlı olmadığının ekokardiografi gibi objektif ölçütlerle değerlendirilmesi
- Oksijenizasyon
    - Hafif:200<P/F<300+PEEP veya CPAP≥ 5 cmH_2O
    - Orta:100<P/F<200 +PEEP≥ 5 cmH_2O
    - Ağır:P/F≤100 +PEEP≥ 5 cmH_2O

18 yaşından küçük hastalar, eksik tıbbi kaydı olanlar, önceden bilinen interstisyel akciğer hastalığı, tümöral infiltrasyonu, uzun süreli oksijen tedavisi gerektiren kronik solunum yetmezliği olan (Ağır KOAH vb.) hastalar, saf kardiyojenik kökenli pulmoner ödemi, yoğun bakıma kabülden itibaren ilk 24 saatte exitus olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara koruyucu akciğer ventilasyon stratejileri (basınç kontrollü ventilasyon, tidal volüm 6 ml/kg/ideal ağırlık, P plato< 30 cmH_2O, PEEP = 6-8 cmH_2O) uygulanmıştır.

Yoğun bakıma kabul edilen hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet), vücut kitle endeksi (VKI), yoğun bakıma yatış sırasındaki tanıları, akut fizyolojik organ disfonksiyon skorları ((Glasgow Koma Skalası (GKS),

Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi (APACHE II), Ardışık Organ Yetmezliği Skoru (SOFA)) (EK 1-2-3), altta yatan hastalıkları, immunsupresyon durumları, varsa maligniteleri retrospektif olarak incelendi.

Hastaların akciğer röntgenogramları ve varsa toraks BT'si radyoloji uzmanı ya da bağımsız olarak yoğun bakım alanında uzman iki doktor tarafından değerlendirildi.

Pnömoni, aspirasyon, akciğer tutulumu olan vaskülit gibi direk akciğer hasarı yapan nedenler primer (pulmoner kökenli) ARDS olarak tanımlanırken sepsis, travma, transfüzyon, pankreatit, yanık gibi nedenlere bağlı olarak ortaya çıkan ARDS sekonder (ekstrapulmoner) olarak tanımlandı.

ARDS için adjuvan tedavilerin kullanımı (nöromüsküler bloke edici ajanlar, pron (yüzüstü) pozisyon, eksrakorporeal membran oksijenasyon (ECMO) kullanım kayıtları incelendi.

Hastaların yoğun bakım yatışı sırasındaki renal replasman ihtiyacı (hemofiltrasyon/ hemodiyaliz), trakeostomi açılması, pnömotoraks varlığı, enteral/parenteral beslenme şekli, mekanik ventilasyon süreleri, vazoaktif ilaç ilaç tedavisi, sepsis adsorbsiyon kolonu (sitokin filtresi) kullanımı kayıt edildi.

1., 3., 5., 7., 10., ve 14. Gün SOFA skorları ve VİP gelişen gündeki SOFA skorları, arteriyel kan gazı analizleri ve mekanik ventilatör parametreleri (ventilatör modu, FiO_2, PEEP (ekspirasyon sonu pozitif basınç) ve dakika ventilasyonu), P/F oranları, rutin kan analizleri (hemogram, biyokimya), verileri toplandı. Mekanik ventilasyon da vücut ağırlığına göre 6 mL/kg tidal volüm ile basınç destekli kontrol modu kullanıldı. PaO_2 değerleri, perfierik oksijen satürasyonu değerleri ile PEEP ve FiO_2 ayarlaması yapıldı (31).

Akut respiratuar distress sendromunu komplike eden ilk VİP tanısı; akciğer röntgenogramında yeni veya kötüleşen infiltrasyon ile sistemik enfeksiyon belirtileri (yeni başlayan ateş > 38 °C, lökositoz (> 11.0 10^9 mm^3/L) veya lökopeni (< 3.5 10^9 mm^3/L), artan vazopresör ilaç ihtiyacı), pürülan endotrakeal aspirat, endotrakeal aspirattan patojenik mikroorganizma izolasyonu ve bozulmuş oksijenasyon kriterlerinin herhangi birinin ARDS (mekanik ventilasyon alanlar) başlangıcından 48 saat veya daha sonra

meydana gelmesi durumunda klinik olarak koyuldu (32). VİP öncesi mekanik ventilasyon gün sayısı kayıt edildi.

Bronkoalveolar lavaj veya trakeal aspiratlarından alınan örneklerin kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar, antibiyoterapi/ antifungal /antiviral tedavileri incelendi. Kültür sonuçları ile birlikte enfeksiyon hastalıkları uzmanı ve yoğun bakım uzmanı hekimin ortak kararına bağlı olarak uygulandı. Ampirik antibiyotik tedavisi mikrobiyolojik örnek alımından sonraki ilk 24 saat içinde başlandı. Ampirik antibiyotik tedavisi; örneklenen mikroorganizmaların en az bir antibiyotiğe in vitro duyarlılığı olarak tanımlandı. Ancak *Pseudomonas sp*. izole edildiğinde iki ilaca duyarlılığı gerekli olarak kabul edildi.

Kültürde *Aspergillus* için bir veya daha fazla solunum yolu örneği pozitif olan hastalar Blot ve ark. klinik algoritmasına göre IPA olasılığına bağlı olarak üç kategoriye (Kanıtlanmış IPA, Olası IPA, Kolonizasyon) ayrıldı (33).

Kanıtlanmış IPA : steril materyal üzerinde mikroskobik analiz

Varsayılan IPA :

1. *Aspergillus* pozitif alt solunum yolu numune kültürü (giriş kriteri)
2. Uyumlu belirti ve semptomlar (şu durumlardan biri: en az 3 günlük uygun antibiyotik tedavisine dirençli ateş, plöretik göğüs ağrısı, nefes darlığı, hemoptizi, uygun antibiyotik tedavisi ve solunum desteğine rağmen kötüleşen solunum yetmezliği)
3. Portatif göğüs röntgeni veya BT taraması ile anormal tıbbi görüntüleme
4. 4.a veya 4.b

   4.a. Bir konakçı risk faktörü (yoğun bakım ünitesine kabulden önce veya kabul sırasında nötropeni (mutlak nötrofil sayısı <500 G/L), sitotoksik ajanlarla tedavi edilen hematolojik veya onkolojik malignite, glukokortikoid tedavisi (prednizon eşdeğeri >20 mg/gün ve > 4 hafta), konjenital veya edinilmiş immün yetmezlik

4.b. Semikantitatif *Aspergillus* -BAL sıvısının pozitif kültürü (+ veya ++), bakteri üremesi olmadan, pozitif sitolojik yayma ile birlikte dallanma hifleri

Kolonizasyon: Varsayılan IPA tanısı için gerekli ≥1 kriter karşılanmadığında *Aspergillus* solunum yolu kolonizasyonu olarak tanımlandı.

İmmünsupresyon; Yoğun bakım ünitesine kabul öncesinde veya sırasında nötropeni (mutlak nötrofil sayısı <500 G/L), sitotoksik ajanlarla tedavi edilen hematolojik veya onkolojik malignite, glukokortikoid tedavisi (prednizon eşdeğeri >20 mg/gün ve 4 haftadan fazla), konjenital veya edinilmiş immün yetmezlik olarak tanımlandı.

Sepsis; Enfeksiyona karşı düzensiz konak yanıtının neden olduğu yaşamı tehdit eden organ disfonksiyonudur. Organ disfonksiyonu enfeksiyona bağlı olarak toplam SOFA skorunda ≥2 puanlık akut bir değişiklik olarak tanımlandı. Daha önce organ disfonksiyonu olduğu bilinmeyen hastalarda başlangıç SOFA skorunun sıfır olduğu varsayıldı. Septik şok, ortalama arteriyel basıncı 65 mmHg veya daha üzerinde tutmak için vazopresör ilaç gereksinimi ve hipovolemi yokluğunda serum laktat düzeyininin 2 mmol/L'den (>18 mg/dL) yüksek olması ile klinik olarak tanımlandı (34).

Hastaların yoğun bakım kalış süresi, yoğun bakım tedavisi sonrası hastane kalış süresi, 28. gün ve 90. gün yoğun bakım ve hastane mortaliteleri hesaplandı.

