ASYOD
Akciğer Sağlığı ve Yoğun Bakım Derneği

GÜNCEL GÖĞÜS HASTALIKLARI SERİSİ KİTAPLARI

YOĞUN BAKIMDA GÜNCEL KONULAR

Sayı Editörleri

Prof. Dr. Gökhan M. MUTLU,
Prof. Dr. Akın KAYA,
Doç. Dr. Mehtap PEHLİVANLAR KÜÇÜK

Genel Dağıtım
DÜNYA TIP KİTABEVİ
Fidanlık Mahallesi Halk Sokak
No: 24/1 Sıhhiye-Çankaya/Ankara
Tel: 0312 231 31 33
Sertifika No: 33935

DÜNYA
TIP KİTABEVİ

DÜNYA TIP KİTABEVİ

© 2024 GÜNCEL GÖĞÜS HASTALIKLARI SERİSİ KİTAPLARI

YOĞUN BAKIMDA GÜNCEL KONULAR

Bu kitabın basım, yayım ve satış hakları Dünya Tıp Kitabevi'ne aittir. Anılan kuruluşun izni alınmadan kitabın tümü ya da bölümleri mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik kâğıt ve/veya başka yöntemlerle çoğaltılamaz, basılamaz, dağıtılamaz. Tablo, şekil ve grafikler izin alınmadan, ticari amaçlı kullanılamaz. Bu kitap T.C. Kültür Bakanlığı bandrolü ile satılmaktadır.

ISBN : 978-625-6621-09-1

Yayın Adı : Yoğun Bakımda Güncel Konular

Kitap Editörleri : Prof. Dr. Akın KAYA, Prof. Dr. Ersin GÜNAY, Prof. Dr. Hadice SELİMOĞLU ŞEN

Sayı Editörler : Prof. Dr. Gökhan M. MUTLU, Prof. Dr. Akın KAYA,
Doç. Dr. Mehtap PEHLİVANLAR KÜÇÜK

Genel Yayın Yönetmeni : Mustafa SEZER

Grafik-Tasarım-Mizanpaj : Cihat ÖZÖNAL
maccihat@yahoo.com

Baskı ve Cilt : 70086

Genel Dağıtım : **Dünya Tıp Kitabevi**
Fidanlık Mahallesi Halk Sokak
No: 24/1 Sıhhiye-Çankaya/Ankara
Tel: 0312 231 31 33
Sertifika No: 47993

Not: Medikal bilgiler sürekli değişmektedir. Yeni araştırmalar ve klinik çalışmalar bilgimizi artırırken uygulanan tedavilerde degişikler yapılmasını gerektirebilir. Yazarlar, editörler ve yayıncılar bu kitapta belirtilen dozaj ve uygulamaların, kitabın üretim tarihindeki güncel bilgiler ile uyumlu olması için kendi alanlarında güvenilir kaynaklara başvurmuşlardır.

Bununla birlikte, yayıncılar, kitapta belirtilen dozaj ve uygulama formlarından sorumlu değildir. Her kullanıcı, tüm ilaçların prospektüslerini dikkatle gözden geçirmeli ve üreticiler tarafından tavsiye edilen dozlar ve belirtilen kontendikasyonlar ile bu kitapta yer alanlar arasında farklılık tespit edildiği takdirde bir uzmana başvurmalıdır. Bu öneri, yeni veya nadir kullanılan ilaçların kullanımında özellikle önem kazanmaktadır. Her dozaj şeması ve uygulama formu kullanıcının kendi sorumluluğundadır. Yazarlar ve yayıncılar, farkedilen uyumsuzluk ve hataların yayıncılara bildirilmesini rica etmektedir. Bu çalışma ile ilgili basımdan sonra farkedilebilecek hatalar info@dunyakitabevi.com.tr e-posta adresine gönderilebilir.

ONLİNE ALIŞVERİŞ
dunyakitabevi.com.tr

DÜNYA
TIP KİTABEVİ

SİPARİŞ HATTI
0506 591 16 16

İçindekiler

1. Yoğun Bakımda Toraks Ultrasonografisinin Kullanım Alanları •
Uzm. Dr. Aslıhan YALÇIN 7

2. Akut Hipoksemik Solunum Yetmezliğinde Noninvaziv Solunum
Destek Sistemleri (HFNO/NIV) • Doç. Dr. Recai ERGÜN 16

3. ARDS'de Yeni Tanımlar ve Tedavi Yönetimindeki Gelişmeler •
Uzm. Dr. Davut AYDIN, Prof. Dr. Gökhan M. MUTLU 31

4. Hasta Ventilatör Asenkronisi, Olası Nedenleri ve Yönetimi •
Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Oğuzhan KÜÇÜK, Dr. Öğr. Üyesi Kadir ÇOBAN 58

5. Obstrüktif Akciğer Hastalıklarında Mekanik Ventilasyon (MV-NIMV) •
Dr. Öğr. Üyesi Nur Aleyna YETKİN 66

6. Solunum Yetmezliği Hastasında Ekstrakorporeal Yaşam Destek Sistemleri (ECMO-ECCO2R) •
Doç. Dr. Mehtap PEHLİVANLAR KÜÇÜK, Uzm. Dr. Deha Çebi ÖZTÜRK 75

7. İmmünsüpresif Hasta İnfeksiyonlarına Yoğun Bakım Yaklaşımı •
Uzm. Dr. Özlem IŞIK, Prof. Dr. Akın KAYA 82

8. Kanser Hastalarının Yoğun Bakımda Yönetimi • Dr. Öğr. Üyesi Uğur ÖZDEMİR,
Prof. Dr. Defne ALTINTAŞ 90

9. Yoğun Bakımda ve Solunum Yetmezliği Durumlarında Bronkoskopi •
Dr. Öğr. Üyesi Deniz DOĞAN MÜLAZİMOĞLU, Doç. Dr. Aslıhan GÜRÜN KAYA 101

10. Yoğun Bakımda Fibrotik İnterstisyel Akciğer Hastalığı Yönetimi •
Prof. Dr. Fatma ARSLAN 106

11. Yoğun Bakımda Pulmoner Rehabilitasyon • Doç. Dr. Esra PEHLİVAN 113

12. Yoğun Bakımda Obez Hasta • Prof. Dr. Müge AYDOĞDU 125

13. Evde Uzun Süreli Non-İnvaziv Mekanik Ventilasyon (NIMV): Yeni Rehberler, Yeni Öneriler •
Uzm. Dr. Damla KARADENİZ, Prof. Dr. Ebru ORTAÇ ERSOY 136

14. Weaning • Prof. Dr. Huriye BERK TAKIR, Uzm. Dr. Ayşegül BERK 146

15. Yoğun Bakımda Ağır Viral Pnömoniler • Uzm. Dr. Ezgi ERDEM TÜRE,
Doç. Dr. Fatma YILDIRIM 154

16. Ventilatör İlişkili Pnömoni Yönetimi • Prof. Dr. Gökhan METAN 160

Önsöz

Değerli meslektaşlarımız,

Mekanik ventilasyon uygulamalarındaki ilerlemeler ve destek tedavilerindeki yenilikler sayesinde kritik hastalarda morbidite ve mortalite oranları giderek azalmaktadır. Bu nedenle yoğun bakım uygulamalarının göğüs hastalıkları uzmanlık alanımızdaki yeri ve önemi her geçen gün artmaktadır.

Güncel Göğüs Hastalıkları Kitaplarının bu sayısında "Yoğun Bakımda Güncel Konular" literatürler ışığında ele alınmıştır.

Yoğun bakım pratiğinde sıklıkla kullanılmaya başlayan toraks ultrasonografisi ayrıntılı biçimde pratik yönleriyle bereber ele alınmıştır. Yüksek akım nazal oksijen, non-invaziv mekanik ventilasyon, invaziv mekanik ventilasyon ve ekstrakorporal yaşam destek sistemlerinin uygulama yöntemleri ve takipte önemli püf noktaları, ayrıntıları biçimde ele alınmıştır. ARDS yeni tanımlar ve güncel tedavi yöntemlerine değinilmiştir. Yoğun bakımlarda en zor hasta gruplarından olan immünsüpresif hastalarda infeksiyonların yönetimi, kanser hastalarına yaklaşım ve ventilatör ilişkili pnömoni, güncel verilerle anlatılmıştır. Solunum yetmezlikli hastada bronkoskopi uygulamadaki önemli noktalara dikkat çekilmiştir. Yoğun bakımda pulmoner rehabilitasyon uygulamaları da ayrıntılarıyla ele alınmıştır. "Yoğun Bakımda Güncel Konular" kitabının göğüs hastalıkları yoğun bakım pratiğine katkı sağlamasını umuyoruz.

Bu kitabın hazırlanmasında emeği geçen; başta sayı editörlerimiz Prof. Dr. Gökhan MUTLU, Doç. Dr. Mehtap PEHLİVANLAR KÜÇÜK, Akciğer Sağlığı ve Yoğun Bakım Derneği (ASYOD) Genel Başkanı Prof. Dr. Ahmet Emin ERBAYCU, Editör yardımcılarımız Prof. Dr. Ersin GÜNAY ve Prof. Dr. Hadice SELİMOĞLU ŞEN olmak üzere tüm yazarlara teşekkür ediyorum.

Saygılarımla.

Prof. Dr. Akın KAYA

Sunuş

Değerli meslektaşlarımız,

Yoğun Bakım biz hekimlerin sıkça zor hastalarla sınandığı, ileri düzey tedavilerin uygulandığı, hızlı ve etkili çözümlerin bulunmasının hayati olduğu ve en önemlisi devamlı gelişen, değişen bir döngü içerisinde olma özelliği ile; bu kitabın oluşumunu mutlak kılmıştır.

Bazı meslekler size yeni bir hayat verir. Hem öğrendiklerinizle hem de sizi dönüştürdüğü yeni kimliğinizle. Bu kitabı yoğun bakıma emek ve gönül vermiş, değişmiş, dönüşmüş çok değerli meslektaşlarımızla beraber var ettik. Yine yoğun bakımda mesai harcayan branş ayırt etmeksizin tüm meslektaşlarımız, asistanlarımız, emek kardeşlerimiz hemşirelerimiz, zorlu nöbet gecelerinin sabahında güneşi karşıladığımız tüm sağlık çalışanı yol arkadaşlarımıza hediye ve emanet ediyoruz.

Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi Kitapları'ndan "Yoğun Bakımda Güncel Konular" kitabını sizlerle paylaşmaktan mutluluk duyuyoruz.

Bu değerli kaynağın oluşmasında emeği geçen tüm yazarlarımıza, Akciğer Sağlığı ve Yoğun Bakım Derneği (ASYOD) Yönetim ve Onur Kurulu'na ve kitap editörlerimize çok teşekkür ediyoruz.

Saygılarımızla...

Prof. Dr. Gökhan MUTLU,
Prof. Dr. Akın KAYA,
Doç. Dr. Mehtap PEHLİVANLAR KÜÇÜK

Yazarlar

Prof. Dr. Defne ALTINTAŞ
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, Ankara

Prof. Dr. Fatma ARSLAN
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Uzm. Dr. Davut AYDIN
SBÜ, Trabzon Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları ve Yoğun Bakım Kliniği, Trabzon

Prof. Dr. Müge AYDOĞDU
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, Ankara

Uzm. Dr. Ayşegül BERK
SBÜ, Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, İstanbul

Dr. Öğr. Üyesi Kadir ÇOBAN
Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Trabzon

Doç. Dr. Recai ERGÜN
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Ünitesi, Konya

Prof. Dr. Ebru ORTAÇ ERSOY
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ve Yoğun Bakım Ünitesi, Ankara

Uzm. Dr. Özlem IŞIK
Şereflikoçhisar Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Ankara

Uzm. Dr. Damla KARADENİZ
Sincan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Ankara

Doç. Dr. Aslıhan GÜRÜN KAYA
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Prof. Dr. Akın KAYA
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Oğuzhan KÜÇÜK
Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, Trabzon

Doç. Dr. Mehtap PEHLİVANLAR KÜÇÜK
Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Dalı, Trabzon

Prof. Dr. Gökhan METAN
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Prof. Dr. Gökhan M. MUTLU
Chicago Üniversitesi, Göğüs Hastalıkları ve Yoğun Bakım Bölümü, Chicago, ABD

Dr. Öğr. Üyesi Deniz DOĞAN MÜLAZİMOĞLU
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Dr. Öğr. Üyesi Uğur ÖZDEMİR
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, Ankara

Uzm. Dr. Deha Çebi ÖZTÜRK
SBÜ, Ahi Evren Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalık-ları Kliniği, Trabzon

Doç. Dr. Esra PEHLİVAN
SBÜ, Hamidiye Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, İstanbul

Prof. Dr. Huriye BERK TAKIR
SBÜ, Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, İstanbul

Uzm. Dr. Ezgi ERDEM TÜRE
Etlik Şehir Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Göğüs Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi, Ankara

Uzm. Dr. Aslıhan YALÇIN
İstanbul Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Göğüs Hastalıkları ve Yoğun Bakım Kliniği, İstanbul

Dr. Öğr. Üyesi Nur Aleyna YETKİN
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri

Doç. Dr. Fatma YILDIRIM
Etlik Şehir Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Göğüs Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi, Ankara

1. Yoğun Bakımda Toraks Ultrasonografisinin Kullanım Alanları

Uzm. Dr. Aslıhan YALÇIN

İstanbul Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Göğüs Hastalıkları ve Yoğun Bakım Kliniği, İstanbul

ÖZET

Yoğun bakım hastalarının pek çok sorununun çözümünde ultrasonografi (USG) kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Özellikle solunum sistemini ilgilendiren sorunlarda hekimin işini kolaylaştırması, hızlı tanı sağlaması ve yatak başı uygulanabilir olması nedeni ile USG'nin önemi daha iyi anlaşılmıştır. Bu yazıda okuyucuya; hedefe yönelik akciğer USG uygulama teknikleriyle beraber, yoğun bakım hastalarında kullanım alanları hakkında bilgi verilmesi amaçlanmaktadır.

GİRİŞ

Yoğun bakım hastalarında gelişen sorunlar; çoğunlukla akut ve yaşamı tehdit edici olmaları nedeniyle hızla tanınmalı ve tedavi edilmelidir. Bu yüzden kullanılan tanısal testler olabildiğince hızlı sonuç vermeli, yatak başı uygulanabilir ve kolay olmalıdır. Öte yandan tedavi yanıtını görme ve yönlendirmede, hastalığın seyrini izlemede anlık bilgi veren, dinamik tetkik araçlarına ihtiyaç vardır. Söz konusu sorun solunum sistemi ile ilgili olduğunda direkt görüntü vererek tanı sağlayan altın standart yöntem bilgisayarlı tomografidir. Ancak elbette dinamik değil statik bir testtir, hasta transportu gereksinimi vardır, iyonize radyasyon maruziyeti nedeni ile zararlı da olabilir, iş yükü ve maliyeti yüksektir. Daha düşük maliyetli ve standart olarak kullanılan akciğer grafisi yine statik bir görüntüleme yöntemidir, iyonize radyasyon maruziyetine sebep olur.

Ultrasonografi (USG), yatak başı uygulanabilen, anlık görüntü sağladığı için dinamik süreçlerin yönetimine yardımcı, non-invaziv, iyonize radyasyon içermeyen, uygulaması kolay bir görüntüleme yöntemidir. Tıpta kullanımı ilk kez beyin tümörlerini görüntülemek amacı ile 1947 yılında Karl Dussik tarafından gerçekleşmiştir (1). İlk USG cihazı tek boyutlu A mod görüntüler verirken, 1963 yılından sonra B (brightness) modun geliştirilmesi ile beraber iki boyutlu görüntüler elde edilebilmiştir (2). İlk kez 1985 yılında François Jardin tarafından da yoğun bakımda yatan bir hasta başına getirilerek kullanılmış olması ile de yatak başı kullanımı yaygınlaşmıştır (3).

Kritik hastalarda akut bir sorunla karşılaştığımızda hızla çözüm bulmamız gerektiğinden yalnızca belli ön tanılara odaklanarak USG uygularız. Detaylı ölçümlerin olduğu, uzun değerlendirmeler değil, soru-cevap şeklinde algoritmalar halinde uygulanan bu değerlendirmeler bizi tanıya ulaştırır. "Hedefe Yönelik USG" (Point of care USG: POCUS) adı verilen bu teknik sayesinde kritik hasta sorunları kolaylıkla çözülebilir. Yoğun bakım hastalarında toraks USG uygulamaları çoğunlukla hedefe yönelik USG prensiplerini temel alır.

USG FİZİĞİ VE TEKNİK

Bir USG probu içerisinde hareket enerjisini elektrik enerjisine çeviren, yani piezoeletrik üreten kristal yapılar mevcuttur. Prob belli frekansta ses dalgalarını doku ve organlara gönderir, doku ses dalgasını yeniden proba yansıtır ve bu durum kristal yapılarda bir hareket ile basınç oluşturur, bu basınç-hareket enerjisi piezoelektrik ile elektrik enerjisine dönüşür

ve bir yazıcı aracılığıyla monitöre doku-organ yapısının görüntüsü olarak yansır. Dolayısıyla iyi bir görüntü oluşturabilmek için; dokuya gönderdiğimiz ses dalgalarının yeniden proba dönmesi gerekir. Ses dalgası doku tarafından geri gönderilmez de absorbe edilir, dağılır ya da kırılır ise monitörde sınırları belli, net bir görüntü oluşturmak kolay olmayacaktır. Ses dalgaları kemik ya da böbrek taşları gibi kalsifiye yapıda bir dokuya gönderildiğinde olduğu gibi geri yansıtılır, kemik dokunun ardına geçemez. Sıvı; bir kısmını yansıtırken bir kısmını absorbe eder, hava; ise ses dalgalarını hemen tamamen absorbe eder, dağıtır. Dolayısıyla içi hava dolu bir akciğeri USG ile görüntülerken sınırları net olan, direkt bir görüntü oluşturmak mümkün değildir. Akciğer ultrasonografik olarak bakıldığında transparandır, yalnızca içinde sıvı varsa görüntü elde edilebilir. Bu yüzden akciğerin sonografik olarak yorumlanmasında biz; direkt görüntüleri değil de artefaktların oluşturduğu indirekt görüntüleri kullanmaktayız.

AKCİĞER USG'DE TEMEL PRENSİPLER

Akciğer USG'nda artefaktların yorumlanması ile ilgili temel prensipler ilk kez 2009 yılında Daniel Lichtenstein tarafından tanımlanmıştır (4). Yaklaşık 10 yıl boyunca, 300 hastadan kaydettiği veriler ile tanısal algoritmalar geliştirmiştir (5). Lichtensteine'a göre akciğer USG uygularken 7 temel prensibi akılda tutmak gerekir:

I. **Basit bir USG cihazı yeterlidir:** Önemli olan ne kadar teknolojik, pahalı ve komplike bir cihaza sahip olmak değil, kullandığınız cihaza alışkın olmanızdır.

II. **Yerçekimi dikkate alınmalıdır:** Yerçekimi etkisiyle hava yukarı, sıvı ise aşağı, derine yerleşme eğilimindedir. Dolayısıyla sırt üstü yatan birinde akciğerin ön yüzünde yalnızca hava olması beklenir. Bu alanlarda sıvı bulunması durumunda ise USG'de normal akciğer artefaktlarının dışında görüntüler oluşur, bu durum bizi tanıya götürür.

III. **Değerlendirme standart prob noktalarından yapılmalıdır:** Akciğerler oldukça büyük ve hacimli olduklarından her bölgeyi görüntülemek mümkün olmayacaktır. Bu yüzden standart bölgeleri sistematik bir şekilde değerlendirerek yorum yapmak tanı başarısını artırır.

IV. **Tüm işaretler plevra kaynaklıdır:** Plevra hava ile temas halinde olan ve en yüzeyde olan yapı olduğu için tüm arfetakt görüntüleri plevra temel alınarak tanımlanmıştır.

V. **Yorumlar artefaktlar üzerinden yapılır:** Doğru analiz yapabilmek için öncelikle normal bir akciğere ait statik artefakt yapılarını tanımak gerekir. Sistematik bir değerlendirme sizi tanıya götürecektir.

VI. **Akciğer patolojileri dinamik artefaktlar oluşturur:** Plevradan kaynaklanan her dinamik patolojiyi direkt görmek kolaydır. Ancak yine de statik artefakt yapıları ile beraber değerlendirilmelidir.

VII. **Akciğer USG akut bir sorunda hayat kurtarıcı olabilir:** Pnömotoraks gibi yaşamı tehdit edici akciğer patolojileri çoğunlukla yüzeye yerleşmektedir. Bu durumda akciğer USG akut bir durumda kullanılabilecek iyi bir tanı aracı olabilir.

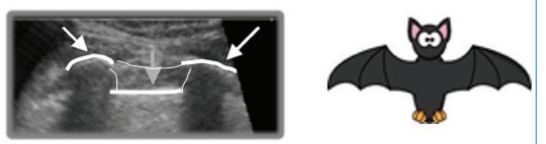
Normal Akciğer USG Bulguları

I. **Yarasa kanadı görüntüsü:** USG probu dik olarak iki kot yapısı arasına yerleştirildiğinde; üst ve alltaki kot yapılarının periostu ile ortadaki plevranın oluşturduğu hiperekojen, lineer görüntüdür (Şekil 1).

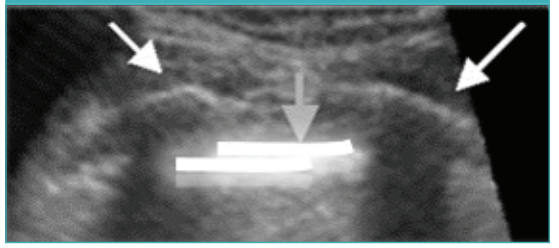
II. **Lung sliding (plevra hareketi):** Plevranın parietal ve visseral yapraklarının birbiri üzerinde kayması ile USG'de izlenen hareket. B modda direkt izlenebilir (Şekil 2).

III. **Kumsal deniz manazarası:** Lung sliding, B mod ile direkt görüntülenebilse de mutlaka M (motion) mod ile bu hareketin 2 boyutlu izdüşümünü görmek gerekir. B modda plevra hareketi görüldükten sonra M moda geçildiğinde kumsa-

Şekil 1. Yarasa kanadı görünümü.



Şekil 2. Lung sliding.



la vuran deniz dalgaları görüntüsü ortaya çıkar. Plevra hareketinin normal olduğunun kanıtıdır (Şekil 3).

IV. A çizgisi: Plevra hareketi varlığında, akciğer parankiminin normal olduğunun işaretidir. Aslında plevraya ait bir reverberasyon artefaktıdır (Şekil 4).

Patolojik Akciğer USG Bulguları

I. B çizgileri: Plevral çizgiden başlayıp görüntüye giren akciğer dokusunun alt sınırına kadar, vertikal uzanan, plevranın kayma hareketiyle birlikte hareket eden, lazer ışını benzeri, iyi sınırlı, A çizgilerini silen, hiperekoik çizgilerdir. USG'de görüntü dondurularak B çizgileri arası mesafe ölçülebilir. İki çeşit B çizgisi türü vardır:

1. ***B3 çizgileri:*** İki B çizgisi arasındaki mesafenin 3 mm olduğu B çizgileridir. Sorunun alveol içinde olduğuna işaret etmektedir. En sık kardiyojenik akciğer ödeminde görülür.
2. ***B7 çizgileri:*** İki B çizgisi arası mesafenin 7 mm olduğu B çizgileridir. Normal anatomide sekonder lobullerin çapı 7 mm'dir. Dolayısıyla bu ölçüm mesafesinde interlobüler septalar bulunur. B7 çizgilerinin varlığı bu bölgeyi ilgilendiren interstisyel akciğer hastalıklarına işaret edebilir (Şekil 5,6).

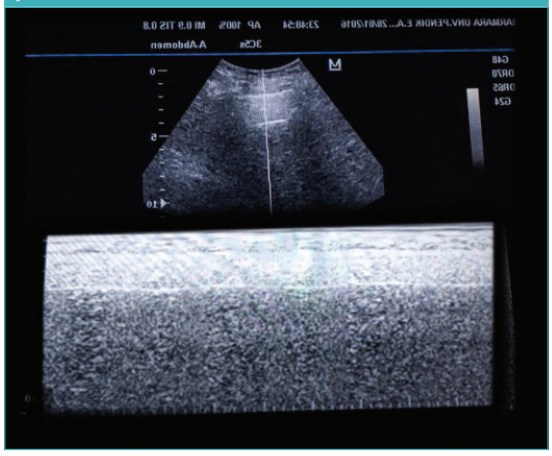
II. Kuyruklu yıldız artefaktı (Comet tail): B çizgilerinin başlangıç kısmı olarak tanımlanabilir. Plevradan başlayıp akciğer dokusunun alt kısımlarına kadar uzanmadan, yüzeyde hareket eden hiperekojen çizgilerdir (Şekil 7).

III. Barkod işareti: Bir M mod bulgusudur. Hareketsiz bir plevra alanına işaret eder. B mod ile görüntü düşürüldükten sonra M moda geçildiğinde barkod benzeri görüntü oluşur. Plevra hareketine engel olabilecek başka bir patoloji yok ise barkod işareti varlığı pnömotoraks anlamına gelir (Şekil 8).

IV. Sinüzoid işareti: Plevra sıvısı miktarı fazla olduğunda USG'de hipoekojen alan olarak direkt görüntülenebilir. Ancak az miktarda sıvı mevcut ise diğer plevra patolojilerinden ayırd etmek kolay olmayabilir. Bu durumda M mod görüntü almak gerekir, S şeklinde sinüzoid işareti plevra sıvısı varlığının kanıtıdır (Şekil 9).

1. ***Quad Sign:*** Yukarıda parietal plevra, aşağıda viseral plevra, her iki yanda kot gölgelerinin oluşturduğu dörtgen şeklinde, hipoekoik yapıdır. Az miktarda plevra sıvısı varlığında tanı koydurucudur.
2. ***Hava bronkogramı:*** Sonografik hava hiperekojen görünüme sahiptir. Akciğerde yama tarzında, dağınık, daha beyaz görünümlü alanlar hava

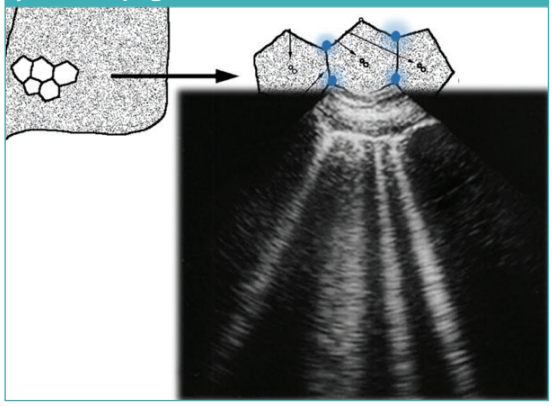
Şekil 3. M modda kumsal deniz manzarası.



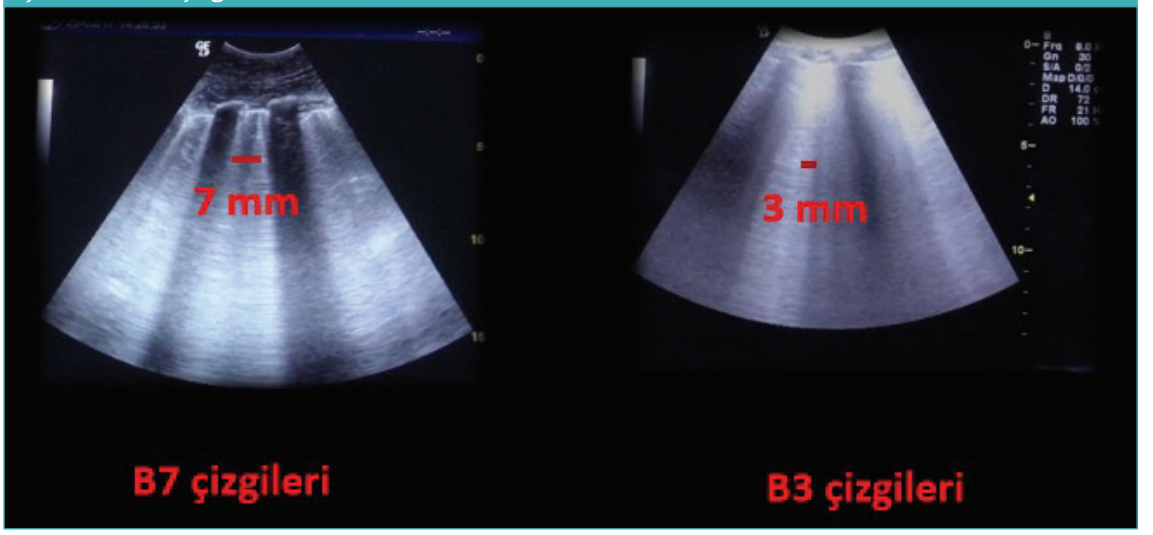
Şekil 4. A çizgileri.



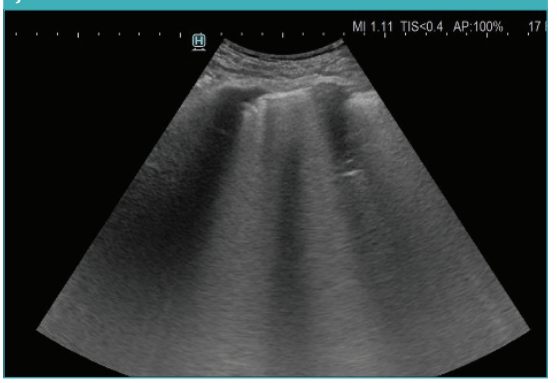
Şekil 5. B çizgileri.



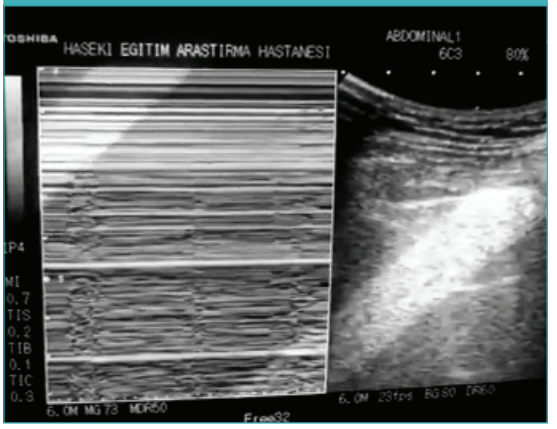
Şekil 6. B7-B3 çizgileri.



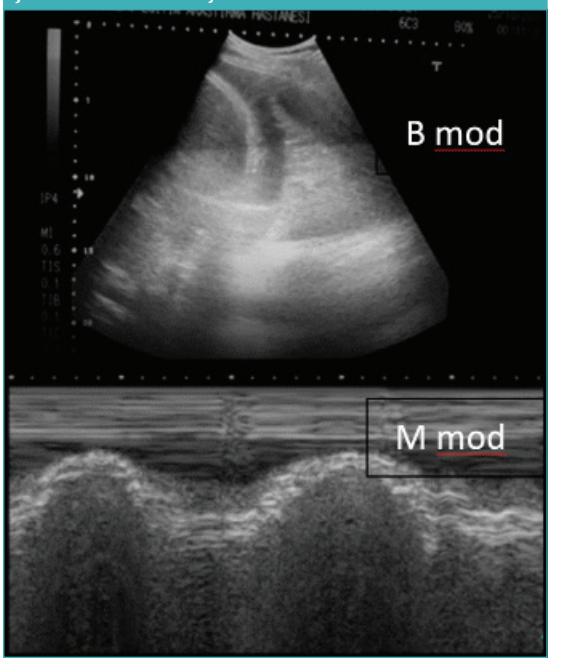
Şekil 7. Comet tail artefakt.



Şekil 8. Barkod işareti.



Şekil 9. Sinüzoid işareti.



bronkogramı işaretidir. İki çeşit hava bronkogramı vardır:

a. **Statik hava bronkogramı:** İnspirasyonda da ekspirasyonda da aynı görüntünün olduğu, solunum siklusu değişikliklerinden etkilenmeyen bronkogram türüdür. En sık karşılaşılan nedenleri pnömoni ve atelektazidir. Ayırım için mutlaka renkli doppler ile bu bölgede kanlanma olup olmadığı kontrol edilmelidir. Statik hava bronkogramı görüntüsü; kanlanma var ise pnömoni, yok ise atelektaziye işaret eder.

b. **Dinamik hava bronkogramı:** USG'de görülen hiperkojen yapı inspirasyon- ekspirasyon sırasında hareket eder, kaybolup, yeniden ortaya çıkar. Dinamik hava bronkogramı bu bölge proksima-

lindeki hava yolunun açık olduğu anlamına gelir, konsolidasyona işaret eder. Pnömoni tanısı için önemlidir.

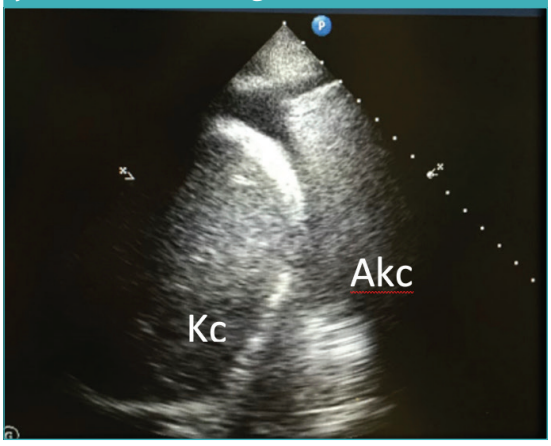
V. **Su bronkogramı:** Konsolide bir akciğer alanı içinde içi su dolu respiratuar bronşiyole ait görüntüdür. Hiperekojen iki çizgi ortasında hipoekojen alan varlığında tren rayına benzer bir görüntü oluşur. Aynı zamanda bir tomografi terimidir. Su bronkogramı varlığı ilgili alanın proksimalinde obstrüksiyon olduğuna işarettir.

VI. **Shred Sign:** Bronkopnömonide hava bronkogramlarının plevra komşuluğunda oluşturduğu dağınık, saçaklı görüntüdür.

VII. **Doku hepatizasyonu (Tissue like sign):** Lober pnömoniye işaret eder. USG'de akciğer karaciğer dokusu gibi görüntü verir (Şekil 10).

VIII. **Lung point:** Parsiyel pnömotoraksta plevranın belli yerlerinde hava varken belli yerlerinde hava yoktur ve normal hareketine devam eder.

Şekil 10. Tissue like sign.



Bu durum B mod görüntüde plevranın hareket ederken birden durmasına neden olur ve "lung pulse" adını alır. M mod görüntüde de bu geçiş noktasında hareketin durduğunu görmek mümkündür (Şekil 11).

IX. **Lung pulse:** Kalp atımlarının plevraya kadar yansıması ile ortaya çıkan görüntüdür. Atelektazi gibi akciğer dokusunun iletkenliğinin arttığı durumlarda ortaya çıkar.

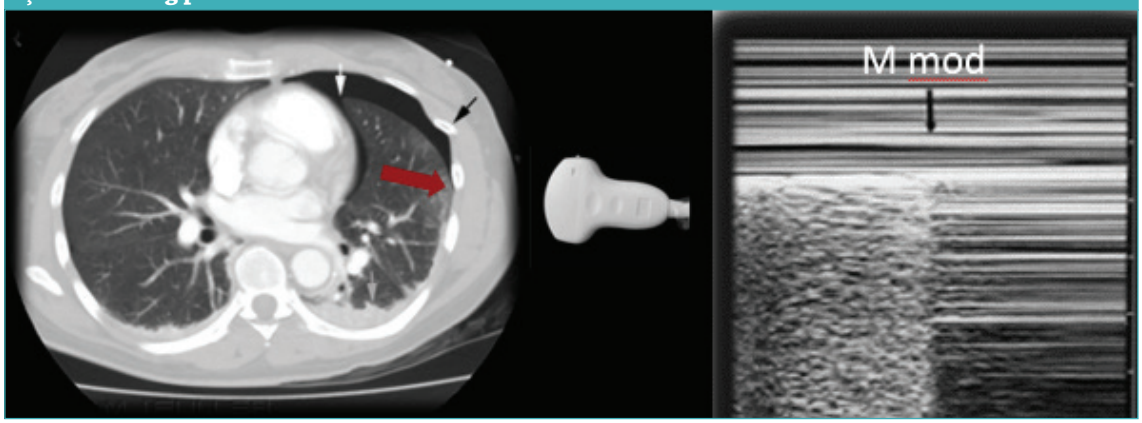
AKCİĞER PATOLOJİLERİNDE USG

Akut Solunum Yetmezliği

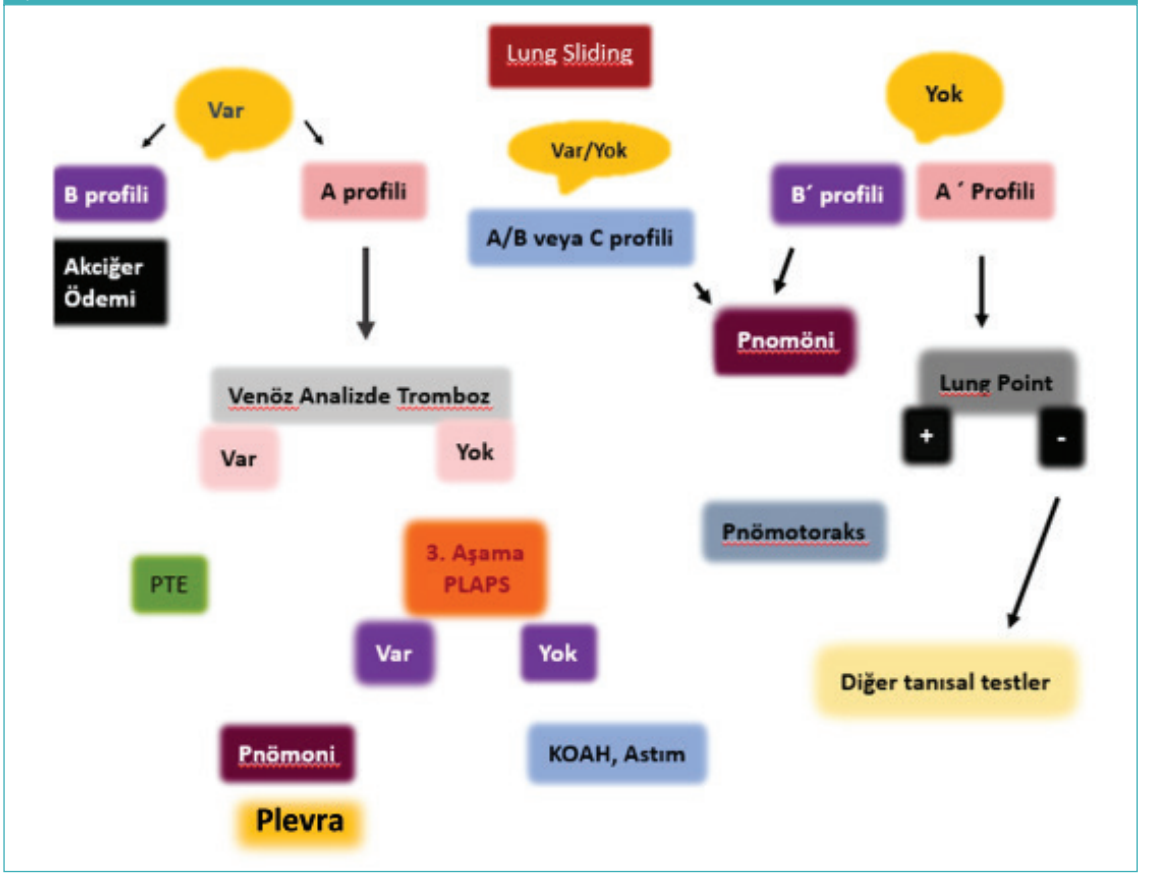
Akut solunum yetmezliği sebebi akciğer USG ile kısa sürede belirlenebilir. Daniel Lichtenstein; solunum yetmezliği gelişen hastalarda uyguladığı USG bulgularını derleyerek BLUE (Bedside Lung Ultrasound in Emergency) protokolünü geliştirmiştir (6). Tomografi ile karşılaştırıldığında %90,5 doğru teşhis sağladığı gösterilen bir protokoldür. Her iki akciğerde simetrik olarak, orta klavikuler hatta iki nokta, orta akisller hatta bir nokta ve son olarak da arka aksiller çizginin arkasında yer alan posterolateral-alveoler plevral sendrom (PLAPS) noktalarında USG probu ile görüntüler alınır. Plevra hareketi, B çizgileri varlığına göre oluşturulmuş profiller üzerinden tanıya gidilir. Plevra hareketi var iken bilateral A çizgisi varlığı A profili, bilateral B çizgisi varlığı B profili adını alır. Plevra hareketi yoksa bu profiller A" ve B" profili olarak adlandırılır. Sistematik bir şekilde uygulandığında beş dakikadan daha kısa bir sürede akut solunum yetmezliği nedenini saptanabileceğini ileri sürmektedir (Şekil 12).

Bu protokol ile akut solunum yetmezliğinin en sık karşılaşılan nedenlerinden; akut akciğer ödemi, pnömotoraks, pnömoni, pulmoner tromboemboli ve KOAH-Astım atağı tanıları konabilmektedir (6). Pul-

Şekil 11. Lung point.



Şekil 12. Blue protokolü.



moner emboli tanısı için protokol içinde derin ven trombozu bakılır. KOAH ve astım atak tanıları diğer tanıların ekarte edilmesi ile konur.

Akut Akciğer Ödemi

Ultrasonografinin akciğer ödemi tanısında sensitivitesi %97, spesifisitesi %95'dir (7). Ultrasonografik incelemede, her iki akciğerde simetrik olarak çok sayıda B-çizgileri görülür. Sırt üstü yatan bir hastada, konveks prob göğüs ön duvarında iki kot arasına yerleştirildiğinde üç veya daha fazla B çizgisi olması anlamlı kabul edilir. B çizgileri; oskültasyonda duyulan ince raller ya da direkt grafide görülen Kerley B çizgilerine eş değer kabul edilebilir. Pulmoner kapiller wedge basıncı, ekstravasküler akciğer sıvısı ve B çizgisi sayısı arasında anlamlı korelasyon olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (8).

Pnömotoraks

Akut solunum sıkıntısı olan hastada pnömotoraks şüphesi var ise yatak başında ve direkt grafi çekimini beklemeden hızlıca USG ile tanı konabilir. Tanı için sensitivitesi %90 olup, akciğer grafisine kıyasla daha yüksek bulunmuştur (4). Okült pnömotoraks tanısında; tomografi ile karşılaştırıldığında spesifitesi %100'dür (5). Tanı başarısını artırmak için belli bir algoritma izlemekte fayda vardır.

Pnömotoraks varlığında USG bulguları aşağıda sıralanmıştır:

I. Pnömotoraks noktasında plevra hareketi (lung sliding) yoktur.

II. B mod görüntüde A çizgileri vardır.

III. M mod görüntüde barkod işareti vardır.

IV. Hem B mod hem M mod görüntüde lung point görülebilir.

Tanı başarısı için hiçbir zaman tek bir bulgu yeterli değildir. Öncelikle B modda plevra hareketi, sonra M mod görüntüde barkod işareti aranır, lung point bulgusu her zaman görülemese de tanı için en güçlü kanıttır (9). Plevra hareketi kaybı ve barkod işareti, yapışıklıklarda, hava hapsinin olduğu KOAH gibi durumlarda da kaybolacağından eş zamanlı A çizgisi, son olarak da lung point varlığı araştırılmalıdır (10). Plevra hareketi yokluğunda B çizgisi görülür ise pnömotoraks tanısı dışlanır. Ancak ancak normal

akciğerde de B çizgisi görülebileceğinden güvenirliği iyi değildir (11). Cilt altı amfizem varlığı, hastanın göğüs duvarının bandajlı olması görüntü kalitesini bozabilir.

Pnömoni

Plevraya komşu alanlarda yerleşen bir pnömoni alanı USG ile saptanabilir. Hava bronkogramı ve doku hepatizasyonu görülmesi pnömoni tanısı için yol göstericidir. Sağ alt lob yerleşimli doku hepatizasyonu varlığında diyafram penceresinden karaciğeri görmek ve akciğeri haritalamak gerekmektedir. Dinamik hava bronkogramı varlığı pnömoni tanısını desteklemektedir. Pnömoni-atelektazi ayırımında dinamik hava bronkogramının spesifitesi %94, pozitif prediktif değeri %97 bulunmuştur (12). Ancak solunumla değişiklik göstermiyor ise atelektaziden ayırım için mutlaka doppler modu ile kanlanma varlığı gösterilmelidir. Pnömoni tanısında akciğer grafisinin sensitivitesi %43.5 bulunmuştur (%95 CI, %36.4-50.8) (13). Nazerian ve arkadaşları; yoğun bakım hastalarında pnömoni tanısında USG'nın akciğer grafisinden üstün olduğunu göstermiştir (14).

Atelektazi

Atelektazi varlığında USG'de plevra hareketi yoktur, hava bronkogramı görülebilir. Hava bronkogramı varlığında dinamik-statik ayırımı yapmak gerekir. Atelektazi statik bronkogramlara neden olur ve doppler moduna alındığında bu bölgede renklenme-kanlanma görülmez (15). Lung pulse varlığı akciğer ekspansiyonunda sorun olduğuna işaret edebilir. Pnömoni-atelektazi ayırımı konusunda yapılmış bir çalışmada total atelektaziyi saptamada lung pulse için sensitivite ve spesifisite sırasıyla %93 ve %100 bulunmuştur (12). Atelektazi diğer görüntüleme yöntemlerine göre USG ile daha erken saptanabilir (16).