İstatistiksel Analiz

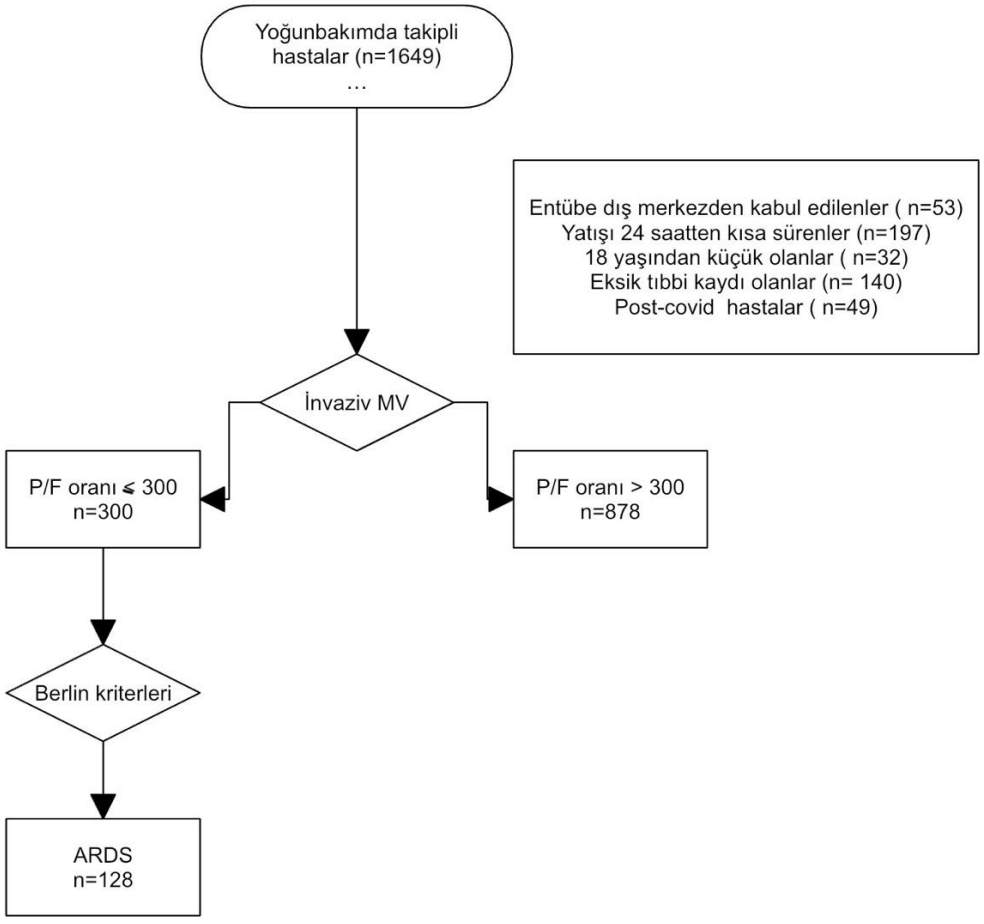
Çalışmada sürekli değişkenleri normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Sürekli değişkenler çalışmada normal dağılıma uygunluk göstermemesi nedeniyle medyan (minimum-maksimum) değerleriyle ifade edilmiş olup kategorik değişkenler ise sayı ve ilgili yüzde değerleri ile ifade edilmişlerdir. Sürekli ve kesikli değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmaları Mann Whitney U testi kullanılarak yapılmış olup, kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında ise ki-kare testi, Fisher' in kesin ki-kare testi ve Fisher -Freeman- Halton testleri kullanılmıştır. Sağ kalım eğrilerinin karşılaştırmasına yönelik analizler Kaplan-Meier analizi kullanılarak

yapılmış olup, sağ kalım sürelerinin karşılaştırması ise Log-rank testi kullanılarak yapılmıştır. Mortalite üzerinde etkili olduğu düşünülen risk faktörleri Cox regresyon analizi kullanılarak incelenmiştir. Çalışmanın analizleri SPSS (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programında yapılmış olup, istatistiksel karşılaştırmalarda tip I hata oranı %5 olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

1 Ocak 2016 ile 31 Aralık 2021 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, yoğun Bakım Ünitesinde takip ve tedavi edilen 1649 hastanın tümümün kaydı incelendi. Öncelikle P/F oranı <300 olan hastalar listelendi. Hastalar ARDS Berlin tanı kriterlerine göre değerlendirildi. Tanı kriterlerine uyan 128 hasta çalışmaya dahil edildi (Şekil-1).

Şekil-1: Hasta Akış Şeması



Çalışmaya dahil edilen tüm ARDS hastalarının demografik verileri ve komorbideleri, ARDS türü, şiddeti ve skorları Tablo-3'de gösterilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalardan ventilatörle ilişkili pnömoni gelişen ve

gelişmeyen olguların yaş, cinsiyet, VKI, sigara kullanımı ve ko-morbiditeleri incelendiğinde istatistiksel bir farklılık saptanmamıştır (Tablo-3).

ARDS hastalarının etiyolojik nedenleri incelendiğinde primer ARDS'nin en sık nedeni pnömoni (%88) iken, sekonder ARDS'nin en sık nedeni sepsis (%62) olarak saptandı. Yoğun bakıma kabul edilerek, entübe edilen ve mekanik ventilasyon tedavisine başlanan hastaların %63'üne 7 (2-24) gün sonra ventilatörle ilişkili pnömoni tanısı konuldu.

Hastaların yatış sırasındaki GKS skoruna göre VİP gelişen ve gelişmeyen hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmazken, APACHE II ve yatış SOFA skorunun ise VİP gelişmeyen hasta grubunda daha yüksek olduğu saptandı. VİP gelişen hastalarda VİP geliştiği kabul edilen gün SOFA skoru ve P/F oranı ile yoğun bakım kabul sırasındaki SOFA skoru ve P/F oranı karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla p=0,12; p=0,41). VİP gelişen ve gelişmeyen hasta grupları arasında ARDS şiddeti ve etiyolojisine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (Tablo-3).

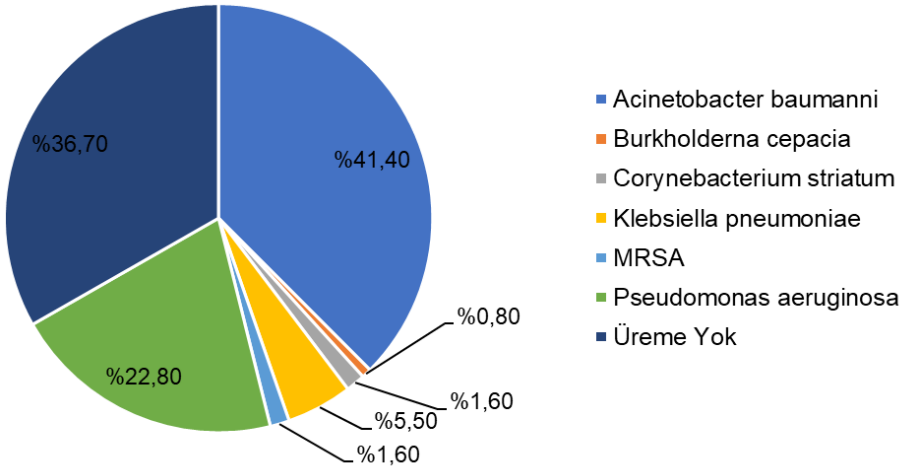
Tablo-3: ARDS olgularında demografik veriler ve tanımlayıcı verilerinin dağılımları

	ARDS (toplam=128)	VİP		"p
		Var (n=81)	Yok (n=47)	
Yaş (yıl)	60 (18-92)	59 (18-87)	62 (18-92)	0,763[a]
Cinsiyet (K/E) (n)	56/72	35/46	21/26	0,872[b]
VKI (kg/m^2)	26,9 (14-46)	26,17 (16-44)	24,6(14-46)	0,300[a]
Sigara Kullanımı (n,%)	87 (68)	56 (69)	31 (66)	0,710[b]
Komorbiditeler				
DM (n,%)	45 (35)	27 (33)	18 (38)	0,571[b]
HT (n,%)	65 (50)	40 (49)	25 (53)	0,678[b]
KAH (n,%)	40 (31)	26 (32)	14 (30)	0,786[b]
KOAH (n,%)	25 (19)	17 (21)	8 (17)	0,585[b]
Astım (n,%)	6 (5)	4 (5)	2 (4)	>0,999[c]
SVO (n,%)	12 (9)	6 (7)	6 (13)	0,355[c]
Siroz (n,%)	6 (5)	4 (5)	2 (4)	>0,999[c]
Renal Yetmezlik(n,%)	78 (61)	45 (56)	33 (70)	0,101[b]
Akut (n,%)	63 (49)	35/45 (78)	28/33 (85)	0,434[b]
Kronik (n,%)	15 (12)	10/45 (22)	5/33 (15)	
İmmunsupresyon (n,%)	35 (27)	19 (23)	16 (34)	0,195[b]
Malignite (n,%)	31 (24)	14 (17)	17 (36)	**0,025[b]**
Hematolojik (n,%)	14 (11)	4/14 (29)	10/17 (59)	0,149[b]
Solid (n,%)	17 (13)	10/14 (71)	7/17 (41)	
$GKS_{Geliş}$	6 (3-15)	6 (3-15)	6 (3-15)	0,656[a]
APACHE II skor	23,5 (3-46)	21 (3-46)	27 (10-46)	**0,025[a]**
$SOFA_{Geliş}$	12 (3-22)	11 (3-19)	13 (6-22)	**0,019[a]**
Sepsis (n,%)	87 (68)	51 (63)	36 (77)	0,111[b]
$PaO_2/FiO_{2Geliş}$	127,5 (53-288)	128 (53-288)	120 (60-282)	0,941[a]
ARDS şiddeti				
Hafif (n,%)	17 (13)	13 (16)	4 (8)	
Orta (n,%)	70 (55)	41 (51)	29 (62)	0,357[b]
Ağır (n,%)	41 (32)	27 (33)	14 (30)	
ARDS Türü				
Primer (n,%)	101 (80)	67 (83	34 (72)	0,165[b]
Sekonder (n,%)	27 (20)	14 (17)	13 (28)	

Veriler medyan(minimum-maksimum) ve n% olarak ifade edilmiştir.
a:Mann-Whitney U Testi, b: Ki-kare Testi, c: Fisher'in Kesin Ki-kare Testi, d: Fisher-Freeman-Halton Testi
VİP: Ventilasyon İlişkili Pnömoni, VKI: Vücut Kitle İndeksi, GKS: Glasgow Koma Skalası APACHE II: Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi, SOFA: Ardışık Organ Yetmezliği Skoru, DM: Diyabet, HT: Hipertansiyon, KAH: Koroner Arter Hastalığı, SVO: Serebrovasküler Olay, ARDS: Akut solunum sıkıntısı sendromu, PaO_2: Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncı, FiO_2: Solunan havadaki fraksiyone oksijen oranı

Treakeal aspirat kültüründe üreyen mikroorganizmaların dağılımı Şekil-2' de gösterilmiştir. Olguların sekiz tanesinde IPA saptanmıştır.

Şekil-2: Trakeal Aspirat Kültüründe üreyen mikroorganizmaların dağılımı



ARDS tanısı olan tüm hastalara yoğun bakım yatışından itibaren geniş spektrumlu ampirik antibiyotik tedavisi başlanmıştı. VİP gelişen olguların %75 (n=61)'inde başlanan antibiyotiklere DTA kültüründe üreyen mikroorganizmaların dirençli olduğu tespit edildi. Bununla birlikte revize edilen antibiyotik tedavilerinin VİP gelişen grupta anlamlı olarak daha fazla olduğu saptandı. VİP gelişen hastalarda mevcut antibiyotiği değişen hasta oranı %38,30 (n=31) iken, gelişmeyen hasta grubunda bu oran %6,40 (n=3) idi (Tablo 4). Mikroorganizmaların antibiyotik dirençleri incelendiğinde en az direnç kolistine, en fazla direnç siprofloksasine saptandı.

Ampirik antifungal kullanımının VİP gelişmeyen grupta istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptanırken, ampirik antiviral kullanımının ise gruplar arasında farklılık göstermediği saptandı (Tablo-4).

Ventilatörle ilişkili pnömoni tanısı alan hastalarla pnömoni gelişmeyenler karşılaştırıldığında kas gevşetici kullanılanlar arasında istatistiksel olarak farklılık saptandı. VİP gelişen grupta daha fazla kas gevşetici kullanıldığı tespit edildi (Tablo-4). Yüzüstü pozisyon verilen ve ECMO uygulanan hasta oranı gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi (Tablo-4).

Steroid tedavisi uygulanan hastalar dikkate alınarak yapılan alt grup analizlerde çalışma grupları arasında steroid tedavinin başlangıç gününe göre farklılık saptanmazken, steroid tedavisi uygulanan gün sayısı VİP gelişen hasta grubunda daha yüksekti. VİP gelişen grupta steroid tedavi süresine ait medyan gün değeri 14 (1-81) gün iken, enfeksiyon gelişmeyen hasta grubunda ise 7 (1-34) gün idi (Tablo-4).

Yoğun bakımda trakeostomi uygulanan hasta oranının VİP gelişen hasta grubunda daha yüksek olduğu saptandı (Tablo-4). VİP gelişen grupta trakeostomi uygulanan hasta oranı %32 iken, enfeksiyon gelişmeyen grupta ise bu oran %6,40 düzeyinde idi. Bu hastalar VİP gelişen güne göre değerlendirildiğinde; VİP gelişen grupta hastalarının %65'inin trakeostomisinin VİP gelişiminden sonra açıldığı tespit edildi.

Tablo-4: VİP gelişen ve gelişmeyen hastaların; yoğun bakım tedavilerinin dağılımları

	VİP		
	Var (n=81)	**Yok (n=47)**	**p**
Antibiyoterapi			
Değişen (n,%)	31 (38)	3 (6)	
Değişmeyen (n,%)	13 (16)	29 (62)	**<0,001[c]**
Eklenen (n,%)	37 (46)	15 (32)	
Ampirik Antifungal (n,%)	24 (30)	23 (49)	**0,029[c]**
Ampirik Antiviral (n,%)	30 (37)	14 (30)	0,405[c]
Yüzüstü Poz (n,%)	15 (18)	4 (8)	0,125[c]
Kas Gevşetici			
Aralıklı (n,%)	35 (43)	8 (17)	**0,002[c]**
Yok (n,%)	46 (57)	39 (83)	
ECMO (n,%)	11 (14)	3 (6)	0,209[c]
Steroid Tedavisi			
<1 mg (n,%)	33 (41)	14 (30)	
>1 mg (n,%)	9 (11)	4 (8)	0,333[c]
Yok (n,%)	39 (49)	29 (62)	
Steroid Tedavisi- Başlangıç Günü (n=60)	1 (1-14)	1,50 (1-10)	0,928[a]
Steroid Tedavisi-Tedavi Gün Sayısı (n=60)	14 (1-81)	7 (1-34)	**0,011[a]**
Trakeostomi (n,%)	26 (32)	3 (6)	**<0,001[b]**
Diyaliz (n,%)	52 (64)	30 (64)	0,967[b]
Vazopressör kullanımı (n,%)	74 (91)	42 (89)	0,758[c]
TPN (n,%)	28 (35)	15 (32)	0,759[b]

Veriler medyan(minimum-maksimum) ve n,% olarak ifade edilmiştir.
*: İstatistiksel analiz için birim sayısının yeterli olmamasından ötürü ilgili analiz gerçekleştirilememiştir.
a: Mann-Whitney U Testi, b: Ki-kare Testi, c: Fisher'in Kesin Ki-kare Testi, d: Fisher-Freeman-Halton Testi
ECMO: Ekstrakorporal membran oksijenasyonu, TPN: Total Parenteral Nutrisyon

VİP gelişen ve gelişmeyen olgular karşılaştırıldığında, VİP gelişen olguların yoğun bakım ve hastane kalış sürelerinin daha uzun olduğu saptandı. VİP gelişen olgularda yoğun bakımda kalış süresine ait medyan değer 21 (3-146) gün, hastane kalış süresine ait medyan değer 25 (3-160) gün iken; VİP gelişmeyen olgularda yoğun bakım ve hastane yatış süresine ait medyan değer 7 (3-132) gün idi. VİP gelişen olgularda sırasıyla 28 ve 90 günlük mortalite oranları %50,6 (n=41) ve %65,4 (n=53) iken, enfeksiyon gelişmeyen olgularda bu oran sırasıyla %72,3 (n=34) ve %74,5 (n=35) olarak saptandı.

Çalışmamızda yatışında 4 tanesinde CMV enfeksiyonu ile birlikte IPA, iki tanesinde de sadece IPA olan 6 hasta tespit edildi. Bu hastalardan bir tanesinde 5. gün *Acinetobakter Baumanii*'ye bağlı VİP gelişirken, yoğun bakıma pnömoniye bağlı ARDS olarak kabul edilen ancak 48 saat sonra ve 6. gün IPA gelişen iki hasta tespit edildi. Tüm IPA hastalarının 6 tanesinde eşlik eden immünsupresyonu vardı. İmmünsuprese olan 6 hastanın tamamı mortalite ile sonuçlandı.

ARDS hastalarında 90 günlük mortalite üzerine etkili olduğu düşünülen risk faktörlerini belirlemek amacıyla yapılan çok değişkenli analiz sonucunda oluşturulan regresyon modeli anlamlı bulunmuştur. Analize ait bulgular incelendiğinde immunsüpresyon gözlenen hastalarda mortalite gözlenme riskinin immunsupresyon gözlenmeyen hasta grubuna göre 1,84 kat daha fazla olduğu saptandı. Tabloda yer verilen diğer değişkenlerin ise mortalite üzerine etkili olmadığı belirlendi (Tablo-5).