Plevra Sıvısı

USG'de görülen quad sign ve sinüzoid işareti plevra sıvısına işaret etmektedir. Sıvı varlığını göstermede sensivitesi %93 olup, %83 olan akciğer grafisinden üstün bulunmuştur (17). Asıl önemi sıvı varlığından çok yokluğunu göstermektir ki yoğun bakım hastalarında akciğer grafisi ile bu sorunu çözmek kolay değildir. Yerçekimi etkisi nedeniyle sıvıyı en çok görebileceğimiz yer PLAPS noktasıdır (18). Sıvının en derin çapı (mm) x 20 158.4 ± 160.6 mL formülü ile sıvı miktarı tahmin edilebilir (19). Görüntünün ekojenitesine göre sıvı yapısı hakkında bilgi edinmek mümkündür, transuda genellikle anekoik görülürken, eksudatif sıvılar daha ekoik yapıya sahiptir (20). Aynı zamanda plevra düzensizlikleri, septa yapısı, nodülarite, sıvı içerisinde fibrin olup olmadığı direkt olarak görüntülenebilir.

Akciğer Absesi

Abse; USG'de çevresi hiperekojen bir yapı ile sınırlı ortası hipoekoik bir görüntü verir. USG akciğer abselerini %94 tanır ve drenaj başarısını artırır (21).

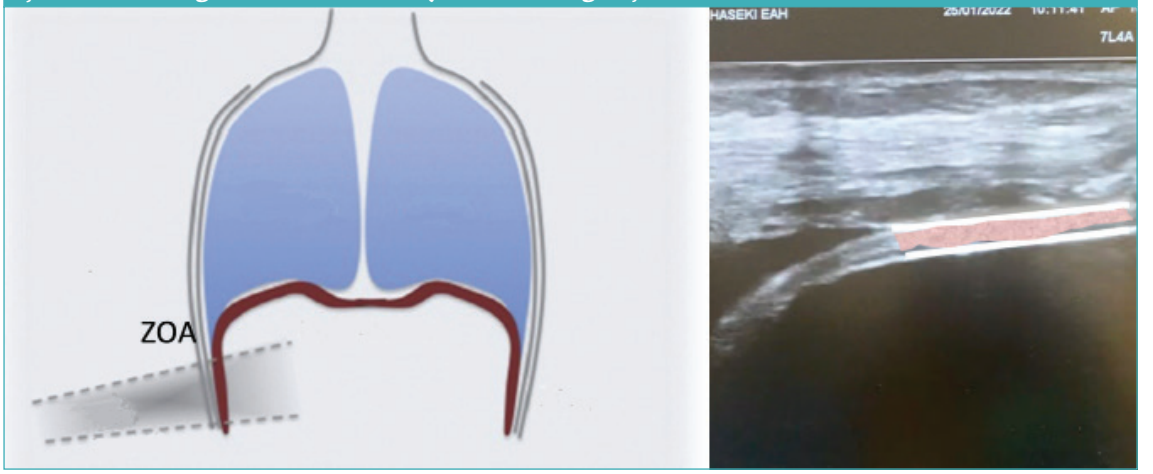
Göğüs duvarı ve plevra kaynaklı tümör-kitlesel oluşumlar: Toraks duvarı ve plevra yerleşimli kitlelerin tanısında USG yardımcı bir görüntüleme yöntemi olabilir. Kitle direkt görüntü verir, plevra tutulumunda B ve M mod görüntülerde plevra hareketi kaybolabilir. Eş zamanlı görüntü sağladığından biyopsi işlemlerine yardımcıdır. Tümör içi yerleşimli hipoekoik katmanlar halinde nekrotik alanlar saptanarak biyopsi yeri belirlenebilir ve bu durum tanı başarısını artırabilir. Doppler modu sayesinde vasküler invazyon varlığı görülebileceğinden biyopsi ilişkili kanama komplikasyonu riskini azaltır.

Diyafram Disfonksiyonu

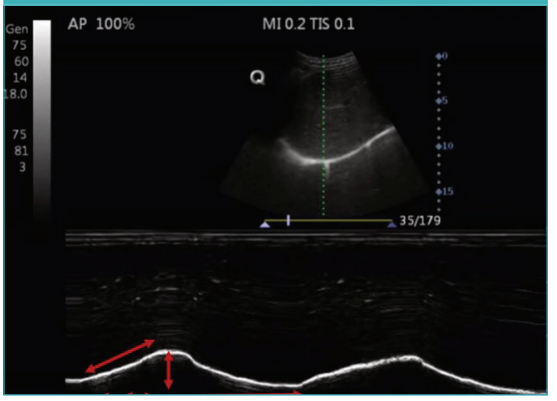
USG ile diyaframın kalınlığını, inspiryum ve ekspiryum sırasında ne kadar kasıldığını ve karın içerisinde ne kadar yer değiştirdiğini görmek mümkündür. Santral olan kısmı tendon yapısındadır ve hareketsizdir. 6-12 kot yapılarına yapışarak sonlanan periferik kısmı hareketli olan kas yapısındadır. Kot yapıların yapıştığı bu bölgeye zone of appozisyon (ZOA) denir. Alt interkostal alanlarda kalınlık üst alanlardan daha fazladır. Ölçümün yapıldığı interkostal alanın mutlaka belirtilmesi, tekrarlayan ölçümlerin hep aynı noktadan yapılması gerekir. Lineer prob ve B mod ile alınan görüntü ekspiryum sonunda dondurularak kalınlık ölçümü yapılabilir (Şekil 13). İki (2) cm altında ise atrofiden bahsedilir. İnspirasyonda kalınlık artarken ekspirasyonda azalır. Siklusun bu aşamalarında alınan ölçümler formülarize edilerek thickening fraction hesaplanabilir (Δtdi); %20 altında ise diyafram disfonksiyonundan bahsedilir. Paralitik bir diyafram incedir ve inspirasyonda kalınlığı artmaz. Konveks prob ile orta klavikuler hattan alınan M mod görüntülerde diyafram hareketi izlenebilir. M-mod ile ekskürsiyon (yer değiştirme, cm), diyafram kontraksiyon hızı (slope, cm/s), inspirasyon süresi (Tinsp, s), siklus uzunluğu (Ttot, s) ölçümleri yapılabilir. Normal bir diyaframda bu hareket vertikal olarak 2 cm ve üzerinde olmalıdır (Şekil 14). Paralitik bir diyaframda hiç hareket gözlenmez ya da paradoks hareket vardır.

Yoğun bakımda mekanik ventilatör desteği alan hastalarda diyafram disfonksiyonu varlığının venti-

Şekil 13. B mod görüntü ile ZOA'da diyafram kalınlığı ölçümü.



Şekil 14. Normal bir diyaframda ekskürsiyon.



latörden ayrılma başarısını etkilediği bilinmektedir. Diyafram USG bu aşamada mekanik ventilatör stratejilerini belirlemede yardımcı olabilir. Δtdi % değerinin 30'un üzerinde olması durumunda ekstubasyon başarısının arttığı gösterilmiştir (22).

USG EŞLİĞİNDE GİRİŞİMSEL İŞLEMLER

Yapılan tüm girişimsel işlemlerde eş zamanlı görüntü sağladığından işlemin başarısını artırır, komplikasyon riskini azaltır. Plevra sıvı drenajı, plöreken ve göğüs tüpü yerleştirilmesi, perkütan trakeostomi açılması sırasında USG sık olarak kullanılmaktadır. Girişimsel işlem sonrası hastanın seyrini izlemekte de yardımcıdır.

USG EŞLİĞİNDE RECRUİTMENT VE PEEP TİTRASYONU

USG bize akciğerin hangi alanlarının kapalı olduğu konusunda fikir verebilir. Mekanik ventilatörde izlediğimiz hastalarda eş zamanlı PEEP (Positive End Expiratory Pressure) titrasyonu yapmak mümkündür. USG'de atelektazi ile uyumlu statik hava bronkogramı saptandığında bu bronkogramların kaybolmasını sağlayan ve tekrarını önleyen minimum PEEP değerini görmek mümkündür. Aynı şekilde recruitment manevralarının işe yarayıp yaramadığını yani akciğerin recruitable olup olmadığını yatak başında, eş zamanlı görmek mümkündür. Hava bronkogramı dışında B çizgisi sayısı ve yoğunluğu da PEEP titrasyonunda yol gösterici olabilir (24).

AKCİĞER USG SKORLAMALARI

Tüm bu patolojilerin yanısıra her iki akciğerde 12 bölgenin taranması ile oluşturulmuş akciğer ultrasonu skorları geliştirilmiştir (Lung Ultrasoun Score: LUS). Özellikle Covid-19 pandemisi sırasında hastalığın prognozu için yol gösterici olduğuna dair pek çok çalışma yapılmıştır. USG 'de B çizgilerinin varlığı, sayısı ve konsolidasyon bulgularına göre 0-3 arasında derecelendirme yapılarak hastalık şiddeti hakkında fikir sahibi olmak mümkündür. Covid-19 pnömonisi olgularında yapılmış bir çalışmada LUS değeri 25 üzerinde olan olgularda yüksek akımlı oksijen tedavisinin başarısız olduğu, bu olguların 30 gün içinde entübasyon ihtiyacı olduğu görülmüş ve LUS skorunun sağ kalımı öngörmede iyi bir belirteç olduğu gösterilmiştir (24).

SONUÇ

Kritik hastada gelişen solunum sistemi sorunlarında toraks USG; hızlı tanı ve tedaviyi yönlendirmede güvenilir bir araçtır. Yatak başı uygulanabilmesi, dinamik görüntü sağlayabilmesi, iyonize radyasyon maruziyetini azaltması nedeni ile diğer görüntüleme araçlarından daha kullanışlıdır. Girişimsel işlemlerin başarısını artırır, komplikasyonları önler. Hastalıkların tedaviye yanıt izleminde güvenle kullanılabilir.

Diğer organ yapılarından farklı olarak akciğere ait artefakt görüntülerini bilmek ve yorumlamak gerekir.

KAYNAKLAR

1. *Dussik KT, Dussik F, WYT L. Auf dem Wege zur Hyperphonographie des Gehirnes [Towards hyperphonography of the brain]. Wien Med Wochenschr 1947 Oct 4;97(38-39):425-9.*
2. *Nadrljanski M, Culpo G, Murphy A, et al. History of ultrasound in medicine. Reference article, Radiopaedia.org (Accessed on 09 Jun 2024).*
3. *Jardin F, Dubourg O. L'exploration échocardiographique en médecine d'urgence. Paris: Masson 1986: 3-154.*
4. *Volpicelli G, Boero E, Sverzellati N, et al. Semi-quantification of pneumothorax volume by lung ultrasound. Intensive Care Med 2014; 40: 1460-1467.*
5. *Daniel A. Lichtenstein. Lung Ultrasound in the Critically Ill, Journal of Medical Ultrasound 2009: 17(3): 125-142.*
6. *Lichtenstein DA, Mezière GA. Relevance of lung ultrasound in the diagnosis of acute respiratory failure: the BLUE protocol. Chest 2008; 134(1): 117-25.*
7. *Taylor RA, Davis J, Liu R, et al. Point of-care focused cardiac ultrasound for prediction of pulmonary embolism adverse outcomes. J Emerg Med 2013; 45: 392-9.*
8. *Agricola E, Bove T, Oppizzi M, et al. "Ultrasound comet-tail images": a marker of pulmonary edema: a comparative study with wedge pressure and extravascular lung water. Chest 2005;127: 1690-5.*
9. *Lichtenstein D. Lung ultrasound in the critically ill Ann Intensive Care 2014; 9:4(1),1.*
10. *Slater A, Goodwin M, Anderson KE, Gleeson FW. COPD can mimic the appearence of pneumothrox on thoracic ultrasound. Chest 2006; 129: 545-550.*
11. *Lichtenstein D, Mezière G, Biderman P, et al. The comet-tail artifact: an ultrasound sign ruling out pneumothorax. Intensive Care Med 199; 25: 383-388.*
12. *Lichtenstein D, Mezière G, Seitz J. The dynamic air bronchogram. A lung ultrasound sign of alveolar consolidation ruling out atelectasis. Chest 2009; 135(6):1421-1425.*
13. *Wesley HS. High discordance of chest x-ray and computed tomography for detection of pulmonary opacities in ED patients: implications for diagnosing pneumonia,The American Journal of Emergency Medicine, 2012; 31(2): 401-405.*
14. *Nazerian P. Accuracy of lung ultrasound for the diagnosis of consolidations when compared to chest computed tomography, The American Journal of Emergency Medicine, 2015; 33(5) 620-625.*
15. *Lichtenstein DA, Lascols N, Prin S, et al. The "lung pulse": an early ultrasound sign of complete atelectasis. Intensive Care Med 2003; 29: 2187-2192.*
16. *Lichtenstein D, Mezière G. Ultrasound diagnosis of atelectasis. Int J Intensive Care 2005; 12: 88-93*
17. *Gryminski J, Krakówka P, Lypacewicz G. The diagnosis of pleural effusion by ultrasonic and radiologic techniques. Chest 1976; 70(1): 33-7.*
18. *Soni NJ, Franco R, Velez MI, et al. Ultrasound in the diagnosis and management of pleural effusions. J Hosp Med.ü 2015 10(12): 811-6.*
19. *Roch A, Bojan M, Michelet P, et al. Usefulness of ultrasonography in predicting pleural effusions > 500 mL in patients receiving mechanical ventilation. Chest 2005: 127(1): 224-32.*
20. *Williamson JP, Grainge C, Parameswaran A, et al. Thoracic Ultrasound: What Non-radiologists Need to Know. Curr Pulmonol Rep 2017: 6; 39-47.*
21. *Yang PC, Luh KT, Lee YC, et al. Lung abscesses: US examination and US-guided transthoracic aspiration. Radiology. 1991; 180(1): 171-5*
22. *DiNino E, Gartman EJ, Sethi JM, et al. Diaphragm ultrasound as a predictor of successful extubation from mechanical ventilation Thorax 2014; 69: 431-435.*
23. *Bouhemad B, Brisson H, Le-Guen M, et al. Bedside ultrasound assessment of positive end-expiratory pressure-induced lung recruitment. Am J Respir Crit Care Med 2011; 183(3): 341-7.*
24. *Castro-Sayat M, Colaianni-Alfonso N, Vetrugno L, et al. Lung ultrasound score predicts outcomes in patients with acute respiratory failure secondary to COVID-19 treated with non-invasive respiratory support: a prospective cohort study. Ultrasound 2024; 16: 20.*

2. Akut Hipoksemik Solunum Yetmezliğinde Noninvaziv Solunum Destek Sistemleri (HFNO/NIV)

Doç. Dr. Recai ERGÜN

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Ünitesi, Konya

ÖZET

Yüksek akışlı nazal oksijen (HFNO) tedavisi, ısıtılmış ve nemlendirilmiş gazın yüksek akışını sağlayan yeni bir tekniktir. HFNO'nun kullanımı ve uygulaması noninvaziv ventilasyona (NIV) göre daha basittir ve akut hipoksemik solunum yetmezliği (AHSY) için iyi bir alternatif tedavi olarak görünmektedir. HFNO, NIV'den daha iyi tolere edilir, yüksek oksijen fraksiyonu (FiO_2) sağlar, düşük seviyede pozitif basınç oluşturur ve üst hava yollarındaki ölü boşluğun washoutunu sağlar, böylece akciğerin mekanik özelliklerini iyileştirerek inspiratuar kasları rahatlatır. AHSY hastalarının yönetiminde NIV sonuçları çelişkilidir. İyileşmiş oksijenasyona rağmen, yüz maskesi ile verilen NIV yüksek tidal hacimlere ve buna bağlı ventilatör ilişkili akciğer hasarına (VILI) neden olabilir. NIV'i helmet maske ile yüksek pozitif ekspirasyon sonu basınç (PEEP) ve düşük inspiratuar basınç desteği (PS) ile uygulayan bir yaklaşım, AHSY'de etkili olabilir.

GİRİŞ

Akut hipoksik solunum yetmezliği (AHSY), dünya genelinde yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) en sık görülen durumlardan biridir. AHSY'nin tedavisinde oksijen tedavisi ilk seçenektir (1). Noninvaziv ventilasyon (NIV), sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) ve High Flow Nazal Oksijen (HFNO) dâhil olmak üzere noninvaziv solunum desteği yöntemleri, akut hipoksemik solunum yetmezliğinde invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacına ilerlemeyi önlemek için potansiyel stratejilerdir (2).

Alveollere oksijen iletimi, suplemental oksijenin akış hızına, akışta verilen oksijenin fraksiyonuna (FiO_2), cihazın arayüzüne ve inspiratuar talebe bağlıdır (3). Geleneksel düşük akışlı cihazlar (örneğin; nazal kanül veya basit yüz maskesi) dakikada maksimum 15 L'de %100 FiO_2 sağlar. Sakin solunum sırasında bile inspiratuar akış hızları dakikada yaklaşık 30 litredir ve bu da suplemental oksijen hızını aşmaktadır (4). Buna bağlı olarak inspiratuar talebi karşılamak için FiO_2'si %21 olan oda havası da solunan havaya katılır ve bu da inspiratuar akışın toplam FiO_2'sini seyreltir. Solunum sıkıntısı sırasında akış hızı dakikada 100 L'ye veya daha fazlasına ulaşır, bu da verilen FiO_2'yi daha da azaltan çok daha büyük hacimlerde oda havasının sürüklenmesine neden olur. Venturi maskeleri gibi ara akışlı cihazlar da bu fenomenden etkilenmektedir (4).

Akut hipoksemik solunum yetmezliği olan hastalarda noninvaziv solunum desteği kullanımı, hava yolu korumasının fizyolojik yollarını devam ettirir (örneğin; öksürük ve sekresyonların temizlenmesi),

endotrakeal entübasyon (örneğin; laringeal ve trakeal travma) ve invaziv mekanik ventilasyonla ilişkili olan ventilatör ilişkili akciğer hasarı (VILI), ventilatörle ilişkili pnömoni (VIP), sedasyon, nöromusküler paralizi gibi istenmeyen durumları önler. Noninvaziv stratejiler hastaların uyanıklığını ve çevreyle etkileşimini koruyarak rahatsızlık ve deliryum riskini azaltır. Spontan solunum diyafram fonksiyon bozukluğunu ve atrofiyi önler, dependan akciğer alanlarının daha fazla havalanmasını sağlayarak ventilasyon/perfüzyon uyumsuzluğunu en aza indirir (5-10).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığının (KOAH) akut alevlenmesinde NIV, inspiratuar tidal volüm (TV) ve alveolar ventilasyonu koruyarak solunum desteği için tercih edilen birincil modalite haline gelmiştir (11). Bununla birlikte AHSY olan hastalarda NIV'in klinik faydaları hala tartışmalıdır.

Son yıllarda, yeni bir oksijen tedavisi türü olarak HFNO giderek artan bir ilgi görmektedir (12).

Bu makalede akut solunum yetmezliği olan yetişkinlerde noninvaziv solunum desteklerinin fizyolojik etkileri, farklı konfigürasyonları, klinik endikasyonları ve kullanımına ilişkin güncellemeler sunulacaktır.

HIGH FLOW NAZAL OKSİJEN (HFNO)

HFNO, doğrudan akış ölçere (70 L/dakika'ya kadar ayarlanmış) bağlanan hava-oksijen karıştırıcısı veya türbinden oluşan basit bir sistemdir. %100'e kadar oksijen içeren karışım, 37°C'ye kadar ısıtan ve suyla tamamen doymuş hale getiren ısıtmalı bir nemlendiriciye yönlendirilir. Gazlar hastaya yüksek akış sağlamak ve su yoğunlaşmasını sınırlamak üzere yapılandırılmış ısıtmalı bir hortum, nazal pronglar veya kanüller aracılığıyla hastaya iletilir (13). Günümüzde YBÜ ventilatörlerinin birçoğu yüksek akışlı oksijen tedavisine olanak sağlayan bir seçenek sunmaktadır, ancak bunların yukarıda açıklanan ısıtmalı nemlendiriciye ve devreye bağlanması gerekmektedir. HFNO sistemindeki sabit gaz akış hızı, hastanın nefes çabasına ve dinamik torasik kompliyansa göre hava yollarında değişken basınç oluşturur (Şekil 1).

Hipoksik Solunum Yetmezliğinde High Flow Nazal Oksijenin Fizyolojik Etkileri

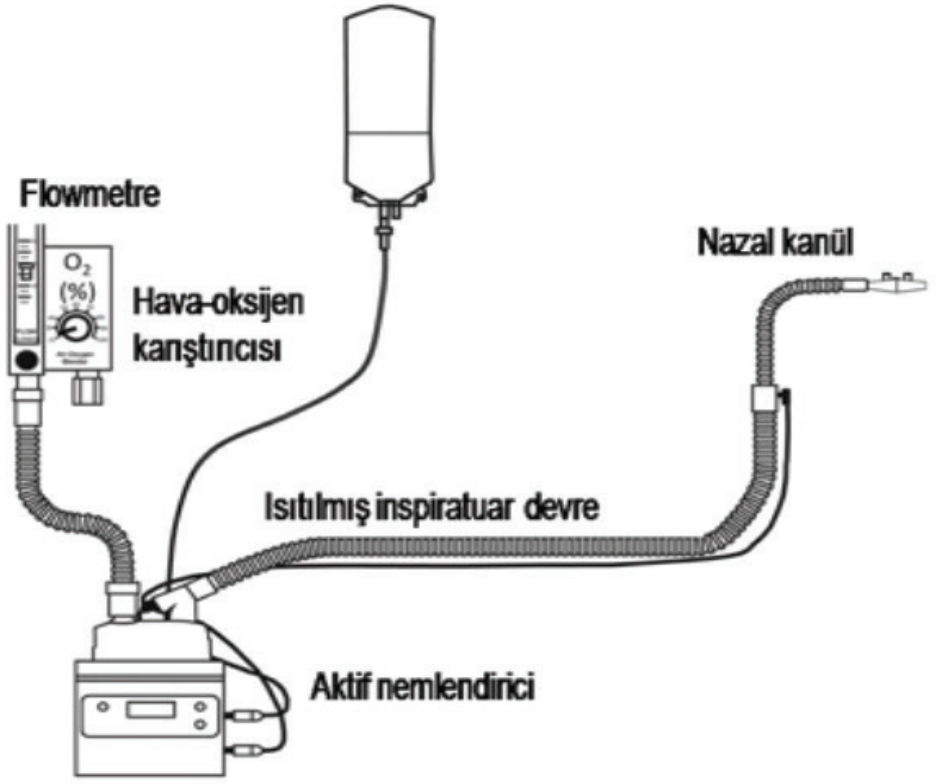
Kuru ve soğuk hava hastalar üzerinde çeşitli istenmeyen etkilere sahip olabilir. Soğuk havanın bronkokonstriksiyona neden olduğu iyi bilinmektedir (14). Havanın ısıtılması ve nemlendirilmesi hava yolu kontraksiyonunu en aza indirir ve solunum işini azaltır. Yine, nemlendirilmiş ve ısıtılmış hava mukosiliyer fonksiyonu iyileştirir, sekresyonların temizlenmesini kolaylaştırır ve atelektazi gelişmini azaltır, bu da iyi bir ventilasyon/perfüzyon oranı ve daha iyi oksijenasyon ile sonuçlanır (15).

Akut solunum yetmezliği olan hastalar tarafından oluşturulan pik inspiratuar akış ortalama 30-40 L/dakika'dır ve şiddetli hastalıkta 120 L/dakika'ya kadar çıkabilir (16), bu da standart oksijen iletim sistemlerinin akış hızlarından önemli ölçüde daha yüksektir. Bunun sonucunda solunan oksijen oda havasıyla karışır, hastaya verilen FiO_2 standart oksijen sistemlerinde %70'yi geçmeyecek şekilde azalır. HFNO, çoğu durumda hastanın pik inspiratuar akış hızını aşan 70 L/dakika'ya kadar daha yüksek bir akış hızı ile diğer oksijen iletim sistemlerine kıyasla yüksek FiO_2 sağlayabilir (17-19).

HFNO ile yüz maskesine göre torako-abdominal senkronizasyonun daha uyumlu olduğu, yine solunum frekansının azalmasına rağmen TV'nin ve parsiyel arteryel karbondiyoksit basınçlarının ($PaCO_2$) sabit kaldığı gösterilmiştir. Frekansın azalması ile birlikte TV'nin sabit kalması dakika ventilasyonun (VE) ve alveolar ventilasyonun azalması ile sonuçlanır. Bununla birlikte $PaCO_2$'nin sabit kalması HFNO kullanımı ile daha az ölü boşluk oluştuğunu ve karbondiyoksit (CO_2) washoutunun artığı şeklinde yorumlanmıştır (20-22). Akciğer yaralanmalı hayvan modelinde, HFNO akış hızı arttıkça $PaCO_2$ düşmüş ve gaz akışı artırılması $PaCO_2$'yi daha etkili bir şekilde azaltmıştır. Bu sonuç HFNO ile etkili bir şekilde CO_2 washoutunun yapıldığı düşündürmektedir (23). HFNO'nun asimetrik nazal kanülle kullanılması durumunda, simetrik kanülle benzer okluzyona kıyasla ölü alanın daha iyi temizlendiği gösterilmiştir. Farklı boyutlardaki nazal pronglar tarafından üretilen asimetrik oklüzyon ve akış, burun boşlukları boyunca yüksek ve dinamik diferansiyel basınca ve ters akışa yol açarak ölü boşluk temizliğinin iyileşmesine neden olabilmektedir (24).

HFNO açık devreli bir sistem olmasına rağmen, nazal kanül aracılığıyla verilen sürekli yüksek akış, ekspiratuar akışın bir kısmını engeller ve hava yolu basıncını artırır. HFNO tedavisi sırasında oluşturulan PEEP, esas olarak akış hızına ve burun deliklerinin parsiyel oklüzyonu ile oluşturulan akışa karşı dirence bağlıdır (25). Daha büyük bir kesit alanına sahip daha büyük bir kanül, HFNO sırasında PEEP'i daha da artırabilir ancak daha büyük prongların kullanılması burun deliklerinin tamamen tıkanması riskini doğurabilir (26). Ağız kapalıyken bu durum hava yolu basıncında kontrol edilemeyen bir artışa ve burundan nefes ala-

Şekil 1. Yüksek akışlı oksijen sistemi. Hava oksijen karıştırıcı FiO_2'yi %21-100'e, akış hızını da 70 L/dakika'ya kadar ulaştırır. Hava aktif nemlendirici tarafından ısıtılır ve nemlendirilir. Tek devreli ısıtıcılı inspiratuar set aracılığıyla hastaya iletilir. Hasta yeterince ısıtılmış ve nemlendirilmiş havayı nazal pronglar aracılığıyla solur.



mamaya neden olabilir. HFNO sırasında barotravma literatürde bildirilmiştir (27). Daha küçük boyutlu pronglar gaz hızını artırır, ancak artan kaçak nedeniyle hava yolunda oluşturdukları basınç azalabilir ve bunun ölü boşluk klirensi üzerindeki etkisi hakkında çelişkili veriler vardır (27). Asimetrik nazal kanül arayüzü, standart simetrik nazal kanül arayüzü ile karşılaştırıldığında, farklı prong çapları nedeniyle tam oklüzyon riskini azaltırken PEEP'i arttırabilir (24).

Akış hızı arttıkça hava yolu basıncının arttığını gösterilmiştir (28). HFNO kullanan hastaların nazofarengeal basıncı ölçülmüş ve 35 L/dakika akışta, nazofarengeal basınç ağız kapalıyken 2,7 ± 1,04 cmH_2O ve ağız açıkken 1,2 ± 0,76 cmH_2O olarak saptanmıştır (29). Ağız kapalıyken, akış hızı arttıkça farengeal basınç da artar. Ancak bu artış 60 L/dakika akış hızında bile 3 cmH_2O'nun üstüne çıkmamıştır (17,30).

Faringeal basınç artışının, akciğer hacim artışı ve kollabe alveolleri rekruitment etmeyi sağladığı elektrikli akciğer empedans tomografisi (EIT) ile gösterilmiştir. Ekspiryum sonu akciğer hacminin (EEAH), HFNO'da düşük akımlı oksijen tedavisine göre daha fazla olduğu gösterilmiştir. Artan EEAH, HFNO tarafından oluşturulan PEEP'e atfedilmiştir (31,32). HFNO sırasında akış hızı ile EEAH deki artış arasındaki ilişki lineerdir ve akış hızındaki her litre artış EEAH'de %0,7 artışa neden olur. Bu da HFNO ile özellikle yüksek akışlarda görülen oksijenasyondaki iyileşmelerden, alveolar recruitment yoluyla EEAH'deki artışın neden olduğunu düşündürmektedir (Tablo 1,2) (Şekil 2) (33).

HFNO'nun solunum yetmezliği yönetimi araçlarına dâhil edilmesinden bu yana, bir dizi gözlemsel çalışma, AHSY'li hastaların solunum durumunun, standart oksijene kıyasla HFNO ile önemli ölçüde iyileştiğini göstermiştir. Bazı hastalarda entübasyondan kaçınılmış olabileceği öne sürülmesine rağmen, bu çalışmaların tasarımı HFNO ile entübasyon oranında azalmanın tam olarak gösterilmesini engellemiştir. HFNO'nun konvansiyonel oksijen tedavisi (KOT) ile etkinliğini karşılaştıran çalışmalarda yoğun bakım ünitesi (YBÜ), hastane, 28 günlük mortalite ve 90

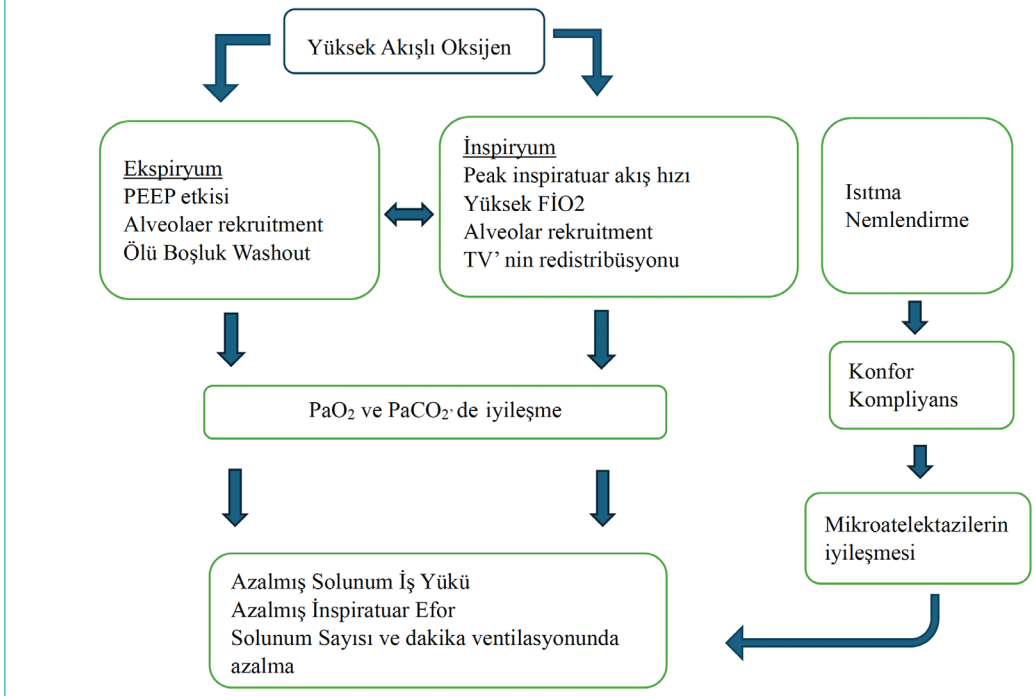
Tablo 1. High flow nazal oksijenin fizyolojik etkileri (18).

Nazal Kanül	Hasta konforunu artırır, iletişim ve beslenmeye olanak sağlar.
Isıtma ve nemlendirme	Hava yolu kurumasını önler. Sekreyonların atılımını kolaylaştırır. Solunum iş yükünü azaltır.
Ölü boşluk ventilasyonun azaltılması	Ventilasyonu ve oksijenlenmeyi sağlar.
PEEP etkisi	Recruitmenti sağlar. Solunum iş yükünü azaltır. Oksijenlenmeyi artırır.
Yüksek nazal akım	Yüksek FiO_2 sağlar. Solunum sayısını azaltır. PEEP e katkıda bulunur.

Tablo 2. HFNO için genel endikasyonlar ve kontrendikasyonlar (19).

Endikasyonlar	**Kontrendikasyonar**
AHSY (konvansiyonel oksijen tedavisi ile (akış hızı > 8 L/dakika iken) PaO_2/FiO_2 < 300 ve solunum sayısı > 25/dakika)	$PaCo_2$ > 45 mmHg; Hemodinamik instabilite, İki ya da daha fazla organda ciddi yetmezlik Glaskow koma skoru < 13 Acil entübasyon gerekliliği Nonkoopere hasta Nasal kanül kullanımını engelleyecek yüz anomalisi Yakınlarda geçirilmiş yüz ya da nazal cerrahi

Şekil 2. High flow nazal oksijenin fizyolojik etkileri (30).



günlük mortalitede anlamlı fark bulunmamıştır (34-37). Ancak HFNO tedavisinin NIV ve entübasyona geçişi azaltabileceği belirtilmiştir. HFNO'nun hasta konforunu artırdığı, dispneyi ve solunum hızını çok az azalttığı gösterilmiştir (35,36,38). HFNO'nun gaz değişimine etkisi genel olarak düşüktür. HFNO'nun arteriyel kandaki parsiyel oksijen basıncına, PaO_2/FiO_2 oranına ve arteriyel karbondiyoksit basıncı değerlerine önemli bir etkisi olmamıştır (39). HFNO'nun AHSY gelişen immünsüpresif hastalarda da mortalite ve entübasyon üzerine bir etkisi olmadığı belirtilmiştir (35,37,40).

AHSY'li hastalarda, geleneksel oksijen tedavisine rağmen hipokseminin ve/veya solunum sıkıntısının devam etmesi durumunda HFNO'ya genellikle başlanmaktadır. Bu nedenle, bu hastaların hipoksemi seviyeleri, hafiften orta dereceye ya da daha ciddiye (PaO_2/FiO_2 < 200) kadar önemli ölçüde değişiklik gösterebilir. Bunların önemli bir kısmı HFNO ile başarıyla tedavi edilse de PaO_2/FiO_2 açısından alt sınır belirlenmemiştir. HFNO ve invaziv mekanik ventilasyon yapılan hastalar arasında hastalık ağırlık eşleştirmesi yapıldıktan sonra mortalite veya yatış süresinde herhangi bir farklılık gözlenmemiştir (41). Messika ve arkadaşlarının çalışmalarında da noninvaziv solunum desteğine ihtiyaç duyan hastaların %25'inden fazlası HFNO ile tedavi edilmiş ve ağır ARDS hastalarında da yüksek başarı oranı elde edilmiştir (42). Noninvaziv stratejiler hafif-orta dereceli hipoksemide (PaO_2/FiO_2 > 150 mmHg) güvenli ve etkili görünürken, orta-şiddetli (PaO_2/FiO_2 ≤ 150 mmHg) vakaların önemli bir kısmında mortalitenin artmasıyla birlikte gecikmiş entübasyona neden olabilir (43). HFNO ile tedavi edilen COVID-19'a sekonder ARDS'li 17 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada kurtarma tedavisi olarak NIV veya entübasyon ihtiyacı ile tanımlanan HFNO başarısızlık oranı, PaO_2/FiO_2 değeri 200 mmHg'den yüksek olan hastalarda %0 (0/6) iken, PaO_2/FiO_2 değeri 200 mm Hg'den düşük olanlarda %63 (7/11) olarak bulunmuştur (p= 0.04) (44).

Diğer solunum destek tekniklerinde başarı veya başarısızlığı tanımlayan kriterler uygun şekilde tanımlanmış olsa da (45), HFNO'nun takibinde nelere dikkat edileceği konusunda bir konsensus bulunmamaktadır. HFNO bazı AHSY hastalarında daha fazla MV ihtiyacını önleyebilse de (22,35), NIV için de kanıtlandığı gibi (46,47), IMV'nin de başlatılmasını gereksiz yere geciktirebilir ve sonuçlarını kötüleştirebilir (48). Solunum yetmezliğinin kötüleşmesine yönelik yakın monitörizasyon ve sık değerlendirmeler, noninvaziv solunum desteği alan hastalar için kritik öneme sahiptir. HFNO ve NIV sırasında izleme; inspiratuar efor, solunum hızı (SS), tidal volüm, FiO_2 ve oksijenasyon parametrelerinin (SaO_2/FiO_2 veya PaO_2/FiO_2 oranı) izlenmesini kapsamalıdır, çünkü bu değişkenler HFNO veya NIV başarısızlığını ve entübasyon ihtiyacını gösterebilir. Frat ve arkadaşlarının yaptığı prospektif, gözlemsel çalışmada tedavinin ilk saatinde solunum sayısının (SS) dakikada 30'dan fazla olması tedavi başarısızlığı ile ilişkilendirilmiştir (49). Roca ve arkadaşları tedaviden sonraki 12. saatte başarılı HFNO tedavisinin öngörücüsü olarak ROX indeksinin (ROXI) kullanımını önermiştir (50). ROXI, SaO_2/FiO_2'nin SS'ye oranı ile hesaplanmıştır. HFNO başarısı olan ve olmayan hastalar arasında ROX indeksinde 12. saatte anlamlı fark mevcuttu ve farklılık sonraki takip döneminde de devam etmişti. HFNO başlangıcından 12 saat sonra hesaplanan 4,88'e eşit veya daha büyük bir ROX indeksini, potansiyel karıştırıcı faktörler çıkartıldıktan sonra bile pnömonili hastalarda HFNO başarısının belirleyicisi olarak belirtmişlerdir.

HFNO başlatıldıktan sonra solunum hızında belirgin bir düşüş olmaması, düşük oksijenasyon ve torakoabdominal asenkroninin devam etmesi HFNO başarısızlığının erken göstergeleri idi (21). Yine ek bir organ yetmezliğinin varlığı daha yüksek HFNO yetmezliği riski ile ilişkilendirilmiştir (42).

COVID-19 salgınında viral yayılım endişesi ile HFNO kullanımı çekincesi olmuş olsa da, yapılan bir çalışmada 60 L/dakika akış hızlı HFNO ile bir manken modelinde yayılım mesafesi ölçülmüş ve yayılım mesafesinin sınırlı olduğu, viral yayılımın basit oksijen maskesi ile gözlenene benzer olduğunu gösterilmiştir (51,52). HFNO üzerine cerrahi maske takılması öksürme veya hapşırma sırasında aerosol iletimini daha da azaltabilmektedir (53). Tek devreli cihazlar aracılığıyla sağlanan yüz maskeli NIV, HFNO'dan daha fazla viral dağılım ile ilişkilendirilmiştir (54). Çift devreli NIV'nin, tek devreli NIMV karşılaştırıldığında daha az aerosol oluşumuyla ilişkili olduğu öne sürülmüştür (55). Aktif akciğer hastalığı olmayan sağlıklı katılımcılarda negatif basınçlı bir odada yapılan testlerde HFNO ve NIV'nin solunum yolundan aerosol oluşumunu arttırmadığı bulunmuştur (56). HFNO veya NIV ile virüslerin nozokomiyal bulaşması arasında bağlantı kuran klinik çalışmalar, boyutları ve metodolojileri nedeniyle sınırlıdır. Bu çalışmalar, enfeksiyon kontrol önlemlerinin kullanılmasıyla sağlık çalışanlarına bulaşmanın nadir olduğunu öne sürmektedir, ancak böyle bir kaygı mevcuttur. Ortalama 48 saat boyunca HFNO ile tedavi edilen doğru-

lanmış COVID-19 hastalarına maruz kalan, uygun kişisel koruyucu ekipman kullanmış sağlık çalışanlarının, maruziyeti takip eden 14 gün içinde testleri negatif çıkmıştır (57). YBÜ dışında HFNO ile tedavi edilen doğrulanmış COVID-19'lu hastalarına maruz kalan 44 sağlık çalışanı arasında 1 hemşirenin enfekte olduğu bulunmuştur (58). Nazokomiyal bulaşma potansiyeli bulunan durumlarda, HFNO ve NIV'in uygun enfeksiyon kontrol önlemleriyle, yani mümkünse tek kişilik odalarda veya negatif basınçlı izolasyon odalarında kullanılması ihtiyatlı olacaktır. Bu hastalara bakan sağlık çalışanlarının kişisel koruyucu ekipmanları kullanması önerilmektedir (59).

HFNO kullanımıyla ilgili endişelerden bir diğeri de sonuçları kötüleştirebilecek gecikmiş entübasyondur. Bu konudaki çalışmalar çelişkili sonuçlar göstermiştir ve çoğunlukla gözlemsel verilere dayanmaktadır. HFNO başarısızlığından sonra entübasyon gerektiren solunum yetmezliği olan ağırlık skorları eşleştirilmiş hastaların retrospektif değerlendirilmesinde, erken HFNO başarısızlığı olan hastalarda (48 saatten önce entübe edilen), HFNO başlangıcından 48 saatten sonra başarısız olanlara kıyasla önemli ölçüde daha düşük mortalite görülmüştür. Ekstübasyon başarısı, weaning ve ventilatörsüz geçen günler açısından da benzer sonuçlar bulunmuştur (48).

Orta ve şiddetli AHSY ve ARDS sırasında spontan solunumun sürdürülmesi, hasarlı akciğerlerin artan solunum dürtüsünün zararlı etkilerine maruz kalma süresini uzatabilir ve klinik sonucun daha da kötüleşmesine yol açabilir. Gaz değişiminde ve solunum mekaniğinde bozulma, metabolik asidoz, inflamasyon, ateş ve ajitasyon gibi nedenlere bağlı artan solunum dürtüsü, yoğun inspiratuar efor, yüksek tidal volüm ve takipneyle sonuçlanır. Sonuç akciğer hasarını daha da kötüleştiren daha yüksek hacim ve barotravma riskinde artıştır. Böylece hasta kontrollü ventilasyon sırasında gözlemlenen, ventilatörün neden olduğu akciğer hasarına benzeyen, hastanın kendi kendine oluşturduğu akciğer hasarı (P-SILI) olarak adlandırılan tablo gelişir (60). Yoğun inspirasyon eforu, yüksek tidal hacim ve inspiratuar basınçlarla oluşan hiperventilasyon, sağlıklı akciğerlere bile zarar verebilir (61). Yoğun inspiratuar eforun zararlı etkileri, inspiratuar kuvvetlerin doku boyunca homojen olmayan dağılımına neden olan akciğer hasarı ile daha da artar (60). İnflamasyon, alveolar ödem ve atelektazi nedeniyle küçülen akciğer hacimleri; yoğun inspiratuar efor ve büyük tidal hacimle inflame olur. İnspiratuar efor, bölgesel transpulmoner basınçta dikey bir eğim oluşturur. Bu olay çoğunlukla inspirasyonun başlangıcında, noninvaziv destekten taze gaz akışı gelmeden önce, meydana gelir ve havanın akciğerlerde daha fazla recruit edilen non-dependan ön akciğer bölgelerinden daha az recruit edilen dependan arka bölgelere yönlendirilmesiyle sonuçlanır. Bu fenomene pendelluft denir ve dependan akciğer bölgelerinde ilave bölgesel aşırı gerilmeye neden olarak inflamasyonu kötüleştirir (62). Pendelluftun akciğer mekaniği ve plevral basınç heterojenitesinden etkilendiği, ventilatör ayarları ile pendelluftun şiddeti arasında minimal bir ilişki olduğu belirtilmiştir (63). Güçlü inspiratuar efor, diyaframın bölgesel gücünde inhomojenite ve farklılıklar oluşturabilir ve bu da diyaframın kendisini yaralayabilir. Bu da klinik sonuçları olumsuz etkileyen diyafram zayıflığına neden olur. Tüm bu mekanizmalara bağlı olarak, spontan solunum, P-SILI'ye neden olabilir (Şekil 3) (64).

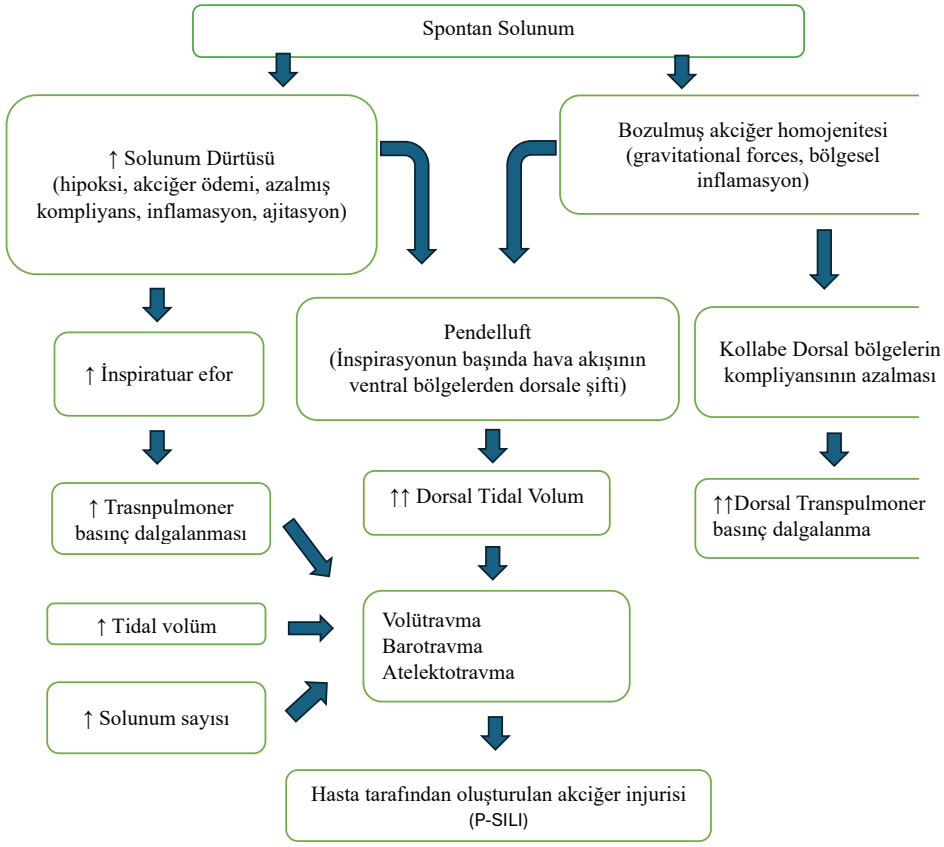
Non İnvaziv Mekanik Ventilasyon

NIV, KOAH alevlenmesi için standart tedavi olarak kabul edilmektedir. Birçok randomize kontrollü çalışma (RKÇ), KOAH hastalarında mortaliteyi, sedatif kullanımını, deliryumu, üst hava yolu yaralanmalarını ve YBÜ'de kalış süresini azaltmada NIV'nin faydalarını göstermiştir (65). Ancak pnömoni, astım, ARDS ve immünosüpresyon gibi hipoksemik solunum yetmezliğinin farklı etiyolojilerinde NIV'nin faydaları netleştirilmemiştir, çalışmalardan elde edilen sonuçlar çelişkili olmaya devam etmektedir (66-68).

AHSY'de NIV için anlamlı sonuçlar açısından klinik etkinlik daha az nettir ve büyük ölçüde hasta seçimine ve risk değerlendirmesine bağlıdır. Genellikle ekspiryum sonu pozitif basıncın (PEEP) üzerine basınç desteği (PS) ile veya sadece sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) şeklinde kullanılmaktadır. Hipoksik solunum yetmezliğinde sağlam randomize kontrollü çalışmalar azdır ve kılavuzlar genellikle bu alanda spesifik önerilerden yoksundur (69,70). Hipoksemik solunum yetmezliği farklı prognoz ve tedavilere sahip heterojen bir hastalık grubunu temsil etmektedir. Bu heterojenlik, literatürdeki çelişkili sonuçların bazılarını açıklamakta ve sonuçların çalışma popülasyonuna göre çok değiştiğini göstermektedir.

AHSY de NIMV kullanımından çekinmek için çeşitli gerekçeler bulunmaktadır. Doğasında bulunan kaçaklar nedeniyle NIV sistemleri, gelişmiş kaçak telafi özelliklerine rağmen her zaman invaziv ventilasyonla karşılaştırılabilir hacimler ve basınçlar sağlayamaz. Bu kaçaklar ayrıca hava akışı ve solunum döngüsü sırasında tetikleme hassasiyetini ve hasta-ventilatör senkronizasyonunu da etkileyebilir. NIV, trakeanın

Şekil 3. Hasta tarafından indüklenen Akciğer injurisinin (P-SILI) mekanizmasının özeti (43).



yanı sıra özefagusa ve oronazal farenkse uygulanır. Gastroözofageal sfinkterlerin varlığına rağmen, yüksek pozitif özofageal basınçlar gastrik distansiyona yol açabilir. Trakea, özellikle de hiperinflame bir mide durumunda, önemli ölçüde aspirasyon riskine maruz kalır. Ayrıca, yapay bir hava yolunun olmaması da hava yolu aspirasyonunu ve pulmoner temizliği sınırlamaktadır. NIMV uygulaması sırasında ekshalasyon için kontrollü kaçağa dayanan tek lümenli devrelerde, özellikle akış ayarları düşükse, CO_2'nin tekrar solunma riski mevcuttur. Ayrıca birçok NIV sistemindeki inspiratuar basınç ayarı atmosfere göre yapılmaktadır; bu da inspiratuar basıncın ekspiratuar basınca (PEEP) göre yapıldığı invaziv ventilasyon cihazlarına daha aşina olan klinisyenlerde kafa karışıklığına yol açabilir (71). NIMV kesintiye uğradığında veya yetersiz verildiğinde hasta hemen NIV öncesi durumuna geri döner. Hasta solunum kaslarına yüklenen iş yüküyle başa çıkabiliyorsa NIMV'ye gerçekten ihtiyaç duymayabilir ve hasta gerekli iş yükünü tamamen karşılayamaz hale geldiğinde de NIV kullanımı yetersiz kalabilir. Yine NIV'in gaz değişimi ve nefes darlığı üzerindeki olağan faydalı etkisi altta yatan bir kötüleşmeyi gizleyebilir ve böylece NIV kesintisi durumunda hayatı tehdit eden solunum yetmezliği ile sonuçlanabilir. NIV'nin akciğer hasarının ilerlemesini en aza indirme ve akciğer koruyucu stratejiler sunma kabiliyeti mekanik ventilasyondan daha düşüktür. Sürücü basıncın titre edilmesine rağmen AHSY'li hastaların sadece dörtte birinde tidal volüm 6-8 mL/kg'lık akciğer koruyucu aralıkta kalabilmektedir. Buna ek olarak, 9,5 mL/kg'dan yüksek ekspire edilen tidal hacimler, PaO_2/FiO_2 < 200 olan AHSY hastalarında NIV başarısızlığı ile ilişkilidir (72). Genel olarak, pozitif basınçlı ventilasyon yüksek kompliyanslı ve düşük rezistanslı ünitelere daha fazla dağılma ve obstrükte veya stiff ünitelerden uzaklaşma eğiliminde olacaktır. Bu, normal tidal hacimler karşısında bile heterojen hastalık durumlarında daha sağlıklı akciğer ünitelerinin bölgesel olarak aşırı distansiyonu için ayrıca risk oluşturmaktadır. NIV, AHSY de HFNO kullanımı sırasında da görülebilen, P-SILI'ye neden olarak akciğer hasarını kötüleştirme potansiyeline sahiptir (73). AHSY için yüz maskesi yoluyla NIV'nin tedavi başarısızlığı oranı %30-50 arasında değişmektedir (47,74,75). NIV'de başarısız olan ve

mekanik ventilasyona geçen hastalarda, NIV ile başarılı bir şekilde tedavi edilen hastalara kıyasla YBÜ ve hastane mortalitesi daha yüksektir (76).

Yapay bir translaringeal hava yolu yerine noninvaziv bir maske arayüzü kullanarak, glottik fonksiyonun korunması faringeal materyallerin aspirasyon riskini azaltması NIV için bir avantaj olarak değerlendirilebilir. NIV'e aralıklarla mola vermek mümkündür, bu da konuşmaya ve yutkunmaya izin verir ve bu, invaziv ventilasyona kıyasla konforu artırabilir ve sedasyon ihtiyacını azaltabilir (70). NIV sırasında maske arayüzüne basınç ve akış eklenerek, tidal volümler artırılır ve hastaya sağlanan dakika ventilasyonu (VE) önemli ölçüde artırılabilir. Pozitif basınçlı ventilasyon ile ölü boşlukta (VD) belirgin bir artış olmadığı sürece, NIV'den kaynaklanan VE artışı genellikle alveolar ventilasyon artışı anlamına gelir. Artmış VA'nın net etkisi alveolar havaya ilave O_2 sağlamak ve alveolar havadan CO_2 uzaklaştırmaktır.

Solunum kas yetmezliği, solunum kaslarının hastanın ventilasyon ihtiyacını karşılamak için gerekli basıncı üretme yeteneğini kaybetmesidir. Bu yetmezlik kasın aşırı yüklenmesinden kaynaklanan gerçek kas yorgunluğu ya da kasları yorgunluktan korumak için ventilatuar dürtünün azalmasına bağlı olabilir. Mekanizma ne olursa olsun, solunum kas yetmezliği, alveolar hipoventilasyon ve hiperkapni, kas yetenekleri ile bu kaslara binen yükler arasındaki dengesizlikle ilişkilidir. NIV, solunum çabalarının sayısını azaltarak ya da belirli bir TV için yaardımlı nefes sırasında kasın yükünü azaltarak solunum kaslarının yükünü hafifletebilir (77). Ventilatör kaynaklı diyafragma disfonksiyonu ve diyafragma atrofisi riskini artırdığı için kasların tamamen dinlendirilmesi istenmeyen bir durum iken, yetersiz dinlendirme de kas yetmezliğini artırır ve kalıcı kas hasarına yol açabilir (71).

Parankimal akciğer hasarı, alveolar enflamasyon, sıvı toplanması ve kollapsa bağlı olarak ventilasyon/ perfüzyon (V/Q) uyumsuzluğu ve şantlar gelişir (78). Bu hastalık süreçlerinin çoğunda, NIV ile verilen TV sırasında önemli sayıda kollabe/atelektatik alveol recruit edilebilir. Alveoller recruit edildikten sonra, de-recruitment'ı önlemek için NIV sırasında PEEP uygulanabilir. Recruitment sağlanan alveoller V/Q eşleşmesini ve gaz değişimini iyileştirir, alveoller tekrarlanan açılma ve kapanmanın yarattığı stresten kaynaklanan yaralanma riskine maruz kalmaz ve kollabe olan alveollerde sürfaktan parçalanması önlenir; böylece akciğer kompliyansı iyileşir (71,79). PEEP hastalıklı bölgelerdeki recruit edilebilir alveollerin recruitmentını sağlarken, daha sağlıklı bölgelerde daha önce recruit edilmiş alveollerin aşırı distansiyona neden olabilir.

NIV genellikle ventilatör desteğiyle transpulmoner basınç dalgalanmalarını eşzamanlı olarak artırarak alveolar ventilasyonu artırır ve daha büyük tidal volüm oluşturur. Tidal volümdeki bu artış genellikle solunum iş yükünün (work of breathing) azaltılması için ödenmesi gereken bir bedeldir. Akciğer, tidal volümdeki artışa bağlı olarak aşırı gerildiğinde hasarlanabilir. Buna bağlı olarak pnömomediastinum, pnömoperikardiyum, subkutan amfizem, pnömotoraks ve hava embolisi görülebilir (80).

Solunum sistemi mekanikleri ve mekanik ventilasyon stratejilerinin etkileşimleri, uzun süreler boyunca aşırı alveolar gerilme bölgeleri üreten, yırtılma riski taşıyan alveolar üniteler oluşturur. Ayrıca ventilatör ilişkili akciğer hasarı (VILI) olarak adlandırılan ve alveolar rüptür olmadan da diffüz alveolar hasar oluşabilir (6). VILI, NIV başarısızlığına bağlı entübe edilen hastalarda gözlenen kötü sonuçlara katkıda bulunabilir (81). VILI riski NIV sırasında akciğer koruyucu ayarların kullanılmasıyla azaltılabilir. Bunun için transpulmoner inspiryum sonu basınç < 30 cm H_2O, tidal volüm < 8 mL/kg, ideal vücut ağırlığı ve sürücü basıncı < 15 cm H_2O altında tutmanın yanında PaO_2 hedefini karşılamak için daha düşük PEEP kullanılabilir (6). Ancak AHSY hastalarının çoğunda yüksek solunum dürtüsü ile spontan solunum sırasında bile akciğer hasarının gelişebileceği deneysel olarak gösterilmiştir (61). NIV'de başarısız olan hastaların başarılı olanlara göre daha büyük tidal volümlerle daha yüksek ventilasyon ihtiyacına sahip olduğu gösterilmiştir (82).

NIV genellikle hasta konforunu sağlamak ve kas yükünün hafifletilmesini kolaylaştırmak için hasta tetiklemeli olarak verilmektedir. Ancak maske etrafından olan kaçaklar ve maske ölü boşluk hacmi nedeniyle ventilatörün hasta eforunu algılama hassasiyeti ve akış duyarlılığı azalabilir. Bu durum tetikleme gecikmelerine, kaçırılan tetiklemelere, hasta eforu ile akış arasında uyumsuzluklara ve döngü asenkronizasyonuna neden olarak hasta konforunu bozar. (83). Asenkroniyi yenmek için yeni noninvaziv mekanik ventilasyon modları denenmiştir. Proportional assist ventilation (PAV) hasta akış talebini izler ve bu talebi karşılamak için verilen akış ve basıncı modüle eder (84). Neurally-adjusted ventilator assistance (NAVA) ise diyafragmatik elektromiyografik sinyale göre ventilatör akışını ve basıncını kontrol eder (85).

Her iki modun da hasta-ventilatör senkronizasyonunu iyileştirdiği gösterilmiş olsa da sonuçları klinik olarak anlamlı değildir.

NIV için en sık endikasyonlar; KOAH ataktaki hiperkapnik solunum yetmezliği, kardiyojenik pulmoner ödem, post ekstübasyon dönemde invaziv ventilasyon süresini kısaltmak üzere, ekstübasyon başarısızlığını önlemek ve başarısız bir ekstübasyonu takiben şeklinde sıralanabilir. İmmunsupresif hastalarda entübasyonun yaratacağı komplikasyonları önlemek için de NIV uygulanabilmektedir. Yine astım hastalarında solunum yetmezliği gelişmesi durumunda NIV denenebilir. Palyatif destek amacıyla "Do Not Intubate" ya da "Do Not Resuscitate" hastalarda, entübasyon hazırlığında, preoksijenasyonda, post opertatif solunum yetmezliği gelişen ya da gelişme riski olan hastalarda, obezite hipoventilasyon hastalarında, bronkoskopi sırasında da NIV kullanılabilmektedir.

Son zamanlarda, NIV ile karşılaştırıldığında HFNO'nun daha iyi hasta tolerasyonu ve ölü boşluk ventilasyonun azaltılması dahil olmak üzere çeşitli avantajlar sunduğu gösterilmiştir (49).

AHSY'de noninvaziv desteğin uygulanması uygun arayüzün seçilmesini gerektirir. CPAP ve noninvaziv ventilasyon için en yaygın kullanılan hasta arayüzü, burnu ve ağzı kaplayan oronazal yüz maskelerdir. Maskenin çevresindeki hava kaçakları; cihazın etkinliğini sınırlar ve istenen basınçlar etkili bir şekilde sağlanamaz ise bu yöntemin başarısız olmasına neden olabilir. Hava kaçakları ayrıca tidal volüm monitörizasyonunu da daha az hassas hale getirir. Kaçakları en aza indirmek için sıkıca takılan oronazal yüz maskeleri yüz ülserlerine ve rahatsızlığa neden olabilir, bu da bu yöntemin hastalar tarafından uzun süreli kullanılmasını sınırlandırır (72). Burun üzerine doğrudan basınç uygulamayan total yüz maskeleri daha az cilt tahribatı nedeniyle kullanılabilir ve etkinlikleri daha düşük iç hacimli oranazal maskelerinkine benzerdir. Daha büyük iç hacimlerine rağmen, fonksiyonel ölü alanı nadiren artırırlar (86). Nazal maske arayüzleri, verilebilecek sınırlı basınçlar göz önüne alındığında, AHSY hastalarında kullanılmamaktadır. Son çalışmalar, AHSY hastasında helmet arayüzünün kullanılmasının diğer non-invaziv solunum desteği modalitelerinden daha üstün olabileceğini öne sürmüştür. Helmet maske boynun etrafında yumuşak bir yaka contasıyla hastanın kafasının tamamını kaplayan şeffaf bir başlıktan oluşmaktadır. Bu arayüz, NIV'nin daha uzun süre uygulanmasına izin veren gelişmiş tolere edilebilirlik ve helmetin boyundaki gelişmiş kaçak kontrolü nedeniyle daha az hava sızıntısı gibi çeşitli avantajlar sağlar (9,87).

Helmet maske ile CPAP tedavisi 200 < PaO_2/FiO_2 < 300 mmHg olan AHSY'de standart oksijen tedavisine göre oksijenasyonu iyileştirmede daha üstündür (88). Elektif majör abdominal cerrahi sonrası post operatif hipoksemide (PaO_2/FiO_2 < 300) (9), hematolojik hastalarda erken solunum sıkıntısı belirtilerinde (89), ve pnömoniden kaynaklanan daha ciddi AHSY de (PaO_2/FiO_2 < 250 mmHg, ortalama değer 141 mmHg olan) (90) helmet maske ile NIMV uygulanması entübasyon ihtiyacını azaltmıştır. Helmet maskede yüz maskesine göre daha düşük entübasyon oranı, daha az hastane ve 90 günlük mortalite, daha fazla ventilatörsüz gün ve daha kısa YBÜ kalış süresi saptanmıştır (35). Bir yıllık takip çalışması, helmet ve NIV gruplarına randomize edilen hastaların, erken mobilize olma olasılığının daha yüksek olduğunu ve yüz maskesine göre birinci yılda daha iyi fonksiyonel bağımsızlığa sahip olduklarını göstermiştir (91). COVID-19'da orta ila şiddetli AHSY'li (PaO_2/FiO_2 ≤ 200 mmHg) hastalarda helmet NIV ve HFNO etkinliklerini karşılaştıran bir çalışmada, solunum desteksiz geçen gün sayısı açısından bir fark görülmese de, helmet ile NIV'in daha düşük endotrakeal entübasyon oranlarına ve daha az mekanik ventilasyon gününe sahip olduğu belirtilmiştir (92).

Helmet, hasta konforunu sağlamak için hastanın boyun çevresine göre boyutlandırılır. Yüz maskesi arayüzüne kıyasla, yüz ile temas noktaları yoktur, bu da yüzde bası yarasını önler, ancak helmetin daha büyük iç hacmi hastayı karbondiyoksiti yeniden solumaya ve senkronizasyon bozukluğuna yatkın hale getirebilir (93). Helmet arayüzü CPAP veya basınç destekli ventilasyon (PSV) sağlamak için kullanılabilir. CPAP için helmet, karbondiyoksitin yeniden solunması olasılığını azaltmak için inspiratuar port üzerinden en az 60L/dakika'lık bir taze gaz akışına bağlanmalıdır. Gaz akış hızı hastanın dakika ventilasyonuyla eşleştiğinden ve ekshale edilen karbondiyoksit washoutu için yetersiz olduğundan, Helmet CPAP bir ventilatör kullanılarak verilmemelidir. Bir PEEP valfi kaskın ekspiratuar portunu kaplar. PEEP; saturasyonu %90'nın üzerinde, FiO_2'yi de %60 ya da daha düşük değerlerde tutmak için kademeli olarak artırılabilir (94). Helmet NIV çalışmalarında medyan PEEP 8 -12 mmHg olarak belirtilirken (92, 93), yüz maskesi kullanıldığında, daha yüksek PEEP in hava kaçağını ve NIV'in tolere edilemezliğini artırdığından, verilen medyan PEEP 5 mmHg'dir (5-8 mmHg aralığı) (93). Helmet arayüzü aracılığıyla daha yüksek PEEP seviyelerinin verilme-

si, spontan solunumu kötüleştirmez ve hastanın toleransı daha iyi olabilir.

PSV için helmet, inspirasyon ve ekspirasyon portları üzerinden çift devreli set kullanılarak bir ventilatöre bağlanır. Başlangıç basınç desteği (PS) 8 mmHg olarak ayarlanmalı ve hastanın solunum hızında ve aksesuar kasların kullanımında azalma olana ve karbondiyoksitin rebreathing olasılığını azaltmak için 100 L/dakika'dan daha yüksek bir taze gaz akışına ulaşılana kadar birkaç dakikada bir 2-3 cmH_2O kademeli olarak artırılmalıdır (95). Helmet maskesinde yüz maskesi ile karşılaştırıldığında, basınç desteği seviyesi en az %33 daha yüksek olmalıdır (96). Aksi takdirde daha yüksek inspiratuar kas eforu gerekecektir. Helmet ile inspiryumun başında rampa periyodunun uzun olması durumunda da hasta ventilatör asenkronisi gelişebilir (97). Helmet NIV uygulanan tüm hastalar, mekanik ventilasyonda gecikmeleri önlemek için erken başarısızlık belirtileri açısından yakından izlenmelidir. Helmet arayüzü tidal hacimlerin ölçülmesine izin vermez (98).

NIV sırasında verilen toplam basınç, maskedeki yüksek basınçların yarattığı hava kaçağı nedeniyle sınırlıdır. Farklı PS ve PEEP kombinasyonlarının etkilerini daha iyi belirlemek için, AHSY nedeniyle NIV alan akut akciğer hasarı olan 10 hastada solunum işi ve gaz değişimi ölçülmüştür. Çalışılan en yüksek PEEP seviyesi 10 cmH_2O en başarılı oksijenasyon ile sonuçlanırken, PS seviyesinin oksijenasyon üzerinde doğrudan bir etkisi olmamıştır. CPAP tek başına solunum kaslarının yükünü azaltmada başarısız olmuş, bu da PS sağlanmasını gerektirmiştir (99). Oksijenasyonu iyileştirmek için yeterli düzeyde PEEP uygulanırken, solunum kaslarının üzerindeki yükü azaltmak için de optimum PS sağlanmalıdır. Ancak PEEP ve üzerine uygulanan PS maske kaçaklarının ve asenkroninin başlıca nedenlerinden biri olan tepe hava yolu basıncını artırmaktadır. Yüksek hava yolu basınçları gerektiren çok kötü solunum mekaniği olan hastalar NIV için iyi adaylar olmayabilir (99).

Hipoksemik ASY olan hastalarda NIV kullanımı ile ilgili olan ilk çalışmaların sonuçları belirsizdir ve ilk randomize kontrollü çalışmalar (RKÇ) bir fayda göstermemiştir (100). Çeşitli hipoksemik ASY'li hastaları içeren büyük bir RKÇ'de CPAP kullanımının daha iyi bir subjektif yanıtla ve birinci saatte PaO_2/FiO_2 oranında bir artışla sonuçlandığını göstermiştir. Ancak bu fizyolojik iyileşmeye rağmen, CPAP ile ne entübasyon ihtiyacı ne de herhangi bir klinik sonuç iyileşmemiştir. Ayrıca, birkaç hastada entübasyon sırasında veya maskenin çıkarılması sırasında kardiyak arrest gibi sadece CPAP grubunda görülen spesifik komplikasyonlar görülmüştür (101). Ferrer ve arkadaşları inatçı hipoksemik SY olan hastalara PS ve PEEP kullanarak NIV uygulaması ile yüksek konsantrasyonda oksijen içeren standart bir medikal tedaviyi karşılaştırmışlar. NIV, entübasyon oranını ve YBÜ mortalitesini anlamlı derecede düşürmüştür (102). AHSY'de NIV kullanımına ilişkin kanıtların azlığı göz önüne alındığında, European Respiratory Society (ERS) ve American Thoracic Society (ATS) klinik uygulama kılavuzları, mevcut kanıtlardaki belirsizlik nedeniyle AHSY'de NIV için bir öneride bulunamamıştır (70). Global Impact of Severe Acute Respiratory Failure (LUNG SAFE) çalışmasında, ARDS hastalarının %15'i NIV ile tedavi edilmiştir (76). Bununla birlikte, orta-şiddetli AHRF ve ARDS sırasında spontan solunumun sürdürülmesi doğal riskler taşır ve noninvaziv desteğin akılsızca kullanılması, hasarlı akciğerlerin artan solunum dürtüsünün zararlı etkilerine maruz kalma süresini uzatabilir ve sonuçta entübasyonun gecikmesine ve klinik sonucun daha da kötüleşmesine yol açabilir.

NIV, HFNO'dan daha yüksek ortalama hava yolu basınçları sağlar ve solunum kaslarını etkili bir şekilde dinlendirerek ventilasyona yardımcı olur, ancak NIV ile tedavi başarısızlığı daha sık görülmektedir.

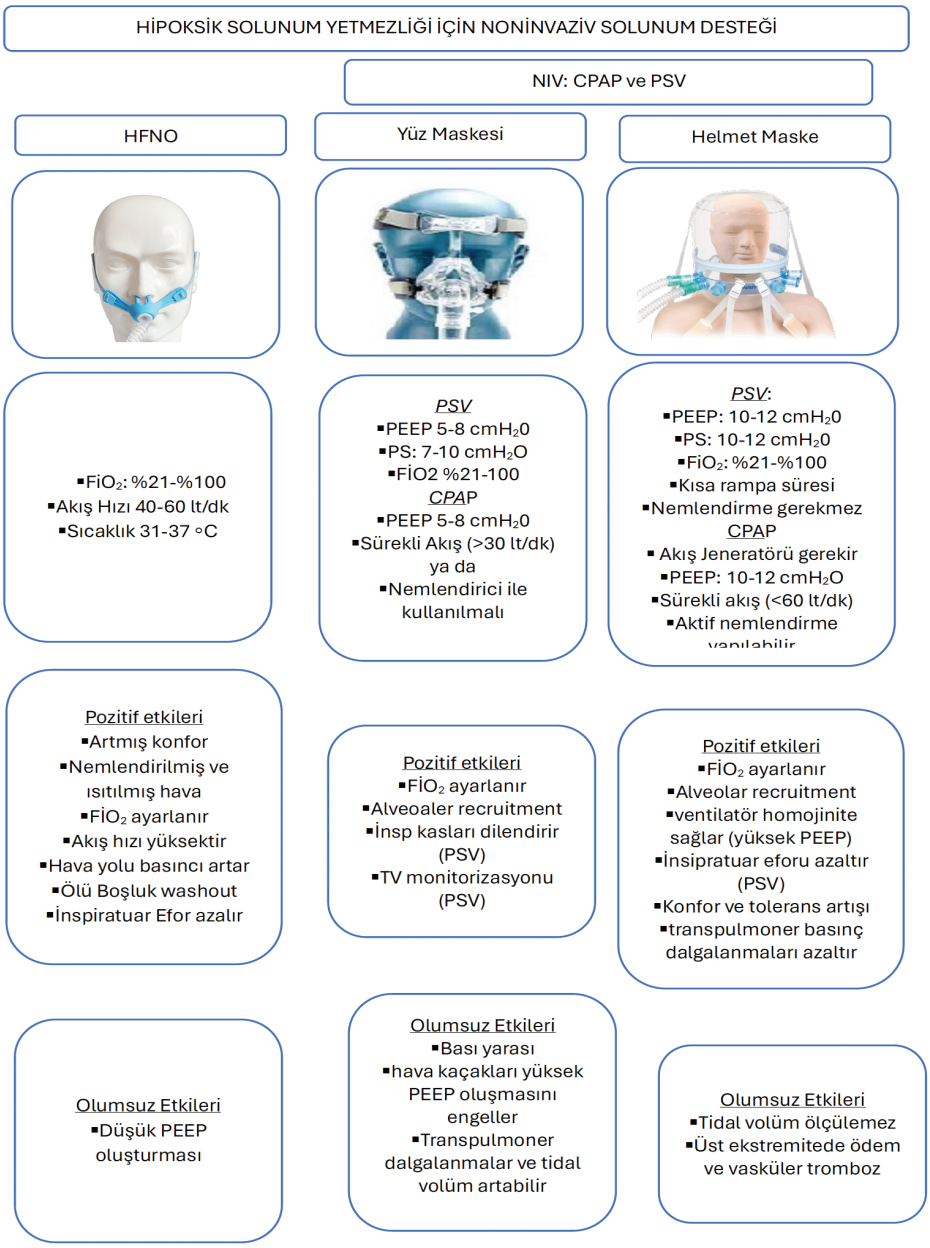
Bugüne kadar RKÇ'lerde en sık yüz maskesi NIV kullanılmıştır, ancak helmet NIV konforlu olabilir ve yüksek PEEP, daha az hava kaçağı ve kesinti ile "koruyucu" bir ventilasyon uygulanmasına izin verebilir (103). Randomize kontrollü çalışmalar NIV ile standart oksijene göre daha iyi sonuçlar bulmuştur (102,104). Yakın zamanda, hipoksemik ASY için NIV ile tedavi edilen hastaları içeren kohort çalışmaları, potansiyel olarak %50'yi aşan yüksek bir entübasyon oranı bildirmiştir (75). NIV ile tedavi edilen ARDS hastalarının kohort çalışmalarında da benzer şekilde kötü sonuçlar gözlemlenmiştir (82,105). Akut akciğer hasarı olan hastalarla yapılan çalışmada hastaların %70'inde NIV başarısız olmuştur. Hemodinamik instabilitesi, ciddi hipoksisi olan ya da metabolik asidozdaki hastalarda başarısızlık oranı daha yüksek çıkmıştır. Birçok yazar NIV'nin oksijenasyon ve dispne üzerindeki faydalı etkisinin, NIV'e ara verilmesi durumunda potansiyel olarak yaşamı tehdit eden solunum yetmezliğiyle sonuçlanan altta yatan bir kötüleşmeyi gizleyebileceğini savunmuştur (74).

AHSY'li hastalarda üç oksijenasyon stratejisini karşılaştırmak için yapılan randomize kontrollü bir çalış-

mada entübasyon oranı önemli ölçüde farklı olmasa da, 90 günlük mortalite HFNO ile tedavi edilen hastalarda daha düşüktü (HFNO için %12, KOT ile %23 ve NIV için%28, p= 0,02) (35). İnvaziv olmayan destek, endotrakeal entübasyondan kaçınmayı başarıyla sağladığında klinik sonuç iyileşir. Fakat başarısız bir noninvaziv destek denemesinden sonra entübasyona ihtiyaç duyulursa, muhtemelen yaralı akciğerlerin artan solunum çabasının neden olduğu ek hasara uzun süre maruz kalması nedeniyle mortalite artmaktadır (106). Özellikle COVID-19 salgını sırasında orta ila şiddetli vakalarda invazif olmayan destek yaygın olarak kullanılmıştır (107-109).

Sonuç olarak AHSY hastaları çok heterojen bir topluluk olduğundan, genel popülasyonda elde edilen

Şekil 4. Noninvaziv solunum cihazların akut hiposik solunum yetmezliklerinde kullanımı (43). NIV: Non invaziv ventilasyon, PSV: Pressure support ventilation, CPAP: Continuous positive airway pressure, HFNO: High-flow nazal oksijen, FiO2: Fraksiyone oksijen basıncı, PEEP: Pozitif end ekspiratuar pressure.



araştırma sonuçlarına daha spesifik hasta gruplarında ulaşılamayabilir. Akut solunum yetmezliği nedenlerinin NIV ve HFNO ile tedavi açısından ayrı değerlendirilmesi gerekmektedir. AHSY'li hastalardaki araştırma ve meta-analiz sonuçları değerlendirildiğinde (110);

1. Erken AHSY'de, solunum yetmezliği dışında başka organ disfonksiyonu olmayan, hastalık şiddetini gösteren skorlamaların çok yüksek olmadığı hastalarda öncelikle HFNO uygulamasının tercih edilmesi gerektiği;
2. Hastalık ve hastalık şiddetine bağlı olmak şartıyla HFNO'nun NIV'dan belki de daha iyi olduğu, ancak bunu net olarak ortaya koyacak kanıt olmadığı;
3. Akciğer hasarı daha ileri düzeyde olan hastalarda NIMV'un tercih edilebileceği, ancak bu hastaların solunum dürtüsü yüksek ise NIV uygulamasının fayda yerine zarar ile sonuclanabileceği;
4. Helmet maske kullanımı, hastaların NIV'i daha uzun süre ve daha yüksek PEEP'te kullanmasına izin vermesi, daha az hava kaçağına sebep olması nedeniyle, diğer non invaziv solunum destek modalitelerine üstün olabileceği,
5. NIV veya HFNO'nun birçok parametre açısından etkinliğinin kısa surede görülmediği takdirde gecikmeden invaziv MV'ye geçilmesinin daha doğru olacağı söylenebilir.

Her bir solunum destek aracının kendine has özellikleri göz önünde bulundurulduğunda, belirli hasta ihtiyaçlarına dayalı kişiselleştirilmiş tedaviler idealdir. HFNO'nun spesifik endikasyonları ile alakalı net bir uzlaşı raporu şu anda mevcut olmadığı gibi ne zaman başlanması ve sonlandırılması gerektiğine dair netleşmiş kriterler de bulunmamaktadır. HFNO'nun erken uygulanması ve NIV uygulanan hastalarda NIV'e ara verildiğinde HFNO uygulanması faydalı olabilmektedir (Şekil 4).

KAYNAKLAR

1. *Nishimura M. High-flow nasal cannula oxygen therapy in adults: physiological benefits, indication, clinical benefits, and adverse effects. Respiratory care. 2016;61(4):529-41.*
2. *Pisciotta W, Passannante A, Arina P, et al. High-flow nasal oxygen versus conventional oxygen therapy and noninvasive ventilation in COVID-19 respiratory failure: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. British Journal of Anaesthesia. 2024.*
3. *Bazuaye E, Stone T, Corris P, et al. Variability of inspired oxygen concentration with nasal cannulas. Thorax. 1992;47(8):609-11.*
4. *Puddy A, Younes M. Effect of inspiratory flow rate on respiratory output in normal subjects 1–3. Am Rev Respir Dis. 1992;146(3):787-9.*
5. *Luyt C-E, Bouadma L, Morris AC, et al. Pulmonary infections complicating ARDS. Intensive care medicine 2020; 46: 2168-83.*
6. *Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury. New England Journal of Medicine. 2013;369(22):2126-36.*
7. *Chanques G, Constantin J-M, Devlin JW, et al. Analgesia and sedation in patients with ARDS. Intensive care medicine. 2020;46:2342-56.*
8. *Alhazzani W, Belley-Cote E, Møller M, et al. Neuromuscular blockade in patients with ARDS: a rapid practice guideline. Intensive care medicine. 2020;46:1977-86.*
9. *Squadrone V, Coha M, Cerutti E, et al. Continuous positive airway pressure for treatment of postoperative hypoxemia: a randomized controlled trial. Jama. 2005;293(5):589-95.*
10. *Putensen C, Zech S, WRIGGE H, et al. Long-term effects of spontaneous breathing during ventilatory support in patients with acute lung injury. American journal of respiratory and critical care medicine. 2001;164(1):43-9.*
11. *Girou E, Brun-Buisson C, Taillé S, et al. Secular trends in nosocomial infections and mortality associated with noninvasive ventilation in patients with exacerbation of COPD and pulmonary edema. Jama. 2003;290(22):2985-91.*
12. *Xu Z, Zhu L, Zhan J, et al. Effect of high-flow nasal cannula oxygen therapy in combination with non-invasive ventilation on critically ill patients with acute respiratory failure: a retrospective study. Journal of Thoracic Disease. 2023;15(12):6821.*
13. *Frat J, Goudet V, Girault C. High flow, humidified-reheated oxygen therapy: a new oxygenation technique for adults. Revue des Maladies Respiratoires. 2013;30(8):627-43.*
14. *Berk J, Lenner K, McFadden Jr E. Cold-induced bronchoconstriction: role of cutaneous reflexes vs. direct airway effects. Journal of Applied Physiology. 1987;63(2):659-64.*
15. *Salah B, Xuan AD, Fouilladieu J, et al. Nasal mucociliary transport in healthy subjects is slower when breathing dry air. European Respiratory Journal. 1988;1(9):852-5.*
16. *Katz JA, Marks JD. Inspiratory work with and without continuous positive airway pressure in patients with acute respiratory failure. Anesthesiology. 1985;63(6):598-607.*
17. *Ritchie J, Williams A, Gerard C, Hockey H. Evaluation of a humidified nasal high-flow oxygen system, using oxygraphy, capnography and measurement of upper airway pressures. Anaesthesia and intensive care. 2011;39(6):1103-10.*
18. *Çiftçi F. Yüksek Akımlı Oksijen Sistemleri. Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi. 2018;6(2):171-6.*
19. *Guia M, Alpay N, Gerardo A, et al. High-flow nasal oxygen therapy in acute hypoxemic respiratory failure: concise review on technology and initial methodology. Turkish thoracic journal. 2021;22(6):494.*
20. *Itagaki T, Okuda N, Tsunano Y, et al. Effect of high-flow nasal cannula on thoraco-abdominal synchrony in adult critically ill patients. Respiratory care. 2014;59(1):70-4.*

21. *Sztrymf B, Messika J, Bertrand F, et al. Beneficial effects of humidified high flow nasal oxygen in critical care patients: a prospective pilot study. Intensive care medicine. 2011;37:1780-6.*
22. *Roca O, Riera J, Torres F, Masclans JR. High-flow oxygen therapy in acute respiratory failure. Respiratory care. 2010;55(4):408-13.*
23. *Frizzola M, Miller TL, Rodriguez ME, et al. High-flow nasal cannula: impact on oxygenation and ventilation in an acute lung injury model. Pediatric pulmonology. 2011;46:67-74.*
24. *Tatkov S, Rees M, Gulley A, et al. Asymmetrical nasal high flow ventilation improves clearance of CO2 from the anatomical dead space and increases positive airway pressure. Journal of Applied Physiology. 2023;134(2):365-77.*
25. *Pinkham MI, Domanski U, Franke K-J, et al. Effect of respiratory rate and size of cannula on pressure and dead-space clearance during nasal high flow in patients with COPD and acute respiratory failure. Journal of Applied Physiology. 2022;132(2):553-63.*
26. *Pinkham M, Tatkov S. Effect of flow and cannula size on generated pressure during nasal high flow. Critical care. 2020;24(1):248.*
27. *Piastra M, Morena T, Antonelli M, Conti G. Uncommon barotrauma while on high-flow nasal cannula. Intensive care medicine. 2018;44:2288-9.*
28. *Lampland AL, Plumm B, Meyers PA, et al. Observational study of humidified high-flow nasal cannula compared with nasal continuous positive airway pressure. The Journal of pediatrics. 2009;154(2):177-82. e2.*
29. *Parke R, McGuinness S, Eccleston M. Nasal high-flow therapy delivers low level positive airway pressure. British journal of anaesthesia. 2009;103(6):886-90.*
30. *Frat J-P, Coudroy R, Marjanovic N, Thille AW. High-flow nasal oxygen therapy and noninvasive ventilation in the management of acute hypoxemic respiratory failure. Annals of translational medicine. 2017;5(14).*
31. *Corley A, Caruana L, Barnett A, et al. Oxygen delivery through high-flow nasal cannulae increase end-expiratory lung volume and reduce respiratory rate in post-cardiac surgical patients. British journal of anaesthesia. 2011;107:998-1004.*
32. *Riera J, Pérez P, Cortés J, et al. Effect of high-flow nasal cannula and body position on end-expiratory lung volume: a cohort study using electrical impedance tomography. Respiratory Care. 2013;58(4):589-96.*
33. *Mauri T, Alban L, Turrini C, et al. Optimum support by high-flow nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure: effects of increasing flow rates. Intensive care medicine. 2017;43:1453-63.*
34. *Parke RL, McGuinness SP, Eccleston ML. A preliminary randomized controlled trial to assess effectiveness of nasal high-flow oxygen in intensive care patients. Respiratory Care. 2011;56(3):265-70.*
35. *Frat J-P, Thille AW, Mercat A, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. New England Journal of Medicine. 2015;372(23):2185-96.*
36. *Jones PG, Kamona S, Doran O,et al. Randomized controlled trial of humidified high-flow nasal oxygen for acute respiratory distress in the emergency department: the HOT-ER study. Respiratory care. 2016;61(3):291-9.*
37. *Azoulay E, Lemiale V, Mokart D, et al. Effect of high-flow nasal oxygen vs standard oxygen on 28-day mortality in immunocompromised patients with acute respiratory failure: the HIGH randomized clinical trial. Jama. 2018;320(20):2099-107.*
38. *Bell N, Hutchinson CL, Green TC, et al. Randomised control trial of humidified high flow nasal cannulae versus standard oxygen in the emergency department. Emergency Medicine Australasia. 2015;27(6):537-41.*
39. *Oczkowski S, Ergan B, Bos L, et al. ERS clinical practice guidelines: high-flow nasal cannula in acute respiratory failure. European respiratory journal. 2022;59(4).*
40. *Lemiale V, Mokart D, Mayaux J, et al. The effects of a 2-h trial of high-flow oxygen by nasal cannula versus Venturi mask in immunocompromised patients with hypoxemic acute respiratory failure: a multicenter randomized trial. Critical Care. 2015;19:1-8.*
41. *García-de-Acilu M, Marin-Corral J, Vázquez A, et al. Hypoxemic patients with bilateral infiltrates treated with high-flow nasal cannula present a similar pattern of biomarkers of inflammation and injury to acute respiratory distress syndrome patients. Critical Care Medicine. 2017;45(11):1845-53.*
42. *Messika J, Ahmed KB, Gaudry S, et al. Use of high-flow nasal cannula oxygen therapy in subjects with ARDS: a 1-year observational study. Respiratory care. 2015;60(2):162-9.*
43. *Grieco DL, Maggiore SM, Roca O, et al. Non-invasive ventilatory support and high-flow nasal oxygen as first-line treatment of acute hypoxemic respiratory failure and ARDS. Intensive care medicine. 2021;47:851-66.*
44. *Wang K, Zhao W, Li J, et al. The experience of high-flow nasal cannula in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in two hospitals of Chongqing, China. Annals of intensive care. 2020;10(1):1-5.*
45. *Adda M, Coquet I, Darmon M, et al. Predictors of noninvasive ventilation failure in patients with hematologic malignancy and acute respiratory failure. Critical care medicine. 2008;36(10):2766-72.*
46. *Moretti M, Cilione C, Tampieri A, et al. Incidence and causes of non-invasive mechanical ventilation failure after initial success. Thorax. 2000;55(10):819-25.*
47. *Antonelli M, Conti G, Moro M, et al. Predictors of failure of noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a multi-center study. Intensive care medicine. 2001;27:1718-28.*
48. *Kang BJ, Koh Y, Lim C-M, et al. Failure of high-flow nasal cannula therapy may delay intubation and increase mortality. Intensive care medicine. 2015;41:623-32.*
49. *Frat J-P, Brugiere B, Ragot S, et al. Sequential application of oxygen therapy via high-flow nasal cannula and noninvasive ventilation in acute respiratory failure: an observational pilot study. Respiratory care. 2015;60(2):170-8.*
50. *Roca O, Caralt B, Messika J, et al. An index combining respiratory rate and oxygenation to predict outcome of nasal high-flow therapy. American journal of respiratory and critical care medicine. 2019;199(11):1368-76.*

51. *Hui DS, Chow BK, Lo T, et al. Exhaled air dispersion during high-flow nasal cannula therapy versus CPAP via different masks. European Respiratory Journal. 2019;53(4).*

52. *Ip M, Tang JW, Hui DS, et al. Airflow and droplet spreading around oxygen masks: a simulation model for infection control research. American journal of infection control. 2007;35(10):684-9.*

53. *Hui DS, Chow BK, Chu L, et al. Exhaled air dispersion during coughing with and without wearing a surgical or N95 mask. PloS one. 2012;7(12):e50845.*

54. *Avari H, Hiebert RJ, Ryzynski AA, et al. Quantitative assessment of viral dispersion associated with respiratory support devices in a simulated critical care environment. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2021;203(9):1112-8.*

55. *Aziz S, Arabi YM, Alhazzani W, et al. Managing ICU surge during the COVID-19 crisis: rapid guidelines. Intensive care medicine. 2020;46:1303-25.*

56. *Gaeckle NT, Lee J, Park Y, et al. Aerosol generation from the respiratory tract with various modes of oxygen delivery. American journal of respiratory and critical care medicine. 2020;202(8):1115-24.*

57. *Vianello A, Arcaro G, Molena B, et al. High-flow nasal cannula oxygen therapy to treat patients with hypoxemic acute respiratory failure consequent to SARS-CoV-2 infection. Thorax. 2020;75(11):998-1000.*

58. *Guy T, Créac'Hcadec A, Ricordel C, et al. High-flow nasal oxygen: a safe, efficient treatment for COVID-19 patients not in an ICU. European Respiratory Journal. 2020;56(5).*

59. *Loh N-HW, Tan Y, Taculod J, et al. The impact of high-flow nasal cannula (HFNC) on coughing distance: implications on its use during the novel coronavirus disease outbreak. Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie. 2020;67:893-4.*

60. *Yoshida T, Fujino Y, Amato MB, Kavanagh BP. Fifty years of research in ARDS. Spontaneous breathing during mechanical ventilation. Risks, mechanisms, and management. American journal of respiratory and critical care medicine. 2017;195(8):985-92.*

61. *Mascheroni D, Kolobow T, Fumagalli R, et al. Acute respiratory failure following pharmacologically induced hyperventilation: an experimental animal study. Intensive care medicine. 1988;15:8-14.*

62. *Yoshida T, Torsani V, Gomes S, et al. Spontaneous effort causes occult pendelluft during mechanical ventilation. American journal of respiratory and critical care medicine. 2013;188(12):1420-7.*

63. *Enokidani Y, Uchiyama A, Yoshida T, et al. Effects of ventilatory settings on pendelluft phenomenon during mechanical ventilation. Respiratory Care; 2021. p. 1-10.*

64. *Yoshida T, Grieco DL, Brochard L, Fujino Y. Patient self-inflicted lung injury and positive end-expiratory pressure for safe spontaneous breathing. Current opinion in critical care. 2020;26(1):59-65.*

65. *Abou-Shala N, Meduri GU. Noninvasive mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. Critical care medicine. 1996;24(4):705-15.*

66. *Galindo-Filho VC, Brandão DC, Rita de Cássia SF, et al. Noninvasive ventilation coupled with nebulization during asthma crises: a randomized controlled trial. Respiratory care. 2013;58(2):241-9.*

67. *Domenighetti G, Gayer R, Gentilini R. Noninvasive pressure support ventilation in non-COPD patients with acute cardiogenic pulmonary edema and severe community-acquired pneumonia: acute effects and outcome. Intensive care medicine. 2002;28:1226-32.*