Tablo-5: Mortalite üzerine etki eden risk faktörleri

	HR	%95 Güven Aralığı		P
		Alt Sınır	Üst Sınır	
Renal Yetmezlik (var)	1,36	0,86	2,13	0,187
İmmünsupresyon (Var)	1,84	1,15	2,97	**0,012**
Sepsis (var)	1,57	0,95	2,59	0,076
Steroid Tedavisi				
• Yok	1			
• < 1 mg	0,70	0,35	1,40	0,315
• > 1 mg	0,56	0,28	1,14	0,107

HR: Hazard Ratio

Tüm hastaların yoğun bakıma kabullerinin 28. Günü ve 90. Günü mortaliteleri sırayla %58,5 ve %68,7 olarak hesaplandı. Genel yoğun bakım mortalitesi 71,1 olarak hesaplandı.

TARTIŞMA VE SONUÇ

ARDS hastalarında sekonder pulmoner enfeksiyonların insidansını, risk faktörlerini ve mortaliteye etkisini değerlendirmek amacıyla tasarlanan bu çalışmada hastaların %63'ünde VİP saptanmıştır. Yoğun bakım tedavisi sırasında kas gevşetici ve uzun süreli steroid kullanımı VİP gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. VİP gelişimi ARDS hastalarında mortalite ile ilişkili bulunmazken, mekanik ventilasyon ve yoğun bakım yatış süresini önemli ölçüde uzattığı saptanmıştır. Sağkalım üzerine yapılan istatistiksel analizde; immünsupresyon ARDS hastalarının mortalite riskini yaklaşık iki kat arttırmıştır.

Literatürde ARDS gelişen hastalarda sekonder pulmoner enfeksiyonların insidansını inceleyen çalışmalar mevcuttur. ARDS'yi komplike eden VİP; hastaların %20-40'ını etkileyen sıklıkta bildirilmiştir (27,35). Meduri ve ark.'larının (36) ARDS'li hastaları VİP açısından değerlendirdiği bir çalışmada VİP görülme sıklığı %43 saptanmıştır. Benzer şekilde Chastre ve ark.'larının (37) çalışmasında ARDS' li hastaların %55,4 ünde VİP tespit edilmiş ve ARDS'li hastalarda VİP görülme oranı ARDS'siz hastalara göre istatiksel olarak daha yüksek saptanmıştır. Delclaux ve ark.'ları (38), şiddetli ARDS'li 30 hastada yaptıkları prospektif bir çalışmada, %60 lık bir VİP insidansına ek olarak, hemen hemen tüm vakalarda benzer mikroorganizmalarla alt solunum yolu kolonizasyonunun VİP gelişiminden önce gerçekleştiğini saptamışlardır. Ancak bu çalışmaların çoğunluğu yoğun bakımlarda akciğer koruyucu ventilasyon stratejilerinin uygulanmaya başlanmasından çok önce yapılmıştır. Bu durum ventilasyon stratejisindeki değişikliklerin VİP riskini etkileyebileceğini düşündürmektedir (39). Mekanik olarak ventile edilen hastalarda, volütravmanın olması ve atelektazi, öksürük refleksini ve mukus klirensini bozarak alt solunum yollarında bol miktarda sekresyona, akciğerin mevcut mikrobiyomunun değişmesine ve VİP gelişim riskinde artışa neden olabilir. Aynı zamanda bu hastalarda mekanik ventilasyonun neden olduğu alveollerdeki heterojen dağılımlı aşırı gerilmenin yaratacağı alveolar hasar; belirgin bir enfeksiyon yokluğunda dahi enterik tip mikroorganizmaların akciğerde çoğalmasına neden olabilir. Bizim

çalışmamızda ARDS hastalarında VİP insidansı literatürdeki prospektif çalışmalara benzer şekilde %63 olarak saptandı. Çalışmamız 2016 sonrası yapılmış ve tüm ARDS hastalarında koruyucu akciğer ventilasyonu protokolü uygulanmış olması, mekanik ventilasyonun neden olabileceği akciğer hasarından korunmaya katkı sağlamış olsa da, VİP birçok faktöre bağlı gelişebilir; hastanın immün yanıtındaki değişiklikler, altta yatan hastalıkları, hiperoksinin varlığı, mekanik ventilasyon bakım süreci, hastalara uygulanan steroid gibi ilaçlar ve akciğer mikrobiyomu VİP gelişimini etkileyebilmektedir.

Mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda VİP'in en yaygın bakteriyel nedenleri *Enterobacterales, Pseudomonas Aeruginosa*, *Staphylococcus Aureus* ve *Acinetobacter Baumannii'*dir (28). ARDS'de VİP ile ilgili patojenler VİP geliştiren ARDS dışı hastalarda görülenlere benzerdir (35,40). Ventilatörle ilişkili pnömoniye neden olan etkenler sıklıkla erken dönemde *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Klebsiella pneumoniae, Metisiline dirençli Staphylococcus aureus* (MRSA), geç dönemde ise daha çok *Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii* ve MRSA'*dır*. Hastanede kalış süresi ve öncesinde kullanılan antibiyoterapiye bağlı olarak solunum yolları florasında değişiklik oluşmakta ve gastrointestinal sistem patojen etkenlerle kolonize olmaktadır (41–43). Yapılan prospektif bir çalışmada yoğun bakıma kabul sırasında alınan orofaringeal mikrobiyolojik örnekteki mikroorganizma çeşitlerinin, olguların hastanede kalış süresine bağlı olarak büyük farklılık gösterdiği bildirilmiştir. Bir çalışmada 48 saatten fazla hastane kalış süresi olan olguların gram negatif basiller, *Pseudomonas aeruginosa* ve MRSA ile kolonize olabildikleri bildirilmektedir (44). Bizim çalışmamızda da erken dönem etken mikroorganizmaların büyük çoğunluğunu *Pseudomonas aeruginosa, A. baumanii, Klebsiella pneumoniae* ve gram pozitif etken mikroorganizma olarak da MRSA oluşturmaktadır. Hastaların geliş yerleri ve öncesinde antibiyotik kullanılıp kullanılmadığı incelendiğinde büyük çoğunluğunun yoğun bakıma kabul öncesinde hastane yatış süresinin 48 saatten fazla ve antibiyoterapi uygulanmakta olan olgular olduğu dikkati çekmektedir. Bu durumun özellikle erken dönem VİP gelişen olgularda tedavi

planlamasında, antibiyotik seçiminde göz önünde bulundurulması gerektiği düşüncesindeyiz.

ARDS'de yoğun bakım kaynaklı immünsupresyon, olağan dışı patojenlerle enfeksiyonlara neden olabilir. *Aspergillus* ile alt solunum yolu kolonizasyonu, invaziv olarak ventile edilen diğer hastalara kıyasla ARDS ile daha sık ilişkilendirilmiştir (30). ARDS tarafından indüklenen alveoler hasar ve lokal immün yanıttaki düzensizliğin kombinasyonu ayrıca sepsisin indüklediği immünsupresyon, daha önce kolonize olmuş hastalarda IPA gelişmesine neden olabilir. Steroid kullananlar veya ARDS tedavisi sırasında steroid tedavisi düzenlenen hastalarda da İPA ortaya çıkabilir. Steroidler, makrofajlar ve lenfositler gibi çeşitli bağışıklık hücrelerinin reaktivasyonlarını azaltır, proinflamatuar sitokin salınımı da önemli oranda düşürürler. Contou ve ark'larının (45) yaptığı retrospektif çalışmada ARDS hastalarında *aspergillus* prevelansı %8 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise IPA prevalansı benzer olarak tespit edildi. Hastaların 6 tanesi yoğun bakıma kabul sırasında IPA tanısı almış hastalardan oluşurken, yoğun bakım tedavisi başladıktan sonra 2 tanesinde (2. Gün ve 5. gün) IPA tanısı konulmuştur. İmmünsuprese olan IPA hastalarının tamamı mortal seyrederken, immünsuprese olmayan hastalar taburcu edildi. İmmünsupresyonun bu hasta grubunda mortalitenin ana belirleyicisi olduğu düşüncesindeyiz. İmmünsuprese olan hastalara beraberinde sepsis ve renal yetmezlik eşlik etmesi bu hasta grubunda mortaliteyi arttırmış olabilir. İmmünsuprese olmayan hastalarda IPA tespit edilmesi durumunda hastaların immünsupresyon açısından dikkatli incelenmesi gerekli olabilir.