68. *Chawla R, Mansuriya J, Modi N, et al. Acute respiratory distress syndrome: predictors of noninvasive ventilation failure and intensive care unit mortality in clinical practice. Journal of critical care. 2016;31(1):26-30.*

69. *Evans TW. International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: non-invasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure: Organised jointly by the American Thoracic Society, the European Respiratory Society, the European Society of Intensive Care Medicine, and the Societe de Reanimation de Langue Francaise, and approved by the ATS Board of Directors, December 2000. Intensive care medicine. 2001;27(1):166-78.*

70. *Rochwerg B, Brochard L, Elliott MW, et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. European Respiratory Journal. 2017;50(2).*

71. *MacIntyre NR. Physiologic effects of noninvasive ventilation. Respiratory care. 2019;64(6):617-28.*

72. *Carteaux G, Millán-Guilarte T, De Prost N, et al. Failure of noninvasive ventilation for de novo acute hypoxemic respiratory failure: role of tidal volume. Critical care medicine. 2016;44(2):282-90.*

73. *Brochard L, Slutsky A, Pesenti A. Mechanical ventilation to minimize progression of lung injury in acute respiratory failure. American journal of respiratory and critical care medicine. 2017;195(4):438-42.*

74. *Carrillo A, Gonzalez-Diaz G, Ferrer M, et al. Non-invasive ventilation in community-acquired pneumonia and severe acute respiratory failure. Intensive care medicine. 2012;38:458-66.*

75. *Thille AW, Contou D, Fragnoli C, et al. Non-invasive ventilation for acute hypoxemic respiratory failure: intubation rate and risk factors. Critical Care. 2013;17:1-8.*

76. *Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Noninvasive ventilation of patients with acute respiratory distress syndrome. Insights from the LUNG SAFE study. American journal of respiratory and critical care medicine. 2017;195(1):67-77.*

77. *Banner MJ, Kirby RR, MacIntyre NR. Patient and ventilator work of breathing and ventilatory muscle loads at different levels of pressure support ventilation. Chest. 1991; 100(2):531-3.*

78. *Gattinoni L, Pelosi P, Crotti S, Valenza F. Effects of positive end-expiratory pressure on regional distribution of tidal volume and recruitment in adult respiratory distress syndrome. American journal of respiratory and critical care medicine. 1995;151(6):1807-14.*

79. *Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, et al. Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. New England Journal of Medicine. 2006;354(17):1775-86.*

80. *Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, et al. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. Jama. 1999;282(1):54-61.*

81. *Keenan SP, Gregor J, Sibbald WJ, et al. Noninvasive positive pressure ventilation in the setting of severe, acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: more effective and less expensive. Critical care medicine. 2000;28:2094-102.*

82. *Rana S, Jenad H, Gay PC, et al. Failure of non-invasive ventilation in patients with acute lung injury: observational cohort study. Critical Care. 2006;10:1-5.*

83. *Hess DR. Noninvasive Ventilation for Acute Respiratory FailureDiscussion. Respiratory care. 2013;58(6):950-72.*

84. *Younes M. Proportional assist ventilation, a new approach to ventilatory support. Am Rev Respir Dis. 1992;145:114-20.*

85. *Sinderby C. Neurally adjusted ventilatory assist (NAVA). Minerva Anestesiol. 2002;68(5):378-80.*

86. *Fraticelli AT, Lellouche F, L'Her E, et al. Physiological effects of different interfaces during noninvasive ventilation for acute respiratory failure. Critical care medicine. 2009;37:939-45.*

87. *Principi T, Pantanetti S, Catani F, et al. Noninvasive continuous positive airway pressure delivered by helmet in hematological malignancy patients with hypoxemic acute respiratory failure. Intensive care medicine. 2004;30:147-50.*

88. *Cosentini R, Brambilla AM, Aliberti S, et al. Helmet continuous positive airway pressure vs oxygen therapy to improve oxygenation in community-acquired pneumonia: a randomized, controlled trial. Chest. 2010;138(1):114-20.*

89. *Squadrone V, Massaia M, Bruno B, et al. Early CPAP prevents evolution of acute lung injury in patients with hematologic malignancy. Intensive care medicine. 2010;36:1666-74.*

90. *Brambilla AM, Aliberti S, Prina E, et al. Helmet CPAP vs. oxygen therapy in severe hypoxemic respiratory failure due to pneumonia. Intensive care medicine. 2014;40:942-9.*

91. *Patel BK, Wolfe KS, MacKenzie EL, et al. One-year outcomes in patients with acute respiratory distress syndrome enrolled in a randomized clinical trial of helmet versus facemask noninvasive ventilation. Critical care medicine. 2018;46(7):1078-84.*

92. *Grieco DL, Menga LS, Cesarano M, et al. Effect of helmet noninvasive ventilation vs high-flow nasal oxygen on days free of respiratory support in patients with COVID-19 and moderate to severe hypoxemic respiratory failure: the HENIVOT randomized clinical trial. Jama. 2021;325(17):1731-43.*

93. *Patel BK, Wolfe KS, Pohlman AS, et al. Effect of noninvasive ventilation delivered by helmet vs face mask on the rate of endotracheal intubation in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized clinical trial. Jama. 2016;315(22):2435-41.*

94. *Taccone P, Hess D, Caironi P, Bigatello LM. Continuous positive airway pressure delivered with a "helmet": effects on carbon dioxide rebreathing. Critical care medicine. 2004;32(10):2090-6.*

95. *Mojoli F, Iotti GA, Gerletti M, et al. Carbon dioxide rebreathing during non-invasive ventilation delivered by helmet: a bench study. Intensive care medicine. 2008;34:1454-60.*

96. *Antonelli M, Pennisi MA, Pelosi P, et al. Noninvasive positive pressure ventilation using a helmet in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a feasibility study. The Journal of the American Society of Anesthesiologists. 2004;100(1):16-24.*

97. *Vargas F, Thille A, Lyazidi A, et al. Helmet with specific settings versus facemask for noninvasive ventilation. Critical care medicine. 2009;37(6):1921-8.*

98. *Frat J-P, Ragot S, Coudroy R, et al. Predictors of intubation in patients with acute hypoxemic respiratory failure treated with a noninvasive oxygenation strategy. Critical care medicine. 2018;46(2):208-15.*

99. *L'Her E, Deye N, Lellouche F, et al. Physiologic effects of noninvasive ventilation during acute lung injury. American journal of respiratory and critical care medicine. 2005;172:1112-8.*

100. *Wysocki M, Tric L, Wolff MA, et al. Noninvasive pressure support ventilation in patients with acute respiratory failure: a randomized comparison with conventional therapy. Chest. 1995;107(3):761-8.*

101. *Delclaux C, L'Her E, Alberti C, et al. Treatment of acute hypoxemic nonhypercapnic respiratory insufficiency with continuous positive airway pressure delivered by a face mask: a randomized controlled trial. Jama. 2000;284(18):2352-60.*

102. *Ferrer M, Esquinas A, Leon M, et al. Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure: a randomized clinical trial. American journal of respiratory and critical care medicine. 2003;168(12):1438-44.*

103. *Ferreyro BL, Angriman F, Munshi L, et al. Association of noninvasive oxygenation strategies with all-cause mortality in adults with acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. Jama. 2020;324(1):57-67.*

104. *Confalonieri M, Potena A, Carbone G, et al. Acute respiratory failure in patients with severe community-acquired pneumonia: a prospective randomized evaluation of noninvasive ventilation. American journal of respiratory and critical care medicine. 1999;160(5):1585-91.*

105. *Antonelli M, Conti G, Esquinas A, et al. A multiple-center survey on the use in clinical practice of noninvasive ventilation as a first-line intervention for acute respiratory distress syndrome. Critical care medicine. 2007;35(1):18-25.*

106. *Rochwerg B, Einav S, Chaudhuri D, et al. The role for high flow nasal cannula as a respiratory support strategy in adults: a clinical practice guideline. Intensive care medicine. 2020;46:2226-37.*

107. *Franco C, Facciolongo N, Tonelli R, et al. Feasibility and clinical impact of out-of-ICU noninvasive respiratory support in patients with COVID-19-related pneumonia. European Respiratory Journal. 2020;56(5).*

108. *Mellado-Artigas R, Ferreyro BL, Angriman F, et al. High-flow nasal oxygen in patients with COVID-19-associated acute respiratory failure. Critical Care. 2021;25:1-10.*

109. *Menga LS, Delle Cese L, Bongiovanni F, et al. High failure rate of noninvasive oxygenation strategies in critically ill subjects with acute hypoxemic respiratory failure due to COVID-19. Respiratory Care; 2021. p. 705-14.*

110. *ÜNAL N. Entübasyon Gereksinimini Azaltmada Yüksek Akımlı Nazal Oksijen Tedavisi ve Noninvaziv Ventilasyonun Etkinliklerinin Değerlendirilmesi. Turkiye Klinikleri Intensive Care-Special Topics. 2019;5(3):21-31.*

3. ARDS'de Yeni Tanımlar ve Tedavi Yönetimindeki Gelişmeler

Uzm. Dr. Davut AYDIN[1], Prof. Dr. Gökhan M. MUTLU[2]

1 SBÜ, Trabzon Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları ve Yoğun Bakım Kliniği, Trabzon
[2] Chicago Üniversitesi, Göğüs Hastalıkları ve Yoğun Bakım Bölümü, Chicago, ABD

ÖZET

Akut Respiratuvar Distres Sendromu (ARDS), yüksek mortaliteye sahip bir sendrom olup, tedavisinde en temel yaklaşım ARDS'ye sebep olan hastalığın tedavisinin yanında solunum desteğinin hastaya zarar vermeyecek şekilde uygulanmasıdır. Destek tedaviler ile bunların potansiyel yan etkileri arasında hasta lehine bir dengenin sağlanması, tedavi başarısının artırılması ve hayatta kalma oranlarının iyileştirilmesi açısından büyük bir önem taşımaktadır. Tedavilerin etkili olabileceği özel alt grupları tanımlamak ve bu gruplarda etkinliğini değerlendirecek araştırmalar yürütmek, faydaların daha ileriye taşınmasında kritik bir rol oynayacaktır. Global pandemi sonrası artan araştırmalar ışığında, bu bölümde ARDS'nin tanımındaki yeni gelişmeler ve tedavi stratejilerindeki güncel yaklaşımlar özetlenecektir.

1. GİRİŞ

Akut Respiratuvar Distres Sendromu (ARDS), çeşitli nedenlere bağlı olarak ortaya çıkan ancak ortak klinik ve patolojik özellikleri paylaşan bir dizi klinik durumu tarif eder. Alveoler epitel ve kapiller endotelde akut hasar izlenen bir inflamasyonla karakterize, akciğerlerde bilateral ve yaygın tutulum yapan, geleneksel oksijen destek yöntemlerinin yetersiz kaldığı, refrakter hipoksemi ile seyreden, mortalite oranının yüksek olduğu bir klinik tablo olarak tanımlanmıştır (1-3). 1967 yılında Ausbaugh ve arkadaşları tarafından ilk kez "Yetişkin Solunum Sıkıntısı Sendromu" olarak tanımlanan klinik tabloda, oksijen tedavisine dirençli hipoksemi, her iki akciğerde yaygın infiltrasyonlar ve otopsi incelemelerinde intraalveoler hiyalen membran formasyonları tespit edilmiş (1), Vietnam Savaşı sırasında yanık ve travma hastalarında aynı klinik tablo nonkardiyojenik akciğer ödemi olarak tanımlanmıştır. Savaşın yoğun yaşandığı Da Nang bölgesinde bu tür vakaların sıkça görülmesi nedeniyle, bu tablo "Da Nang Akciğeri" olarak da anılmıştır. Yıllar içerisinde bu vakalar, şok akciğeri, travmatik ıslak akciğer, konjestif atelektazi ve post-perfüzyon akciğeri gibi çeşitli isimler almıştır (4). ARDS, Murray ve arkadaşları tarafından 1988 yılında; röntgen bulguları, hipoksemi şiddeti, respiratuvar kompliyanstaki bozulma derecesi ve ekspiryum sonu pozitif basınç (positive end-expiratory pressure: PEEP) ihtiyacı göz önüne alınarak tanımlanmış (5), 1994 yılında Amerika-Avrupa Uzlaşı Konferansı'nda tanı kriterleri gözden geçirilmiş ve yeniden tanımlanmıştır (6). Uzlaşı raporunda;

I. Akut başlangıçlı solunum sıkıntısı,

II. Akciğer grafisinde bilateral infiltrasyonların varlığı,

III. Akciğer ödemin kardiyojenik nedenlerini ekarte etmek için pulmoner kapiller wedge basıncının 18 mmHg'nin altında olması veya yüksek sol atriyal basınca ilişkin kanıtların olmaması,

IV. Arteriyel kısmi oksijen basıncı ile inspire edilen oksijen fraksiyonu arasındaki oranın (PaO_2/FiO_2) 200 mmHg ya da daha düşük olması,

ARDS tanı kriterleri olarak tanılanmıştır.

Akut akciğer hasarı "Acute Lung Injury (ALI)" tanımlaması ise PaO_2/FiO_2 oranı 300 mmHg ya da daha düşük olan her vaka için kullanılmıştır. 1994'deki bu tanımlamanın içerisindeki süre, infiltrasyon tanımlarının belirli olmaması, PEEP etkisinin hesaba katılmamış olması gibi sınırlayıcı sebeplerden dolayı 2011 yılında Avrupa Yoğun Bakım Derneği (European Society of Intensive Care Medicine: ESICM) Kongresi'nde yeni ARDS tanımlaması yapılmıştır. Bu tanımlama temel alınarak oluşturulan 2012 Berlin kriterleri ile ARDS, süre, radyolojik bulgular, klinik tablo (akciğer ödeminin etiyolojisi) ve hipoksemi derecesi gibi faktörler açısından yeniden tanımlanmıştır (7). Bu yeni tanımlamaya göre, ALI terimi kaldırılmış ve ARDS aşağıdaki kriterler dikkate alınarak tanımlanması önerilmiştir;

1. Bir hafta içerisinde ortaya çıkan veya kötüleşen solunumsal semptomlar,
2. Plevral efüzyon, kitle, nodül ya da atelektazi ile açıklanmayan bilateral pulmoner infiltrasyonlar,
3. Durumun kalp yetmezliği ya da artmış sıvı yükü ile açıklanamaması (gerekirse ekokardiyografi ile kardiyojenik akciğer ödeminin dışlanması),
4. Diğer kriterlere ek olarak en az 5 cmH_2O PEEP desteği altında $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg olması ($PaO_2/FiO_2 \leq 100$ olduğunda ağır ARDS, $100 \leq PaO_2/FiO_2 \leq 200$ olduğunda orta ARDS, $200 \leq PaO_2/FiO_2 \leq 300$ olduğunda hafif ARDS).

ARDS'nin yönetimine yönelik çalışmalar sürerken, "Koronavirüs Hastalığı 2019" (Coronavirus Disease 2019: COVID-19) pandemisinin ortaya çıkışı, bu alanda yapılan araştırmalara olan ilgiyi kaçınılmaz biçimde artırmıştır. Son olarak 2023 yılında gerçekleştirilen ESICM konferansında ARDS tanımlaması, fenotiplemesi ve solunumsal tedavi stratejilerine yönelik önerilerin bulunduğu bir rehber yayımlanmıştır. Mekanik ventilasyon uygulanmadan yüksek akışlı nazal oksijen tedavisi (HFNO) ile takip edilen hastalarda, standart PEEP değerleri olmaması nedeniyle oksijenizasyon kriteriyle ilgili sorunlar olduğu, tanımlamanın HFNO uygulanan hastaları da kapsayacak şekilde modifiye edilmesi gerektiği vurgulanmıştır. Akciğer grafisinin düşük güvenirliliği ve kaynak erişimindeki heterojenite sebebiyle radyografik kriterin gözden geçirilmesi, tomografi ve akciğer ultrasonunun kritere dahil edilmesine yönelik tartışmalar üzerinde durulmuştur. Tıbbi kaynakların kısıtlı olduğu durumlarda, tanıda oksijenizasyon durumunu değerlendirmek için PaO_2/FiO_2 oranı yerine SpO_2/FiO_2 oranının kullanılabilirliğinin altı çizilmiştir. Akciğer inflamasyonu ve immün yanıtın ölçülebilmesi ve kriterlere eklenmesi ile ARDS'nin kavramsal patofizyolojik modeli ile uyumlu yeni bir tanımlama elde edilebileceği belirtilmiştir (8,9). Bu çabalar sonucunda, kanıtlar ve uygulamalardaki gelişmeler doğrultusunda, 2023 yılında yeni "Global ARDS tanımı" yapılmış ve Berlin tanımındaki eksik yönler giderilmeye çalışılmıştır (Tablo 1) (10).

2. PATOFİZYOLOJİ

ARDS'nin altında yatan mekanizma oldukça karmaşıktır. Bu mekanizma özetle hem sistemik hem de akciğer düzeyinde, çeşitli doku hasarı, inflamasyon ve pıhtılaşma yolaklarının değişken düzeyde etkileşip aktive olmaları ve disregülasyonu ile açıklanabilir. Akciğerde görülen klasik histopatolojik bulgu, nörofillerin neden olduğu alveolit ve hiyalin membran birikimiyle karakterize edilen diffüz alveolar hasardır. Alveolar-kapiller bariyerin her iki tabakasındaki hasar, ARDS için tipiktir ve karakteristik fizyolojik anormalliklere doğrudan katkıda bulunmaktadır. Hasar süreci sırasıyla eksüdatif, proliferatif ve fibrotik fazlardan oluşur.

İlk bir haftada görülen eksüdatif fazda inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve tip 1 pnömosit hasarı ön plandadır. Aktive olmuş epitelyal hücrelerden proinflamatuvar sitokin salınımı ve adezyon moleküllerin üretimi, polimorfonükleer lökosit birikimiyle sonuçlanır. Pulmoner epitelyal glikokaliks tabakasında bozulma sonucu alveolere proteinden zengin ödem sıvısı sızar ve daha sonra hiyalin membranlar görülmeye başlar. Kapiller endotel hasarı, alveoler hemoraji, trombosit aktivasyonu ve mikrotrombüs oluşumu diğer değişikliklere

Tablo 1. Yeni Global ARDS tanımının diyagnostik kriterleri.

Tüm ARDS kategorilerine uygulanan kriterler			
Risk faktörleri	Akut bir risk faktörü, örneğin pnömoni, non pulmoner enfeksiyon, travma, kan transfüzyonu, aspirasyon veya şok gibi durumlar tarafından tetiklenme olmalıdır. Pulmoner ödem, tek başına veya birincil olarak kardiyojenik pulmoner ödem veya sıvı yüklenmesine bağlı olmamalıdır. Hipoksemi ile gaz değişimindeki diğer anormallikler birincil olarak atelektaziye bağlı olmamalıdır. ARDS için tetikleyici olduğu bilinen bir risk faktörü mevcutsa, bu durumlar eşliğinde de ARDS tanısı konulabilir.		
Zamanlama	Tetikleyici risk faktörünün tahmin edilen başlangıcından itibaren bir hafta içinde başlayan ya da kötüleşen hipoksemik solunum yetersizliği ve solunumsal semptomlar.		
Akciğer görüntüleme bulguları	Göğüs röntgeni ve bilgisayarlı tomografi ile tespit edilen bilateral opasiteler veya ultrasonla görülen bilateral B çizgileri ve/veya konsolidasyonlar. Bu görüntülerin plevral efüzyon, atelektazi veya nodüller/kitlelerle tam olarak açıklanamaması gerekir.		
Spesisifik ARDS kategorisine uygulanan kriterler			
	Entübe olmayan ARDS	Entübe ARDS	Kaynak sınırlı olan ortamlar için modifiye tanımlama
Oksijenizas-yon	HFNO'da akış hızı minimum 30 L/dakika ya da NIV/CPAP desteğinde minimum 5 cmH2O PEEP desteğindeyken $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg veya $SpO_2/FiO_2 \leq 315$ ($SpO_2 \leq$ %97).	Hafif: $200 < PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg ya da $235 < SpO_2/FiO_2 \leq 315$, ($SpO_2 \leq$ %97), Orta: $100 < PaO_2/FiO_2 \leq 200$ mmHg ya da $148 < SpO_2/FiO_2 \leq 235$, ($SpO_2 \leq$ %97), Ağır: $PaO_2/FiO_2 \leq 100$ mmHg ya da $SpO_2/FiO_2 \leq 148$ ($SpO_2 \leq$ %97).	$SpO_2/FiO_2 \leq 315$ ($SpO_2 \leq$ %97). Kaynak sınırlı ortamlarda tanı koymak için PEEP ya da minimum oksijen akış hızı gerekli değildir. Arteriyel kan gazı ve/veya HFNO, NIV ve mekanik ventilasyonun rutin olarak mevcut olmadığı ortamlarda uygulanabilir.

eşlik eder. Tip 2 pnömosit hasarı surfaktan üretimini dolayısıyla akciğer fonksiyonlarını bozar. Hasar başlangıcından sonraki 7-21 günlük periyot içerisinde proliferatif faz görülür. Bu fazda tip 2 pnömosit proliferasyonu başlar, fibroblast ve miyofibroblast aktivasyonu, fibrin formasyonu ve granülasyon görülür. Hayatta kalan ancak proliferatif fazda iyileşme göstermeyen bir grup hasta 21. günden sonra fibrotik faza geçiş yapar. Bu evre kollajen birikimi, alveoler mimaride bozulma ve fibröz doku oluşumu ile sonuçlanır.

Tüm bu hasarlar sonucunda gelişen solunum yetmezliği ile başa çıkmak için uygulanan mekanik ventilasyon, ARDS patolojisine benzer şekilde akciğer hasarına neden olabilir. Bu durumda, ventilatör ilişkili akciğer hasarı (ventilator-induced lung injury: VILI) olarak bilinen, alveollerin aşırı gerilmesi ve yüksek basınca maruz kalması sonucunda alveolokapiller arayüzde stres hasarı ile inflamatuvar eksüda birikimi gibi özellikler sergileyen bir tablo ortaya çıkmaktadır (11,12). Ancak patoloji preparatında gözlemlenen değişikliklerin ne kadarının primer akciğer hasarına ne kadarının VILI'ye dayandığını belirlemek çoğu zaman mümkün değildir.

Akciğer epitel ve endotel hasarı sonucu ortaya çıkan değişiklikler, ventilasyon perfüzyon dengesizliği ve şant gibi gaz değişimini bozan patofizyolojik sonuçlardan sorumludur. Bozulan pulmoner kompliyans sonucu solunum iş yükü (work of breathing: WOB) artar. Bozulan sürfaktan üretimi mikroatelektaziler ve ekspiryum sonunda belirginleşen alveoler kollaps, WOB'de daha da artışa neden olur. Akciğer endotelinde koagülasyon yollarının aktive olması, pulmoner mikrovasküler trombozlara yol açabilir ve bu da ölü boşluğun art-

masına neden olur; artan ölü boşluk ventilasyonu, gaz değişim bozukluklarının ağırlaşmasına katkıda bulunur. Vasküler trombozlar ve hipoksik vazokonstrüksiyon, pulmoner arteryel hipertansiyon ve akut sağ kalp yetmezliğine yol açar. Tüm bu patofizyolojik değişikliklerin yanında inflamatuvar mediyatörlerin sistemik dolaşıma sızması sonucu gelişen sistemik yanıt, akciğer dışı organ hasarı ve çoklu organ disfonksiyonuna yol açar (13,14). COVID-19'a bağlı gelişen ARDS olgularında, COVID-19 dışı ARDS olgularına kıyasla daha yaygın alveolar kapiller mikrotrombüs oluşumu, daha yüksek ölü boşluk solunumu ve erken dönemde görece daha yüksek pulmoner kompliyans olduğu ortaya konmuştur (15).

3. KLİNİK BULGULAR

ARDS'nin karakteristik özellikleri, tetikleyici faktörün ardından 48-72 saat içinde belirginleşir ve sıklıkla hızla kötüleşme eğilimindedir. ARDS'li hastalarda, altta yatan nedene bağlı olarak spesifik bulgular görülmekle birlikte, ani gelişen solunum sıkıntısı, takipne ve hipoksemik solunum yetmezliği gibi ortak belirti ve bulgular birlikte görülmektedir. Alveolo-arteryel oksijen gradient değeri artmış olarak hesaplanır. Konvansiyonel yöntemlerle verilen oksijen desteği tablo ilerledikçe yetersiz kalır. Ateş, taşikardi, bilinç değişiklikleri, siyanoz ve diaforez tabloya eşlik edebilir. Solunum sistemi oskültasyonunda genellikle bilateral yaygın raller duyulur.

Semptom başlangıcından sonraki ilk saatlerde normal olan akciğer grafisi bulguları ilk 24 saat sonunda bilateral yaygın alveolar infiltrasyonlar şeklinde görülür. Bilgisayarlı tomografide görülen opasiteler heterojendir ve dependan akciğer alanlarında daha yaygın görülme eğilimindedir. Göğüs röntgenindeki opaklıkların yoğunluğu ve yaygınlığına dayanarak hesaplanan RALE skorunun ARDS şiddetini belirlemede kullanılabileceği savunulmuş, bu skorun artmış akciğer hasarı, düşük PaO_2/FiO_2 oranı ve kötü sağkalım oranıyla ilişkilendirildiği gösterilmiştir (16). Yapay zekâ ve makine öğrenimi yöntemleriyle geliştirilen görüntü işleme yazılımlarıyla dizayn edilen tanısal ARDS algoritmaları, bazı kısıtlamalara rağmen umut verici sonuçlar sağlayarak ARDS teşhisinde ve takibinde yeni yaklaşımlar sunmaktadır (17,18).

4. ETYOLOJİ

ARDS ile ilişkilendirilebilecek birçok predispozan tıbbi durum vardır. Bu durumlar alışılagelmiş olarak pulmoner (direkt) ve ekstra pulmoner (indirekt) akciğer hasarı olarak sınıflandırılabilir. Pandeminin getirdiği yeni şartlar, mevcut tüm bilgilerin yeniden ele alınmasını gerektirirken, ARDS'ye neden olan faktörler arasında pnömoniler hâlâ tartışmasız birinci sıradaki yerini korumaktadır. Non-pulmoner sepsis, gastrik içeriğin aspirasyonu, boğulayazma, toksik gaz inhalasyonu, pankreatitler, yanıklar, transfüzyon reaksiyonları ve toraks travmaları önde gelen diğer nedenlerdir (19).

Tetikleyici bir maruziyeti olan her hastada ARDS gelişmemesi, ilgiyi genetik yatkınlıkla ilgili araştırmalara yöneltmiştir. Anjiyotensin converting enzyme-2 (ACE-2) molekülünün koronavirüs için bir reseptör olduğu ve ağır hastalık gelişiminde rolü olduğu gösterilmiştir (20). Tümör nekroz faktörü (TNF)-alpha, vasküler endotelyal büyüme faktörü ve interlökin 10 (IL-10) gibi inflamasyon ve doku hasarıyla ilişkili molekülleri kodlayan birçok genin ARDS gelişimi ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir (21). Artmış ARDS riskiyle ilişkilendirilen diğer faktörler arasında sigara içme, alkolizm, siyah ırk ve ileri yaş yer almaktadır (22-25).

5. EPİDEMİYOLOJİ

Hasta popülasyonları, risk faktörleri, kaynaklar ve dünya genelindeki uygulama tarzlarındaki farklılıklar nedeniyle mevcut epidemiyolojik tahminler kesinlikten uzaktır. Destekleyici bakımın iyileştirilmiş durumda olması, ölüm oranlarını azaltmış olsa da etkili hedefe yönelik tedaviler hala geliştirilememiştir. Pandemi öncesi yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, ARDS insidansı, yüz bin kişi içinde 10,1 ila 86,2 arasında değişen bir aralıkta rapor edilmiştir (26-28). 2004 yılında Brun-Buisson ve ekibinin yaptığı bir çalışmada, tüm ARDS hastalarındaki hastane ölüm oranı %57,9 olarak rapor edilmiştir (29). Oniki yıl sonra, Bellani ve arkadaşları tarafından bu oran %40 olarak bildirilmiştir (30). Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından pandemi ilan edilmesinden sonra Mayıs 2024'e kadar geçen süre içinde DSÖ tarafından dünya genelinde 775 milyondan fazla COVID-19 olgusu ve 7 milyondan fazla hastalık ile ilişkilendirilmiş ölüm bildirilmiştir (31). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan ülke çapındaki veri analizine göre, COVID-19'a bağlı solunum yetmezliği olan hastaların hastane içi mortalite oranı %13,6 olarak tespit edilirken, mekanik ventilasyon desteği gerektiren olgularda bu oranın çok daha yüksek, (%55,9) olduğu bulunmuştur (32). Araştırmalar, ağır ARDS vakalarının daha yüksek ölüm oranlarıyla ilişkilendirildiğini ve sendromun şiddeti ile

mortalite oranları arasında belirgin bir korelasyon bulunduğunu ortaya koymaktadır (26,29,32,33). ARDS, yüksek tedavi ve bakım maliyeti, ciddi morbiditesi ve yüksek mortalitesi ile dikkat çeken bir tıbbi durumdur. Bu yükün yanında kısa ve uzun dönemde sağ kalanlarda olumsuz fiziksel, bilişsel ve psikiyatrik sonuçlarla sıkça ilişkilendirilmektedir (34,35).

6. ARDS'DE SUBFENOTİPLER

ARDS'nin hem klinik hem de biyolojik olarak heterojen olduğuna dair bolca kanıt bulunmaktadır. Sendromun ilk tanımlandığı 1967 yılından buyana daha hassas ve etkin müdahaleler yapılabilmesi amacıyla hastalar daha homojen alt gruplara ayrılarak incelenmişlerdir. Diğer ARDS olgularından ayırıcı özellikleri ile güvenilir bir şekilde ayrılabilen bu alt gruplara subfenotip, belirgin bir fonksiyonel veya patofizyolojik mekanizma ile tanımlanan ve tercihen hedeflenmiş bir tedaviye farklı bir yanıt veren alt fenotiplere de endotip adı verilmektedir (36). ARDS; klinik, görüntüleme bulguları, fizyolojik parametreler veya biyobelirteç verileri temellerinde alt gruplara ayrılmıştır. Küresel pandemi sonrası, ARDS'nin çeşitliliğine olan ilgi sonucunda subfenotipler ve bu fenotiplerin tedavilere verdikleri yanıtlar daha çok incelenmeye başlamış, bu sayede sendromun heterojen yapısı daha iyi anlaşılmaya başlamıştır.

Direkt akciğer hasarına neden olan sebeplerle gelişen ARDS olgularında, indirekt/ekstrapulmoner nedenlere sahip hastalara göre daha fazla alveol epitel hasarı ve alveoler inflamasyon mevcuttur. Ekstrapulmoner risk faktörüne bağlı ARDS'de ise endotel hasarı ve sistemik inflamasyon daha fazladır (37-39). Ekstrapulmoner nedenlerden kaynaklanan hasarın; daha yaygın etkilenme yarattığı için, bölgesel direkt pulmoner hasara göre, PEEP gibi akciğer açma stratejilerine daha iyi yanıt verme eğiliminde olduğu görülmüştür (39). Ancak şu anda bu klinik kategorilerin ARDS tedavilerine farklı şekilde yanıt verdiğini kanıtlayacak yeterli düzeyde veri bulunmamaktadır. 2014 yılında Calfee ve arkadaşları tarafından klinik özellikler ve plazma proinflamatuvar biyobelirteçleri temelinde biyolojik subfenotipler olarak hiperinflamatuvar ve hipoinflamatuvar tipler tanımlanmıştır (40). Bu tanımlamada IL-6, IL-8 ve tümör nekroz faktörü reseptör-1, bikarbonat ve protein-C plazma seviyeleri kullanılmış ve bu fenotipleri birbirinden hızlı bir şekilde ayırabilmek için sadece klinik verilere dayanan sade bir biyomarker modeli ve makine öğrenimi temelli bir model geliştirilmiştir (41,42). Hiperinflamatuvar ARDS'nin trombositopeni, ekstrapulmoner sepsis ve metabolik asidoz ile ilişkilendirildiği ayrıca daha fazla vazopressör desteği gerektirdiği belirtilmiştir. Ayrıca, bu fenotipe sahip hastaların hipoinflamatuvar gruptaki hastalara göre yoğun bakımda kalış süresinin daha uzun olduğu, ventilatörsüz gün sayısının daha düşük olduğu ve 90 günlük mortalite oranlarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (40,43,44). Hiperinflamatuvar alt fenotipe sahip hastalarda; anti-inflamatuvar tedavilerin, yüksek PEEP uygulamasının ve liberal sıvı tedavisinin sağkalıma yararlı etkileri gözlemlenmiştir (40,43-45).

Bilgisayarlı tomografi görüntüleme bulgularına göre, ARDS'nin diffüz ve yamalı havalanma kaybı ile belirginleşen non-fokal tip ve dorsal-inferior konsolidasyonlarla görülen fokal tip olmak üzere iki morfolojik subfenotipi tanımlanmıştır. Non-fokal tipteki hastaların alveolar rekrüitment stratejileri ile gaz değişimi ve akciğer mekaniklerinde daha fazla iyileşme sağladığı, fokal tipteki hastaların ise prone pozisyonuna daha iyi yanıt verdiği tespit edilmiştir (46). BT görüntüleme ile doğru sınıflandırılan hastalarda, radyolojik subfenotipe yönelik kişiselleştirilmiş ventilasyon stratejilerinin mortaliteyi azalttığı saptanmıştır. Non-fokal ARDS hastalarına ideal kiloya göre 6 mL/kg tidal hacim verilmiş, rekruitman manevraları gerçekleştirilmiş ve yüksek PEEP uygulanmıştır. Fokal ARDS hastalarına ise ideal kiloya göre 8 mL/kg tidal hacim ve düşük PEEP verilmiş, prone pozisyon uygulanmış ve bu kişiselleştirilmiş uygulamaların sağkalımı arttırdığı üzerinde durulmuştur (47).

Bilgisayarlı tomografi verileri yanında şant fraksiyonu ve ölü boşluk ventilasyonu gibi fizyolojik parametrelerin kullanıldığı bir analizde fizyolojik fenotipler, rekruitabl ve non-rekruitabl olarak iki grupta sınıflandırılmış; rekruitabl grupta daha düşük PaO_2/FiO_2 oranı, daha yüksek ölü boşluk ventilasyonu, daha düşük solunum sistemi kompliyansı, bilgisayarlı tomografide havalanmayan ve az havalanan alanlarda artış ve mortalite oranında artış tespit edilmiştir. Ayrıca, PEEP seviyesinin artırılması, geri kazanilabilen (rekruitabl) fenotipe sahip hastalarda akciğer havalanması, solunum sistemi kompliyansı ve arteryel oksijenizasyonunda daha belirgin bir iyileşme sağlamıştır (48).

Günümüzdeki araştırmalar, COVID-19'a bağlı solunum yetmezliğinin, tipik ARDS'den farklı patofizyolojik süreçlerle geliştiğini ortaya koymuştur. Erken dönemde akciğer kompliyansının nispeten korunmuş olduğu, PEEP ile akciğerin daha düşük oranda rekruitabilite gösterdiği ve havalanan akciğer alanındaki kayıplarla karşılaştırıldığında intrapulmoner şant fraksiyonlarının orantısız şekilde yüksek olduğuna dikkat çekilmektedir. Hastalığın ilerleyen safhalarında ise inflamasyonun artışı ya da akciğer koruyucu olmayan mekanik ventilasyona bağlı akciğerin yüksek strese maruz kalmasına bağlı olarak, elastansın ve rekruitabilitenin artmasıyla birlikte, klinik tabloların giderek klasik ARDS'ye daha çok benzemeye başladığı gözlemlenmiştir. Gattinoni tarafından COVID-19 ilişkili ARDS olgularında zamana bağlı bir spektrum içerisinde H-tipi (yüksek akciğer ağırlığı, yüksek elastans, yüksek şant oranı ve yüksek rekruitabilite) ve L-tipi (düşük akciğer ağırlığı, düşük elastans, düşük ventilasyon perfüzyon oranı ve düşük rekruitabilite) ARDS olmak üzere iki fenotip tanımlanmıştır. H-tipi ARDS'li hastaların tedavisinde, daha düşük tidal hacimler ve daha yüksek PEEP kullanılarak daha iyi sonuçlar elde edebileceği, L-tipi ARDS'li hastaların yönetiminde, daha yüksek tidal hacimler ve görece daha düşük PEEP seviyeleri ile daha fazla fayda sağlayabileceği vurgulanmıştır (49,50).

Hiçbir tek klinik veya biyolojik değişken, subfenotipi tanımlamak için tek başına yeterli değildir. Fenotipleme girişimleri daha hassas bir tedaviyi hedeflerken, klinik çalışmaları ve hasta yaklaşımını daha karmaşık hale getirmektedir. Bu sıkıntılara rağmen, subfenotiplerin daha iyi anlaşılması ve bu alandaki ilerlemeler, ARDS tedavisinde olası gelişmelere umut vermektedir.

7. ARDS'DE SOLUNUM DESTEĞİ

Son yıllarda ARDS üzerine yapılan artan sayıda çalışmalara rağmen, sendroma özgü bir tedavi henüz bulunamamıştır. ARDS tedavisinin temelini destek tedavisi oluşturmakta olup, bu tedavinin en önemli bileşeni, uygun şekilde uygulanan solunum desteğidir. Destek tedavi stratejisinin temel unsurları, şant fraksiyonunu düşürmek, oksijen taşınmasını artırmak, oksijen tüketimini azaltmak ve ek hasarların önlenmesini sağlamaktır.

Takipne nedeniyle ARDS hastalarında tepe inspirasyon akım hızı genellikle yüksektir ve konvansiyonel oksijen verme yöntemleri ile bu akım hızlarına ulaşılamaz. HFNO, bu hastalarda gereksinimleri karşılayan bir alternatif olabilir. Bu yöntemle, geniş bir nazal ara yüz kullanılarak ısıtılmış ve nemlendirilmiş oksijen, %21-100 aralığında, cihazın ve ara yüzün özelliklerine bağlı olarak 100 L/dakika akım hızına ulaşabilecek şekilde hastaya verilebilir. Bu yüksek akımın sağladığı PEEP etkisi ve hava yolu süpürme etkisi sayesinde ölü boşlukta azalma, solunum iş yükünde azalma ve gaz değişiminde iyileşme sağlanır. Ayrıca, bu yöntemle yapılan aktif ısıtma ve nemlendirme ile trakeobronşiyal sekresyonların viskozitesi azaltılarak mukosiliyer klirens iyileştirilir.

PEEP kriterinin Berlin tanımlamasına uygun olarak belirlenememesi nedeniyle, HFNO uygulamasına dair araştırmalar ve rehber önerileri genellikle tüm akut hipoksemik solunum yetmezliği hastaları üzerinde yoğunlaşmıştır. Bu durum nedeniyle, genel görüş, ARDS tanımlamasının HFNO desteği gören hastaları da kapsayacak şekilde yeniden gözden geçirilmesi ve güncellenmesi gerektiği yönündedir. FLORALI çalışmasının 2015 yılında yayımlanmasının ardından, akut hipoksemik solunum yetmezliği tablosunda HFNO kullanımı belirgin şekilde artmış ve bu artış, COVID-19 pandemisi sırasında daha da hız kazanmıştır (51). HFNO'nun, akut hipoksemik solunum yetmezliği olan hastalarda entübasyon riskini azaltmada konvansiyonel oksijen tedavisine kıyasla üstün olduğu, ancak ölüm oranlarını azaltmada aynı derecede etkili olmadığı gösterilmiştir (51-53). Avrupa Yoğun Bakım Tıbbı Derneği (European Society of Intensive Care Medicine- ESICM) ARDS rehberinde, COVID-19'a bağlı solunum yetmezliği gelişen hastalar dâhil olmak üzere, kalp yetmezliğine bağlı akciğer ödemi ve kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH) alevlenmesi dışındaki hipoksemik solunum yetmezliklerinde, entübasyondan kaçınmak amacıyla HFNO'nun konvansiyonel oksijen tedavisine tercih edilmesi önerilmiş, ancak sağkalım üzerindeki etkisi hakkında bir değerlendirme yapmamayı uygun bulmuştur (54). HFNO'nun düşük düzeyde PEEP etkisi dışında solunum kaslarına destek sağlamadığını göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle ilk saatlerde başarısızlık riski açısından dikkatle izlenmeli; solunum kas yorgunluğu belirginleşen, oksijenizasyonu düzelmeyen ve hipoksemi bulguları devam eden hastalar hızlıca mekanik ventilasyon endikasyonu için değerlendirilmelidir ve ihtiyaç duyulan entübasyon geciktirilmemelidir. HFNO uygulanan hastalar için tedavi

başarısızlığı ve mekanik ventilasyon gereksinimini öngörmede ROX indeksi [(SpO_2/FiO_2)/solunum hızı)] kullanımının faydalı olabileceği belirtilmiştir (55).

Hipoksemik solunum yetmezliğinde, invaziv olmayan bir ara yüzle sürekli pozitif hava yolu basıncı (continuous positive airway pressure-CPAP) uygulanması, alveoler açıklığı koruyarak akciğer kompliyansını iyileştirir, fonksiyonel rezidüel kapasiteyi artırır ve oksijenlenmeyi optimize eder. Buna rağmen, bu olumlu etkiler ARDS vakalarında desteğe herhangi bir nedenle ara verilmesi durumunda hızla kaybolabilir. ARDS gibi iyileşme süresi haftalar sürebilen durumlarda, tedavinin uzun süre ve minimum kesinti ile devam ettirilmesi zor olabilir. Bu durum, hastanın tedaviye uyumunu güçleştirebilir ve bası yaraları gibi lokal yan etkilerin sıklığını artırabilir. Helmet maskesi kullanılarak CPAP uygulanmasının seçilmiş ARDS hastalarının sonuçlarına katkıda bulunabileceği, uyumu arttırabileceği ve lokal yan etkileri azaltabileceği gösterilmiştir (56). LUNG SAFE çalışmasında ARDS hastalarında %15 oranda non invaziv ventilasyon (NIV) uygulandığı tespit edilmiş, tedavinin başlangıcında şiddetli olgularda (PaO_2/FiO_2 < 150 mmHg) NIV uygulaması ile mortalitenin arttığı belirtilmiştir (57). ARDS olgularında, NİV başarısızlığına yol açan bağımsız risk faktörleri olarak şok, metabolik asidoz, ağır hipoksemi ve yüksek hastalık ciddiyeti skorlaması öne çıkmaktadır (58).

COVID-19 hastalarında yapılan iki randomize kontrollü çalışmanın verilerinde, NIV ve HFNO uygulamaları karşılaştırıldığında mortalite açısından anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (59,60). National Institute of Health and Surviving Sepsis Campaign tarafından yayımlanan klinik uygulama kılavuzunda COVID-19 ilişkili ARDS başlangıç tedavisinde HFNO'yu NIV'ye kıyasla zayıf bir öneriyle desteklemiş ve HFNO'nun mevcut olmadığı veya başarısız olduğu durumlarda NIV kullanımının göz önünde bulundurulmasını önermiştir (61). COVID-19 pandemisinin ilk yılında, farklı ülkelerde hazırlanan algoritmalarda PaO_2/FiO_2 oranı ≥ 150 mmHg olan hastalarda NIV ve HFNO kullanımının değerlendirilmesi gerektiği belirtilmiştir. Bunun yanında, PaO_2/FiO_2 oranı ≤ 150 mmHg olan ve ilk bir- iki saatlik izlemde hipoksemi ve takipnenin kötüleştiği hastalarda invaziv mekanik ventilasyona geçilmesi gerektiği ifade edilmiştir (62,63).

I. Akciğer Koruyucu Mekanik Ventilasyon Stratejileri

ARDS'de solunum desteği planlanırken, primer etkenin yarattığı akciğer hasarının yanı sıra kliniğin kötüleşmesine katkıda bulunan iki kritik faktör daha göz önünde bulundurulmalıdır. Bunlar:

1. Ventilatör kaynaklı akciğer hasarı Ventilator-Induced Lung Injury (VILI),
2. Artmış solunum dürtüsüne bağlı olarak hızlı ve derin solumaların neden olduğu hastanın kendine verdiği zarar (P-SILI: patient self-inflicted lung injury) olarak sayılabilir.

ARDS'de solunumsal destek stratejilerinin en önemli amacı akciğerleri bu ek hasarlardan korumaktır.

1. ARDS'de mekanik ventilasyonun potansiyel zararlı etkileri: ARDS tedavisinde en kritik bileşen olan mekanik ventilasyon, doğru uygulanmadığında ciddi zararlar doğurabilir. Mekanik ventilasyon sırasında akciğerlerde gelişen bu hasar, ventilatörle ilişkili akciğer hasarı (Ventilatory Associated Lung Injury-VALI) olarak adlandırılır. Mekanik ventilasyona bağlı gelişen bu hasarların tanınması yoğun bakım bilimindeki en önemli keşiflerden birisidir. Eğer mekanik ventilasyonun doğrudan akut akciğer hasarına veya yaralanmasına neden olduğu laboratuvar ortamında kanıtlanırsa, bu duruma ventilatör kaynaklı akciğer hasarı VILI adı verilir. VILI patogenezinde alveollerin aşırı derecede gerilimi ve siklik atelektazi gibi mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır (64,65). ARDS'nin klinik kötüleşmesinin ve VILI'nin birbirinden ayırt edilmesi son derece zordur. Her iki klinik tabloda da hastanın oksijen ve PEEP ihtiyacında artma ile bilateral interstisyel alveoler opasite artışı görülmektedir.

Solunum desteğinin temel bileşenlerinden biri olan oksijen tedavisinin, mitokondrilerde oksijenli solunumun ve hücresel fonksiyonların sürdürülmesi açısından kritik önemde olduğu bilinmektedir. Ancak, yüksek oranda ve uzun süreli oksijen verilmesinin, akciğer ve beyin gibi dokularda serbest radikallerin oluşumuna ve dolayısıyla doku hasarına neden olabileceği gösterilmiştir (66). ARDS olgularında bu yüksek oksijen desteğine bağlı olarak ortaya çıkan akciğer hasarına "oksitravma" adı verilmektedir ve bu oksitravma, ARDS'de bozulmuş fizyolojik durumu daha da kötüleştirebilir. Bu nedenle, bu hastalarda, hedeflenen oksijen satürasyonuna ulaşmak için minimum

FiO_2 kullanılmalı ve diğer stratejiler göz önünde bulundurularak erken dönemde oksijen desteği makul seviyelere çekilmelidir (67). Çok yakın zamanda yapılan bir çalışmada, makine öğrenimi kullanılarak yoğun bakımda mekanik ventilasyona tabi tutulan hastalarda düşük (%88-92) ve yüksek (%96-100) SpO_2 hedeflerinin mortalite üzerindeki etkileri incelenmiş ve düşük SpO_2 hedefinin yüksek SpO_2 hedefine kıyasla mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (68).

Yüksek tidal hacimlerin alveollerde yarattığı aşırı gerilim nedeniyle gelişen alveol hasarı volütravma olarak isimlendirilmiştir. Hayvan deneylerinde, bu tür bir hasarın hava yolu basıncından bağımsız olarak yüksek tidal volümlere bağlı olarak geliştiği ortaya konmuştur (69,70). Kollabe olmuş ve eksüda ile dolmuş alveoller ventilasyona katılamadığından, ARDS'de havalanabilen non-atelektatik akciğer alanı, neredeyse bir bebek akciğeri kadar küçüldüğü "bebek akciğeri (baby lung)" konsepti ile ortaya konmuştur. Bu dikkate alındığında, konvansiyonel mekanik ventilasyonlarda kullanılan tidal hacimler (ideal kilo başına 6-8 mL), tidal volümün orantısız bir şekilde sağlam akciğer bölgelerine yönlendirilmesine ve aşırı gerilim nedeniyle volütravmaya yol açarak hasarın daha da kötüleşmesine neden olabilir (71).

Tidal volümün oluşturduğu alveol gerilimi, plato basıncı (P_{Plato}) ve transpulmoner basınçla (P_{TP}) doğru orantılıdır ve P_{TP}, alveolar basınç ile plevral basınç arasındaki fark kullanılarak hesaplanır (72). İnspirasyon sonunda hava akışı durdurularak ölçülen P_{Plato}, alveoler basıncı tahmin etmek için kullanılır hem akciğerlerin hem de göğüs duvarını genişleten basıncı gösterir. Plevral basınç ise özel kateter kullanılarak ölçülebilen özefagus basıncı (P_{EOS}) ölçülerek tahmin edilebilir. Mekanik ventilasyon sırasında hava yolu basıncı (P_{aw}) ve P_{TP} yüksekliğine bağlı olarak ortaya çıkan pnömomediastinum, pnömotoraks veya subkütan amfizem gibi tablolar, barotravmanın sonuçlarıdır.

Hayvan deneylerinde, hasarlı alveollerdeki döngüsel alveoler açılma ve kapanmasının komşu alveollerin genişlemesine, gerilmesine ve dolayısıyla bu alveollerde de hasarına yol açabileceği gösterilmiştir (73). Bu duruma siklik atelektazi ya da atelektravma adı verilir. Atelektravmanın VILI'ye neden olduğu düşünülse de volütravmaya göre katkısının ne ölçüde olduğu tam olarak belirlenememiştir. PEEP uygulamasının alveoler heterojeniteyi azaltarak bu zararlı etkiyi azalttığı gösterilmiştir (69).

Mekanik etkiye karşı ortaya çıkan inflamatuvar yanıtın tetiklediği mediyatörlerin salınımıyla hem akciğerlerde hem de diğer organlarda oluşan ek hasar biyotravma olarak isimlendirilir. Biyotravma mekanik hasara uğramamış akciğer alanlarında da ek hasarı tetikleyebilir. Akciğerlerdeki bu ek hasarın ötesinde biyotravmanın, ekstrapulmoner organ tutulumuna ve çoklu organ yetmezliği gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (74).

Amato ve ekibi, 2016 yılında yayınladıkları çalışmada, plato basıncı ile PEEP arasındaki fark olarak tanımlanan sürücü basıncın (driving pressure), alveolleri genişletmek için gereken transtorasik basıncı oluşturduğunu ve bu basıncın VT veya PEEP'e gore survi acisindan daha onemli oldugunu ortaya koymuşlardır (75). Yine aynı yıl yapılan başka bir çalışma, akım hızının VILI ile olan bağlantısını ortaya koymuştur. Yüksek hava akımının oluşturduğu gerilme oranının, ventilatör kaynaklı akciğer ödemi ve hasarına sebep olabileceği tespit edilmiştir. Bunun yanı sıra, düşük hava akımında vücudun solunum işini artırarak verdiği tepkinin de VILI'ye katkıda bulunabileceği vurgulanmıştır. Bu tür hasar, Yunanca "rheo-" (akım) kökünden türeyen "rheotrauma" olarak isimlendirilmiştir (76). Bunların yanında aynı basınç altında artan solunum hızının pulmoner ödem ve perivasküler kanamada artışa yol açtığı tespit edilmiş, solunum hızının VILI gelişimi üzerindeki bu etkilerine kronotravma ismi verilmiştir (77). Son olarak, tüm ventilatör kaynaklı akciğer hasarlarını tek bir denklemle ilişkilendirebileceğini gösterilmiştir. Bu denklemde, birim zamanda yapılan solunum işini temsil eden mekanik güç kullanılmıştır. Bu güç tarafından solunum sisteminde oluşturulan hasara ergotravma adı verilmiştir. Ergotravma, solunumsal mekanik gücün bileşenleri olan solunum hızı, tidal volüm, transhava yolu basıncı, transtorasik basınç ve PEEP gibi değişkenlerden etkilenir. Bu kavram, akciğerdeki tüm rezistif ve elastik işlerin toplam etkisini ifade etmektedir (78,79).

Spontan solunumu devam eden bir hastada artan solunum dürtüsü sonucu ortaya çıkan hızlı ve derin solunumlar, hasta kaynaklı akciğer hasarına yol açarak primer hastalık ve ventilatör kaynaklı akciğer hasarını ile oluşan tabloyu daha da kötüleştirebilir. P-SILI'de birçok mekanizma sorumlu tutulmaktadır:

1. Hastanın artan dürtüsü nedeniyle transpulmoner basınç ve tidal volümlerin artması,

2. İnspiratuvar çabaların dorsal konsolide alanlarda büyük transpulmoner basınç dalgalanmalarına yol açması, bu durumun havanın bağımlı bölgelerden bağımsız bölgelere yönlendirmesi (pendelluft fenomeni) ve sonucunda bağımlı akciğer alanlarının aşırı gerilmesi,
3. Solunum çabasıyla oluşturulan negatif plevral basıncın transvasküler basıncı yükselterek pulmoner ödemi arttırması,
4. Spontan solunumların hasta-ventilatör asenkronisi ile sonuçlanması.

Mekanik ventilasyon altında olan ya da spontan solunum yapan hastaların solunum çabasını dikkatle izlemek, bu olası hasar mekanizmalarını tanımlamak ve hafifletmek açısından kritik bir öneme sahiptir (80).

2. Akciğer koruyucu mekanik ventilasyon stratejisinin ana hatları: Geleneksel mekanik ventilasyon stratejileri, temel olarak gaz değişimini iyileştirmeye ve kan gazı değerlerini normal seviyelere getirmeye odaklanmıştır. Buna karşılık, akciğer koruyucu ventilasyonun ana hedefi, kabul edilebilir ya da tolere edilebilir arteryel kan gazı seviyelerini koruyarak, akciğerin bağımlı olmayan bölgelerini VILI'ye karşı korumaktır. Amato ve çalışma arkadaşlarının (81) yanı sıra ARDS Network (ARDSNet) (82) araştırmaları, akciğer koruyucu ventilasyon stratejilerinin, geleneksel yöntemlere kıyasla ARDS hastalarında mortaliteyi anlamlı şekilde azalttığını ortaya koyarak bu alanda bir dönüm noktası oluşturmuştur. Bu çalışmalar, özellikle düşük tidal volüm uygulamasının VILI'yi azaltarak hastaların daha iyi klinik sonuçlar elde etmesini sağladığını göstermiş ve bu bulgular akciğer koruyucu ventilasyonun ARDS tedavisinde standart hale gelmesine öncülük etmiştir.

Akciğer koruyucu mekanik ventilasyon stratejileri maddeler halinde şu şekilde özetlenebilir:

- Düşük tidal volüm uygulaması: tahmini vücut ağırlığına (Predicted Body Weight: PBW) göre 4-6 mL/kg,
- P_{Plato} değerinin ölçülmesi ve sınırlandırılması (< 30 cmH_2O),
- Driving pressure (sürücü basınç) değerinin hesaplanması ve sınırlanması (< 15 cmH_2O),
- Permisif hiperkapni,
- Optimal PEEP uygulanması,
- Recruitment manevraları,
- FiO_2 değerinin mümkün olduğunca kısıtlanması,
- Prone pozisyonlama,
- Sedasyon ve nöromusküler blokör kullanımı.

3. Düşük tidal volüm, plato basıncı ve sürücü basınç: Geçmişte, düşük tidal volümle ventilasyonun kötü havalanan bölgelerde akciğer hacmi kaybına yol açarak şant fraksiyonunu artırdığı ve hipoksemiye neden olduğu gösterildiğinden, ideal vücut ağırlığına göre 12-15 mL/kg aralığında yüksek tidal volüm kullanımı yaygın olarak tercih edilmekteydi. Ancak VILI'nin tanımlanması ve bu konudaki bilgilerin artmasıyla birlikte, yüksek tidal volümlerin akciğerlerde aşırı gerilime yol açarak alveoler hasara neden olduğu ve bu büyük volümlerin hasta için zararlı olabileceği, ARDS'li hastalarda etkili pulmoner gaz hacmi azaldığından (baby lung), normal tidal volümlerin dahi aşırı distansiyon ve VILI'ye yol açabileceği anlaşılmıştır. ALI ve ARDS tanı kriterlerini karşılayan hastaların dahil edildiği çok merkezli, randomize ARMA (Alveolar Recruitment for Mechanically Ventilated Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome) çalışmasında, geleneksel ventilasyon yöntemi olarak 12 mL/kg tidal volüm ve 50 cmH_2O'ya kadar plato basıncının sınırlandırıldığı bir yaklaşım, 6 mL/kg tidal volüm ve 30 cmH_2O'yu aşmayan plato basıncı ile uygulanan düşük tidal volüm ventilasyon stratejisiyle karşılaştırılmıştır. Çalışma 861 hastanın kaydedilmesinin ardından, düşük tidal volümle tedavi edilen gruptaki mortalite oranının, geleneksel tidal volümle tedavi edilen gruba göre anlamlı derecede düşük olması nedeniyle sonlandırılmıştır. Ayrıca, bu gruptaki hastaların ilk 28 gün içinde ventilatörsüz geçirdiği gün sayısının da daha fazla olduğu tespit edilmiştir (83). Berlin tanımlamasından önce düşük tidal volüm uygulamalarının mortalite ve ventilatörsüz gün sayısı açısından etkinliğini inceleyen çalışmalarda istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilememiştir (81-85). Güncel ARDS tanımı yapıldıktan hemen sonraki dönemde (85,87) ve COVID-19 pandemisinde (88,89) düşük tidal volüm (4-8 mL/kg/PBW) uygulamasının sağkalıma değişken düzeyde ve uygulanan PEEP düzeyine bağımlı olan olumlu etkileri ortaya konmuştur. Buna ek olarak, düşük tidal volüm ventilasyonu ile ilgili hayvan ve insan çalışmalarından elde edilen güçlü fizyolojik veriler nedeniyle, ESICM rehberi, COVID-19'a bağlı ve COVID-19'a bağlı olmayan tüm ARDS hastaların-

da mortaliteyi azaltma amacıyla düşük tidal volüm ventilasyonunu önermektedir (54,90).

Düşük tidal volüm uygulamaları, akciğerlerde CO_2 atımının azalmasına ve dolayısıyla hiperkapniye yol açabilir. Düşük tidal volüm ventilasyonunun sağladığı yararlar dikkate alındığında, olası zararları kesin olarak kanıtlanmadığı müddetçe hiperkapniye izin verilmektedir. Bu durum, "permisif hiperkapni" olarak adlandırılmaktadır. Volütravmayı önlemek amacıyla diğer akciğer koruyucu mekanik ventilasyon stratejileri ve düşük tidal volüm kullanıldığında, yeterli dakika hacmini sağlamak ve hipoventilasyonu önlemek için mekanik ventilatörde ayarlanan solunum frekansının artırılması kritik öneme sahiptir. Derin sedasyon ve nöromusküler blokörlerin kullanıldığı durumlarda solunum dürtüsünü azaldığı için, hipoventilasyon, hiperkarbi ve solunumsal asidoz risklerini önlemek amacıyla solunum frekansının artırma manevrası daha da önemli hale gelmektedir. Bunun yanında artmış hava yolu direnci durumunda solunum frekansının arttırılması, ekspiryum zamanını kısaltabilir ve dinamik hiperinflasyona yol açabilir. Bunun sonucunda artan intratorasik basınç nedeniyle preload ve kardiyak output olumsuz etkilenerek hemodinamik instabilite ortaya çıkabilir. Bu durum, oto-PEEP'in ölçülmesi ve dikkatle takip edilmesi, ayrıca frekansın çoğunlukla 30/dakika üzerine çıkılmaması ile önlenebilmektedir (82).

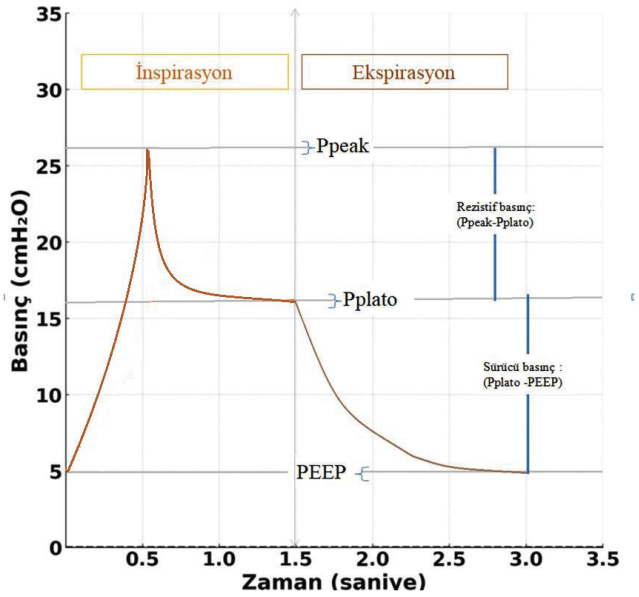
Belirli bir tidal volümün yol açtığı stres ve gerilme, iki temel basıncı ölçerek değerlendirilebilir. Bu basınçlar P_{plato} ve sürücü basınçtır. İnspiryumun sonunda alveol ve hava yollarındaki hava akışının statik hale geldiği andaki basıncı ifade eden P_{plato}, kısa süreli inspiratuvar pause manevrası ile ölçülür ve bu değer akciğer dokusuna uygulanan stres ve akciğerlerin kompliyansı hakkında bilgi sağlar. Yüksek P_{plato} alveoler rüptüre ve barotravmaya yol açabilir. Akciğer koruyucu mekanik ventilasyon stratejisinin bir diğer amacı da hava yolu basıncının sınırlayarak bu barotravma riskini azalmaktır. ARMA çalışmasının önemli sonuçlarından biri de P_{plato}'nun 30 cmH_2O nun altında tutulması ile sağkalım ve ventilatörsüz gün açısından sağladığı faydaların gösterilmiş olmasıdır (81). Hager ve ekibi, ARDSNet verilerini inceledikleri araştırmada düşük P_{plato} değerlerinin olumlu sonuçlar doğurduğunu belirlemiştir (91). Ancak bu durumun neden-sonuç ilişkisi taşıyıp taşımadığı veya P_{plato} değerleri yüksek olmadığında da tidal volümün azaltılmasının hedeflenip hedeflenmemesi gerektiği konusunda net bir görüş birliği bulunmamaktadır.

Sürücü basınç, inspirasyon sonu ve ekspirasyon sonu arasındaki alveolar basınç farkını ifade eder, akciğerin statik kompliyansına göre olan tidal volüm değişikliğini yansıtır. P_{plato} ile PEEP arasındaki fark (P_{plato}-PEEP) ya da tidal volüm ile solunum sistemi kompliyansı oranı (TV/C_{RS}) hesaplanarak belirlenir (Şekil 1). COVID-19'a bağlı L fenotipi hastalarda olduğu gibi akciğer kompliyansının daha iyi olan hasta gruplarında daha düşük sürücü basıncı ölçülmesi beklenmektedir. Yüksek sürücü basıncın akciğerlerde daha fazla stres ve potansiyel olarak VILI ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (92). Üç bin beşyüz altmış iki ARDS hastasını kapsayan büyük bir retrospektif çalışmada, ideal vücut ağırlığına göre sınırlanmış tidal volümle kıyaslandığında sürücü basınç kısıtlanmasının sağkalım ile daha güçlü bir ilişki gösterdiği belirlenmiştir (88). Mevcut durumda güvenli sürücü basınç limitleri hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır. Düşük sürücü basıncı değerlerinin (özellikle 15 cmH_2O altında), akciğer hasarını azaltma potansiyeli taşıdığı belirtilmektedir (93).

4. Optimal PEEP ayarlanması: Akciğerin yapısal heterojenliği, alveolar kompliyans ve distansiyondaki bölgesel farklılıklarla birleştiğinde, ARDS'de VILI'nin önemli bir tetikleyici unsurları olarak değerlendirilmektedir. Bu tür durumlarda hipokseminin düzeltilmesi ve VILI'nin önlenmesi için uygulanan en etkili tedavi stratejilerinden biri, kollabe olmuş akciğer ünitelerini yeniden açmak amacıyla uygun PEEP ayarının yapılmasıdır. Ekspiryum sonrasında alveol içindeki basıncın sıfırın üzerinde pozitif bir değerde tutulması (PEEP uygulaması), alveoller ve küçük hava yollarındakikollapsı önler. PEEP'in doğru ayarlanması, sürekli açılma ve çökme döngülerinin neden olduğu atelektravmayı engelleyerek açık alveol sayısını artırır ve ventilasyonu daha dengeli hale getirir. Ayrıca, bu uygulama, fonksiyonel rezidüel kapasite ve akciğer kompliyansını iyileştirirken, ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğunu ve şant fraksiyonunu düzeltir.

Hastalar için optimum seviyede PEEP ayarlanması, ARDS yönetiminde tartışmaların devam ettiği bir konudur. Gereğinden düşük ayarlanan PEEP, gaz değişimini yeterince düzeltemediği gibi, VILI'yi önlemede de yetersiz kalmaktadır. Diğer taraftan, aşırı yüksek PEEP ayarları alveoler overdistansiyon ve barotravmaya yol açabilir; intrato-

Şekil 1. Volüm hedefli ventilasyon modunda basınç zaman grafiği.



rasik basıncı artırarak kalbin venöz geri dönüşünü azaltabilir ve sonuç olarak kardiyak debiyi düşürerek hemodinamik instabiliteye neden olabilir. Optimum PEEP ayarına ilişkin yanıt arayan birçok çalışma bulunmaktadır. Aşırı alveolar gerilme ile hemodinamik bozulmayı önlemek amacıyla, plato basıncının 30 cmH_2O'nun üzerine çıkmayacağı ve oksijenizasyon hedeflerini karşılayacak en uygun alveolar heterojenliği sağlayan PEEP değeri belirlenmelidir. Orta ve ağır ARDS durumlarında yüksek PEEP değerlerinin uygulanması önerilmektedir (90). Buna karşın yüksek PEEP her hastada gaz değişimini düzeltemeyebilir. Oksijenizasyon durumu, akciğer mekanikleri, fonksiyonel ölçümler ve görüntüleme yöntemleri ile PEEP değerleri titre edilerek optimum değere ulaşmak mümkündür. Ancak bu yöntemlerin yaygın olarak kullanılamadığı ve klinik sonuçları iyileştirdiğine dair kesin bir kanıt bulunmadığı dile getirilmelidir.

ARDS Network, FiO_2 değerine göre uygulanabilir PEEP düzeylerini gösteren bir tablo oluşturmuştur (Tablo 2) (82,95). PEEP uygulamasının VILI'yi önleyici etkisine dair edinilen veriler arttıkça, bu tablo güncellenmiş ve daha yüksek PEEP düzeyleri önerilmiştir. Yüksek PEEP uygulamaları oksijenizasyonun iyileşmesine katkı sağladığı görülmüş olsa da uzun dönem sonuçlar, ventilatörsüz gün sayısı ve sağkalım konusundaki etkileri konusunda veriler yeterli değildir (95). ALVEOLI (96) ve LOVS (97) çalışmaları titrasyon tablolarını kullanarak, yüksek ve düşük PEEP/FiO_2 stratejilerini karşılaştırmışlardır. EXPRESS (98) çalışması ise PEEP'in, plato basıncını 28-30 cmH_2O aralığında sabitlemek için ayarlandığı bir strateji (bu, yüksek PEEP stratejisi olarak tanımlanmıştır) ile PEEP'in 5 ila 9 cmH_2O arasında ayarlandığı düşük PEEP stratejisini karşılaştırmıştır. Üç çalışmada da yüksek ve düşük PEEP uygulamalarında mortalite ve

Tablo 2. FiO_2 değerine göre uygulanabilir PEEP düzeyleri için ARDS Network önerileri.

Düşük PEEP														
FiO_2	30	40	40	50	50	60	70	70	70	80	90	90	90	100
PEEP	5	5	8	8	10	10	10	12	14	14	14	16	18	18-24
Yüksek PEEP														
FiO_2	30	30	40	40	50	50	50	60	70	80	80	90	100	
PEEP	12	14	14	16	16	18	20	20	20	20	22	22	22-24	

(91 ve 92 numaralı referanslardan uyarlanmıştır.)

barotravma açısından fark tespit edilememiştir. ALVEOLI çalışmasında ventilatörsüz gün sayısı bakımından fark görülmezken, EXPRESS çalışmasında yüksek PEEP grubunda ventilatörsüz gün sayısı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş; buna karşın ilk 72 saat içerisinde sıvı yüklemesi ihtiyaçları daha fazla olduğu tespit edilmiştir.

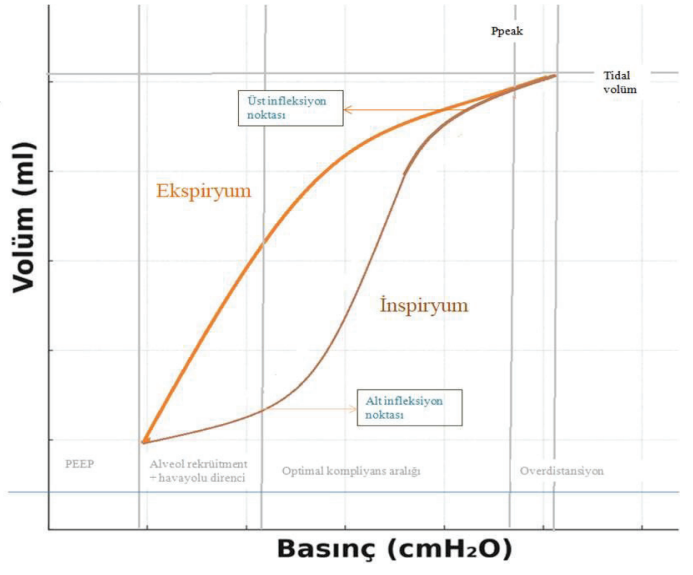
Tidal volüm verilirken alveollerin distandü ya da kollabe olup olmadığı, statik basınç-volüm eğrileri ile belirlenebilir (Şekil 2). Bu eğrilerdeki alt infleksiyon noktası, alveollerin açılmaya başladığı yeri; üst infleksiyon noktası ise aşırı gerilmeye başlandığı yeri işaret eder. Bu konsepte göre; PEEP, alt infleksiyon noktasının üzerinde ayarlanmalı, ancak hava yolu basıncı üst infleksiyon noktasını aşmayacak şekilde hem PEEP hem de inspiratuar basınçlar dikkatlice düzenlenmelidir (99).

Hava yolu basıncı ile plevra basıncı arasındaki farkın ($P_{TP),}$ ölçülmesi, göğüs duvarı etkilerinden bağımsız bir şekilde akciğer mekaniklerini değerlendirmeye olanak tanımaktadır. P_{TP} monitörizasyonu, mekanik ventilasyonun güvenlik sınırlarını belirlemeye yardımcı olur ve kişiselleştirilmiş ayarlar ile uygulanmasını mümkün kılar. Plevra basıncı, özefagusun alt ucuna yerleştirilen özel bir kateter kullanılarak tahmin edilebilir ve hava yolu basıncı direkt ölçülebildiği için P_{TP} kolaylıkla hesaplanabilir. Düşük P_{TP} yetersiz ventilasyon ve oksijenasyon riski yaratabilirken; yüksek P_{TP}, akciğerlerde strese yol açarak VALI ve barotravma riskini artırabilir.

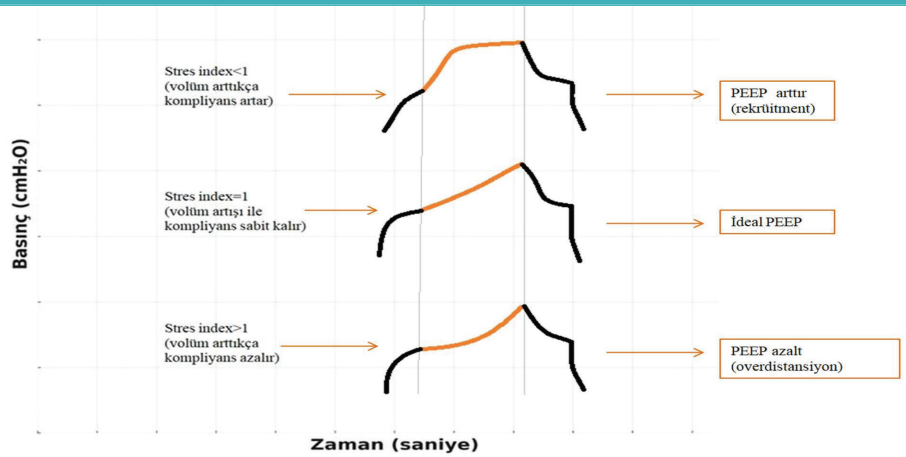
Yüksek plevral basınç değerlerinde PEEP düzeyi arttırılması gerekir, Plevra basıncı normal aralıklardaysa, P_{TP} daha yüksek olacak, dolayısıyla daha düşük PEEP seviyeleri gerekecektir. Bu yaklaşım, alveollerin aşırı distansiyon yaşamadan açık kalmasını sağlayabilen ideal PEEP seviyesinin belirlenmesine olanak tanımaktadır (100). Son ekspiratuvar P_{TP} değerine yakın bir seviyede ayarlanan PEEP'in, daha pozitif veya negatif değerlerle karşılaştırıldığında daha iyi sağkalım oranlarıyla ilişkili olduğu tespit edilmiştir (101). Transpulmoner basınca göre titre edilen PEEP uygulaması ile düşük $PEEP/FiO_2$ tablosunun karşılaştırıldığı EPVent ve EPVent-2 çalışmalarında mortalite, şoksuz gün sayısı ve barotravma sıklığı açısından belirgin bir fark tespit edilmemiştir (102,103). Plevral basıncın ölçülmesi genelde araştırma düzeyinde kalmıştır ve rutin klinikte kullanılmamaktadır.

Overdistansiyonu ya da rekrüit edilebilirlik potansiyelini anlayabilmek için, sabit volüm kontrollü sabit akışlı (kare akım) ventilasyon sırasında basınç-zaman eğrisinin şeklini değerlendirerek hesaplanan stres indeksi (SI), ventilasyon parametrelerinin optimize edilmesinde rehberlik edebilir (Şekil 3) (104). Doğrusal bir artış (sabit kompliyans, SI: 1), aşırı distansiyona yol açmadan yeterli alveolar recruitabilitenin olduğunu gösterir. Basınç değerleri arttığında kompliyans kötüleşirse (yukarı doğru konkav, SI: > 1), bu durum overdistansiyon olasılığını düşündürmektedir. Böyle bir durumda PEEP, tidal volüm veya her ikisinin

Şekil 2. Volüm hedefli ventilasyonda basınç-volüm halkası.



Şekil 3. Volüm hedefli ventilasyonda (sabit akım) basınç zaman grafiğinde "Stres indeksi"nin değerlendirilmesi (104 numaralı referanstan esinlenerek hazırlanmıştır).



azaltılması önerilmektedir. Tam tersine basınç değerleri arttığında kompliyans düzelme eğilimi gösteriyorsa (aşağı doğru konkav, SI: < 1), bu, tidal recruitabilitenin varlığını gösterir; bu nedenle PEEP'in artırılması tavsiye edilmektedir.

Pintado ve arkadaşları, en yüksek solunum sistemi kompliyansını ve en düşük sürücü basıncını ölçerek titre ettikleri PEEP ile düşük PEEP/FiO_2 tablosunu karşılaştıran tek merkezli bir çalışmanın sonuçlarında mortalite ve barotravma açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamıştır (105). Ancak kompliyans bazlı PEEP ile titre edilen grupta hemodinamik instabilitenin anlamlı derecede daha az olduğunu gözlemlemişlerdir. Benzer şekilde, ART çalışmasında en yüksek solunum sistemi kompliyansını sağlamak için gereken PEEP değerinin 2 cmH_2O üzerinde titrasyon yapılan PEEP ile düşük PEEP/FiO_2 tablosu karşılaştırılmıştır. Kompliyansa göre ayarlanan PEEP stratejisine atanan hastalar, PEEP seçiminden önce birkaç dakika süren uzun süreli yüksek basınçlı bir recruitment manevrası uygulamışlardır. Bu kompliyans bazlı grupta mortalite, hemodinamik instabilite ve barotravma oranları anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (106).

Yatak başı ultrasonografi, PEEP ile sağlanan alveoler rekruitmanı yeterince değerlendirebilse de aynı başarıyı alveollerdeki distansiyonun değerlendirmesinde gösteremedikleri için PEEP titrasyonu amacıyla yalnız başına kullanımı pratik bulunmamaktadır (107). Bilgisayarlı tomografi rehberliğinde PEEP titrasyonu uygulaması hem tekrarlanabilirlik hem de pratiklik açısından zorluklar içermekte olup, rekruitabilite ve aşırı distansiyonla ilgili sağladığı veriler de tartışmalı bir nitelik taşımaktadır (108). Buna karşın, elektriksel impedans tomografisi hem rekruitman hem de aşırı distansiyonu daha geniş bir kapsamda değerlendirme potansiyeline sahip, asist-kontrollü ventilasyon sırasında akciğerlerdeki tidal hava değişikliklerinin dağılımını ölçen, radyasyonsuz, non invaziv ve sürekli yatak başı görüntüleme sağlayan umut vadeden bir tekniktir (109). He ve ekibinin çalışmasında, ARDS'li 117 hastada elektriksel impedans tomografisi yardımıyla yapılan PEEP titrasyonu ile düşük PEEP/FiO_2 tablosu rehberliğinde gerçekleştirilen PEEP titrasyonu karşılaştırılmış; mortalite oranı, yoğun bakımda kalış süresi ve ventilatörden bağımsız geçen gün sayısı açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Buna karşın elektriksel impedans grubunda SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) skorlarının post-hoc analizde anlamlı derecede daha düşük olduğu tespit edilmiştir (110).

Mevcut veriler, klinik uygulamalarda PEEP'in en etkili bir şekilde nasıl bireyselleştirilmesi gerektiği konusunda hâlâ belirsizlikler içermektedir. Bu nedenle, ESICM rehberi PEEP titrasyonunun görüntüleme rehberliğinde ya da solunum mekanikleri temelinde yapılmasına dair herhangi bir tavsiye sunmamaktadır (54).

5. Recruitment manevraları: Recruitment manevraları (RM), tidal ventilasyon sırasında karşılaşılan basınçlardan daha yüksek bir hava yolu ve transpulmoner basınç uygulanarak, havalanmamış akciğer bölgelerinin yeniden açılmasını

sağlamaya yönelik bir müdahale olarak tanımlanır. RM uygulamalarına yönelik çeşitli stratejiler mevcuttur ve bu stratejiler süre, hedef basınçlar ve sıklık gibi unsurlarda farklılık göstermektedir (111,112). RM sırasında oluşturulan geçici basınç artışı, manevra sona erdikten sonra ekspirasyon sonu akciğer hacminde bir artışa yol açabilir. Bu artış, gaz değişimini iyileştirmenin yanı sıra, alveolar distansiyonu daha homojen hale getirerek akciğerdeki stres ve gerilimi azaltabilir. Toraks ultrasonu veya tomografisi ile daha önce havalanmamış ya da az havalanan bölgelerin havalandırılmış olması ya da akciğer kompliyansları arasındaki farkın basınç-hacim eğrileri üzerinde gösterilmesiyle, RM'nın olumlu etkileri radyolojik ve fonksiyonel olarak gözlemlenebilir. RM, yüksek basınç uygulamasına bağlı olarak barotravma, azalmış venöz dönüş, artmış pulmoner vasküler direnç ve sağ ventrikül yetersizliği gibi çeşitli riskler barındırır; bu etkilerin sonucu olarak hemodinamik instabilite ve solunumsal kötüleşme yaşanabilir.

Uzun süreli yüksek basınçlı RM, hava yolu basıncının en az 35 cmH_2O seviyesinde en az bir dakika boyunca tutulmasını hedefleyen bir strateji olarak tanımlanmıştır. Bu stratejinin uygulandığı ve uygulanmadığı durumları karşılaştıran çalışmalarda, hastane mortalitesi ve ventilatörsüz gün sayısı açısından heterojen bulgular elde edilmiş, ayrıca uygulamanın barotravma sıklığını artırdığı gözlemlenmiştir (106,113,114). Diğer başka bir strateji de kısa süreli yüksek basınçlı RM olup bir dakikadan daha kısa süreyle PEEP > 35 cmH_2O olarak uygulanması olarak tanımlanmıştır. Bu strateji ile mortalite ventilatörsüz gün, barotravma ve hemodinamik instabilite açısından anlamlı fark tespit edilememiştir. Bu sonuçlardan yola çıkarak, uzun süreli yüksek basınçlı RM'nin zararlı etkileri göz önüne alındığında uygulanmaması ve kısa süreli manevraların da rutin kullanımından kaçınılması önerilmektedir (54). Kısa süreli RM'lerin, desatürasyonun derecruitment nedeniyle oluştuğu durumlarda, örneğin ventilatör bağlantısının kesilmesi, endotrakeal aspirasyon ve bronkoskopi sonrası veya hasta pozisyonunun değiştirilmesi gibi hallerde hipoksemiyi tersine çevirme çabasında, yakın hemodinamik takiple birlikte sınırlı bir etkisi olabilir (54).

II. Özel Mekanik Ventilasyon Modları

1. Airway Pressure Release Ventilation (APRV)-hava yolu basınç salımlı ventilasyon: APRV; ters orantılı, zaman tetikli, zaman döngülü ve basınç limitli soluklar ve spontan solunumlar sunan özel bir mekanik ventilasyon modudur. İki farklı CPAP seviyesi arasında geçiş yaparak dakika ventilasyonu ve alveoler recruitment'ı sağlar. Daha fazla spontan solunum sağlaması, asenkroniyi azaltması ve solunum iş yükünü azaltması önde gelen avantajlarıdır. Uzun süreli (T high) yüksek basınç (P high) seviyelerinde aktif valf sayesinde spontan solunuma olanak tanır. P high'den kısa süreli (T low) düşük basınca (P low) geçişte basınç salınımı ile önemli ölçüde ekspirasyon ve CO_2 eliminasyonu sağlar. Bu yöntem, ARDS hastalarında oksijenizasyonu ve akciğer kompliyansını iyileştirebilirken daha düşük tepe basıncı ile barotravmayı azaltma kapasitesine sahiptir. Kardiyak debi üzerine potansiyel olumlu etkileri, spontan soluklara izin verebilmesi ile sedasyon ve nöromusküler blokör ihtiyacının daha az olması bu modun diğer belirgin avantajlarıdır (115,116). Teorik olarak öngörülen bu avantajların yanı sıra, yoğun bakımda kalış süresinin azalması ve ekstra korporeal membran oksijenizasyonu (ECMO) gerektiren hastalık progresyonunun daha az olduğu gözlemlenmiştir; ancak COVID-19 ilişkili ve diğer ARDS hastalarında sağkalım, ventilatörsüz gün sayısı, mekanik ve hemodinamik komplikasyonlar açısından diğer akciğer koruyucu mekanik ventilasyon stratejilerine üstünlük sağladığına dair yeterli kanıt bulunmamaktadır (117-120).

2. High-Frequency Oscillatory Ventilation (HFOV)-yüksek frekanslı osilasyon ventilasyonu: HFOV; fizyolojik sınırın çok üzerinde solunum hızları (300-900/dakika) ve anatomik ölü boşluğa yakın düşük tidal volümler kullanan invaziv mekanik ventilasyon modudur. HFOV uygulaması sırasında, belirlenen ortalama hava yolu basıncını uygulamak amacıyla gaz, osilasyon hareketi için bir piston aracılığıyla hastaya doğru itilir ve hastadan uzaklaştırılır. Karbondiyoksit eliminasyonu, amplitüd ayarı ve frekansa bağlı olarak gerçekleşir; daha düşük frekanslar, daha yüksek tidal volüm ve daha etkili CO_2 eliminasyonu sağlar. Hava yolu basıncı amplitüdü solunum sistemi boyunca önemli ölçüde azaltılmakta ve alveollere uygulanan mekanik gerilim ile stresin teorik olarak en aza indirilmesi hedeflenmektedir. Bu özelliğinden yola çıkarak HFOV, VILI risklerini minimuma indiren bir akciğer koruyucu ventilasyon yöntemi olarak ortaya çıkmıştır. Ancak büyük randomize kontrollü çalışmalarda yarar sağlamadığının anlaşılmış ve sağkalım üzerine negatif etkileri gös-

terilmiş olması üzerine, ARDS olan yetişkinlerde kullanımı büyük ölçüde terk edilmiştir (121,122).

III. Diyafram Koruyucu Mekanik Ventilasyon

Mekanik ventilasyonun uygunsuz kullanımı yalnızca akciğerlere değil, aynı zamanda solunum kaslarına da (miyotravma) zarar verebilir; bu durum çeşitli mekanizmalar aracılığıyla ventilatör ilişkili diyafram disfonksiyonuna (Ventilator-Induced Diaphragm Dysfunction: VIDD) yol açabilir. Mekanik ventilasyonda aşırı desteklenme ve sedasyon/nöromusküler blokaj sonucunda diyaframın atrofisi, yüksek inspiratuvar çabaya ve asenkronilere bağlı olarak gelişen şiddetli konsantrik ve eksantrik kasılmaların indüklediği miyofibril hasarı ve aşırı PEEP kullanımı ile kas içindeki sarkomerlerin dışarı çıkmasıyla kasın uzunluğunun azalması (longitudinal atrofi), VIDD gelişiminde suçlanan mekanizmalardır (80).

Güvenli spontan solunum sağlamak, çeşitli zorluklar içeren bir meseledir; çünkü spontan solunumların arttırdığı P-SILI'yi önlemek için volüm ve transpulmoner basıncı minimize etmek şartken, bir yandan da diyafram atrofisini önlemek amacıyla uygun düzeyde hasta solunum çabasını da koruyabilmek gerekir. Bu doğrultuda, solunum monitörizasyonu kritik bir öneme sahiptir. Yardımlı mekanik ventilasyon sırasında hastanın şiddetli inspiratuvar çabaları plevral basıncı etkileyerek P_{TP}'yi güvenli sınırların üzerine çıkarabilir ve bu durumu hava yolu basınç grafikleri ile anlayabilmek mümkün değildir. Hastanın solunum çabasını izlemek için çeşitli pratik yöntemler mevcuttur. İnspirasyonun ilk 100 milisaniyesinde bir ekspiratuvar kapanma karşısında üretilen hava yolu basıncı olan $P_{0.1}$ değeri, hastanın solunum dürtüsünün bir göstergesidir. $P_{0.1}$ değerleri 1.5 cmH_2O'dan düşükse, solunum çabasının yetersiz olduğu; 3.5 cmH_2O'dan yüksekse, yüksek bir solunum dürtüsünü işaret ettiği kabul edilmektedir (123). Özefageal kateter aracılığıyla özefageal basınç (P_{ES}) ölçümü, P_{TP} monitörizasyonu ve respiratuvar kas basıncı (P_{MUS}) ölçümü ile solunum çabası izlenebilir. İnspiratuvar ve ekspiratuvar oklüzyon manevralarında hava yolu basınç dalgalarının izlenmesi, diyaframın elektriksel aktivitesinin özel elektrotlu bir kateterle ölçülmesi (124) ve ultrasonografi ile diyafram kalınlığındaki respiratuar sikluslar arasındaki farkların belirlenmesi (125), spontan solunum çabasını izlemek için kullanılabilecek diğer yöntemlerdir.

Ölçümlerin yorumlanması ve uygulanması her zaman klinik bağlamın rehberliğinde gerçekleştirilmelidir. Erken dönem ARDS'de, yüksek inspiratuvar çabayı önlemek amacıyla titizlikle yaklaşılmalı ve yapılan müdahalelerle hem VILI hem de P-SILI riskinin en aza indirilmesi hedeflenmelidir. Miyotravmanın engellenmesi için, düşük inspiratuvar çaba sağlamak adına ventilasyon ve sedasyon ayarlamalarının mümkün olan en kısa sürede ve uygun şekilde yapılması son derecede önemlidir.

8. EKSTRAKORPOREAL DESTEK SİSTEMLERİ

I. ECMO (Extracorporeal Membrane Oxygenation: Ekstrakorporeal Membran Oksijenizasyonu)

ECMO, venöz kanın oksijenle zenginleştirildiği ve karbondiyoksitin dışarı atıldığı bir membran akciğere yönlendirildiği, ardından oksijenlenmiş kanın dolaşıma geri verildiği bir ekstra korporeal destek sistemidir. Bu yöntem, standart tedaviye yanıt vermeyen ve geri döndürülebilme potansiyeline sahip solunum ve/veya kalp yetmezliği vakaları için endikasyon sunmaktadır. Bu uygulama, geri döndürülebilir durumun iyileşmesini beklerken köprü tedavisi olmanın yanı sıra akciğerin dinlenme ayarlarının (düşük tidal volüm, düşük solunum sayısı, düşük hava yolu basıncı, optimal PEEP uygulaması) uygulanmasına olanak tanıyarak akciğerlerin VILI'den yüksek oranda korunmasını sağlayabilir. VV-ECMO (venö-venöz), geleneksel tedaviye yanıt vermeyen ciddi akut solunum yetmezliği bulunan hastalar için geçici bir destek yöntemi sunarken, VA-ECMO (venö-arteryel), konvansiyonel tedaviye direnç gösteren kardiyojenik şok hastalarına mekanik kardiyopulmoner dolaşım desteği sağlar.

ECMO, yüksek maliyetli bir teknoloji olup, yalnızca belirli donanıma sahip merkezlerde uygulanabilmesi nedeniyle kolay erişilebilir değildir. Bunun yanı sıra, mortalite ve ciddi morbidite ile sonuçlanabilecek komplikasyonlar da ortaya çıkarabilir. Dolayısıyla, hangi hastaların bu tedaviden yarar sağlayabileceğini belirlemek ve fayda görmeyecek olanları tespit etmek son derece önemlidir. Büyük ölçekli ve deneyimli uzman merkezler, ECMO uygulaması ile daha iyi sonuçlar bildirmektedir (126). ECMO uygulamalarının etkin bir şekilde gerçekleştirilmesi için, bu alanda uzmanlaşmış ECMO merkezleri ağına, hastaları non-ECMO merkezlerden transfer edecek mobil ECMO ekiplerine ve bu ağın yerel sağlık otoriteleri tarafından yönetilip desteklenmesine ihtiyaç vardır. Bu un-

surlar, başarı oranını artırmak için kritik bir rol oynamaktadır.

ARDS hastalarında ECMO uygulamalarına yönelik önerilerin temelini oluşturan iki randomize kontrollü çalışma bulunmaktadır. CESAR çalışmasında 180 hasta (127), EOLIA çalışmasında ise 249 ARDS hastası yer almıştır (128). EOLIA çalışmasının dahil etme kriterleri şu şekildedir: PaO_2/FiO_2 oranının üç saatten fazla 50 mmHg'den düşük olduğu, PaO_2/FiO_2 oranının altı saatten fazla 80 mmHg'den düşük olduğu veya solunum sayısının 35'e çıkarılarak P_{plato}'nun 32 cmH_2O'nun altında tutulması koşuluyla pH'nın en az altı saat boyunca 7.25'in altında olduğu durumlar. Bu çalışmaların ikisi de COVID-19 pandemisinden önce çeşitli başka etyolojilerden kaynaklanan ağır ARDS hastalarını içermekteydi iki çalışma da klinik açıdan yeterince homojen kabul edilerek meta-analiz için bir araya getirildi (129). Meta-analiz, VV-ECMO uygulanan hastalarda konvansiyonel mekanik ventilasyona kıyasla 60 ve 90 günlük mortalitede önemli bir azalma olduğunu belirlemiştir. EOLIA çalışmasında, ECMO uygulanan grupta kan transfüzyonuna yol açan kanama olaylarının (yüzde 46'ya karşı yüzde 28) ve ağır trombositopeni oranlarının (%27'ye karşı %16) daha yüksek olduğu bildirilmiştir (130).