ARDS hastalarında sekonder enfeksiyonlardan CMV ve HSV gibi virüsler de sorumlu olabilir. Latent virüsler kritik hastalığa bağlı immünsupresyon ile aktive olabilmektedir. Bu viral enfeksiyonların prognoz üzerindeki etkileri henüz belirlenmemiştir. Bizim çalışmamızda CMV, ARDS etkeni olarak tespit edilmesine rağmen latent virüsler VİP etkeni olarak gösterilememiştir. Merkezimizde rutin olarak viral panel çalışılmıyor olması ve virüslerin tespit edilmesindeki zorluklar bu mikroorganizmaların tanınmasını

engellemiş olabilir. Viral enfeksiyonun ARDS hastalarının sonuçları üzerine etkisi ile ilgili bir araştırmanın yapılması dikkat çekici olabilir.

ARDS hastalarında VİP'in değerlendirildiği Zongsheng Wu ve ark.'larının (46) çalışmasında; yaş, cinsiyet, VKI, sigara kullanımının iki grup arasında anlamlı fark göstermediği saptanmıştır. Forel ve ark.'larının (27) yaptığı bir çalışmada ise yaş, VKI, sigara kullanımı ilişkili bulunmazken; erkek cinsiyet VİP geliştirme riskiyle bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur. Benzer şekilde Pape ve ark.'larının çalışmasında da VİP erkek cinsiyette anlamlı olarak yüksek saptanmış olup bu durum cinsiyet hormonlarındaki farklılıklara, bakteriyel ajanlara karşı immün yanıtları etkileyen cinsiyete bağlı polimorfizimlere, kronik komorbiditelerdeki farklılıklara ve bakım düzeyindeki farklıklara bağlanmıştır (47). Bizim çalışmamızda yaş, cinsiyet, VKI, sigara kullanımı iki grup arasında anlamlı fark göstermediği saptandı. Bunun nedeninin hasta sayımızın az olmasına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Zongsheng Wu ve ark.'larının (46) çalışmasında hafif ARDS grubunda VİP insidansı anlamlı olarak daha düşük saptanmış, ARDS şiddeti arttıkça artan hasarlı akciğer alanlarının bakteriyel çoğalmayı kolaylaştırıp VİP gelişimi riskinde artışa neden olabileceği öne sürülmüştür. Ayrıca bu çalışmada ARDS nedenleri daha çok travmaya bağlı olmasının, hastaların bir kısmında da travmatik beyin hasarının olmasının, travma sonrası ortaya çıkan inflamasyonun, akciğer kontüzyonlarının, mikroaspirasyonların VİP gelişimini daha çok arttırdığı vurgulanmaktadır. Çalışmamızda hastaların ARDS şiddetinin VİP geliştirme riskine bir katkısı olmamıştır. Ancak hasta grubumuz homojen dağılmayıp, hasta popülasyonumuzun Zongsheng ve arkadaşlarının çalışmasındaki etiyolojik nedenlerden farklılık göstermesi, travma hasta sayımızın çok az olması ve ARDS şiddetinin daha hafif olması bu durumu etkilemiş olabilir. Ayrıca uygulanan mekanik ventilasyon stratejileri ve ventilasyon dinamiklerindeki farklılıklar sekonder hasarı azaltmış olabilir, bunların sonucunda da VİP gelişimi daha az olabilir.

ARDS'li hastaların sağkalımına faydası olduğu bilinen az sayıda tedavi seçeneği olsa da, en destekleyici araştırma bulgularına sahip müdahaleler, mekanik ventilatörün neden olduğu akciğer hasarını en aza indirgemeyi

amaçlayan ventilasyon stratejileridir. NMBA'lar tek başına sedasyonun yetersiz olduğu ARDS hastalarında mekanik ventilasyona uyumu kolaylaştırarak oksijenasyonu iyileştirmesi ve ventilatörün neden olduğu akciğer hasarını azaltmasına katkı sağlaması nedeniyle ARDS kılavuzlarında bolus olarak yapılması önerilmektedir (48). Bu potansiyel faydaların yanında NMBA'lar diyafram tonusu kaybına bağlı ilerleyici atelektazi ve kas zayıflığına neden olabilir. Bu nedenle NMBA'ların; mortalite ve diğer klinik sonuçlara etkisi tartışmalı olmaya devam etmektedir. NMBA kullanımının VİP geliştirme riskiyle ilişkili olup olmadığı da tartışmalı bir konudur. ARDS hastalarında NMBA kullanımının VİP geliştirme riskiyle ilişkili olmadığını bildiren çalışmalar mevcuttur (27,40). Buna karşın NMBA kullanımının atelektazi ve mikro aspirasyonlara neden olarak VİP gelişimi için açık bir risk faktörü olduğunu savunan çalışmalar da mevcuttur (46). Bizim çalışmamızda NMBA kullanılan grupta VİP gelişimi anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Ancak bolus dozda daha fazla uygulama yapılmıştır. Olgular incelendiğinde kas gevşetici kullanılan grupta hastaların stabilizasyonu sağlamakta zorluklar daha fazla oranda pron pozisyonu uygulanması, daha uzun süreli steroid kullanımlarının da eşlik ettiği gözlenmektedir. Kas gevşetici kullanımı tonus kaybı, diyafragmatik hareketlerde değişim, spontan solunumun sağlayacağı faydaları ortadan kaldırsa da ağır ARDS olgularında oksijenizasyon ve mekanik ventilasyonda bazı faydalar da sağlamaktadır. Çok fazla etken VİP gelişiminde katkı sağlarken kas gevşeticinin kullanımı tek başına VİP artışına neden olamayacağı, bu konuda daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz.

Kortikosteroidler ile VİP arasındaki ilişki tartışmalıdır. Literatürde kortikosteroidlerin MV uygulanan hastalarda bağışıklık sistemini baskılayarak VİP insidansını arttırdığını savunan çalışmalar mevcuttur (49). Bunun yanında antiinflamatuar sitokinleri azaltıp, savunma sitokinlerini arttırarak bağışıklık sistemini güçlendirdiği ve VİP gelişimini azalttığını savunan çalışmalarda bildirilmiştir (50). Bizim çalışmamızda daha uzun süre kortikosteroid alan grupta VİP riski anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur, bu durumun

nedeninin; uzun süre steroid alımına bağlı oluşan immunsupresyon olduğunu düşünmekteyiz.

Pron pozisyonun akciğerdeki ventilasyon-perfüzyon dağılımlarını değiştirmesi, alveolar drenaja katkı sağlayarak oksijenlenmeyi iyileştirmesinin yanı sıra, deneysel çalışmalarda ventilatör nedenli akciğer hasarında azalmaya katkı sağladığı bildirilmektedir (51). Pron pozisyonun bu etkilerinin VİP'e karşı koruma sağlayıp sağlamadığı belirsizdir. Bir yandan akciğer enfeksiyonunu kolaylaştıran atelektaziyi önlerken diğer yandan patojenlerin yayılmasını arttırabilir. Fernandez ve ark.'ları (52) pron pozisyonla VİP riskinin arttığını bildirmişlerdir. Öte yandan randomize kontrollü bir çalışma aralıklı pron pozisyon uygulanan çoklu travma hastalarında, uygulanmayanlara kıyasla VİP riskinin azaldığını bildirmiştir; ancak kontrol grubunda VİP insidansı çok yüksektir ve dahil edilen hasta sayısı azdır (53). Bunun yanında literatürde pron pozisyon ile VİP arasında anlamlı ilişki bulunmadığı bildiren çalışmalar da mevcuttur (35). Mounier ve ark.'larının (54) yaptığı 2.409 hastayı içeren prospektif bir çalışmada hipoksemik solunum yetmezliği olan hastalarda pron pozisyonun VİP insidansı üzerine hiçbir etkisinin olmadığı saptanmıştır. Bizim çalışmamızda pron pozisyonla VİP gelişimi arasında anlamlı fark saptanmadı. Pron pozisyon ile VİP arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların sonuçları; gözlemsel tasarım ve dahil edilen hasta sayısının azlığı nedeni ile tartışmalıdır, daha yüksek hasta sayısı olan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Venö-venöz uygulanan ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (VV-ECMO) dirençli ARDS tedavisinde kullanılır. ECMO'ya bağlı hastalar VİP geliştirme açısından yüksek risk altındadır (55). Bu yüksek prevelans altta yatan komorbiditeler, uzun süreli mekanik ventilasyon tedavisinin yanı sıra endotel disfonksiyonu, koagülasyon kaskadındaki değişiklikler ve sitokinlerin salınmasının artışı yoluyla ECMO'nun immünsupresyona neden olması ile açıklanabilir. Yapılan bir çalışmada ECMO da kalış süresi VİP insidansı ile orantılı bulunmuştur (56). Bizim çalışmamızda da ECMO hastalarının çoğunda VİP gelişmiştir, ECMO'nun genellikle mekanik ventilasyon stratejileri ile yanıt almadaki zorlukları olan hastalarda kullanılması, erken dönemde kullanılmaması gibi nedenler de VİP gelişiminde etken olmuş olabilir.

Forel ve ark.'larının (26) çalışmasında başvuru esnasında GKS düşüklüğünün VİP riskinin artması ile bağımsız olarak ilişkili olduğu saptanmıştır. GKS düşüklüğü santral sinir sistemi hasarı olanlarda akciğeri etkileyebileceği gibi, olası mikroaspirasyonlarda VİP gelişimi riskinde artışa yol açabilir. Bizim çalışmamızda iki grup arasında başvuru GKS skorları arasında anlamlı fark saptanmadı.

Yoğun bakıma kabul edilen hastaların ciddiyetinin değerlendirilmesinde, yoğun bakım mortalitelerinin belirlenmesinde APACHE skorlaması sıklıkla kullanılmaktadır. APACHE II hastaların akut fizyolojik değişiklikleri ile birlikte, yaş ve kronik hastalıkların birlikte değerlendirildiği bir skorlamadır (57). VİP tanısı sırasında hesaplanan skor değerinin mortalite için bağımsız risk faktörü olabileceği çalışmalarda bildirilmektedir (58–60). VİP tanısı sırasında hesaplanan APACHE II değerinin 15'in üstünde olması durumunda mortalitenin %75 oranında artabileceği bildirilmektedir (61). Yoğun bakıma kabul sırasında veya VİP tanısı sırasında ortaya çıkan hemodinamik değişikliklerin düzeltilmesi sonrasında APACHE II değerleri değişebilmektedir, bu durumda skor değerlerinde, yaş ve altta yatan kronik hastalıklarının ağırlık derecesi belirleyici olmaktadır. APACHE II skorlaması, mekanik ventilasyonun etkisi, vazopressor ilaç kullanımının etkilerini kullanmadığı için VİP'e bağlı organ disfonksiyonu ve mortalitenin belirlenmesinde yetersiz kalabilir. Bizim çalışmamızda da VİP gelişmeyen olgularda daha yüksek APACHE II skoru olması ARDS'nin şiddetine ve hemodinamik problemlerin daha fazla olmasına, kronik sorunların daha fazla olmasına bağlı olduğu düşüncesindeyiz.

Enfeksiyon varlığının organ disfonksiyonunu daha fazla artırdığı bilinmektedir. SOFA skoru organların disfonksiyon derecesini birbirinden ayrı olarak yansıtabilen, sağkalım için prediktif değeri olan skorlamadır. Ancak yüksek SOFA skor değerinde, örneğin 13 gibi değer hesaplandığında organ disfonksiyonun çok fazla olduğu, mortalitenin de yüksek olacağı tahmin değerleri ve farklı organların disfonksiyonları hesaplanabilir. SOFA skorunun tanı zamanında hesaplanması veya seri ölçümlerinin yapılması yoğun bakımda VİP prognozu açısından değerli bilgiler verebilmektedir (62). Bizim çalışmamızda yoğun bakıma kabul sırasında hesaplanan SOFA skorları VİP

gelişmeyen grupta anlamlı olarak daha yüksekti. Bunun nedeni ise ARDS hastalarında SOFA skorunun belirleyici etkeninin P/F olması ve VİP'in temel olarak gaz difüzyonunun olmadığı alanlarda daha fazla tutulum yapması, tüm akciğerde olmaması ile ilişkili olabilir.

Şiddetli ARDS hastalarında VİP ile ilişkili mortaliteyi değerlendirmek zordur çünkü mortaliteye pek çok faktör katkıda bulunabilir. VİP'in bu hastalarda mortaliteyi arttırması beklense de mortalite üzerine etkisi tartışmalı olmaya devam etmektedir. Markowicz ve ark.'larının (40) çalışmasında, VİP'li ARDS hastaları için ortalama mekanik ventilasyon süresinin VİP'siz hastalara göre istatiksel olarak daha uzun süreli olduğunu tespit edilmiş ancak mortalitede anlamlı fark saptanmamıştır. Zampieri ve ark.'larının (63) çalışmasında da benzer şekilde VİP'li ARDS hastalarının, VİP'siz ARDS hastalarına kıyasla daha uzun mekanik ventilasyon sürelerine sahip olduklarını bulunmuş ancak mortalitede hiçbir fark saptanmamıştır. PROSEVA çalışmasında VİP'in MV süresi ve hastane kalış süresi üzerinde anlamlı etkisi olmasa da yoğun bakım mortalitesi için güçlü bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (35). Yine ARDS'de VİP'in klinik etkisinin araştırıldığı retrospektif bir çalışmada VİP, MV süresinde ve yoğun bakımda kalış süresinde iki kattan fazla artış ve 90. gün mortalitede anlamlı bir artışla ilişkilendirilmiştir (47). Bizim çalışmamızda VİP oluşumunun mortalite riskini arttırdığı saptanmamıştır. Aksine VİP'li hastalarda mortaliteyi VİP'li olmayanlara kıyasla anlamlı şekilde daha düşük saptadık. Yoğun bakım yatış süresi, hastane yatış süresi ve MV'deki gün sayısı literatürdeki çalışmalara benzer şekilde VİP gelişen grupta daha yüksek bulundu (27,40,63). VİP gelişen ARDS hastalarının mortalitesi muhtemelen erken ve doğru tanı yöntemlerinin eksikliği ve tedaviyi optimize etmekteki zorluklarla ilgilidir. Çalışmamızda VİP'in mortaliteye etkisinin olmaması; uygulanan antibiyoterapinin zamanında ve uygun olduğunu, ayrıca ventilatörle ilişkili pnömoninin ARDS'den farklı olarak akciğerde tutulum alanının sınırlı olabilmesi, gaz değişiminde çok fazla kötüleşmeye neden olmaması da mortalite üzerinde önemli bir artış yapmamış olabilir. Bu durum VİP'in, uzayan mekanik ventilasyon süresinin nedeninden çok sonucu olduğunu düşündürmektedir.

İmmünosüpresyonun varlığında, ARDS'nin prognozu daha da kötüleşebilmekte, mortalite de artışa neden olabilmektedir (64). LUNG-SAFE çalışmasında benzer ARDS şiddetine rağmen, hastane mortalitesi, immünsuprese hastalarda immünsuprese olmayan hastalara göre daha yüksek saptanmıştır (%52,4'e karşı %36'2) (4). ARDS hastalarının uzun dönem sonuçlarının değerlendirildiği başka bir çalışmada; mortalite için yapılan çok değişkenli analizde immünsupresyonun mortaliteyi arttırdığı tespit edilmiştir (65). Bizim çalışmamızda, literatüre benzer şekilde, immünsupresyonun varlığı mortaliteyi iki kat daha fazla arttırdığı saptanmıştır.

Çalışmamızın bazı limitasyonları vardır. Birincisi; çalışmamızın retrospektif olmasından dolayı tüm kayıtlara ulaşılamamıştır. İkincisi; çalışmamız tek merkezde yapılmıştır. Bu nedenle sonuçlarımız genelleştirilemez ve bulgularımızın doğrulanması için çok merkezli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Üçüncüsü; hasta sayımızın az olması sonuçlarımızı etkilemiş olabilir. Dördüncüsü; merkezimizde rutin olarak viral çalışmalar yapılmadığından viral enfeksiyonlar değerlendirilememiştir. Beşincisi; çalışmamıza yalnızca ilk VİP epizodu dahil edilmiş olup, birden fazla VİP epizodunun sonuç üzerine etkisi değerlendirilmemiştir.

Sonuç olarak VİP; ARDS hastalarında hayat kurtarıcı olarak kullanılan mekanik ventilasyon tedavisinin bir komplikasyonu olarak kritik hastalarda sıklıkla görülebilmektedir. Yapılan çalışmada NMBA ve uzun süreli steroid kullanımının VİP riskini arttırdığı tespit edilmiş olup, ARDS hastalarının tedavisinde seçilmiş olgularda dikkatli kullanılması önerilir. Bununla birlikte VİP ARDS hastalarında, mortalitenin bir belirleyicisi olmayıp, daha uzun mekanik ventilasyon süresi, yoğun bakım ve hastane yatışı ile ilişkilidir.