COVID-19 ile ilgili yapılan gözlemsel çalışmalar, ECMO'nun kısa dönem sağkalım oranları üzerinde koruyucu bir etki sunduğunu genel olarak ortaya koymaktadır (130-132). ESICM 2023 rehberi, bu sınırlı ancak artan bilgiler ışığında, EOLIA çalışmasının dahil etme kriterlerine göre seçilen COVID-19 ve COVID-19 dışındaki ağır ARDS hastalarına, belirlenmiş organizasyonel standartlara sahip bir ECMO merkezinde benzer bir yaklaşımla ECMO desteği sağlanmasını önermektedir (54).

II. ECCO2-R (Extracorporeal Carbon Dioxide Removal: Ekstrakorporeal Karbondiyoksit Uzaklaştırma)

$ECCO_2R$, ekstra korporeal bir devre (venö-venöz ya da arteriyo-venöz) aracılığıyla karbondiyoksiti vücut dışına atmayı amaçlayan bir destek yöntemidir. KOAH alevlenmesine bağlı hiperkapnik solunum yetmezliği ve akciğer nakli adayı hastaların yanı sıra ARDS hastalarında karbondiyoksit düzeylerini yöneterek akciğer koruyucu mekanik ventilasyon uygulamalarını mümkün kılmak ve VILI'yi önlemek uygulamanın temel hedefleridir. Oksijenlenmeyi sağlayabilen kan akımları dekarboksilasyon için gerekli olandan çok daha yüksek olduğu için ECMO ile karşılaştırıldığında daha düşük kan akış hızları kullanır (200-1500 mL/dakika). Düşük kan akışları sebebiyle oluşabilecek tromboz riskini minimize etmek amacıyla, aktive parsiyel tromboplastin zamanı heparin ile, bazal seviyenin 1.5-2.3 katı seviyesine çıkarılmalıdır. $ECCO_2R$ sistemi; drenaj kanülü, yapay akciğer, sentrifugal bir pompa ve venöz dönüş kanülünden oluşmaktadır. Arteriyo-venöz $ECCO_2R$ (A-V$ECCO_2R$) kullanımına uygun pompasız cihazlar da bulunmaktadır. Pompasız A-V $ECCO_2R$ uygulamasının, PaO_2/FiO_2 oranı 200 mmHg'den düşük olan 79 ARDS hastasında incelendiği Xtravent çalışması (133) ile PaO_2/FiO_2 oranı 150 mmHg'den düşük olan 412 hipoksik hastada venö-venöz $ECCO_2R$ uygulamasının etkilerini araştıran REST çalışmasının (134) verilerini inceleyen meta-analiz sonucunda $ECCO_2R$ uygulamasının ilk 28 gün içinde ventilatörsüz gün sayısının azaldığı, ancak mortalite oranını düşürme konusunda etkili olmadığı ortaya konmuştur. REST çalışmasında kontrol grubuna göre intrakranyal ve ekstrakranyal kanama oranını ciddi arttığı, Xtravent çalışmasında eritrosit süspansiyonu ile kan transfüzyonu gereksiniminde belirgin artış olduğu gösterilmiştir. COVID-19 hastalarında bu konuyla ilgili herhangi bir randomize kontrollü çalışmaya henüz rastlanmamıştır. Önceki RCT kanıtlarının dolaylılığı, sağkalım üzerindeki olumlu etkisinin gösterilememiş olması ve kanama yan etkileri nedeniyle, öneriler $ECCO_2R$ kullanımından kaçınmak yönündedir (54). $ECCO_2R$'den fayda görebilecek belirli bir ARDS hasta popülasyonunu tanımlayabilmek için daha fazla, geniş randomize kontrollü araştırmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

9. NON FARMAKOLOJİK TEDAVİLER

I. Prone Pozisyonlama

Prone pozisyonunda supin pozisyona göre, karın organları ve kalbin akciğerler üzerindeki baskısı azalır ve bu rahatlama akciğer ventilasyonunu daha etkili hale getirir. Bu pozisyonda yer çekimi sayesinde kollabe olmuş dorsal akciğer segmentlerinin içerikleri daha iyi drene olur, kompliyans iyileşir ve ventilasyon, perfüzyon ile daha dengeli bir hale gelir. Bu sayede, basınç ve volüm, heterojen özellikteki akciğerlerde sağlam alveoller ve kollabe alanlar arasında eşit bir şekilde dağılarak, bazı bölgelerin aşırı gerilme ve strese maruz kalması önlenir. Ayrıca, prone pozisyonu uygulandığında ağız ve burun aşağıya dönük olduğundan, akciğerler ve üst hava yollarındaki sekresyonların

drenajı kolaylaşır. Ek olarak, bu pozisyon kalbin venöz dönüşünü artırır, pulmoner vasküler direnci azaltır, sağ ventrikül stresini azaltır ve kardiyak debiyi iyileştirir. Prone pozisyonun yararlı etkilerinin, özellikle hastalığın ilk safhalarında daha fazla ön plana çıktığı tespit edilmiştir (135). Bu sebeple sendromun erken donemlerinde uygulanılması gerekmektedir.

Prone pozisyonlamanın ARDS'deki fizyolojik faydaları kanıtlanmış olsa da her hastada etkili olmayabilir ve potansiyel olarak zararlı etkileri de söz konusu olabilir. Bu süreçte, tıbbi cihazların, endotrakeal tüpün yerinden çıkması ve hemodinamik instabilite gibi hayati önem taşıyan sorunlar ortaya çıkabilir. Ayrıca, uygulama sırasında yüz, omuzlar, göğüs ve dizler üzerinde baskı oluşması nedeniyle bu bölgelerde bası ülserleri gelişebilir. Bu sürecin güvenli bir şekilde yürütülebilmesi için, solunum terapistleri, hemşireler ve doktorlardan oluşan eğitimli bir klinik ekibe ve zararlı etkileri tespit edebilecek ve önleyebilecek donanıma ihtiyaç vardır.

Prone pozisyon uygulamasının sağladığı fizyolojik faydaların anlaşılmasıyla birlikte, yapılan araştırmalarda giderek daha ağır ARDS hastaları seçilmeye başlanmış, ayrıca, prone pozisyonlama süreleri artırılmış ve akciğer koruyucu mekanik ventilasyon stratejileriyle prone pozisyonlama birlikte uygulanmaya başlanmıştır (136,138). Yapılan çalışmaların meta-analizinde genel sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış olsa da, prone pozisyonlama süresi 12 saatten fazla olan uygulamalar ve $PaO_2/FiO_2 \leq 200$ mmHg olan hastaları kapsayan alt gruplarda anlamlı bir mortalite azalması tespit edilmiştir (139). 2013 yılında gerçekleştirilen PROSEVA çalışması, orta ve ağır ARDS hastalarında prone ventilasyonun sağkalım üzerinde belirgin bir koruyucu etkisini ortaya koymuştur (140). Bu bulgular, 2017 yılında ESICM ve Amerikan Toraks Cemiyeti (ATS) tarafından yayımlanan rehberde, prone pozisyonlama uygulamasına yönelik önerilerin geliştirilmesine zemin hazırlamıştır (141). Güncel ESICM rehberinde, COVID-19'a bağlı ARDS hastalarını da kapsayacak şekilde, orta ve ağır şiddette olan ve invaziv mekanik ventilasyon uygulanan ARDS hastalarında (PEEP ≥ 5 cmH_2O olarak tanımlanan ve ventilasyon ayarlarının optimize edilmesine rağmen $PaO_2/FiO_2 \leq 150$ mmHg) mortaliteyi azaltmak amacıyla supin pozisyona kıyasla prone pozisyonun kullanılmasının önerildiği vurgulanmaktadır (54).

Yakın geçmişte yaşanan COVID-19 pandemisi sırasında, servislerde ve yoğun bakım ünitelerinde invaziv olmayan solunum desteği yöntemlerinin kullanımının artmasıyla, invaziv mekanik ventilasyon uygulanmayan hastalarda "uyanık prone uygulaması" yaygın olarak uygulanmış ve pek çok klinik araştırmanın ana konusu olmuştur. Bu konuda yapılmış randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen tüm yüksek kaliteli kanıtlar, yalnızca COVID-19 hastalarını kapsayan çalışmalardan elde edilmiştir. Uyanık prone uygulamasının entübasyon riskini belirgin bir şekilde düşürdüğü tespit edilmiştir; ancak genel mortalite üzerindeki olumlu etkisi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde doğrulanamamıştır (142-144).

II. Sıvı Yönetimi

ARDS olgularında sıvı dengesinin titizlikle kontrol edilmesi gerekmektedir; zira pozitif sıvı dengesi akciğer konjesyonuna neden olarak gaz değişim mekanizmasını olumsuz yönde etkileyebilir. Pozitif sıvı yükü, mekanik ventilasyon süresinin uzamasına ve yoğun bakımda kalma süresinin artmasına neden olurken, sıvı kısıtlama yöntemleri oksijen alımını iyileştirip ventilasyon süresini kısaltmaktadır. Ancak liberal sıvı stratejisi yerine restriktif sıvı stratejilerinin tercih edilmesinin mortaliteyi azaltmada belirgin bir etkisi olduğu yönünde yeterli kanıt bulunmamaktadır (145-147). Restriktif stratejiler, sıvı kısıtlamasını ve dengenin ekstravasküler akciğer suyu, pulmoner kapiller kama basıncı veya santral venöz basıncı gibi parametreler doğrultusunda izlenmesini, diüretiklerin kullanımını ve hipoproteinemik hastalarda albümin replasmanını kapsamaktadır.

Sıvı yönetiminde, ARDS'nin evresine (erken ya da geç dönem) göre farklı stratejilerin uygulanması gerekebilir. Fenotiplere dayalı sıvı yönetiminin etkileri ise henüz yeterince incelenmemiştir. Bir araştırma, hipoinflamatuvar fenotipteki ARDS hastalarına uygulanan restriktif sıvı yönetiminin 90 günlük sağkalımı artırdığını göstermiştir; öte yandan, hiperinflamatuvar fenotipte restriktif sıvı yönetimi ile mortalitenin belirgin bir şekilde daha fazla olduğunu ortaya koymuştur (148).

ARDS, sıklıkla sepsise bağlı akut dolaşım yetmezliği ile birlikte seyrettiğinden, bu hastalarda sıvı yanıtlılığının doğru bir şekilde değerlendirilmesi son derece önemlidir. Bu yaklaşım, hemodinamik açıdan katkısı olmayan ve solunuma zarar verebilecek sıvı tedavilerinden kaçınmayı sağlar. Sıvı

yanıtlılığını belirlemek için özel dinamik hemodinamik indeksler (pulse pressure variation gibi) ya da mini sıvı yükleme testleri tercih edilmelidir. Hemodinamik durum düzeldiğinde, biriken sıvı yükü diüretik tedavi veya renal replasman yöntemleriyle hafifletilmelidir.

III. Beslenme

ARDS hastalarında eğer oral alım mümkün değilse, diğer kritik hastalarda olduğu gibi enteral beslenmeye 48 saat içinde başlanması önerilir; bu, enteral veya parenteral beslenmenin ertelenmesi yerine tercih edilmeli, hedef enerji indirekt kalorimetre ölçümü veya kilogram başına 20-25 kcal/gün gibi denklemlerle hesaplanmalı ve refeeding sendromunu önlemek için besin alımının yavaş bir artışla sağlanmalıdır (149). İmmünonutrisyonun immünomodülatör etkilerinden faydalanarak ARDS'deki alveol hasarının azaltılabileceği ve klinik verilerin iyileştirilebileceği varsayımı ile omega-3 yağ asitleri, gama-linolenik asit ve antioksidan takviyelerin etkileri araştırılmıştır (150-152). Omega-3 yağ asidinin ARDS tedavisinde faydalı olabileceği düşünülse de randomize kontrollü çalışmaların sonuçları hâlâ tartışmalıdır.

10. FARMAKOLOJİK TEDAVİLER

ARDS'nin patogenezi oldukça karmaşık olup, birden fazla hasar mekanizmasını içermektedir; bu durum, tek bir aracıyı hedef alan müdahalelerin etkisiz olmasına neden olabilmektedir. Ayrıca, bu sendromda çeşitli etiyolojiler ve zaman içinde değişebilen geniş bir ağırlık spektrumu bulunduğu için önemli bir heterojenlik mevcuttur. Bu unsurlar, ARDS'de faydası kesin olarak gösterilmiş bir farmakolojik tedavi bulunmamasının temel nedenleridir. Bununla beraber araştırmalara konu olan farmakolojik tedavilerden bazıları, dolaylı sonlanım noktaların iyileşmesi ile ilişkilendirilmiştir.

I. Nöromusküler Blokörler

Mekanik ventilasyon altında olan ARDS hastalarında nöromusküler blokörlerin kullanımı, solunum iş yükünü azaltarak hasta-ventilatör uyumunu artırma ve VILI riskini azaltma potansiyeline sahiptir. Ancak bu ilaçların uzun süreli kullanımı nöromusküler zayıflık riskini artırabilir ve derin sedasyonun olumsuz etkilerine yol açabilir. Son yıllarda yoğun bakım uygulamalarında dikkate değer değişiklikler gerçekleşmiş; yüzeysel sedasyon yöntemleri daha fazla tercih edilmekte ve hastaların daha erken bir aşamada spontan solunuma dönmeleri teşvik edilmektedir.

Geçmişte yapılan ACURASYS çalışması, orta ve ağır şiddetli ARDS hastalarında erken dönemde uygulanan 48 saatlik nöromusküler blokör infüzyonunun, bu ajanların rutin olarak kullanılmadan derin sedasyon verilen stratejiye göre mortaliteyi azalttığını göstermiştir (153). Bunun tersine, ROSE çalışması, orta-ağır şiddette ARDS hastalarında nöromusküler blokör kullanımının mortalite oranını etkilemediğini ortaya koymuştur (154). Benzer yapıda dizayn edilmiş üç küçük çaplı araştırma da, rutin nöromusküler blokör kullanımının olumlu etkilerini desteklemiştir (155-157). COVID-19'a bağlı ARDS tanısı olan ve mekanik ventilasyona ihtiyaç duyan hastalarda, aşırı spontan solunum çabalarını azaltmak ve P-SILI'yi ve asenkronileri tetikleyebilecek yüksek transpulmoner basınçların oluşumunu önlemek amacıyla nöromusküler blokör infüzyonlarının kullanımı artış göstermiştir (158). Ancak bu hasta grubunda nöromusküler blokörlerin kullanımıyla ilgili yeterli sayıda randomize kontrollü çalışma mevcut değildir; bu nedenle, erken dönemde bu ilaçların avantajları hâlâ belirsizliğini korumaktadır. Araştırma sonuçlarına göre, COVID-19 dışındaki orta ve ağır şiddetli ARDS hastalarında rutin olarak nöromusküler blokör infüzyonlarının mortaliteyi azaltmak için kullanılmasının önerilmediği, COVID-19 kaynaklı hastalarda ise bu konuda yeterli kanıt bulunmadığı için herhangi bir öneri yapılamayacağı belirtilmektedir (54).

II. İnhaler Pulmoner Vazodilatörler

Fizyolojik şant, ölü boşluk ventilasyonu ile ventilasyon/perfüzyon dengesizliği, ARDS'de ciddi hipoksemiye neden olan temel fizyopatolojik unsurlardandır. İnhalasyon yoluyla uygulanan prostasiklin ve nitrik oksit (iNO) gibi vazodilatörler, akciğerin iyi ventilasyon sağlayan bölgelerinde kan akışını artırarak oksijen seviyelerinin yükselmesine ve $^{V}/_{Q}$ dengesizliğinin düzelmesine yardımcı olma potansiyeline sahiptir (159). Ancak bu tedavi böbrek hasarı riskini de arttırabildiği gösterilmiştir (160). Ayrıca inhaler pulmoner vazodilatörleraniden sonlandırıldığında, oksijen düzeylerinde önemli bir azalma gözlemlenebilmekte ve bu durum, pulmoner arter basıncında hızlı bir artışa yol açabilmektedir (161). İnhaler pulmoner vazodilatörler oksijenasyonu geçici olarak iyileştirme kapasitesine sahip olup, hayatta kalan has-

talarda akciğer fonksiyonlarına olumlu katkılarda bulunabilir. Ancak bu tedavinin yüksek maliyeti ve mortalite ile ventilatörden bağımsız geçen gün sayısı üzerindeki faydalarının kanıtlanamamış olması, ARDS'de kullanımını destekleyen bir önerinin ortaya çıkmamasının gerekçesidir (162). ARDS'de bu ilaçların rutin kullanımı önerilmemekle birlikte, sağ ventrikül yetmezliği olan hastalarda, akciğer nakli gereksinimi olan durumlarda geçici bir önlem olarak ya da refrakter hipoksemi yaşayan hastalarda ekstrakorporeal desteğe başlanmadan önce kısa süreli kurtarma tedavisi olarak kullanılmaları yararlı olabilir. Diğer klinik durumlarda bu ilaçların etkinliğinin daha fazla araştırılması gerekmektedir.

III. Kortikosteroidler

Kortikosteroidlerin ARDS üzerindeki etkinliği, uzun yıllardır tartışma konusu olmaktadır. ARDS'nin hayvan modellerinde gerçekleştirilen çalışmalarda, kortikosteroidlerin akciğer dokusundaki TNF-α ve IL-1β gibi pro-inflamatuvar medyatörlerin salınımını azalttığı ve nötrofillerin ürettiği oksijen radikallerinin düşmesiyle akciğer hasarını hafiflettiği öne sürülmüştür (163). ARDS'nin erken evresi, önemli bir alveolar inflamasyon ile tanımlanmıştır. Bu durum, güçlü antiinflamatuvar özelliklere sahip olan kortikosteroidlerin, teorik olarak ARDS tedavisinde bu evrede uygun bir seçenek olarak değerlendirilmesine yol açmıştır. Ancak, klinik araştırmalar kortikosteroidlerin ARDS üzerindeki etkilerinin değişken biçimde olumlu, nötr veya zararlı olabileceğini ortaya koymuştur.

ARDS ile ilişkili durumlarda steroid kullanımını inceleyen pek çok çalışma yapılmış olmasına rağmen, bu araştırmalarda steroid dozları, uygulama zamanı ve tedavi süresi açısından belirgin bir çeşitlilik söz konusudur ve elde edilen sonuçlar birbirini desteklememektedir. Septik şok hastalarına yönelik yapılan bir randomize kontrollü çalışmanın yardımcı analizinde, Annane ve ekibi, sepsis ilişkili ARDS hastalarında erken dönemde düşük doz kortikosteroidlerle gerçekleştirilen yedi günlük tedavinin daha iyi sonuçlarla anlamlı bir ilişki gösterdiğini belirlemiştir (164). Yirmidört ARDS hastası üzerinde yürütülen bir çalışmada, erken kortikosteroid tedavisi (metilprednizolon 2 mg/kg/gün ve ardından 32 gün boyunca kademeli doz azatlımı) akciğer hasar skoru bakımından önemli bir azalma ile ilişkilendirilmiştir (165). Benzer bulgular, 1 mg/kg/gün dozunda metilprednizolonun 28 gün boyunca kademeli olarak kesildiği bir kohort çalışmasında da elde edilmiştir (166). Sepsis ilişkili ARDS hastalarında yapılan başka bir çalışmada, erken hidrokortizon uygulamasının oksijenizasyon ve akciğer hasar skorunda iyileşme sağladığı, ancak sağkalıma herhangi bir katkıda bulunmadığı gözlemlenmiştir (167). Villar ve ekibi, intravenöz deksametazonun (ilk beş gün 20 mg/kg/gün ve 6-10 gün arası 10 mg/kg/gün) ventilatörsüz gün sayısını artırdığını ve mortaliteyi azalttığını göstermişlerdir (168).

Geç evre ARDS, histolojik olarak fibroproliferasyon, hiyalin membranların varlığı ve kalıcı yaygın alveolar hasar ile tanımlanmaktadır. Bu durum, uzun süreli mekanik ventilasyon gereksinimi ile birlikte artmış ölüm riski ile ilişkili bulunmaktadır. Meduri ve ekibi, akciğer fibrozisi bulunan 9 ARDS hastasında yüksek doz metilprednizolonun akciğer hasar skorunda iyileşme sağladığını belirtmiştir (169). Wajanaponsan ve arkadaşları, ARDS başlangıcından 14 gün sonra uygulanan düşük doz metilprednizolonun 60 ve 180 günde mortalite oranlarını artırdığını göstermiştir (170). Daha geniş kapsamlı birçok merkezli plasebo kontrollü çalışma ise, geç evre ARDS'de kortikosteroidlerin başlanmasının 60 günlük mortalite üzerinde herhangi bir etki yaratmadığını ortaya koymuştur (171).

Yüksek doz metilprednizolon ile gerçekleştirilen bir çalışmada, 14 günlük mortalite oranı plasebo grubuna kıyasla daha yüksek bulunmuştur (172). Yine, başka bir çalışmada yüksek doz metilprednizolon uygulamasının mortaliteyi azaltmadığı ve ARDS'nin gerilemesine katkı sağlamadığı tespit edilmiştir (173). ARDS ve kritik hastalıkla ilişkili kortikosteroid yetersizliği bulunan hastalarda gerçekleştirilen bir başka denemede, günde üç kez (1 mg/kg/gün) verilen hidrokortizonun sağkalım oranlarını artırdığı ve şok insidansını azalttığı gözlemlenmiştir. Ancak bu tedavinin 28 günlük mortalite üzerinde belirgin bir etkisi bulunmamıştır (174).

Viral ARDS, özellikle influenza ile ilişkili olanı, kortikosteroid kullanımı açısından çekinceli bir tanı grubunu oluşturmaktadır. Bir retrospektif çalışmada, erken dönemde kortikosteroid tedavisinin mortalite riskini artırabileceği gözlemlenmiştir (175). İnfluenza ile ilişkili ARDS'de kortikosteroidlerin kötü sonuçlarla ilişkilendirilmesi, viral replikasyonun veya bakteriyel süper-enfeksiyonların varlığıyla ilgili olabilir. Benzer şekilde, başka bir

gözlemsel çalışma da kortikosteroid kullanımının yoğun bakım ünitesindeki mortalite oranlarını artırdığını bildirmiştir (176). Şiddetli SARS ve MERS enfeksiyonlarına dair gözlemsel çalışmalarda, kortikosteroidlerin iyileşme ile ilişkilendirilmediği görülmüştür (177,178). Bu gözlemsel çalışmalar, genellikle en ağır hastalara kortikosteroid uygulanması nedeniyle yüksek seçim yanlılığı olasılığını taşımaktadır. Gözlemsel çalışmalara dayanan dolaylı kanıtlar, COVID-19 ile ilişkili ARDS vakalarında kortikosteroid kullanımına dair başlangıçta olumsuz önerilere neden olmuştur. COVID-19 akut solunum yetmezliği üzerine yapılan kortikosteroid araştırmaları, Berlin tanımını kullanmamış olsalar da biyolojik ve klinik özellikleri ile sonuçları oldukça benzerlik göstermektedir. RECOVERY denemesi, COVID-19 hastalarında deksametazonun sağkalım üzerindeki olumlu etkilerini ortaya koyan ilk çalışmadır. Hastaneye yatışı yapılan bireyler arasında, deksametazonun 6 mg'lık dozu, 10 güne kadar standart bakıma kıyasla daha düşük 28 günlük mortalite oranları ile sonuçlanmıştır; bu etki, özellikle mekanik ventilasyon altında olan hastalarda daha belirgin bir şekilde gözlemlenmiştir (179). Bu bulgular, ardından gelen çeşitli çalışmalarla da desteklenmiştir (180). Takip eden çalışmalarda, COVID-19 tedavisinde daha yüksek doz kortikosteroidlerin etkinliği sorgulanmıştır. Munch ve ekibi, deksametazonun 12 mg/gün dozunun, standart doz olan 6 mg/gün ile karşılaştırıldığında, mekanik ventilasyon destek tedavisi almadan geçirilen gün sayısını artırmadığını tespit etmiştir (181).

Bouadma ve arkadaşları, COVIDICUS çalışmasında 10 gün süreyle uygulanan günlük 20 mg deksametazonun, 6 mg/gün'e göre sağkalımı olumlu etkisi olmadığı gösterilmiştir (182). CoDEX çalışmasında, orta ile ağır şiddetteki ARDS tanısı almış 299 hasta yüksek doz deksametazon (günde 20 mg, beş gün, ardından günde 10 mg, beş gün) veya standart tedavi gruplarına randomize edilmiş ve deksametazon alan hastaların ventilatörsüz geçen gün sayısında artış gözlenmesine rağmen, 28 günlük mortalite oranları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (183). COVID-19 kaynaklı ARDS üzerine yapılan retrospektif bir analizde, mortalite oranı daha yüksek olan hiperinflamatuvar fenotipin steroid tedavisiyle daha iyi oranda sağkalım gösterdiği; buna karşın hipoinflamatuvar grubun steroid tedavisiyle mortalitesinin kötüleştiği saptanmıştır (184). Bu çalışmaların sonuçlarına dayanarak WHO şiddetli COVID-19 hastaları için günde 6 mg deksametazonun 10 gün boyunca uygulanmasını önermektedir (185).

IV. Diğer Ajanlar

Statinlerin, alt sinyal moleküllerinin üretimini inhibe ederek anti-inflamatuvar etkiler sağlayabileceği, fare ve insan denekleri üzerindeki araştırmalarla gösterilmiştir (186). Bu durum, ARDS tedavisinde potansiyel bir kullanım alanı sunmaktadır. Ancak hem rozuvastatin hem de simvastatin, çok merkezli ve çift kör olarak gerçekleştirilen randomize kontrollü çalışmalarda değerlendirilmiş, bu ilaçların mortalite oranlarını veya mekanik ventilasyon sürelerini azaltma etkisi gösterilememiştir (187,188). Bununla birlikte, simvastatin üzerine yapılan ikincil bir analiz, hipoinflamatuvar ve hiperinflamatuvar alt fenotiplerin statinlere değişken tepkiler verdiğini; hiperinflamatuvar ARDS fenotipine sahip hastalar için simvastatinin tedavisinin daha fazla incelenmesi gerektiğini ortaya koymaktadır (189).

C vitamininin inflamasyonu azaltma, epitel fonksiyonunu geliştirme ve koagülopatinin önlenmesinde olumlu etkileri akciğer hasarına odaklanmış bazı deneylerde ortaya koymuştur (190,191). Sepsis ve ARDS tanısı alan hastalarda yüksek doz C vitamini (her altı saatte bir 50 mg/kg, 96 saat boyunca) kullanımını araştıran bir çalışmada, 28 günlük mortalite ve yoğun bakımda kalış süresi üzerinde olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Ancak bu çalışmanın tasarımında bazı eksiklikler söz konusudur ve bu hipotezin daha geniş kapsamlı randomize kontrollü çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir (192).

Beta-agonistlerin alveoler sıvı klirensini kolaylaştırdığı bilindiğinden, bu teorik avantaj ARDS hastaları üzerinde incelenmiştir. Ancak, beklenildiği gibi sonuçlar ortaya çıkmamış, mortalite üzerinde değişken sonuçlar elde edilmiştir ve bu tedavi, daha uzun yoğun bakım kalış süresi ile ilişkilendirilmiştir (193,194).

Hayvan deneylerine dayalı araştırmalar, insan mezenkimal stromal hücrelerinin inflamasyonu azaltma ve akciğer hasarını iyileştirme potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir. Bu bulgular doğrultusunda orta ve ağır şiddetli ARDS'li hastalarda gerçekleştirilen ön çalışmalar, mezenkimal kök hücre naklinin güvenli ve iyi tolere edildiğini ortaya koymaktadır (195). Ayrıca, MUST-ARDS

çalışmasından elde edilen veriler, kemik iliği kaynaklı mezenkimal kök hücre naklinin mortaliteyi azaltma ve ventilatörsüz ile yoğun bakım dışı gün sayısını artırma potansiyeli taşıdığını belirtmektedir (196).

Granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF), akciğerdeki lokal bağışıklık yanıtı, sürfaktan klirensinin iyileştirilmesi ve epitel hücre fonksiyonlarının desteklenmesinde önemli roller oynamaktadır. Ancak ARDS tedavisinde kullanımıyla ilgili bilgiler henüz net değildir. İntravenöz GM-CSF uygulaması, mortalite oranlarında bir azalma ve organ yetmezliği olmadan geçirilen günlerde bir artış eğilimi göstermiştir; ancak bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (197). İnhalasyon yoluyla uygulanan GM-CSF ile ilgili yapılan küçük bir çalışmada ise, bu tedavinin oksijenasyon düzeyini ve hastalığın şiddetini iyileştirme potansiyeli olduğu öne sürülmüştür (198).

11. SONUÇ

ARDS pratiğinin doğal evrimi ve çıkarılan dersler, tedavisinde gaz değişimini desteklerken olası zararları en aza indiren bir denge sağlamayı zorunlu kılmıştır. Bu çerçevede, ventilasyon yöntemlerinin titizlikle optimize edilmesi ve solunum mekaniklerinin dikkatlice izlenip ayarlanması, mortalite oranlarının düşürülmesine katkıda bulunabilir. Heterojen bir sendrom olan ARDS'de, yardımcı tedavi seçeneklerinin ve solunum desteğinin daha etkili ve bireyselleştirilmiş bir şekilde sunulabilmesi, gelecekteki araştırmalar sayesinde ARDS alt fenotiplerinin tanımlanması ve çalışmaların bu gruplar üzerinde odaklanması ile olanaklı hale gelecektir.

KAYNAKLAR

1. *Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, et al. Acute respiratory distress in adults. Lancet 1967; 2 (7511): 319-23.*
2. *Bernard GR, Artigas A. The definition of ARDS: 20 years later. Int Care Med 2016; 42 (5): 640-2.*
3. *Nasa P, Bos DL, Estenssoro E, et al. Consensus statements on the utility of defining ARDS and the utility of past and current definitions of ARDS-protocol for a Delphi study. BMJ 2024; 4(4): e082986.*
4. *Cutts S, Talboys R, Paspula C, et al. History of adult respiratory distress syndrome. Lancet Respir Med 2016; 4: 547-48.*
5. *Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flich MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. Am Rev Respir Dis 1988; 138 (3): 720-23.*
6. *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 (3): 818-24.*
7. *ARDS Definition Task Force. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. JAMA 2012; 307 (23): 2526-33.*
8. *Riviello E.D, 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 Med2016; 193 (1): 52-9.*
9. *Graselli C, Calfee CS, Camporota L, et al. ESICM guidelines on acute respiratory distress syndrome: definition, phenotyping and respiratory support strategies. Int Care Med 2023; 49: 727-59.*
10. *Matthay MA, Arabi Y, Arroliga AC, et al. A new global definition of acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care 2024; 209 (1): 37-47.*
11. *Gattinoni L, Protti A, Caironi P, Carlesso E. Ventilator-induced lung injury the anatomical and physiological framework. Crit Care Med 2010; 38 (10Suppl): 539-48.*
12. *Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury. Am J Respir Crit Care 1998; 157: 294-323.*
13. *Lin WC, Fessler MB. Regulatory mechanisms of neutrophil migration from the circulation to the airspace. Cell Mol Life Sci 2021; 78: 4095-124.*
14. *Lefrençais E, Mallavia B, Zhuo H, et al. Maladaptive role of neutrophil extracellular traps in pathogen-induced lung injury. JCI Insıght 2018; 3: 98178.*
15. *Beloncle FM. Is COVID-19 different from other causes of acute respiratory distress syndrome? J Int Med 2023; (3): 212-9.*
16. *Warren MA, Zhao Z, Koyama T, et al. Severity scoring of lung oedema on the chest radiograph is associated with clinical outcomes in ARDS. Thorax 2018; 73 (9): 840-6.*
17. *Bhattarai S, Gupta A, Ali E, et al. Can big data and machine learning improve our understanding of acute respiratory distress syndrome? Cureus 2021; 13 (2): e13529.*
18. *Wang J, Yang X, Zhou B, et al. Review of machine learning in lung ultrasound in COVID-19 pandemic. J Imaging 2022; 3: 65.*
19. *Laffey JG, Madotto F, Bellani G, et al. Geo-economic variations in epidemiology, patterns of care, and outcomes in patients with acute respiratory distress syndrome: insights from the LUNG SAFE prospective cohort study. Lanset Respir Med 2017; 5: 627-38.*
20. *Chen F, Zhang Y, Li X, et al. The impact of ACE-2 polymorphisms on COVID-19 disease: susceptibility, severity and therapy. Front Cell Infect Microbiol 2021;11:753721.*
21. *Meyer NJ, Christie JD, et al. Genetic heterogeneity and risk of acute respiratory distress syndrome. Semin Respir Crit Care Med 2013; 34: 459-74.*
22. *Kaphalia L, Calhoun WJ. Alcoholic lung injury: metabolic, biochemical and immunological aspects. Toxicology Letters 2013; 222:171-9.*
23. *Calfee CS, Matthay MA, Kangelans KN, et al. Cigarette smoke exposure and the acute respiratory distress syndrome. Crit Care Med 2015; 43 (9): 1790-7.*

24. *Hsiesh SJ, Zhuo H, Benowitz NL, et al. Prevalence and impact of active and passive cigarette smoking in acute respiratory distress syndrome. Crit Care Med 2014; 42 (9): 2058-68.*
25. *Erickson SE, Shlipak MG, Martin GS, et al. Racial and ethnic disparities in mortality from acute lung injury. Crit Care Med 2009; 37 (1): 1-6.*
26. *Bersten AD, Edibam C, Hunt T, Moran J. Incidence and mortality of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome in three Australian States. Am J Respir Crit Care Med 2002;165 (4): 443-8.*
27. *Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, et al. Incidence and outcomes of acute lung injury. N Engl J Med 2005; 353 (16): 1685-93.*
28. *Caser EB, Zandonade E, Pereria E, et al. Impact of distinct definitions of acute lung injury on its incidence and outcomes in Brazilian ICUs: prospective evaluation of 7,133 patients. Crit Care Med 2014; 42 (3): 574-82.*
29. *Brun-Buisson C, Minelli C, Bertolini G, et al. Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Results from the ALIVE study. İntensive Care Med 2004; 30 (1): 51-61.*
30. *Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. JAMA 2016; 315 (8): 788-800.*
31. *https://data.who.int/dashboards/covid19/deaths?n=o erişim tarihi: 19 Mayıs 2024.*
32. *Isath A, Malik AH, Goel A, et al. Nationwide analysis of the outcomes and mortality of hospitalized COVID19 patients. Curr Probl Cardiol 2023; 48 (2): 101440.*
33. *Luo L, Shaver CM, Zhao Z, et al. Clinical predictors of hospital mortality differ between direct and indirect ARDS. Chest 2017; 151 (4): 755-63.*
34. *Herridge MS, Tansey CM, Matte A, et al. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2011; 364: 1293-304.*
35. *Herridge MS, Moss M, Hough CL, et al. Recovery and outcomes after the acute respiratory distress syndrome (ARDS) in patients and their family caregivers. Intensive Care Med 2016; 42: 725-38.*
36. *Bos LDJ, Ware LB. Acute respiratory distress syndrome: causes, pathophysiology, and phenotypes. Lancet 2022; (1) 400: 1145-56.*
37. *Pelosi P, D'Onofrio D, Chiumello D, et al. Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome are different. Eur respir J Suppl 2003; 42: 48s-56s.*
38. *Calfee CS, Janz DR, Bernard GR, et al. Distinct molecular phenotypes of direct vs indirect ARDS in single-center and multicenter studies, Chest 2015; 147: 1539-48.*
39. *Gattinoni L, Pelosi P, Suter PM, et al. Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary disease. Different syndromes? Am J Respr Crit Care Med 2007; 158 (1): 3-11.*
40. *Calfee CS, Deluchi K, Parsons PE, et al. Subphenotypes in acute respiratory distress syndrome: latent class analysis of data from two randomied controlled trials. Lancet Respir Med 2014; 2: 611-20.*
41. *Sinha P, Delucchi KL, McAuley DF, et al. Development and validation of parsimonious algorithms to classify acute respiratory distress syndrome phenotypes: a secondary analysis of randomised controlled trials. Lancet Respir Med 2020; 8: 247-57.*
42. *Maddali MV, Churpek M, Pham T, et al. Validation and utility of ARDS subhenotypes identified by machine-learning models using clinical data: an observational, multicohort, retrospective analysis. Lancet Respir Med 2022; 10: 367-77.*
43. *Bos LDJ, Schouten LR, van Vught LA, et al. Identification and validation of distinct biological phenotypes in patients with acute respiratory distress syndrome by cluster analysis. Thorax 2017; 72: 876-83.*
44. *Famous KR, Delucchi KL, Ware LB, et al. Acute respiratory distress syndrome subphenotypes respond differently to randomised fluid management strategy. Am J Respir Crit Care Med 2017; 195: 331-8.*
45. *Calfee CS, Delucchi KL, Sinha P, et al. Acute respiratory distress syndrome subhenotypes and differantial response to simvastatin. Lancet respir Med 2018; 6: 691-8.*
46. *Constantin JM, Grasso S, Changues G, et al. Lung morphology predicts response to recruitment maneuer in patients with acute respiratory distress syndrome. Crit Care Med 2010; 38: 1108-17.*
47. *Constantin J-M, Jabaudon M, Lefrant JY, et al. Personalised mechanical ventilation tailored to lung morphology versus low positive end-expiratory pressure for patients with acute respiratory distress syndrome in France (the LIVE study): a multicentre, single blind, randomised controlled trial. Lancet Respir Med 2019; 7: 870-80.*
48. *Wendel Garcia PD, Caccioppola A, Coppola S, et al. Latent class analysis to predict intensive care outcomes in acute respiratory distress syndome; a proposal of two phenotypes. Crit Care 2021; 25:154.*
49. *Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P,et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatment for different phenotypes? Intensive Care Med 2020; 46 (6): 1099-102.*
50. *Marini JJ, Gattinoni L.Management of COVID-19 respiratory distress JAMA 2020; 323 (22): 2329-30.*
51. *Frat J-P, Thille AW, Mercat A, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. N Engl J Med 2015; 372: 2185-96.*
52. *Perkins GD, Ji C, Connolly BA, et al. Efect of non invasive respiratory strategies on intubation or mortality among patients with acute hypoxemic respiratory failure and COVID-19: the RECOVERY-RS randomized clinical trial. JAMA 2022; 327:546-58.*
53. *Ospina-Tascón GA, Calderón-Tapia LE, García AF, et al. Efect of high-flow oxygen therapy vs conventional oxygen therapy on invasive mechanical ventilation and clinical recovery in patients with severe COVID-19: a randomized clinical trial. JAMA 2021; 326: 2161-71.*
54. *Graselli 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.*
55. *Roca O, Caralt B, Messika J, et al. An ındex combining respiratory rate and oxygenation to predict outcome of nasal*

high flow therapy. Am J Respir Crit Care Med 2018; 199 (11):1368-76.

56. *Patel BK, Wolfe KS, Pohlman AS, et al. Effect of noninvasive ventilation delivered by helmet vs face mask on the rate of endotracheal intubation in patients with acute respiratory distress syndrome a randomized clinical trial. JAMA. 2016;315:2435-41.*
57. *Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Noninvasive ventilation of patients with acute respiratory distress syndrome. Insights from the LUNG SAFE Study. Am J Respir Crit Care Med 2017;195 (1): 67-77.*
58. *Rana S, Jenad H, Gay PC, et al. Failure of non invasive ventilation in patients with acute lung injury: observational cohort study. Crit Care 2006;10: R79.*
59. *Nair PR, Haritha D, Behera S, et al. Comparison of high-flow nasal cannula and non invasive ventilation in acute hypoxemic respiratory failure due to severe COVID-19 pneumonia. Respir Care 2021; 66: 1824-30.*
60. *Grieco DL, Menga LS, Cesarano M, et al. Efect of helmet non invasive ventilation vs high-flow nasal oxygen on days free of respiratory support in patients with COVID-19 and moderate to severe hypoxemic respiratory failure: the HENIVOT randomized clinical trial. JAMA 2021; 325: 1731-43.*
61. *Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Intensive Care Med 2020; 46: 854-87.*
62. *Shang Y, Pan C, Yang X, et al. Management of critically ill patients with COVID-19 in ICU: statement from front-line intensive care experts in Wuhan, China. Ann Intensive Care 2020; 10: 73.*
63. *Windisch W, Weber-Carstens S, Kluge S, et al. Invasive and non-invasive ventilation in patients with COVID-19. Dtsch Arztebl Int 2020;117: 528-33.*
64. *Tremblay LN, Slutsky AS. Ventilator-induced lung injury: from the bench to the bedside. Intensive Care Med 2006; 32: 24-33.*
65. *Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury. N Engl J Med 2013; 369: 2126-36.*
66. *Dawis WB, Rennard SI, Bitterman PB, et al. Pulmonary oxygen toxicity: early reversible changes in human alveolar structures induced by hyperoxia. N Engl J Med 1983; 309 (15): 878-83.*
67. *Budinger GRS, Mutlu GM. Balancing the risks and benefits of oxygen therapy in critically III adults. Chest 2013; 143 (4): 1151-62.*
68. *Buell KG, Spicer AB, Casey JD, et al. Individualized treatment effects of oxygen targets in mechanically ventilated critically Ill Adults. JAMA 2024; 331 (14): 1195-204.*
69. *Webb HH, Tierney DF. Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures. Protection by positive end-expiratory pressure. Am Rev Respir Dis 1974; 110: 556-65.*
70. *Hernandez LA, Peevy KJ, Moise AA, Parker JC. Chest wall restriction limits high airway pressure-induced lung injury in young rabbits. J Appl Physiol 1989; 66: 2364-8.*
71. *Gattinoni L, Pesenti A. The concept of "baby lung". Intensive Care Med 2005; 31: 776-84.*
72. *Caironi P, Cressoni M, Chiumello D, et al. Lung opening and closing during ventilation of acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med 2010; 181: 578-86.*
73. *Muscedere JG, Mullen JB, Gan K, Slutsky AS. Tidal ventilation at low airway pressures can augment lung injury. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149: 1327-34.*
74. *Imai Y, Parodo J, Kajikawa O, et al. Injurious mechanical ventilation and end-organ epithelial cell apoptosis and organ dysfunction in an experimental model of acute respiratory distress syndrome. JAMA 2003; 289 (16); 2104-12.*
75. *SerpaNeto A, Amato MBP, Schultz MJ. Dissipated energy is a key mediator of VILI: Rationale for using low driving pressures. Ann Update Int Care Emerg Med 2016: 311-21.*
76. *Protti A, Maraffi T, Milesi M, et al. Role of strain rate in the pathogenesis of ventilator-induced lung edema. Crit Care Med 2016; 44(9): e838-e45.*
77. *Hotchkiss JR, Blanch L, Murias G, et al. Effects of decreased respiratory frequency on ventilator-induced lung injury. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161(2 Pt 1): 463-8.*
78. *Tonetti T, Vasques F, Rapetti F, et al. Driving pressure and mechanical power: new targets for VILI prevention. Ann Trans Med 2017; 5 (14): 286.*
79. *Marini JJ. Dissipation of energy during the respiratory cycle: conditional importance of ergotrauma to structural lung damage. Curr Opin Crit Care. 2018; 24 (1): 16-22.*
80. *Bertoni M, Spadaro S, Goligher EC. Monitorinmg patient respiratory effort during mechanical ventilation: Lung and diaphragm- protective ventilation. Crit Care 2020; 24 (106): 21-35.*
81. *Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, et al. Effect of a protective ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 1998;338:347-54.*
82. *The Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2000; 342:1301-8.*
83. *Villar J, Kacmarek RM, Pérez-Méndez L, Aguirre-Jaime A. A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: a randomized, controlled trial. Crit Care Med 2006; 34: 1311-8.*
84. *Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E, et al. Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. The Multicenter Trail Group on Tidal Volume Reduction in ARDS. Am J Respir Crit Care Med 1998; 158: 1831-8.*
85. *Brower RG, Shanholtz CB, Fessler HE, et al. Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients. Crit Care Med 1999; 27: 1492-8.*
86. *Jaswal DS, Leung JM, Sun J, et al. Tidal volume and plateau pressure use for acute lung injury from 2000 to present: A systematic literature review. Crit Care Med 2014; 42 (10): 2278-89.*
87. *Petrucci N, De Feo C. Lung protective ventilation strategy for the acute respiratory distress syndrome (Review) Cochrane Database Syst Rev 2013; 2013 (2): CD003844.*

88. *Nijbroek SGLH, Hol L, Ivanov D, et al. Low tidal volume ventilation is associated with mortality in COVID-19 patients: Insights from the PRoVENT-COVID study. J Crit Care 2022; 70: 154047.*

89. *Mega C, Cavalli I, Ranieri VM, Tonetti T. Protective ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome related to COVID-19: always, sometimes or never? Curr opin Crit Care 2022; 28 (1): 51-6.*

90. *Reddy MP, Subramaniam A, Chua C, et al. Respiratory system mechanics, gas exchange, and outcomes in mechanically ventilated patients with COVID-19 related acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. Lancet Respir Med 2022; 10 (12): 1178-88.*

91. *4. Hager DN, Krishnan JA, Hayden DL, et al, ARDS Clinical Trials Network. Tidal volume reduction in patients with acute lung injury when plateau pressures are not high. Am J Respir Crit Care Med 2005; 172 (10): 1241.*

92. *Amato MBP, Meade MO, Slutsky AS, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2014; 372: 747-55.*

93. *Guilermo B, Retamal J, Bruhn A. Driving pressure: a marker of severity, a safety limit, or a goal for mechanical ventilation? Crit Care 2017; 21: 199.*

94. *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 (9): 1253-63.*

95. *Brower RG, Ware L, Berthiaume Y, Matthay MA. Treatment of ARDS. Chest 2001; 120 (4): 1347-67.*

96. *Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2004; 351: 327-36.*

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

98. *Mercat A, Richard J-CM, Vielle B, et al. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. JAMA 2008; 299: 646-55.*

99. *Maggiore SM, Richard JC, Brochard L. What has been learnt from P/V curves in patients with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. Eur Respir J Suppl 2003; 42: 22-6.*

100. *Gattinoni L, Giosa L, Bonifazi M, et al. Targeting transpulmonary pressure to prevent ventilator-induced lung injury. Expert Rev Respir Med 2019; 13 (8): 737-46.*

101. *Sarge T, Baedorf-Kassis E, Banner-Goodspeed V, et al. Effect of esophageal pressure guided positive end-expiratory pressure on survival from acute respiratory distress syndrome: A risk-based and mechanistic reanalysis of the EPVent-2 Trial. Am J Respir Crit Care Med 2021; 204 (10): 1153-63.*

102. *Talmor D, Sarge T, Malhotra A, et al. Mechanical ventilation guided by esophageal pressure in acute lung injury. N Engl J Med 2008; 359: 2095-104.*

103. *Beitler JR, Sarge T, Banner-Goodspeed VM, et al. Efect of titrating positive end expiratory pressure (PEEP) with an esophageal pressure guided strategy vs an empirical high PEEP-FiO2 strategy on death and days free from mechanical ventilation among patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized clinical trial. JAMA 2019; 321: 846-57.*

104. *Chiumello D, Carlesso E, Cadringher P, et al. Lung stress and strain during mechanical ventilation for acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med 2008; 178: 346-55.*

105. *Pintado M-C, de Pablo R, Trascasa M, et al. Individualized PEEP setting in subjects with ARDS: a randomized controlled pilot study. Respir Care 2013; 58: 1416-23.*

106. *Writing Group for the Alveolar Recruitment for Acute Respiratory Distress Syndrome Trial (ART) Investigators, Cavalcanti AB, Suzumura EA, et al. Effect of lung recruitment and titrated positive end-expiratory pressure (PEEP) vs low PEEP on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized clinical trial. JAMA 2017; 318: 1335-45.*

107. *Cressoni M, Chiumello D, Carlesso E, et al. Compressive forces and computed tomography derived positive endexpiratory pressure in acute respiratory distress syndrome. Anesthesiol 2014; 121: 572-81.*

108. *Bouhemad B, Brisson H, Le-Guen, M, et al. Bedside ultrasound assessment of positive end expiratory pressure induced lung recruitment. Am J Respir Crit Care Med 2011; 183: 341-7.*

109. *Barbas CSV, Amato MBP. Electrical impedance tomography to titrate PEEP at bedside in ARDS. Respir Care 2022; 67 (8): 1061-3.*

110. *He H, Chi Y, Yang Y, et al. Early individualized positive end-expiratory pressure guided by electrical impedance tomography in acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled clinical trial. Crit Care 2021; 25 (1): 230.*

111. *Brower RG, Morris A, MacIntyre N, et al. Effects of recruitment maneuvers in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome ventilated with high positive end-expiratory pressure. Crit Care Med 2003; 31: 2592-7.*

112. *Fan E, Wilcox ME, Brower RG, et al. Recruitment maneuvers for acute lung injury: a systematic review. Am J Respir Crit Care Med 2008; 178: 1156-63.*

113. *Hodgson CL, Cooper DJ, Arabi Y, et al. Maximal recruitment open lung ventilation in acute respiratory distress syndrome (PHARLAP): a phase II, multicenter randomized controlled clinical trial. Am J Respir Crit Care Med 2009; 200: 1363-72.*

114. *Kung SC, Hung YL, Chen WL, et al. Efects of stepwise lung recruitment maneuvers in patients with early acute respiratory distress syndrome: a prospective, randomized, controlled trial. J Clin Med 2019; 8: 231.*

115. *Frawley PM, Habashi NM. Airway pressure release ventilation: theory and practice. AACN Clin Issues 2001; 12 (2): 234-46.*

116. *Kaplan LJ, Bailey H, Formosa V. Airway pressure release ventilation increases cardiac performance in patients with acute lung injury/adult respiratory distress syndrome. Crit Care 2001; 5 (4): 221-6.*

117. *Zorbas JS, Ho KM, Litton E, et al. Airway pressure release ventilation in mechanically ventilated patients with COVID-19: a multicenter observational study. Acute Crit Care 2021; 36 (2): 143-50.*

118. *Cheng J, Ma A, Dong M, et al. Does airway pressure release ventilation offer new hope for treating acute respiratory distress syndrome? J Intensive Med 2022; 2 (4): 241-8.*

119. *Mireles-Cabodevila E, Kacmarek RM. Should airway pressure release ventilation be the primary mode in ARDS? Respir Care 2016; 61 (6): 761-73.*

120. *Naendrup JH, Steinke J, Borrega JG, et al. Airway Pressure Release Ventilation in COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome-a multicenter propensity score-matched analysis. J Intensive Care Med 2024; 39 (1): 84-93.*

121. *Ferguson ND, Cook DJ, Guyatt GH, et al. OSCILLATE Trial Investigators; Canadian Critical Care Trials Group. High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2013; 368: 795-805.*

122. *Young D, Lamb SE, Shah S, et al. High-frequency oscillation for acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2013; 368: 806-13.*

123. *Telias I, Damiani F, Brochard L. The airway occlusion pressure (P0.1) to monitor respiratory drive during mechanical ventilation: increasing awareness of a not-so-new problem. Intensive Care Med. 2018; 44: 1532-5.*

124. *Sinderby C, Navalesi P, Beck J, et al. Neural control of mechanical ventilation in respiratory failure. Nat Med. 1999; 5: 1433-6.*

125. *Goligher EC, Laghi F, Detsky ME, et al. Measuring diaphragm thickness with ultrasound in mechanically ventilated patients: feasibility, reproducibility and validity. Intensive Care Med 2015; 41: 642-9.*

126. *Barbaro RP, Odetola FO, Kidwell KM, et al. Association of hospital level volume of extracorporeal membrane oxygenation cases and mortality. Analysis of the extracorporeal life support organization registry. Am J Respir Crit Care Med 2015; 191: 894-901.*

127. *Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, et al. Eficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. The Lancet 2009; 374: 1351-63.*

128. *Combes A, Hajage D, Capellier G, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2018; 378: 1965-75.*

129. *Goligher EC, Tomlinson G, Hajage D, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome and posterior probability of mortality benefit in a post-hoc bayesian analysis of a randomized clinical trial. JAMA 2018; 320: 2251-9.*

130. *Shaef S, Brenner SK, Gupta S, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in patients with severe respiratory failure from COVID-19. Intensive Care Med 2021; 47: 208-21.*

131. *Whebell S, Zhang J, Lewis R, et al. Survival benefit of extracorporeal membrane oxygenation in severe COVID-19: a multi-centre matched cohort study. Intensive Care Med 2022; 48: 467-78.*

132. *Urner M, Barnett AG, Bassi GL, et al. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation in patients with acute COVID-19 associated respiratory failure: comparative efectiveness study. BMJ 2022; 377: e068723.*

133. *Bein T, Weber-Carstens S, Goldmann A, et al. Lower tidal volume strategy (≈3 ml/kg) combined with extracorporeal CO2 removal versus "conventional" protective ventilation (6 ml/kg) in severe ARDS. Intensive Care Med 2013; 39: 847-56.*

134. *McNamee JJ, Gillies MA, Barrett NA, et al Efect of lower tidal volume ventilation facilitated by extracorporeal carbon dioxide removal vs standard care ventilation on 90-day mortality in patients with acute hypoxemic respiratory failure: the REST randomized clinical trial. JAMA 2021; 326: 1013-23.*

135. *Albert RK. The prone positioning acute respiratory distress syndrome: Where we are, and where do we go from here. Crit Care Med 1997; 25: 1453-4.*

136. *Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, et al. Efect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. N Engl J Med 2001; 345: 568-73.*

137. *Taccone P, Pesenti A, Latini R, et al. Prone positioning in patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. JAMA 2009; 302: 1977-84.*

138. *Mancebo J, Fernández R, Blanch L, et al. A multicenter trial of prolonged prone ventilation in severe acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med 2006; 173: 1233-9.*

139. *Gattinoni L, Carlesso E, Taccone P, et al. Prone positioning improves survival in severe ARDS: a pathophysiologic review and individual patient meta-analysis. Minerva Anestesiol 2010; 76: 448-54.*

140. *Guérin C, Reignier J, Richard JC, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2013; 368: 2159-68.*

141. *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.*

142. *Ehrmann S, Li J, Ibarra-Estrada M, et al. Awake prone positioning for COVID-19 acute hypoxaemic respiratory failure: a randomised, controlled, multinational, open-label meta-trial. Lancet Respir Med 2012; 9: 1387-95.*

143. *Rosén J, von Oelreich E, Fors D, et al. Awake prone positioning in patients with hypoxemic respiratory failure due to COVID-19: the PROFLO multicenter randomized clinical trial. Crit Care 2021; 25: 209.*

144. *Alhazzani W, Parhar KKS, Weatherald J, et al. Efect of awake prone positioning on endotracheal intubation in patients with COVID-19 and acute respiratory failure: a randomized clinical trial. JAMA 2022; 327: 2104- 13.*

145. *Mitchell JP, Schuller D, Calandrino FS, Schuster DP. Improved outcome based on fuid management in critically ill patients requiring pulmonary artery catheterization. Am Rev Respir Dis 1992; 145: 990-8.*

146. *Martin GS, Mangialardi RJ, Wheeler AP, et al. Albumin and furosemide therapy in hypoproteinemic patients with acute lung injury. Crit Care Med 2002; 30: 2175-82.*

147. *Silversides JA, Major E, Ferguson AJ, et al. Conservative fuid management or deresuscitation for patients with sepsis or acute respiratory distress syndrome following the resuscitation phase of critical illness: a systematic review and meta-analysis. Intensive Care Med 2017; 43: 155-70.*

148. *Famous KR, Delucchi K, Ware LB, et al. Acute respiratory distress syndrome subphenotypes respond differently to randomized fluid management strategy. Am J Respir Crit Care Med 2016; 195 (3): 331-8.*

149. *Singer P, Reintam A, Berger MM, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. Clin Nutr 2019; 38: 48-79.*

150. *Stapleton RD, Martin TR, Weiss NS, et al. A phase II randomized placebo-controlled trial of omega-3 fatty acids for the treatment of acute lung injury. Crit Care Med. 2011; 39: 1655-62.*

141. *Shirai K, Yoshida S, Matsumaru N, et al. Effect of enteral diet enriched with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in patients with sepsis-induced acute respiratory distress syndrome. J Intensive Care 2015; 3: 3-12.*

152. *Dushianthan A, Cusack R, Burgess VA, et al. Immunonutrition for acute respiratory distress syndrome (ARDS) in adults. Cochrane Database Syst Rev 2019; 1: CD012041.*

153. *Papazian L, Forel J-M, Gacouin A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2010; 363: 1107-16.*

154. *National Heart, Lung, and Blood Institute PETAL Clinical Trials Network, Moss M, Huang DT, et al. Early neuromuscular blockade in the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2019; 380: 1997-2008.*

155. *Gainnier M, Roch A, Forel JM, et al. Efect of neuromuscular blocking agents on gas exchange in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. Crit Care Med 2004; 32:113-9.*

156. *Forel JM, Roch A, Marin V, et al. Neuromuscular blocking agents decrease infammatory response in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. Crit Care Med 2006; 34: 2749-57.*

157. *Guervilly C, Bisbal M, Forel JM, et al. Efects of neuromuscular blockers on transpulmonary pressures in moderate to severe acute respiratory distress syndrome. Intensive Care Med 2017; 43: 408-18.*

158. *Tsolaki V, Zakynthinos GE, Papadonta ME, et al. Neuromuscular blockade in the pre and COVID-19 ARDS patients. J Pers Med 2022; 12: 1538.*

159. *Fenza RD, Shetty NS, Gianni S, et al. High-dose ınhaled nitric oxide in acute hypoxemic respiratory failure due to COVID-19: a multicenter phase II trial. Am J Respir crit Care Med 2023; 208 (12): 1294-304.*

160. *Griffiths MJ, Evans T. Inhaled nitric oxide therapy in adults. N Engl J Med 2005; 353: 2683-95.*

161. *Dellinger RP, Zimmerman JL, Taylor RW, et al. Effects of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome: results of a randomized phase II trial. Inhaled Nitric Oxide in ARDS Study Group. Crit Care Med 1998; 26: 15-23.*

162. *Gebistorf F, Karam O, Wetterslev J, Afshari A. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome (ARDS) in children and adults (Review). Cochrane Database Syst Rev 2016; 6: CD002787.*

163. *Hong S, Jian C, Wang H, et al. Effects of different doses of methylprednisolone therapy on acute respiratory distress syndrome: Results from animal and clinical studies. BMC Pulm Med 2022; 22: 348.*

164. *Annane D, Sébille V, Bellissant E.GER-INF-05 Study Group, Effect of low doses of corticosteroids in septic shock patients with or without early acute respiratory distress syndrome. Crit Care Med 2006; 34: 22-30.*

165. *Meduri G.U, Headley AS, Golden E, et al. Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial. JAMA 1998; 280: 159-65.*

166. *Meduri GU, Golden E, Freire AX, et al. Methylprednisolone infusion in early severe ARDS: Results of a randomized controlled trial. Chest 2007; 131: 954-63.*

167. *Abdelsalam RN, Mohamed IA. Effects of methyl prednisolone in early ARDS. Egypt. J Chest Dis Tuberc 2013; 62: 167-72.*

168. *Villar J, Ferrando C, Martínez D, et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: A multicentre, randomised controlled trial. Lancet Respir Med 2020; 8: 267-76.*

169. *Meduri GU, Belenchia JM, EstesRJ, et al. Fibroproliferative phase of ARDS: Clinical findings and effects of corticosteroids. Chest 1991; 100: 943-52.*

170. *Wajanaponsan N, Reade MC, Milbrandt EB. Steroids in late ARDS? Crit. Care 2007; 11: 310.*

171. *Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2006; 354: 1671-84.*

172. *Bone RC, Fisher CJ, Clemmer TP, et al. Early methylprednisolone treatment for septic syndrome and the adult respiratory distress syndrome. Chest 1987; 92: 1032-6.*

173. *Bernard GR, Luce JM, Sprung CL, et al. High-dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome. N Engl J Med 1987; 317: 1565-70.*

174. *Liu L, Li J, Huang Y, et al. The effect of stress dose glucocorticoid on patients with acute respiratory distress syndrome combined with critical illness-related corticosteroid insufficiency. Zhonghua Nei Ke Za Zhi 2012; 51: 599-603.*

175. *Brun BC, Richard JCM, Mercat A, et al. Early corticosteroids in severe influenza A/H1N1 pneumonia and acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med 2011; 183: 1200-6.*

176. *Moreno G, Rodríguez A, Reyes LF, et al. Corticosteroid treatment in critically ill patients with severe influenza pneumonia: A propensity score matching study. Intensive Care Med 2018; 44: 1470-82.*

177. *Li N, Ma J, Nie L, et al. Retrospective analysis of the corticosteroids treatment on severe acute respiratory syndrome (SARS). Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban 2003; 35: 16-8.*

178. *Al Ghamdi M, Alghamdi KM, Ghandoora Y, et al. Treatment outcomes for patients with Middle Eastern Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS CoV) infection at a coronavirus referral center in the Kingdom of Saudi Arabia. BMC Infect Dis 2016; 16: 174.*

179. *RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19. N Engl J Med 2021; 384: 693-704.*

180. *Barros CMSS, Freire RS, Frota E, et al. Short-course of methylprednisolone improves respiratory functional parameters after 120 days in hospitalized COVID-19 patients (METCOVİD TRİAL): a randomized clinical trial. Front Med 2021; 8: 758405.*

181. *COVID STEROID 2 Trial Group, Munch MW, Myatra SN, et al. Effect of 12 mg vs. 6 mg of dexamethasone on the number of days alive without life support in adults with COVID-19 and severe hypoxemia: The COVID STEROID 2 randomized trial. JAMA 2021; 326: 1807-17.*

182. *Bouadma L, Mekontso DA, Burdet C, et al. High-dose dexamethasone and oxygen support strategies in intensive care unit patients with severe COVID-19 Acute hypoxemic respiratory failure: The COVIDICUS Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med 2022; 182: 906-16.*

183. *Bruno M, Tomazini MD, Israel S, et al. Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19 the CODEX randomized clinical trial. JAMA 2020; 324 (13): 1307-16.*

184. *Sinha P, Furfaro D, Cummings MJ, et al. Latent class analysis reveals COVID-19 related acute respiratory distress syndrome subgroups with diferential responses to corticosteroids. Am J Respir Crit Care Med. 2021; 204 (11): 1274-85.*

185. *Agarwal A, Rochwerg B, Lamontagne F, et al. A living WHO guideline on drugs for COVID-19. BMJ 2020; 370: m3379.*

186. *Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic effects of statins on the cardiovascular system. Circ Res 2017; 120: 229-43.*

187. *Jacobson JR, Barnard JW, Grigoryev DN, et al. Simvastatin attenuates vascular leak and inflammation in murine inflammatory lung injury. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2005; 288: 1026-32.*

188. *Shyamsundar M, McKeown ST, O'Kane CM, et al. Simvastatin decreases lipopolysaccharide- induced pulmonary inflammation in healthy volunteers. Am J Respir Crit Care Med 2009; 179: 1107-14.*

189. *Calfee CS, Delucchi KL, Sinha P, et al. Acute respiratory distress syndrome subphenotypes and differential response to simvastatin: secondary analysis of a randomised controlled trial. Lancet Respir Med 2018; 6: 691-8.*

190. *Fisher BJ, Seropian IM, Kraskauskas D, et al. Ascorbic acid attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury. Crit Care Med 2011; 39: 1454-60.*

191. *Fisher BJ, Kraskauskas D, Martin EJ, et al. Mechanisms of attenuation of abdominal sepsis induced acute lung injury by ascorbic acid. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2012; 303: 20-32.*

192. *Fowler AA 3rd, Fisher BJ, Kashiouris MG. Vitamin C for sepsis and acute respiratory failure- reply. J Am Med Assoc 2020; 323: 792-3.*

193. *Groshaus HE, Manocha S, Walley KR, et al. Mechanisms of beta-receptor stimulation- induced improvement of acute lung injury and pulmonary edema. Crit Care 2004; 8: 234-42.*

194. *Basran GS, Hardy JG, Woo SP, et al. Beta-2-adrenoceptor agonists as inhibitors of lung vascular permeability to radiolabelled transferrin in the adult respiratory distress syndrome in man. Eur J Nucl Med 1986; 12: 381-4.*

195. *Wilson JG, Liu KD, Zhuo H, et al. Mesenchymal stem (stromal) cells for treatment of ARDS: a phase 1 clinical trial. Lancet Respir Med 2015; 3: 24-32.*

196. *Jacono F, Bannard-Smith J, Brealey D, et al. Primary analysis of a phase 1/2 study to assess MultiStem cell therapy, a regenerative advanced therapy medicinal product (ATMP), in acute respiratory distress syndrome (MUST-ARDS). Am J Respir Crit Care Med 2020; 201: A7353.*

197. *Paine R 3rd, Standiford TJ, Dechert RE, et al. A randomized trial of recombinant human granulocyte-macrophage colony stimulating factor for patients with acute lung injury. Crit Care Med 2012; 40: 90-7.*

198. *Herold S, Hoegner K, Vadasz I, et al. Inhaled granulocyte/macrophage colonystimulating factor as treatment of pneumonia-associated acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med 2014; 189: 609-11.*

4. Hasta Ventilatör Asenkronisi, Olası Nedenleri ve Yönetimi

Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Oğuzhan KÜÇÜK[1], Dr. Öğr. Üyesi Kadir ÇOBAN[2]

[1] Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, Trabzon
[2] Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Trabzon

ÖZET

İnvaziv mekanik ventilasyon, yoğun bakım ünitelerindeki kritik hastalarda solunum desteği için sık uygulanan bir tedavidir. Olumlu sonuçlar elde etmek için hasta ve ventilatör etkileşimi yeterli olmalıdır. Ancak birçok klinik durum bu ilkeye karşı gelebilir ve bu iki yapı arasında bir uyumsuzluk yaratabilir. Bu asenkroniler hastanın morbidite ve mortalitesi üzerine olumsuz sonuçlara neden olabilmektedir. Bu nedenle bu oluşumları mümkün olan en kısa sürede tanımak ve tedavi etmek önem taşımaktadır. Farklı asenkronların veya asenkronilerin erken tespiti ve tanınması, mekanik ventilasyona bağlı geçen sürenin, hastanede kalış süresinin ve yoğun bakım yatış süresinin azaltılmasını destekleyebilir ve de klinik sonuçları iyileştirebilir.

GİRİŞ

Mekanik ventilasyon (MV), yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) en çok kullanılan yaşam destek cihazlarından biridir (1,2). Ana hedefleri, hastanın klinik durumu düzelene veya düzelme sürecine girene kadar yeterli gaz değişimini sürdürmek, solunum işini azaltmak veya solunum kaslarını dinlendirmektir. MV'nin uygulanması bir ilacın uygulanmasına benzemez: etkileşim çok daha karmaşıktır ve bazıları hastayla ilgili (efor, solunum ihtiyacı, solunum zamanlaması) ve diğerleri ventilatöre bağlı (tetik, akış, hacimler) olmak üzere birden fazla değişkene bağlıdır. Bu değişkenler arasındaki optimum denge, yeterli bir "hasta-ventilatör" senkronizasyonuna izin verir (3). Hastanın talebi ile ventilatörün sunumu (herhangi bir aşamasında) arasındaki uyumsuzluk "asenkroni" olarak tanımlanır.

Ventilatör dalga formları, hasta-ventilatör fizyolojisi ve etkileşimi hakkında sürekli bir bilgi akışı sağlar. Asenkronilerin daha kötü sonlanıma sebep olduğu göz önüne alındığında (3) bunların tespiti ve tedavisi çok değerlidir. Örneğin, inefektif çabaların ve çift tetik varlığının yüksek mortalite, daha uzun MV ve daha uzun YBÜ kalışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (4). Gelişen teknoloji ve hassas sensörler nedeniyle yeni asenkroni tipleri tespit edilmekte ve konu sürekli güncelliğini korumaktadır (5).

Kısa Tanımlar

Tetik: Bu parametre inspirasyon ve ventilasyon yardımının başlangıcını ifade eder. Hasta tarafından inspirasyon çabasıyla üretilir ve MV'de senkronizasyon oluşturur. Aksi takdirde, tetik aktivasyonundaki değişiklikler MV-hasta etkileşiminde bir senkronizasyon bozukluğuna neden olacaktır (6-8).

Nöral inspiratuar zaman: Diyafragmatik elektriksel aktivasyonun (EAdi) gerçekleştiği zamanı ifade eder, özellikle EAdi'nin başlangıcı ile inspiratuar EAdi'nin zirvesi arasındaki zaman farkıdır. Basitçe, hastanın solunum talebine ve solunum dürtüsüne göre inspiratuar fazın gerekli zamanını ifade eder (9-12).

Mekanik veya ventilatör inspirasyon süresi: Bu terim, MV ve/veya tidal hacim (TV) üzerinden programlanmış inspiratuar fazın zaman aralığını ifade eder. Ekspirasyon süresi, solunum hızı (RR) ve inspirasyon/ekspirasyon oranına göre belirlenir (9-12).

Döngü "Cycling": İnspiratuar fazın sonunu ve pasif ekspiratuar fazın başlangıcını ifade eder (6,13).

Solunum dürtüsü "Drive": Belirli bir inspiratuar akış oluşturmak için inspiratuar kasların aktivasyonu ve kasılmasıyla sonuçlanan, solunum merkezlerindeki aktivite yoğunluğunu ifade eden fizyolojik bir parametredir. Kritik hastalarda bu dürtüyü belirleyen kortikal, kimyasal ve metabolik geri bildirim gibi faktörler mevcuttur (14-17).

Solunum basıncı "Gücü": MV'deki hareket denkleminin bir parçasıdır:

$$Pmus + Pvent = E \times V + R \times F$$

Burada Pmus kas basıncı/yükünü, Pvent solunum basıncı/yükünü, E elastansı, V hacmi; R direnci ve F akışı ifade eder. Mekanik ventilatör tarafından yapılan işi, yani solunum sisteminde direnç ve elastansa karşı belirli bir hacim ve akış oluşturmak için üretilen basıncı ifade eder (18).

Kas basıncı "Pmus": Pvent gibi, aynı amaçla hareket denkleminin bir parçasıdır, ancak mekanik ventilatörün çalışmasıyla değil, inspiratuar kaslarla temsil edilir (18).

Asenkroni indeksi "AI": Varon ve arkadaşları (19) asenkroni indeksini (AI) tetiklenemeyen monitörize nefeslerin yüzdesi olarak tanımlarken, Thille ve arkadaşları (20) bu oranı asenkroni sayılarının toplam solunum sayısınını (RR) ifade eden ventilatör döngülerinin (aktiv veya pasif) ve İnefektif/yetersiz tetikleme (IT) sayısının toplamına bölümü olarak hesaplamıştır. Bu denklem aşağıdaki gibi olacaktır.

AI= Asenkroni olaylarının sayısı/toplam RR (ventilasyon döngüleri + kayıp çabalar) × 100.

Yüksek asenkroni insidansını %10'dan fazla AI olarak belirlemişlerdir. Her dört hastadan birinde yüksek asenkroni insidansı görülmüştür, en yaygın olanları İnefektif/yetersiz tetikleme ve çift tetiklemedir (DT). Bu hastalar daha uzun ventilasyon süreleri ve daha yüksek trakeostomi insidansı ile ilişkilendirilmiştir (20-22).

SINIFLAMA

Asenkronilerin farklı sınıflandırmaları bildirilmiştir. Genel yaklaşım (4,23,24) bunları ventilatuar döngü fazına göre sınıflandırmakta veya kümelere ayırmaktadır (Şekil 1).

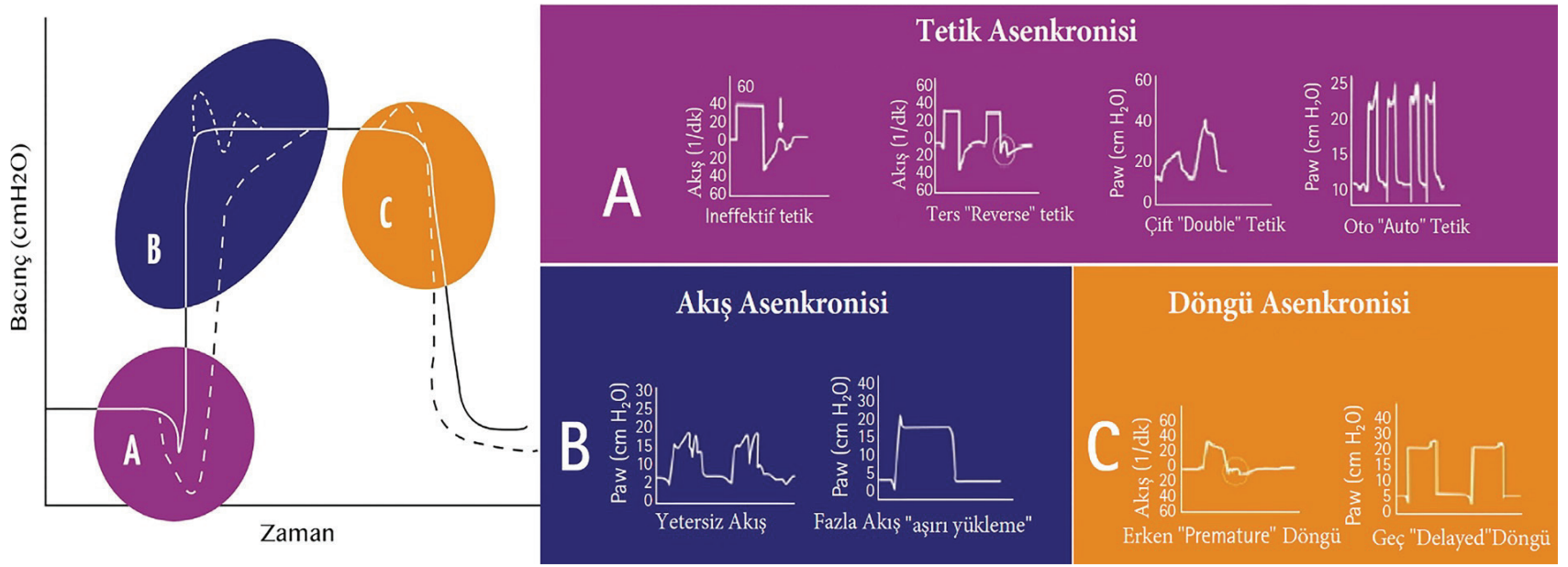
Tetik Asenkronileri

Ters "Reverse" tetik: Akoumianaki ve arkadaşları (25) tarafından tanımlanan ters tetikleme (RT), MV ile diyafragma aktivasyonu arasındaki anormal ilişkiyi ifade eder; burada dış uyaran olan ventilatör bir yanıta, yani diyafragma kasılmasına neden olur. Yeterli ekspirasyon süresi olmayan iki sürekli solunum olarak gösterilebilir, ilki MV tarafından zorunlu kılınırken ikincisi diyaframın refleks kasılmasıdır. Bu olayın ana teorisi, MV tarafından uygulanan akış ve basıncın üst hava yolları, akciğerler ve göğüsteki gerilme reseptörlerini aktive ettiğidir. Sonuç olarak, solunum merkezi dış uyaranın (ventilatör) fazı ve frekansı ile çakışarak tekrarlayan bir solunum paterni oluşturur (26). Genel olarak, düşük akış hızları ve yüksek hacimlerle uzun süreli mekanik akciğer insüflasyonu sırasında ortaya çıkma olasılığı daha yüksektir. Bu durumun MV'nin ilk 72 saatinde akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) olan hastaların %50'sinde görüldüğü bildirilmiştir (27). Klinik etkisi, mekanik döngü ile kas eforu arasındaki uyumsuzluk derecesine bağlı olacaktır. RT sırasında hastanın inspiratuar çabası zorunlu döngüden sonra başlar ve genellikle bunun ötesinde devam eder.

RT'nin iki temel özelliği vardır. Stabil, tekrarlayan bir paternde meydana gelir ve refleksle tetiklenen ventilasyonlar zamanlama, süre ve inspiratuar çabanın büyüklüğü açısından minimum düzeyde farklılık gösterir. Bu oluşumu tespit etmek ve ayırt etmek için, dış uyaranı bastırmak ve diyafram aktivasyonunu önlemek için uzun süreli bir ekspiratuar duraklama önerilmiştir (28). Bunu bir çift "double" tetikten (DT) ayırt etmek için, basınç eğrisinde negatif sapmanın DT'nin varlığı anlamına gelebileceği, ancak RT'de olmadığı akla getirilmelidir (29,30).

Bu asenkronizasyonu düzeltmek için, paternin kesilmesi ve değiştirilmesi tamamen gereklidir. Tedavi olarak sedasyon seviyelerinin artırılması önerilmemektedir. Ventilasyon yığılması ventilatör duyarlılığının azaltılması ile önlenebilir, ancak bu eylem TV ve RR değiştirilmedikçe kas eforunu ortadan

Şekil 1. Faz değişkenine göre asenkronilerin sınıflaması (1).



kaldırmaz (31). TV'nin modifikasyonu, akış hızı (RF) ve noromusküler blokör (NMB) kullanımı gibi stratejiler RT'nin yönetimi için tanımlanmıştır, ancak bunlar yalnızca geçici bir çözüm sağlamıştır. He ve arkadaşları (31), diğer varyantları değiştirmeden RR'nin azaltılmasının RT yüzdesini %30 oranında azalttığını göstermiştir. Rodriguez ve arkadaşları (27)'da ARDS'li hastalarda RT'yi çözmek için RF'nin azaltılmasının yararlı olduğunu tespit etmiştir. TV'yi artırmaya veya RF'yi azaltmaya yönelik bu stratejiler göz önüne alındığında, koruyucu ventilasyon hedeflerinin ve CO_2'nin izlenmesi önemlidir.

Oto "Auto" tetik: Otomatik tetikleme, İnefektif/yetersiz tetiklemenin tersi olarak tanımlanabilir. Bu durumda MV, yanlışlıkla hava yolu akışında veya basıncında bir değişiklik olduğunu fark ederek inspiratuar bir efor olmaksızın bir ventilasyon döngüsünü tetikler. Bu asenkroniden kontrollü modlarda MV'de programlanandan daha yüksek bir toplam frekansın veya destekli modlarda hasta çabası olmadan daha yüksek bir frekansın görüntülenmesi ile şüphelenilmelidir. Bu asenkroni MV ile veya hastayla ilgili kaynaklanabilir. İlk terimin nedenleri arasında hava kaçakları, düşük hassasiyet ayarlamaları ve devre yoğuşması sayılabilir. Hastayla ilgili nedenler arasında yoğun kardiyak aktiviteden kaynaklanan intratorasik basınç değişimlerinin iletimi yer alır (33). Akış eğrisinde, özellikle ekspiratuar fazda, sabit ve ritmik salınımlar veya türbülans gözlemlenebilir, bu da bizi kardiyak aktivite veya devre kondensasyonu iletiminden şüphelendirmelidir. Bu asenkroniyi doğrulamak için bir seçenek, tetik hassasiyetini artırmak ve ventilasyon döngülerinde efor veya tetikleme olmamasına ikincil olarak RR'de azalma gözlemlemektir. Bunu göz önünde bulundurarak tetik hassasiyetini artırmak, hava kaçaklarını düzeltmek ve mevcut devre yoğunlaşmasını gidermek önemlidir (34).

Inefektif tetik: Bu asenkroni, mekanik ventilatör tarafından algılanamayan ve bu nedenle bir ventilasyon döngüsü başlatamayan ve hastanın ventilasyon talebinde başarısızlığa neden olan inspiratuar çabalar olarak tanımlanır. Bu asenkroni sadece spontan eforu olan hastalarda bulunur, bu nedenle derin sedasyonlu hastalarda veya NMB olanlarda tespit edilemez (35).

Inefektif tetikleme akış eğrisinde, ekspirasyonun ortasında veya sonunda inspiratuar akışta bir artış ile tanımlanır. Eş zamanlı olarak, basınç eğrisinde bir basınç düşüşü görüntülenir. Çoğu zaman ekspirasyon sırasında tespit edilir, ancak inspirasyon sırasında da meydana gelebilir (36). Bu durum, tetikleme hassasiyetinin çok yüksek ayarlanmasının veya uzun inspirasyon süresinin bir ürünü olabilir. Diğer nedenler arasında solunum kas zayıflığı, azalmış solunum dürtüsü, yetersiz programlanmış pozitif ekspirasyon sonu basıncı (PEEP) ve dinamik hiperinflasyon (oto-PEEP) yer alır. Tüm bu nedenler her hastanın bireysel özellikleriyle ilişkilidir.

Birincil çözüm olarak MV'nin tetik hassasiyeti azaltılmalıdır. Bu eylem hastanın ventilatör döngüsünü daha kolay başlatmasına yardımcı olacaktır. Ayrıca, farklı ventilasyon modlarında inspirasyon süresini azaltmak ve sedatif ilaçların veya solunum dürtüsünü deprese eden ilaçların infüzyonunu optimize etmek gerekir. Basınç desteği (PS) seviyelerini azaltarak dinamik hiperinflasyonu azaltmak ve PEEP'i doğru şekilde titre etmek (oto-PEEP'i telafi etmek için) de bu sorunu olan hastalarda çözüm seçeneklerdir (34).

Geç tetikleme: Aktivasyon fazı (veya tetik) hastanın eforu başlattığı andan inspiratuar valfin açılmasına ve akış beslemesinin başlamasına kadar devam eder. Modern MV'lerde, tetikleme hassasiyeti doğru şekilde ayarlandığı sürece yanıt süresi < 100 ms'dir (37). Tetikleme gecikmesi, hastanın eforunun başlangıcı ile MV'nin söz konusu eforu algılaması için geçen süre arasında bir tutarsızlığın varlığı olarak tanımlanır (38). Bu durum çoğunlukla uygun olmayan hassasiyet ayarında (genellikle hassasiyet çok "yüksek-sıfırdan uzak" olduğunda görülür ve MV'nin tetiklenmesini zorlaştırır), akış/basınç sensörünün konumu ve ısı ve nem değiştiricisinin ürettiği yüksek dirençler gibi ventilatörün kendisiyle ilgili nedenlerle ortaya çıkar. Ventilatör valfleri veya endotrakeal tüple ilgili sorunlar da bu asenkroninin ortaya çıkmasına zemin hazırlayabilecek faktörlerdir.

Çift "Double" tetikleme "Soluk yığılması": DT bir akış asenkronisi veya yetersiz yardım olarak sınıflandırılır, ancak aynı zamanda bir tetikleyici değişiklik olarak da sınıflandırılır. DT, her ikisi de hasta tarafından başlatılan (RT'nin aksine), aralarında yetersiz ekspiratuar süre bulunan ve inspiratuar sürenin ortalamasının %50'sinden daha azı olarak hesaplanan iki sürekli ventilasyon çabasından oluşur. Grafiksel olarak, basınç eğrisinde iki yığılmış ve sürekli nefes görüntülenir ve buna "soluk yığılması" denir (3).

Mortalite üzerindeki klinik etkisi nedeniyle (21), "majör" bir asenkroni olarak kabul edilebilir, bu nedenle efektif yaklaşım önemlidir. Düşük TV uygulanması bu asenkroninin ortaya çıkmasına zemin hazırlar. Sabit akışlı hacim kontrollü sürekli zorunlu

ventilasyonda yığılmış solukların hacminin ayarlanan TV'nin iki katına çıkabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (38). Genellikle ARDS'de koruyucu ventilasyonda, yetersiz veya düşük inspiratuar akış ve yüksek solunum dürtüsü olan hastalarda görülür. Hacim kontrollü modda daha sık görüldüğünü belirtmek gerekir (18,23,34).

DT'nin giderilmesi, optimize edilmiş sedasyon ve analjezi seviyeleri ile sağlanır; hasta koruyucu ventilasyon gerektiriyorsa bu seviyeler artırılabilir. NMB kullanımı da düşünülebilir. Klinik durumları nedeniyle derin sedasyon gerektirmeyen hastalarda ventilatör spontan modu önerilmektedir. Dikkate alınması gereken diğer seçenekler şunlar olabilir: TV'nin, ventilatör desteğinin, inspiratuar akışın veya sürenin artırılması veya yükselme süresinin azaltılması. Bu müdahaleler ventilatör ihtiyacını veya "hava açlığını" optimize etmeye yöneliktir (13,22).

Akış Asenkronileri

Yetersiz akış asenkronisi "Hava Açlığı": Bu asenkroni, gaz akışının yetersiz uygulanmasına dayanır ve sonuç olarak hastanın ventilasyon talebini karşılamak mümkün değildir. Sonuç olarak, inspiratuar kasların aktivasyonuna ve daha fazla enerji harcamasına neden olur. Hacim kontrollü modlarda, mevcut inspiratuar akış sağlandıktan sonra inspiratuar faz sırasında (tepe basıncına ulaşılana kadar) basınç eğrisinde bir konkavite olarak görüntülenebilir. Bu fenomen, hastanın hava talebi ile inspiratuar çabasını (Pmus) gösterir, bu da ventilasyon basıncını (Pvent) düşürür ve kendi ventilasyon talebini karşılama girişimiyle bir "iş kaymasına" neden olur.

Bu konkavite, inspiratuar çabayla doğru orantılı büyüklükte olacaktır ve ikinci bir solunumu, yani çift tetiklemeyi tetikleyene kadar sapma ve basınç düşüşü oluşturabilir. Bu nedenle "hava açlığı" asenkronisi olarak adlandırılır (6,18). Bu asenkroninin nedenleri düşük inspiratuar akış veya hatta ARDS için koruyucu ventilasyonda olduğu gibi düşük TV'dir. Diğer nedenler ajitasyon, ağrı ve/veya ateş gibi yüksek solunum dürtüsü oluşturan durumlarla ilgili olabilir.

Çözüm yaklaşımı, anksiyete durumlarını ve yeterli analjeziyi kontrol ederek, hacim kontrollü modda inspiratuar akış ve TV'yi artırarak veya basınç kontrollü modlarda "yükselme süresini" azaltarak gerçekleştirilebilir. Hasta spontan ventilasyon kriterlerine sahipse, basınç destekli ventilasyona (PSV) geçmek ve erken ekstübasyon da bir çözüm olabilir, aksi takdirde ARDS için koruyucu ventilasyon sırasında inspirasyon çabasını önlemek için sedasyonu ayarlamak uygun olacaktır (18). Bu durum, yarattığı rahatsızlık, aşırı inspiratuar çaba, yüksek trans pulmoner basınç değişimleri ve potansiyel akciğer hasarı nedeniyle ciddi asenkroni olarak kabul edilebilir.

Fazla akış "Aşırı yükleme": Yetersiz akış asenkronisine kıyasla nadir görülen bir asenkronidir, çünkü yüksek akıştan ziyade düşük akış programlama olasılığı daha yüksektir. Esas olarak, inspiratuar akışın hastanın talebinden fazla veya yüksek olduğu ve aşırı kompansasyona neden olduğu hacim kontrollü modda gözlenir. Ayrıca, aşırı basınçlandırma oluşturan inspiratuar basınç (iP) veya PS'nin yüksek programlanması nedeniyle basınç kontrollü modlarda da ortaya çıkabilir. Başka bir seçenek de daha kısa bir yükselme süresi olabilir.

Döngü Asenkronileri

Döngü veya ekspiratuar asenkroni, nöral inspiratuar zaman (NIT) ile mekanik inspiratuar zaman (MIT) arasındaki ilişki olarak tanımlanabilir. NIT, hasta tarafından başlatılacak ve sonlandırılacak bir nefes olarak tanımlanır ve solunum dürtüsüyle doğrudan ilişkilidir. Öte yandan, MIT'de solunum döngüsü MV tarafından programlanmış parametrelere göre başlatılır ve sonlandırılır, bu da hasta asiste veya spontan solunum göstermeye başladığında (örneğin; sedasyon kesintisi) döngü üzerinde doğrudan bir etkiye sahip olacaktır.

Bu sınıflandırma içerisinde erken döngü ve geç döngü bulunabilir. Erken döngü NIT ile ilişkili olarak kısa MIT'nin ayarlanmasından kaynaklanır. Bu durum MV'nin inspiratuar fazı hastadan önce bitirmesini sağlar ve NIT yoğunluğuna veya süresine bağlı olarak pik ekspiratuar akışın kesintiye uğramasına ve yeni bir solunum döngüsünün başlamasına neden olabilir. Bu asenkroni DT'nin varlığına neden olabilir ve "volutravma" nedeniyle akciğer hasarı oluşturabilir. Geç döngüde MIT, NIT'den daha uzundur, bu nedenle MV, hasta inspirasyon fazını çoktan sonlandırmışken solunum sistemine akış sağlamaya devam edecektir (40). Sonuç olarak, solunum döngüsünün sonunda, hava yolu basıncında bir artış ve bazı durumlarda pik ekspiratuar akışta bir artış gözlemlenebilir. Bu durumun devam etmesi "barotravma" nedeniyle bir akciğer hasarını tetikleyebilir.

Mekanik solunum desteğinin nedeninin ortadan kalktığı ve solunum ve hemodinamik açıdan stabil olan hastalarda, asenkroninin ortaya çıkmasını önlemek için spontan ventilasyon modalitesinin kullanılması önerilmektedir. Öte yandan, nöromüsküler bloker (destekli modalite) gerektirmeden orta veya bilinçli

Tablo 1. Asenkroni sorunlarını azaltma ve hasta-mekanik ventilatör etkileşimini iyileştirme stratejileri.