KAYNAKLAR

1. Ashbaugh DG, Ohio MD, Boyd Bigelow D, et al. Acute respıratory dıstress ın adults. Lancet 1967;12:319-23.
2. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS: Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. Am J Respir Crit Care Med 1994;149:818-24
3. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: The Berlin definition. JAMA 2012;307:2526-33.
4. Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. JAMA - Journal of the American Medical Association. 2016;315:788-800.
5. Luyt CE, Bouadma L, Morris AC, et al. Pulmonary infections complicating ARDS. Intensive Care Medicine. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH 2020;46:2168-83.
6. Máca J, Jor O, Holub M, Sklienka P, et al. Past and present ARDS mortality rates: A systematic review. Respiratory Care. American Association for Respiratory Care 2017;62:113-22.
7. Matthay MA, Zemans RL, Zimmerman GA, Arabi YM, Beitler JR, Mercat A, et al. Acute respiratory distress syndrome. Nat Rev Dis Primers. 2019;14:18.
8. Mendez JL, Hubmayr RD. New insights into the pathology of acute respiratory failure. Curr Opin Crit Care. 2005;11:29-36.
9. Matthay MA, Ware LB, Zimmerman GA. The acute respiratory distress syndrome. J Clin Invest. 2012;122:2731-40
10. Riviello ED, Kiviri W, Twagirumugabe T, et al. Hospital incidence and outcomes of the acute respiratory distress syndrome using the Kigali modification of the Berlin definition. Am J Respir Crit Care Med. 2016;193:52-9.
11. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. N Engl J Med. 2006;354:2564-75.
12. Brower, R. G., Matthay, M. A., Morris, A., et al.Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The New England journal of medicine 2000; 342:1301-1308.
13. Nguyen AP, Schmidt UH, Macintyre NR. Should high-frequency ventilation in the adult be abandoned? Respiratory Care 2016;61:791-800.
14. Guérin C, Albert RK, Beitler J, et al. Prone position in ARDS patients: why, when, how and for whom. Intensive Care Medicine 2020;46:2385-96.
15. Aguirre-Bermeo H, Turella M, Bitondo M, et al. Lung volumes and lung volume recruitment in ARDS: a comparison between supine and prone position. Ann Intensive Care 2018;1:25.
16. Pensier J, de Jong A, Hajjej Z, et al. Effect of lung recruitment maneuver on oxygenation, physiological parameters and mortality in acute respiratory

distress syndrome patients: a systematic review and meta-analysis. Intensive Care Med 2019;45:1691-702.
17. Grawe ES, Bennett S, Hurford WE. Early paralysis for the management of ARDS. Respir Care 2016;61:830-8.
18. Meduri GU, Bridges L, Shih MC, et al. Prolonged glucocorticoid treatment is associated with improved ARDS outcomes: analysis of individual patients' data from four randomized trials and trial-level meta-analysis of the updated literature. Intensive Care Medicine 2016;42:829–40.
19. Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, et al. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. The New England journal of medicine 2006; 354:1671-1684.
20. Meng SS, Chang W, Lu ZH,et al. Effect of surfactant administration on outcomes of adult patients in acute respiratory distress syndrome: A meta-analysis of randomized controlled trials. BMC Pulm Med 2019;19:9.
21. Adhikari NKJ, Dellinger RP, Lundin S,et al. Inhaled nitric oxide does not reduce mortality in patients with acute respiratory distress syndrome regardless of severity: Systematic review and meta-analysis. Critical Care Medicine 2014;42: 404-12.
22. Dunkley KA, Louzon PR, Lee J, Vu S. Eficacia, seguridad y errores en medicación asociados con el uso de epoprostenol inhalados en adultos con síndrome de dificultad respiratoria aguda: Un estudio piloto. Annals of Pharmacotherapy 2013;47:790-6.
23. Alessandri F, Pugliese F, Ranieri VM. The Role of Rescue Therapies in the Treatment of Severe ARDS. Respir Care 2018;63:92-101.
24. Fan E, del Sorbo L, Goligher EC, et al. An official American Thoracic Society/European Society of intensive care medicine/society of critical care medicine clinical practice guideline: Mechanical ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med 2017;195:1253-63.
25. Nanchal RS, Truwit JD. Recent advances in understanding and treating acute respiratory distress syndrome. F1000 Research 2018;7:1322.
26. Papazian L, Klompas M, Luyt CE. Ventilator-associated pneumonia in adults: a narrative review. Intensive Care Medicine 2020;46: 888-906.
27. Forel JM, Voillet F, Pulina D, et al. Ventilator-associated pneumonia and ICU mortality in severe ARDS patients ventilated according to a lung-protective strategy. Crit Care 2012;16:2.
28. Luyt CE, Hékimian G, Koulenti D, Chastre J. Microbial cause of ICU-acquired pneumonia: Hospital-acquired pneumonia versus ventilator-associated pneumonia. Current Opinion in Critical Care 2018;24:333-8.
29. Koulenti D, Garnacho-Montero J, Blot S. Approach to invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients.Current Opinion in Infectious Diseases 2014;27: 174-83.
30. Lugosi M, Alberti C, Zahar JR et al. Aspergillus in the lower respiratory tract of immunocompetent critically ill patients. Journal of Infection 2014;69:284-92.
31. Tsu PSH. Traditional, Not the Usual: On Misrepresenting Acute Respiratory Distress Syndrome Network Lower Tidal Volume Trial (ARMA). American Journal of Bioethics 2020;20:54-6.

32. Torres A, Niederman MS, Chastre J, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. European Respiratory Journal 2017;50:3.
33. Blot SI, Taccone FS, van den Abeele AM, et al. A Clinical Algorithm to Diagnose Invasive Pulmonary Aspergillosis in Critically Ill Patients. Am J Respir Crit Care Med 2012;186:56-64.
34. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). JAMA - Journal of the American Medical Association. American Medical Association2016;315: 801-10.
35. Ayzac L, Girard R, Baboi L, et al. Ventilator-associated pneumonia in ARDS patients: the impact of prone positioning. A secondary analysis of the PROSEVA trial. Intensive Care Med 2016;42:871-8.
36. Meduri GU, Reddy RC, Stanley T, El-Zeky F. Pneumonia in Acute Respiratory Distress Syndrome A Prospective Evaluation of Bilateral Bronchoscopic Sampling Am J Respir Crit Care Med 1998;158:870-875.
37. Chastre J, Trouillet JL, Vuagnat A, et al. Nosocomial Pneumonia in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:1165-1172.
38. Delclaux C, Roupie E, Blot F,et al. Lower Respiratory Tract Colonization and Infection during Severe Acute Respiratory Distress Syndrome Incidence and Diagnosis. Am J Respir Crit Care Med 1997;156:1092-1098.
39. Pugin J, Dunn-Siegrist I, Dufour J, et al. Cyclic stretch of human lung cells induces an acidification and promotes bacterial growth. Am J Respir Cell Mol Biol 2008;38:362-70.
40. Markowicz P, Wolff M, Djedaïni K, et al. Multicenter Prospective Study of Ventilator-Associated Pneumonia During Acute Respiratory Distress Syndrome Incidence, Prognosis, and Risk Factors. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:1942-1948.
41. Sirvent JM, Torres A, Vidaur L, et al. Tracheal colonisation within 24 h of intubation in patients with head trauma: Risk factor for developing early-onset ventilator-associated pneumonia. Intensive Care Med 2000;26:1369-72.
42. Latorre FJ De, Pont T, Ferrer A, et al. Pattern of Tracheal Colonization during Mechanical Ventilation. American journal of respiratory and critical care medicine 1995;52:1028-1033.
43. Drakulovic MB, Bauer TT, Torres A, et al. Clinical Investigations Initial Bacterial Colonization in Patients Admitted to a Respiratory Intensive Care Unit: Bacteriological Pattern and Risk Factors. Respiration 2001;68:58-66.
44. Olson B, Weinstein RA, Nathan C, Chamberlin W. Epidemiology of endemic Pseudomonas aeruginosa: why infection control efforts have failed. The Journal of infectious diseases 1984:150; 808-816.
45. Contou D, Dorison M, Rosman J, et al. Aspergillus-positive lower respiratory tract samples in patients with the acute respiratory distress syndrome: a 10-year retrospective study. Ann Intensive Care 2016;6:52.
46. Wu Z, Liu Y, Xu J, Xie J, et al. A Ventilator-Associated Pneumonia Prediction Model in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. Clinical Infectious Diseases 2020;71:400-8.

47. Le Pape M, Besnard C, Acatrinei C, et al. Clinical impact of ventilator-associated pneumonia in patients with the acute respiratory distress syndrome: a retrospective cohort study. Ann Intensive Care 2022;12:24.
48. Grasselli G, Calfee CS, Camporota L,et al. ESICM guidelines on acute respiratory distress syndrome: definition, phenotyping and respiratory support strategies. Intensive Care Med 2023;49:727-59.
49. Povoa P, Martin-Loeches I, Nseir S. Secondary pneumonias in critically ill patients with COVID-19: risk factors and outcomes. Current Opinion in Critical Care 2021;27:468-73.
50. Lagier D, Platon L, Lambert J, et al. Protective effect of early low-dose hydrocortisone on ventilator-associated pneumonia in the cancer patients: a propensity score analysis. Ann Intensive Care 2017;7:106.
51. Hess DR. Patient positioning and ventilator-associated pneumonia. Respiratory care 2005;50:892-899.
52. Fernandez R, Trenchs X, Klamburg J, et al. Prone positioning in acute respiratory distress syndrome: A multicenter randomized clinical trial. Intensive Care Med 2008;34:1487-91.
53. Voggenreiter G, Aufmkolk M, Stiletto RJ, et al. Prone positioning improves oxygenation in post-traumatic lung injury - A prospective randomized trial. Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care 2005;59:333-43.
54. Mounier R, Adrie C, Français A, et al. Study of prone positioning to reduce ventilator-associated pneumonia in hypoxaemic patients. European Respiratory Journal 2010;35:795-804.
55. Bizzarro MJ, Conrad SA, Kaufman DA, Rycus P. Infections acquired during extracorporeal membrane oxygenation in neonates, children, and adults. Pediatric Critical Care Medicine 2011;12:277-81.
56. Schmidt M, Bréchot N, Hariri S,et al. Nosocomial infections in adult cardiogenic shock patients supported by venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. Clinical Infectious Diseases 2012;55:1633-41.
57. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP. APACHE II: a severity of disease classification system. Critical care medicine 1985;13:818-829.
58. Gursel G, Demirtas S. Value of APACHE II, SOFA and CPIS scores in predicting prognosis in patients with ventilator-associated pneumonia. Respiration 2006;73:503-8.
59. Gursel G, Aydogdu M, Ozyilmaz E, Ozis TN. Risk factors for treatment failure in patients with ventilator-associated pneumonia receiving appropriate antibiotic therapy. J Crit Care 2008;23:34-40.
60. Erbay RH, Yalcin AN, Zencir M, Serin S, Atalay H. Costs and risk factors for ventilator-associated pneumonia in a Turkish university hospital's intensive care unit: a case-control study. BMC pulmonary medicine 2004;4:3.
61. Meric, M., Willke, A., Caglayan, C., & Toker, K. Intensive care unit-acquired infections: incidence, risk factors and associated mortality in a Turkish university hospital. Japanese journal of infectious diseases 2005;58:297-302.
62. Boeck L, Eggimann P, Smyrnios N, et al. The Sequential Organ Failure Assessment score and copeptin for predicting survival in ventilator-associated pneumonia. J Crit Care 2012;27:1-523.

63. Zampieri FG, Póvoa P, Salluh JI, et al. Lower Respiratory Tract Infection and Short-Term Outcome in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome. J Intensive Care Med 2020;35:588-94.
64. Azoulay E, Mokart D, Kouatchet A, Demoule A. Acute respiratory failure in immunocompromised adults. Respiratory medicine 2019;7:173-186.
65. Schmidt M, Zogheib E, Rozé H, et al. The PRESERVE mortality risk score and analysis of long-term outcomes after extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. Intensive Care Med 2013;39:1704-13.

EKLER

Ek-1: APACHE II Skorlama Sistemi Değerlendirme Kriterleri

FİZYOLOJİK DEĞİŞKENLER	Yüksek anormal aralık				Düşük anormal aralık				
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Isı (rektal °C)	>41	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	<29.9
Ortamala arter basıncı (mmHg)	>160	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	<39
Kalp hızı (atım/dakika)	>50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		<5
Solunum hızı	>50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		<5
Oksijenasyon FiO_2>0,5 ise DO_2 FiO_2<0,5 ise PaO_2	>500	350-499	200-349		<200 >70	61-70		55-60	<55
Arteriyel pH	>7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	<7.15
Venöz HCO_3* (mEq/L)	>52	41-51.9		32-40.9	22-31.9		18-21.9	15-17.9	<15
Serum sodyum (mEq/L)	>180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	<110
Serum potasyum (mEq/L)	>7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		<2
Serum kreatinin**(mg/dl)	>3.5	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		<0,6		
Hemotokrit (%)	>60		50-50.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		<20
Lökosit (/mm^3×1000)	>40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		<1
Puan: 15-GKS									

* Eğer arteriyel kan gazı ölçümü yok ise kullanılır. ** Akut renal yetmezlikte puan 2 ile çarpılır.

A- Total akut fizyolojik skor: Tablodaki değişkenlerin toplamı+(15- sedasyon veya anestezi öncesi öncesi son GKS)

B- Yaş skoru: <44…0 45-54…2 55-64…3 65-74…5 >75

C- Kronik sağlık skoru (organ yetmezliği veya immün yetmezlik değerlendirilmesi):

a. Non opere veya acil postoperatif hastalarda: +5
b. Elektif postoperatif hastalarda: +2

1. Karaciğer: biyopsi ile kanıtlanmış siroz, portal hipertansiyon (Üst GIS kanamalı, hepatik ensefalopati veya koma)
2. Kardiyovasküler: angina yapan, dinlenme veya minimal egzersizle yetersizlik bulguları veren sınıf IV kalp yetmezliği
3. Solunum: ağır egzersiz sınıflamasına yol açan kronik restrüktif, obstrüktif veya vasküler hastalık, kanıtlanmış hipoksi, hiperkapni, sekonder polisitemi, ağır pulmoner hipertansiyon (> 40 mmHg), respiratöre bağımlılık
4. Renal: Kronik diyaliz uygulaması
5. İmmün yetmezlik: İmmün supresif, kemoterapi, radyoterapi, uzun süreli veya yakın zamanda yüksek doz steroid kullanımı. Enfeksiyona direnci azaltacak ilerlemiş lösemi, lenfoma veya AIDS

EK-2: Ardışık Organ Yetersizliği Değerlendirmesi Skoru (SOFA)

Solunum PaO_2/FiO_2 mmHg	≤400; MV var/yok	≤300; MV var/yok	≤200 MV var	≤100 MV var
Kardiyovasküler	OAB<70 mm/Hg	Dopamin ≤ 5 ve herhangi bir dozda dobutamin	Dopamin> 5 veya adrenalin ≤ 0,1 veya noradrenalin ≤ 0,1	Dopamin ≥15 veya adrenalin >0,1 veya noradrenalin >0,1
Karaciğer Bilirubin mg/dl	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	>12
Koagülasyon trombosit 10/mm	≤150	≤100	≤50	≤20
Böbrek Kreatinin mg/dl veya idrar debisi	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9 idrar debisi <500 mL/gün	>5 idrar debisi≤ 200 mL/gün
Nörolojik GKS	13-14	10-12	6-9	<6
SKOR	1	2	3	4

EK 3: Glasgow Koma Skalası (GKS) Değerlendirme Kriterleri

Göz açma	Sözel cevap	Motor cevap	PUAN
Yok	Yok	Hareket yok	1
Ağrılı uyaranla	Anlaşılmaz sesler	Anormal ekstansiyon (deserebre yanıt)	2
Sözel uyaranla	Anlamsız ama anlaşılabilir kelimeler	Anormal fleksiyon (dekortike yanıt)	3
Spontan	Konfüze konuşma	Ağrıdan kaçıyor	4
	Oryante	Ağrıyı lokalize ediyor	5
		Emirlere uyuyor	6

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve birikiminden faydalandığım ve desteklerini her zaman hissettiğim tüm değerli hocalarıma, tez sürecimde karşılaştığım her sorunda yanımda olan ve deneyimleriyle bana yol gösteren değerli danışman hocam Prof. Dr. Remzi İŞÇİMEN'e, tez sürecim boyunca ilgisi ve desteği, hepsinden öte ablalığı için Öğretim Görevlisi Dr. Pınar KÜÇÜKDEMİRCİ KAYA'ya, birbirinden güzel anılar biriktirdiğim, birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım sevgili araştırma görevlisi arkadaşlarıma, ameliyathane ve yoğun bakımda birlikte çalıştığım tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Sevgilerini her zaman hissettiğim beni büyütüp bu günlere gelmemi sağlayan canım aileme, en büyük destekçim, yol arkadaşım, sevgili eşim Utku SAĞLAM'a ve varlığıyla bana ışık olan kızım Beren'e çok teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

1991 yılında Ordu'da doğdum. İlköğretimi Atatürk İlköğretim Okulu'nda okudum. Lise eğitimimi Ordu Fen Lisesi'nde tamamladım. 2009 yılında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başladım ve 2016 yılında mezun oldum. 29 eylül 2017 tarihiden bu yana Bursa Uludağ Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.