Asenkroni	Tip ve Tanım	Asenkroni Sebebi	Çözüm Önerileri
Ters Tetik	Tip: Döngü / Tetik asenkronisi Tanım: diyafragmatik kas kasılmasını tetikleyen ventilatör insüflasyonu	1. Aşırı destek 2. Derin sedasyon	Desteği azaltın, sedatifleri azaltın, gerekirse NMB
Geç Tetik	Tip: Tetik asenkronisi Tanım: hasta eforunun başlangıcı ile ventilatör tarafından sağlanan akışın başlangıcı arasında > 100 ms'lik bir zaman gecikmesi	1. Düşük tetikleme hassasiyeti 2. Düşük solunum gücü 3. İntrinsik PEEP gibi bir eşik yükünün varlığı 4. Kısmen tıkalı ETT veya HME varlığı	Tetik hassasiyetini ayarlayın, intrinsik PEEP'e karşı PEEP'i artırın, HME veya ETT'yi değiştirin, NIV arayüzünü değiştirin
İnefektif/ yetersiz tetikleme	Tip: Tetik asenkronisi Tanım: Mekanik ventilatörün, inspiratuar efora rağmen hastanın nöral eforunu algılayamaması	1. Düşük tetikleme hassasiyeti 2. Ağır sedasyon, aşırı solunum desteği veya diyafram disfonksiyonuna bağlı olarak zayıf solunum dürtüsü veya zayıf efor 3. İntrinsik PEEP gibi yüksek eşik yükünün varlığı 4. Özellikle PSV modunda veya obstrüktif durumda veya bunları kompanse edemeyen bir ventilatörde kasıtlı kaçak varlığında NIV sırasında gecikmiş döngü	Tetik hassasiyetini ayarlayın, sedasyonu azaltın veya solunum dürtüsü üzerinde etkisi olmayan ilaçlar kullanın, desteği azaltın, metabolik alkalozu düzeltin, intrinsik PEEP'e karşı PEEP'i artırın, inspirasyon süresini kısaltın, obstrüktif bir durumda (örneğin; KOAH) EET kriterlerini ayarlayın, uygun NIV yazılımını kullanın, sorun devam ederse nöral tetikleyiciyi düşünün
Oto Tetik	Tip: Tetik asenkronisi Tanım: zorunlu nefesin ötesinde hastanın inspirasyon çabasıyla tetiklenmeyen mekanik bir nefes (örn. hacim kontrolü veya basınç kontrolü sürekli mekanik ventilasyon)	1. Yüksek tetikleme hassasiyeti 2. Kaçaklar 3. Devredeki rastgele gürültü (örn. kardiyak osilasyonlar, ventilatör devresinde yoğunlaşmış su, bol miktarda trakeobronşiyal sekresyon)	Tetik hassasiyetini ayarlayın, gürültüyü azaltın, kaçakları giderin, uygun NIV yazılımını kullanın
Çift Tetik	Tip: Tetik asenkronisi Tanım: Çok kısa bir ekspirasyon süresi ile ayrılabilen veya ayrılamayan 2 zorunlu nefes	1. Yetersiz destek nedeniyle kısa döngü: destekli/ kontrollü modda yüksek inspiratuar akış talebi olan hastalarda sabit akış veya daha düşük tidal hacimler 2. Düşük solunum sistemi uyumu ve yüksek solunum dürtüsü olan hastalarda PSV modunda yüksek ekspiratuar tetikleme eşiği nedeniyle kısa döngü (yani erken döngü)	Zaman döngülü bir solukta inspirasyon süresini artırın, inspirasyon akışını artırın, PSV modunda EET'yi ayarlayın, PSV modunda basınç yükselme süresini optimize edin, ters tetikleme nedenini ortadan kaldırın
Yetersiz Akış "Hava Açlığı"	Tip: Akış asenkronisi Tanım: ventilasyon ihtiyacı ve inspisyum gaz akışı arasında asenkronizasyon	1. Asiste volüm kontrol kontrol ventilasyonda düşük gaz akışı 2. Basınç kontrol modunda basınç yükselme süresi (rise time) çok düşük	Gaz akışını artırın veya inspiratuar akışı ayarlayın, uygun bir ilaçla solunum dürtüsünü azaltın, basınç kontrol modunda basınç artışını artırın
Döngü Asenkronileri	Tip: Döngü asenkronisi Tanım: hastanın solunum merkezi nörolojik inspirasyon süresi ventilatörün inspirasyon süresi arasındaki uyumsuzluk	1. Nöral zaman > ventilatör inspirasyon zamanı (yani, erken döngü) 2. Nöral zaman < ventilatör inspirasyon zamanı (yani, geç döngü)	PSV modda inspiratuar zamanı ve EET'yi ayarlayın, aşırı destek var mı gözden geçirin, kaçakları azaltın, parsiyel yardımlı modları kullanın

ETT: Endotrakeal tüp, HME: Isı*nem değiştirici, NIV: Non-invaziz ventialsyon, EET: End-ekspiratuar tetik hassasiyeti, PSV: Basınç destek ventilasyon.

sedasyon (Richmond Ajitasyon-Sedasyon Skalası -2 veya -3) gerektiren hastalarda hem nöral hem de mekanik zamanlar arasında değişkenlik olabilir ve bu da asenkroniye yol açabilir. RR ve inspirasyon süresini dikkate alarak NIT'yi MIT'ye göre önceliklendirmek önemlidir. Aynı şekilde, parametreler ayarlandıktan sonra, düşük veya yüksek TV, CO_2 retansiyonu veya yeni bir asenkroninin ortaya çıkmasından kaçınarak "eşleşmeyi" gözlemlemek gerekmektedir.

Monitörasyon

Görsel takip: Akış/zaman ve basınç/zaman eğrilerinin görsel olarak incelenmesi, asenkronileri tanımlamak için geleneksel olarak kabul edilen ve güvenilir bir yöntemdir, ancak doğru yorumlama için özel beceri ve deneyim gerektirir. Colombo ve arkadaşları (41,42) YBÜ doktorlarının PSV sırasında akış ve basınç dalga formlarını inceleyerek disenkroniyi tespit etme becerisini ve doktor deneyiminin asenkroniyi tanıma becerisi üzerindeki etkisini değerlendirmiş; asenkronileri doğru şekilde tanıma becerisinin genellikle oldukça düşük olduğunu ve klinik deneyimden yalnızca orta derecede etkilendiğini bulmuştur. YBÜ doktorları asenkronilerin üçte birinden daha azını tespit edebilmektedir, ancak bu oran YBÜ asistanlarının gösterdiği %16'lık tespit oranından önemli ölçüde yüksektir.

Ultrasonografi: Diyafram ultrasonu, bazı asenkroni türlerini tespit etmek için makul bir alternatif olabilir. Non-invaziv bir yöntem olma avantajına sahiptir, öğrenme eğrisi hızlı bir şekilde elde edilir ve hasta için zararsızdır. Diyafragma hareketinin hem yer değiştirmesinin hem de kalınlaşma fraksiyonunun doğrudan gözlemlenmesi, hastanın inspiratuar çabasını ve şiddetini tespit etmeyi sağlar. Soilemezi ve ark. (43,44) ultrasonografi yoluyla özofagus basıncıyla birlikte DT, RT ve inefektif tetikleme vakalarını tespit ettikleri bir vaka serisi bildirmişlerdir. Bu basit yaklaşım henüz standartlaştırılmamıştır ve ventilatör eğrilerinin ultrason sinyali ile senkronizasyonunu gerektirmektedir, bu nedenle kullanımı hala araştırma gerektirmektedir.

Özofagus basıncı: Asenkroninin izlenmesi ve tespit edilmesindeki temel zorluklardan biri, solunum kaslarının aktivitesini tahmin edebilmektir; bu her zaman kolay olmayan ve uzmanlar tarafından bile fark edilemeyebilecek bir iştir. Bu zorluk, basınç değişikliklerini izlemek ve kas eforunun başlangıcını, sonunu ve büyüklüğünü tahmin edebilmek için bir transdüsere bağlı özofagusa bir balon yerleştirilmesi yoluyla bir özofagus sinyalinin (Pes) kullanılması nedeni ile çıkmaktadır. Pes kaydı, Pes'teki değişikliklerin zamansal oluşumunu Paw'daki değişiklikler ve akış-zaman eğrisindeki dalga formları ile karşılaştırarak asenkroniyi tespit etmeye yardımcı olabilir. Pes kullanımı, Paw eğrileriyle eş zamanlı olarak inspiratuar çabayı tespit etmeye ve hastanın inspiratuar çabasını her mekanik döngü ile eşleştirmek için her iki eğri arasındaki eşzamanlılığı izlemeye olanak tanır (örneğin; bir IE, bir ventilasyon döngüsü tarafından takip edilmeyen Pes'in negatif bir sapması olarak tanımlanabilir) (1).

Asenkroniler, tanımlama ve çözüm önerileri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Sonuçta MV yoğun bakımların en önemli tedavi ve destek araçlarından biridir. Doğru uygulanması, onu güvenli bir araca dönüştürmek için bir öğrenme eğrisi ve teorik kavramlar gerektirir. Bu anlamda, hasta-ventilatör etkileşimini yönetme işi yoğun bakım uzmanları, solunum terapistleri ve diğer sağlık profesyonelleri için bir zorluk teşkil etmektedir. Hastanın ihtiyaçları ile ventilatörün sunduğu yardım arasında yeterli bir denge sağlanamadığında, asenkroni görülmeye başlar. Bu nedenle, fizyoloji ilkelerinin ve solunum sistemi mekaniğinin anlaşılmasını derinleştirmek, bu dengesizliği yaratan nedenleri anlamak ve tanımlamak, farklı oluşumların doğru bir şekilde yorumlanmasını garanti etmek ve klinik uygulamaları optimize etmek zorunludur.

KAYNAKLAR

1. *Saavdera SN, Barisich PVS, Maldonado JBP, et al. Asynchronies during invasive mechanical ventilation: narrative review and update. Acute and Critical Care 2022; 37(4): 491-501.*
2. *Wunsch H, Linde-zwirble WT, et al. The epidemiology of mechanical ventilation use in the United States. Crit Care Med 2010;38:1947-53.*
3. *Bruni A, Garofalo E, Pelaia C, et al. Patient-ventilator asynchrony in adult critically ill patients. Minerva Anestesiol 2019;85:676-88.*
4. *Magrans R, Ferreira F, Sarlabous L, et al. The effect of clusters of double triggering and ineffective efforts in critically ill patients. Crit Care Med 2022;50:e619-29.*
5. *Jonkman AH, Holleboom MC, de Vries HJ, et al. Expiratory muscle relaxation-induced ventilator triggering: a novel patient-ventilator dyssynchrony. Chest 2022;161:e337-41.*
6. *Oto B, Annesi J, Foley RJ. Patient-ventilator dyssynchrony in the intensive care unit: a practical approach to diagnosis and management. Anaesth Intensive Care 2021;49:86-97.*
7. *Barwing J, Pedroni C, Olgemöller U, et al. Electrical activity of the diaphragm (EAdi) as a monitoring parameter in difficult weaning from respirator: a pilot study. Crit Care 2013;17:R182.*

8. *Hickey SM, Giwa AO. Mechanical ventilation [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Jan 28]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539742/.*
9. *Chen S, Li Y, Zheng Z, Luo Q, Chen R. The analysis of components that lead to increased work of breathing in chronic obstructive pulmonary disease patients. J Thorac Dis 2016;8:2212-8.*
10. *Cabello B, Mancebo J. Work of breathing. Intensive Care Med 2006;32:1311-4.*
11. *French CJ. Work of breathing measurement in the critically ill patient. Anaesth Intensive Care 1999;27:561-73.*
12. *Parthasarathy S, Jubran A, Tobin MJ. Assessment of neural inspiratory time in ventilator-supported patients. Am J Respir Crit Care Med 2000;162(2 Pt 1):546-52.*
13. *Shah VH, Samanta A, Ray S. Patient-ventilator asynchrony: etiology and solutions. Indian J Clin Pract 2021;31:714-24.*
14. *Spinelli E, Mauri T, Beitler JR, et al. Respiratory drive in the acute respiratory distress syndrome: pathophysiology, monitoring, and therapeutic interventions. Intensive Care Med 2020;46:606-18.*
15. *Vaporidi K, Akoumianaki E, Telias I, et al. Respiratory drive in critically ill patients: pathophysiology and clinical implications. Am J Respir Crit Care Med 2020;201:20-32.*
16. *Jonkman AH, de Vries HJ, Heunks LM. Physiology of the respiratory drive in ICU patients: implications for diagnosis and treatment. Crit Care 2020;24:104.*
17. *Telias I, Spadaro S. Techniques to monitor respiratory drive and inspiratory effort. Curr Opin Crit Care 2020;26:3-10.*
18. *Pham T, Telias I, Piraino T, et al. Asynchrony consequences and management. Crit Care Clin 2018;34:325-41.*
19. *Varon J, Fromm R, Rodarte J, Reinoso M. Prevalence of patient ventilator asynchrony in critically ill patients. Chest 1994;106(2 Suppl):141S-144S.*
20. *Thille AW, Rodriguez P, Cabello B, et al. Patient-ventilator asynchrony during assisted mechanical ventilation. Intensive Care Med 2006;32:1515-22.*
21. *Blanch L, Villagra A, Sales B, et al. Asynchronies during mechanical ventilation are associated with mortality. Intensive Care Med 2015;41:633-41.*
22. *Kyo M, Shimatani T, Hosokawa K, et al. Patient-ventilator asynchrony, impact on clinical outcomes and effectiveness of interventions: a systematic review and meta-analysis. J Intensive Care 2021;9:50.*
23. *Mireles-Cabodevila E, Siuba MT, Chatburn RL. A taxonomy for patient-ventilator interactions and a method to read ventilator waveforms. Respir Care 2022;67:129-48.*
24. *Esperanza JA, Sarlabous L, de Haro C, et al. Monitoring asynchrony during invasive mechanical ventilation. Respir Care 2020;65:847-69.*
25. *Akoumianaki E, Maggiore SM, Valenza F, et al. The application of esophageal pressure measurement in patients with respiratory failure. Am J Respir Crit Care Med 2014;189:520-31.*
26. *de Vries HJ, Jonkman AH, Tuinman PR, et al. Respiratory entrainment and reverse triggering in a mechanically ventilated patient. Ann Am Thorac Soc 2019;16:499-505.*
27. *Rodriguez PO, Tiribelli N, Fredes S, et al. Prevalence of reverse triggering in early ARDS: results from a multicenter observational study. Chest 2021;159:186-95.*
28. *Dianti J, Bertoni M, Goligher EC. Monitoring patient-ventilator interaction by an end-expiratory occlusion maneuver. Intensive Care Med 2020;46:2338-41.*
29. *Baedorf Kassis E, Su HK, Graham AR, et al. Reverse trigger phenotypes in acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med 2021;203:67-77.*
30. *Lin Z, Zhou J, Lin X, et al. Reverse trigger in ventilated nonards patients: a phenomenon can not be ignored! Front Physiol 2021;12:670172.*
31. *Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2000;342:1301-8.*
32. *He X, Luo XY, Chen GQ, Zhou JX. Detection of reverse triggering in a 55-year-old man under deep sedation and controlled mechanical ventilation. J Thorac Dis 2018;10:E682-5.*
33. *Imanaka H, Nishimura M, Takeuchi M, et al. Autotriggering caused by cardiogenic oscillation during flow-triggered mechanical ventilation. Crit Care Med 2000;28:402-7.*
34. *Holanda MA, Vasconcelos RD, Ferreira JC, Pinheiro BV. Patient-ventilator asynchrony. J Bras Pneumol 2018;44:321-33.*
35. *Georgopoulos D, Prinianakis G, Kondili E. Bedside waveforms interpretation as a tool to identify patient-ventilator asynchronies. Intensive Care Med 2006;32:34-47.*
36. *Blanch L, Sales B, Montanya J, Lucangelo U, et al. Validation of the Better Care® system to detect ineffective efforts during expiration in mechanically ventilated patients: a pilot study. Intensive Care Med 2012;38:772-80.*
37. *Sassoon CS. Triggering of the ventilator in patient-ventilator interactions. Respir Care 2011;56:39-51.*
38. *Mirabella L, Cinnella G, Costa R, et al. Patient-ventilator asynchronies: clinical implications and practical solutions. Respir Care 2020;65:1751-66.*
39. *de Haro C, López-Aguilar J, Magrans R, et al. Double cycling during mechanical ventilation: frequency, mechanisms, and physiologic implications. Crit Care Med 2018;46:1385-92.*
40. *Holanda MA, Vasconcelos R, Ferreira JC, Pinheiro BV. Patient-ventilator asynchrony. J Bras Pneumol 2018;44:321-33.*
41. *Colombo D, Cammarota G, Alemani M, Carenzo L, et al. Efficacy of ventilator waveforms observation in detecting patient-ventilator asynchrony. Crit Care Med 2011;39:2452-7.*
42. *Ramirez II, Arellano DH, Adasme RS, et al. Ability of ICU health-care professionals to identify patient-ventilator asynchrony using Waveform analysis. Respir Care 2017;62:144-9.*
43. *Soilemezi E, Vasileiou M, Spyridonidou C, et al. Understanding patient-ventilator asynchrony using diaphragmatic ultrasonography. Am J Respir Crit Care Med 2019;200:e27-8.*
44. *Mauri T, Yoshida T, Bellani G, et al. Esophageal and transpulmonary pressure in the clinical setting: Meaning, usefulness and perspectives. Intensive Care Med 2016;42:1360-73.*

5. Obstrüktif Akciğer Hastalıklarında Mekanik Ventilasyon (MV-NIMV)

Dr. Öğr. Üyesi Nur Aleyna YETKİN

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri

ÖZET

Obstrüktif akciğer hastalıklarında hem kendi patofizyolojisi gereği hem de solunum yetmezliği tedavisinde kullanılan ventilasyon yöntemleri nedeniyle dinamik hiperinflasyon, otoPEEP ve ventilasyon problemleri sık ortaya çıkmaktadır. Bu durum uygun şekilde yönetilmediğinde, hemodinamik bozulmaların yanı sıra morbidite ve mortalite riskinde artışa yol açabilir. Bu bölümde en sık karşılaşılan astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığında optimal fayda sağlanabilmesi için noninvaziv ve invaziv mekanik ventilasyondaki stratejiler üzerinde durulmuştur.

Obstrüktif akciğer hastalıklarının en sık görüleni kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), astım, astım-KOAH overlap iken, daha az sıklıkta bronşiektazi, pnömokonyoz, trakeobronkomalazi ve interstisyel akciğer hastalıklarının endobronşiyal tutulumu şeklinde karşımıza çıkmaktadır (1). Yoğun bakımlarda en sık KOAH, daha az sıklıkta da mortalitesi yüksek olabilen astımla karşılaşıldığında yönetim bazen zor olup, ventilatör stratejileri alanında detaylı bilgi gerektirebilmektedir. Özellikle KOAH ve şiddetli astımın akut alevlenmelerinden kaynaklanan solunum yetmezliği durumu, ağır hava akımı kısıtlılığı, hava hapsi, dinamik hiperinflasyon ve intrinsik pozitif ekspirasyon sonu basıncı (otoPEEP) gelişimi ile ilişkili tablolarla karakterizedir.

KOAH'TA SOLUNUM MEKANİKLERİNDE MEYDANA GELEN DEĞİŞİKLİKLER

KOAH hala dünya geneli ölümlerin üçüncü sırasında yer alan global bir sorundur. Küresel olarak, risk faktörlerine devam eden maruziyet ve yaşlı nüfus nedeniyle ilerleyen yıllarda KOAH yükünün artması beklenmektedir. KOAH'ta esas patofizyolojik mekanizmalardan biri olan hava akımı kısıtlanması, küçük hava yollarında rezistans artışıyla ve alveolar destrüksiyon sonucu oluşan amfizem ile artmış kompliyansın karışımı sonucu meydana gelir (1). Küçük hava yollarının kaybı, hava akımı kısıtlanmasının yanı sıra mukosiliyer disfonksiyona da katkıda bulunur (2).

Hiperinflasyon

KOAH'lı bireylerde elastik rekoil kaybı ve hava akımı kısıtlanması sonucu meydana gelen hiperinflasyon; normal ekspiryum sonunda akciğerlerdeki hava volümünün artması durumudur. Elastik rekoil kaybı ile statik (istirahat halinde) ve hava akış kısıtlılığı ile dinamik (egzersiz halinde) hiperinflasyon gelişebilir. Hastanın dispne ve egzersiz intoleransının artmasına da neden olan bu durum, GOLD 2024'te ilk kez ayrı bir başlık altında ele alınmıştır. Hiperinflasyon; artmış semptom skorları, hospitalizasyon, mortalite ve solunum yetmezliği ile yakından ilişkilidir (3,4). Birinci saniyedeki zorunlu ekspiratuar hacmi (FEV_1)'de

düşüş meydana gelmeden çok daha erken dönemde oluşabilen hiperinflasyonu tespit etmek için vücut pletismografi ile dinlenme ve egzersiz sırasında inspiratuar kapasitenin ölçümü ve optoelektronik pletismografi yöntemi kullanılabilir (5). Görüntüleme tekniklerinden faydalanılabilse de standardizasyon eksiktir. Ayrıca, hiperinflasyonun tanımı ve şiddeti hakkında da henüz net bir uzlaşı yoktur.

Hava Değişim Anormallikleri

KOAH'lı hastalarda salınan sitokinler, inflamatuvar mediyatörler ve kemokinler nedeniyle hava yollarında daralma, mukus hipersekresyonu ile kronik bronşit gelişimi; alveollerde de destrüksiyon neticesinde amfizem gelişir. Tüm bu yapısal anomallikler sonrasında ventilasyon-perfüzyon (V/P) dağılımları değişime uğrar. Hiperkapni veya normokapni ile değişen oranlarda arteriyel hipoksemi ile neticelenen anormal pulmoner hava değişimi meydana gelir. Azalmış ventilasyon hiperkapnik solunum yetmezliğine, amfizem de akciğer difüzyon kapasitesinin (DLco) azalmasına neden olur.

KOAH'lı bireylerde hastalığın progresyonu ile hava akım kısıtlılığı artar ve hava değişim bozuklukları daha belirgin hale gelmeye başlar. Hava akımı kısıtlanması sonucu hiperinflasyon ve otoPEEP kaçınılmaz olur.

Ventilatuar Nöral Uyarı ve Diyafram

Akciğerler ve hava yollarındaki mekanoreseptörlerle kandaki çözünmüş gazların parsiyel basıncına duyarlı kemo reseptörlerden gelen uyarılarla, merkezi sinir sisteminden frenik sinir için gerekli efferent sinyaller olan "ventilatuar nöral uyarı" oluşturulur böylece diyaframın kasılması meydana gelir (6). KOAH'lı hastalarda hiperinflasyon ve hava akımı kısıtlanmasıyla solunum sisteminde artmış mekanik yük, artmış ventilatuar nöral uyarıya yeterli yanıtı engeller. Malnütrisyon, sistemik inflamasyon, sarkopeni, steroidlerin yan etkisi, yanlış mekanik ventilatör stratejileri, hiperinflasyonla myofibril boylarında meydana gelen değişiklikler, diyaframın düzleşmesi ve sarkomer kaybı bu yetersiz ventilatuar nöral uyarıya olan yanıta solunumsal kasların fonksiyonunu azaltarak katkı sağlamaktadır. Solunum kasları özellikle diyafram disfonksiyonu, hava akımı kısıtlanması gibi mekanik kısıtlanmanın progrese olmasına neden olur (Şekil 1) (6). Yetersiz yanıt alveoler hipoventilasyonun kliniğe yansıması ise parsiyel arteriyel karbondioksit basıncında ($PaCO_2$) artış şeklindedir. Hiperkapni, alevlenmelerde akut olarak gelişebilir. Daha önceki akut hiperkapnik solunum yetmezliği atakları bireyi kronik hiperkapniye yatkın hale getirir. Kronik hiperkapnik bireylerde pH ve $PaCO_2$ duyarlı olan merkezi kemo reseptörlerin duyarlılığı azalır. Ayrıca, kronik hiperkapniklerde azalmış ventilatuar nöral uyarının hangi mekanizma ile geliştiği net aydınlatılamamıştır. Bu bireylerde solunumsal yanıtın daha az olduğu hastaların yönetimi süresince akılda tutulmalıdır.

OtoPEEP

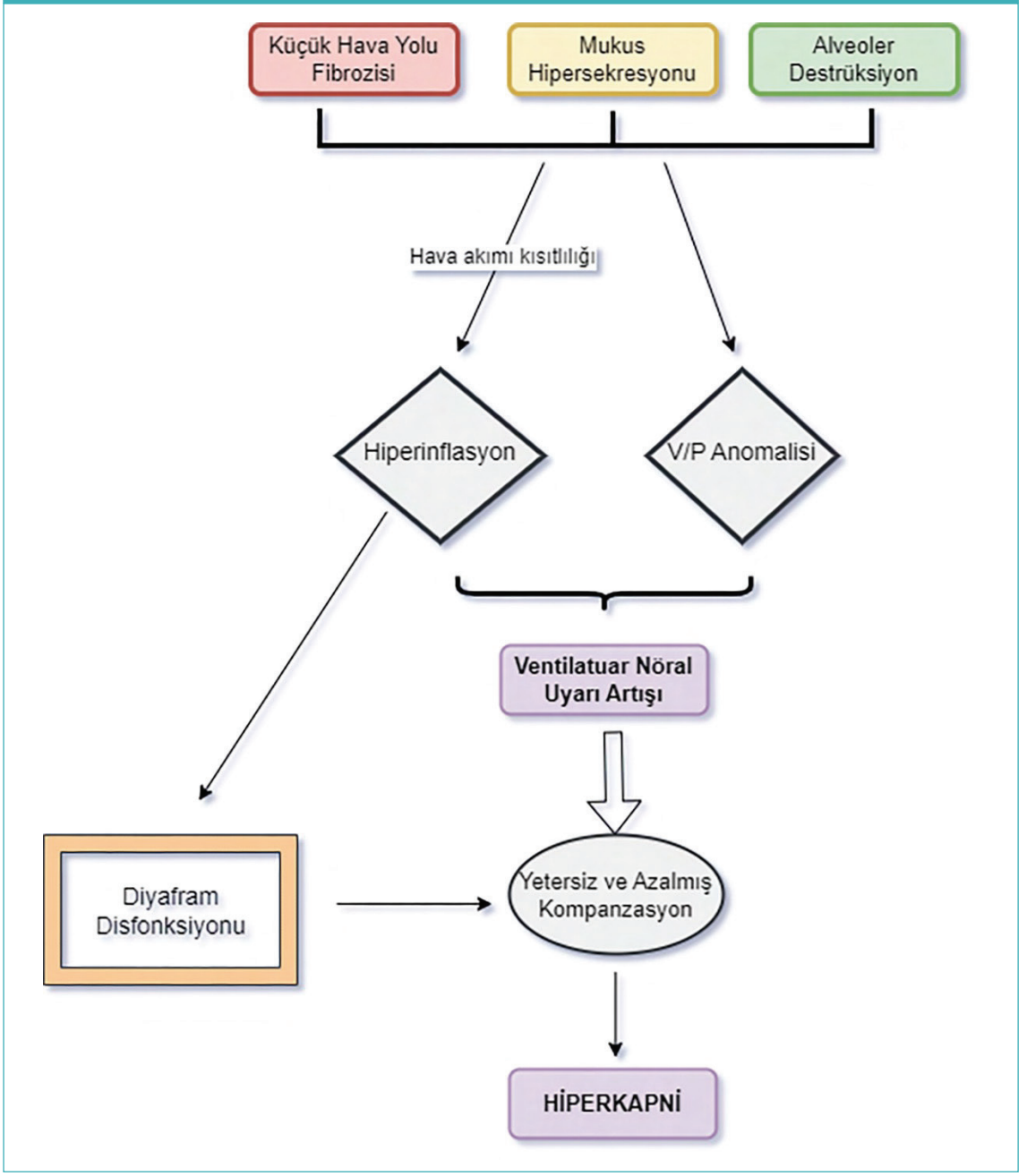
Sağlıklı bireylerde normal ekspiryum ile akciğerlerde kalan volüm fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) seviyesindedir. KOAH'lı bireylerde FRC, hiperinflasyon nedeniyle artmıştır. Şematik olarak ventilatöre bağlı hastada karşımıza akım-zaman grafiğinde ekspiryum halkasının "Sıfır" noktasına dönmemesiyle çıkacaktır (Şekil 2). Akciğerde meydana gelen atmosferik basıncın üzerinde olan bu pozitif basınç nedeniyle hastanın solunum iş yükü artar. Ventilatörü tetiklemek için, hastanın inspirasyon kaslarının önce sistemde bulunan bu ekspiryum sonundaki pozitif basıncı yenmesi ve ardından ventilatörde ayarlanan tetikleme eşiğinin üstesinden gelmek için bir negatif basınç oluşturması gerekmektedir. Bu da hastanın solunum iş yükünü artıran temel parametrelerdendir. Ventilatör tarafından iletilen ~ 500 mL'lik bir tidal volüm, solunum sisteminin hacmini yeni bir "son inspiryum sonu akciğer hacmi" ne yükseltecek ve hiperinflasyonu daha da artıracaktır.

Şematik olarak ekspiryum kolunun "sıfır" noktasına dönmemesi yanında ventilatöre yansıyan tepe basıncının yüksek değerleri de otoPEEP için uyarı olmalıdır. OtoPEEP olan hastada plato basınçları (Pplat) artmış olup; barotravma ve volütravma komplikasyonları olma olasılığı da artar. Pplat, tam sedatize halde, volüm kontrollü bir ventilasyon modunda "inspiratuar durdurma" manevrası ile inspiratuar akım durdurulduğunda; hava yolu ve sistemin rezistif basıncı ortamdan kaldırıldığında ölçülen basınçtır. Komplikasyonları önlemek için KOAH'lı hastalarda Pplat < 30 cmH_2O değeri önerilmektedir.

KOAH'TA NONİNVAZİV MEKANİK VENTİLASYON STRATEJİLERİ

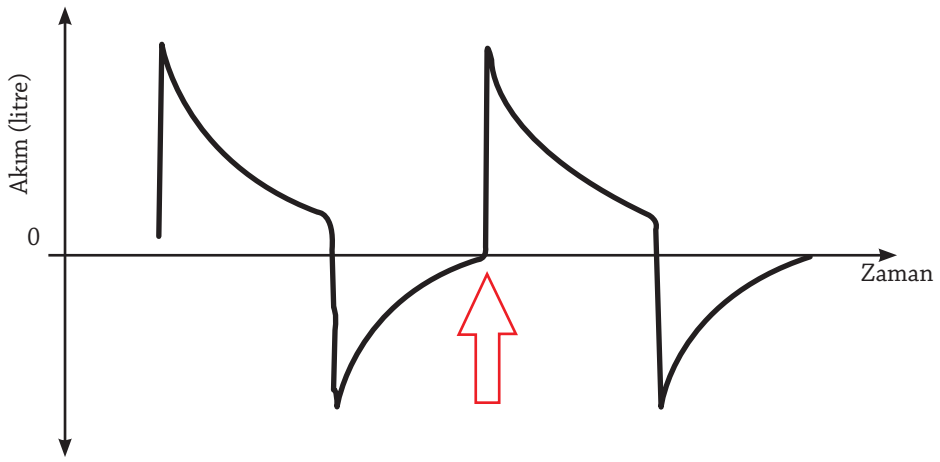
KOAH alevlenmesi, 14 gün içerisinde kötüleşen nefes darlığı, öksürük ve balgam gibi belirtilerin artması olarak tanımlanmaktadır (7). Solunumsal asidoz alevlenen hastaların %20'sinde bulunmaktadır. KOAH alevlenmesinde belki de en önemli basamaklardan biri "hedef satürasyon"a odaklanmaktır. GOLD rehberinde de ısrarla üzerinde durulan hedef arteriyel satürasyonun %88-92 arasında tutulmasıdır. Hiperoksi ile kötüleşen solunumsal asidozdan ve hiperoksinin meydana getireceği hasarlardan

Şekil 1. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında meydana gelen patolojilerin tetiklediği artmış ventilatuar nöral uyarı. Yetersiz ve bozulmuş kompanzasyon mekanizmaları neticesinde hiperkapni gelişim algortması.



kaçınmak gerekir (8,9). Akut hiperkapnik KOAH alevlenmesinde, noninvaziv mekanik ventilasyon (NIMV) yarım asırdan fazladır kullanılmaktadır. Hem akut hem de kronik solunum yetmezliğinde kullanılır ancak başarısını sağlamak ve komplikasyonları önlemek için dikkatli izleme ve titrasyon gerektirir. 2017 yılı ATS/ERS kılavuzu yüksek kanıt düzeyi ile hiperkapnik KOAH alevlenmesinde NIMV kullanımını önermektedir (10,11). Çoklu randomize kontrollü çalışmalar ve meta-analizde, NIMV'in akut veya akut-kronik solunum yetmezliği nedeniyle akut KOAH alevlenmesi olan hastalarda entübasyon ve buna bağlı olarak mortalite oranlarını azalttığını, ayrıca hastane ve yoğun bakım kalış süresini azalttığını göstermektedir (12). GOLD 2024'te ise;

Şekil 2. Akım-zaman grafiğinde ekspiryum kolunda akımın sıfır noktasına dönmemesi (kırmızı ok).



1. Solunumsal asidoz,
2. Oksijene refrakter hipoksemi,
3. Ciddi dispne, solunum kas yorgunluğu, paradoksal solunum, interkostal çekilme bulgularından bir tanesinin varlığında NIMV uygulanması önerilmiştir (7). Ayrıca, asidoz olmayan hiperkapnik KOAH alevlenmesinde NIMV önerilmezken (düşük kanıt), hedef satürasyona odaklanma (yüksek kanıt) önerilmektedir. Stabil çok ciddi KOAH hastalarında da NIMV kullanılabilmekte olup, özellikle belirgin gündüz hiperkapnisi ve son zamanlarda hastaneye yatışı olan hastaların seçilmiş bir grubunda bazı faydalar sağlayabileceği yönünde çalışmalar olsa da hala net sınırlar yoktur.

NIMV'in başlatılması ve titrasyonu, kullanımı ve izlenmesi bu alanda eğitimli deneyimli hekimler tarafından yapılmalıdır. NIMV uygulamaya başlanırken ilk kez uygulanıyorsa hastaya yapılacak işlemin amacı ve ne ile karşılaşacağının detaylı şekilde anlatılması hasta ile iş birliğini artıracaktır. Akut hiperkapnik solunum yetmezliklerinde öncelikle önerilen NIMV maske türü, kontrendikasyon yoksa oronazal maskedir. NIMV maske türlerinin farklı avantajı ve dezavantajları olsa da hastanın ağız solunumu yapma olasılığı, nazal obstrüksiyon, ağız kaçağı, nazal pasajdaki yüksek rezistans nedeniyle oronazal maske öncelikle tercih edilmelidir. Hastada retrognati ve mikrognati gibi anatomik durumlar maske seçiminde etkilidir. Hastanın çıkabilen protez dişi varsa NIMV esnasında takılması başarıyı artırmak için uygun olacaktır. NIMV uyum takibi ise klinisyenlerin, hemşirelerin ve solunum terapisinin yakın izlemiyle dikkatlice yapılmalıdır. NIMV kullanımı uygun titre edildiğinde, solunum kaslarını etkili bir şekilde rahatlatır ve solunum işini ve çabasını azaltır. Entübasyon gerekliliğini azaltabilir, hastane kalışlarını ve entübasyona bağlı mekanik ventilatör komplikasyonlarını engellemiş olur.

Günümüzde NIV olarak en sık bilevel ventilatörler kullanılmaktadır. NIMV terimi ile sıklıkla karışan Sürekli Pozitif Hava yolu Basıncı (CPAP) cihazları mekanik bir kompresör gibi hem ekspiryumda hem inspiryumda sabit bir basınç (PEEP-EPAP) uygularken; bilevel modlarda ise sabit verdiği bu basıncın üzerine inspiryumda ek bir basınç desteği (Psupport-Ps) sağlar. Uygulanan yeterli bir Ps ile inspiryumda tam bir solunum desteği verilmiş olur. Ayrıca, NIV tarafından sağlanan uzatılmış ekspirasyon süresinin hava akımını kolaylaştırdığı ve hiperinflasyonu azalttığı düşünülmektedir. NIMV tedavisi tarafından sağlanan yüksek Ps'un, inspirasyonu başlatmada diyaframın yaptığı işi doğrudan azaltması da amaçlanır. Ps'nin titre edilmesi, hedef tidal volüme uyumlu şekilde erişilebilmesi için basınçların titrasyonu solunum yetmezliğindeki başarıyı direkt etkilemektedir. Ayrıca, uygulanan pozitif basınç alveoler rekruitment sağlayıp V/P dağılımını iyileştirir. Tüm bu destekler sırasında ventilatuar nöral uyarıdaki kompanzasyon mekanizmaları daha etkin hale gelir ve ventilasyon kapasitesini iyileştirerek hiperkapnide azalmaya yol açar.

NIMV uygulamasında kesin ve rölatif kontrendikasyonlar Tablo 1'de verilmiştir (13). Başlangıç ayarları yapılırken, Ps 10-15 cmH_2O ve EPAP 5 cmH_2O değerlerinde başlanıp ihtiyaca göre titre edilmesi, yüksek basınçlarla başlayıp ventilasyona göre basınç düşür-

Tablo 1. Non invaziv mekanik ventilasyonun kesin ve rölatif kontrendikasyonları.

Kesin	Rölatif
Fiks hava yolu obstrüksiyonu	Yakın zamanlı yüz, üst solunum yolu veya üst gastrointestinal sistem cerrahisi
Solunum/kardiyak arrest	Hiperkapnik ensefalopati (GKS < 10)
Üst GİS kanama	Hayatı tehdit eden hipoksemi
Üst solunum yolu obstrüksiyonu	Hemodinamik instabilite, şok
Fasial travma-yanık	Yakın zamanlı ÜSY/üst GİS cerrahisi
	Multiorgan yetmezlik
	Aşırı sekresyon
	Hava yolunu koruyamama
	Ajitasyon, kooperasyon eksikliği
	Bağırsak tıkanıklığı
	Drene olmamış pnömotoraks

mekten daha çok uyumu artıran yöntem olarak önerilir. Hastada obstrüktif uyku apne veya obezite gibi üst solunum yolu kollapsı oluşturabilecek komorbid durum varsa dikkatli şekilde EPAP daha yüksek tutulabilir (13). Tidal volüm (TV), 8-10 mL/ideal kg olacak şekilde hedeflenmeli ve dakika ventilasyona göre titre edilmelidir. EPAP arttırılırken basınç desteği azalacağından Ps'ı genellikle artırmak gerekir. Ancak yüksek basınçlara çıkıldığında maske kaçaklarının artabileceği ve NIMV uyumsuzluğunun artabileceği unutulmamalıdır. KOAH ile ilişkili akut hiperkapnik solunum yetmezliğinde tedavi kılavuzları 2006'dan önce inspiratuvar pozitif hava yolu basıncını (IPAP= Ps + EPAP) düşük değerlerde tutulmasının yeterli olduğunu ve maksimum IPAP'ı 20 cmH_2O olarak belirtilirken; 2016'da IPAP 20 cmH_2O'ya hızlı bir şekilde çıkılıp (yüksek IPAP yöntemi), yanıt vermeyen hastalarda olası daha fazla artış önerilmekteydi. 2012-2013 ve 2017-2018'de NIMV gerektiren KOAH'lı hastaları karşılaştıran yeni retrospektif bir kohort çalışmasında ise kısa ve uzun vadeli sağkalım oranlarının, yüksek IPAP ile tedavi edilen KOHORT'ta önemli ölçüde daha yüksek olduğu gösterildi (14).

Eğer NIMV cihazının back-up solunum özelliği varsa, back-up solunum sayısı 12-16/dakika olacak şekilde ayarlanmalıdır. Uygulanan NIMV modlarının hangisinin daha üstün olduğu hala belirsizdir, bu nedenle merkezin en deneyimli olduğu modu kullanması önerilir. Hasta cihaza bağlandıktan sonra stabil olana kadar ve NIMV'in başarılı olduğuna emin olana kadar sık aralıklarla kan gazı ile takip edilmelidir. Her basınç değişikliğinden ~ 30-45 dakika sonra arter kan gazı alınıp $PaCO_2$ ve pH ile ventilasyonun yeterliliği değerlendirilmelidir. Hiperinflasyonu ve otoPEEP'i önlemek için yüksek ventilasyondan kaçınılmalıdır. Özellikle uyumsuz hasta grubunda ventilatördeki akım dalga formu grafiğinde hava hapsinin varlığı otoPEEP için hekimi uyarıcı olmalıdır.

Atağın ilk geceleri noktürnal hipoventilasyon nedeniyle NIMV ile geçirmek başarı şansını artırmaktadır. Hiperkapnik KOAH alevlenmelerinde NIMV kullanım süresi çalışmalarda ortalama 4-15 gün arasında değişmektedir. GOLD rehberine göre 24 saat NIMV ihtiyacı kalmaması NIMV'den kademeli olarak çıkarılabileceğini gösterir.

NIMV başarısındaki belki de en önemli faktör "uygun hasta seçimi"dir. NIMV başarısı, 2000'li yılların başındaki değerlere göre son yıllarda daha da artmıştır. Bu artan başarı oranlarında, daha deneyimli tıbbi personel tarafından daha uygun NIV uygulamalarının etkisi çok fazladır. Son verilere göre KOAH atakta NIMV başarı oranı %80-85 olarak bildirilmiştir (15). Başarı öngörüsü genellikle ilk bir-iki saatlik süreçte belli olur. Düzelmeyen pH, solunum paterni ve takipne durumunda NIMV'de ısrarcı olmamak gerekir.

Hastalık şiddeti, APACHE II skoru, Glasgow koma skalası, solunumsal asidozun şiddeti, hava kaçağı, maske seçimi, sekresyon miktarı başarıyı etkileyen faktörlerdir. Bazı hastalar hastalık sürecinin ilerlemesi nedeniyle başarısız olur (16). Çoğunluğunu akut hiperkapnik solunum yetmezliği olan KOAH'lı bireylerin dahil edildiği çalışmada, Midland NIMV skoru ≤ 11 olanların NIMV başarısızlık oranının %13 olabileceği, bu skor ≥ 12 olduğunda %66 NIV başarısızlığı olabileceği belirtilmiştir (17). Midland NIMV skorlamasında yaş, KOAH hastalığı olmayışı, kardiyojenik pulmoner ödem yokluğu, beyaz küre yüksekliği ve

kreatin yüksekliği skorlamada anlamlı bulunmuştur. Akut hiperkapnik solunum yetmezliğinde NIMV başarısızlığı üzerinde çalışmalar kısıtlı ve değişken olsa da üzerinde en sık durulan ve çoğu çalışmada ortak risk faktörü olarak beliren parametreler pH < 7.25 ve yüksek APACHE II skorudur (Tablo 2).

KOAH'TA İNVAZİV MEKANİK VENTİLASYON STRATEJİLERİ

Obstrüktif akciğer hastalıklarında öncelikle seçilen NIMV'in başarısız veya kontrendike olduğu durumlarda invaziv mekanik ventilasyona (MV) ihtiyaç duyulabilir. İlk tedavi olarak noninvaziv ventilasyonu başarısız olan ve sonrasında kurtarma tedavisi olarak invaziv ventilasyon alan hastalarda morbidite, hastanede kalış süresi ve mortalite daha fazladır. Bu hasta grubunda hava yolu direncini azaltmak için büyük bir endotrakeal tüpün (> 8 mm) tercih edilmesi önerilir. GOLD'a göre MV endikasyonları Tablo 3'te verilmiştir. Obstrüktif akciğer hastalıklarında hava yollarındaki daralma, ekspiryumda küçük hava yollarındaki kollaps ve yukarıda daha önce açıklanan diğer patofizyolojik mekanizmalar nedeniyle tidal volümün ekshalasyonunu sağlamak için daha fazla zaman gereklidir. Ekshalasyonun tam sağlanamadığı durumda gelişen otoPEEP, intratorasik basıncı daha da artıracak, diyaframı düzleştirip hasta-ventilatör uyumsuzluğuna neden olacaktır. Başlangıçta uyumlu olan bir KOAH hastası MV'yi tetiklememeye başladıysa ve ventilatör uyumsuzluğu varsa akla otoPEEP gelmelidir. OtoPEEP ve dinamik hiperinflasyon varlığında, solunum işi artacak, inhalasyonun etkinliği azalıp artan intratorasik basınç nedeniyle hemodinamik instabilite de kliniğe eklenecektir. Bu kliniği tespit edemeden ventilatör desteklerini arttırmak hiperinflasyonu daha da arttırıp hastanın kliniğini kötüleştirip hastayı kısır bir döngüye sokabilir. Bu yüzden takipte ayarlar yatak başında hastanın solunum mekaniklerine göre yapılmalıdır. OtoPEEP, NIMV'deki gibi akım-zaman grafiğinde ekspiryum kolunda akımın sıfıra dönmemesiyle anlaşılabilir (Şekil 2). Rakamsal olarak ise ventilatörde tepe basınçları yüksek olan hastalarda plato basınç ölçümü yapılarak tespit edilebilir. Pplato > 30 cmH_2O saptandığında barotravma, volütravma riskleri fazladır. Ayrıca gelişmiş ventilatörlerde ekspiryumda akım durdurulduğunda, ekspiratuar hold manevrası ile de otoPEEP ölçülebilmektedir. Cihazda bu manevralar yoksa PEEP 5 cmH_2O ile başlanır, hastanın tetiklemesi efektif olana kadar PEEP artırılmaya devam edilir.

MV uygulanmaya ilk başlandığında bu hasta grubunda odaklanılması gereken şey $PaCO_2$'yi normal seviyelere indirmek değil, pH'yı 7.25 üzerinde tutarken hastayı dinamik hiperinflasyondan ve komplikasyonlarından korumaktır. Ekspiratuar fazı uzatarak daha uzun ekshalasyon süresi sağlamak otoPEEP'i azaltmanın en önemli hamlesi olacaktır. Çoğu hastanın takipnesini engellemek için derin sedasyon gerektireceğini unutmamak önemlidir. Tidal volüm 6-8 mL/kg olarak ayarlanmalı ve solunum hızı 10-12/dakika olarak başlanmalı, inspiryum/ekspiryum oranı 1/3-1/4 yapılmalıdır (18). Uygulanan PEEP ile solunum işi azalır, uyum artar, oksijenizasyon ve V/P iyileşir ve MV'nin tetiklenmesi kolaylaşır. OtoPEEP'in 2/3'ü kadar eksternal PEEP verilmelidir. Bu ayarlar, tam bir ekspirasyon için yeterli zaman sağlayarak otoPEEP'i azaltacaktır. $PaCO_2$'nin normal seviyelere inmesi beklenmeden düşük tidal volüm ve oksijenasyon üzerine odaklanılmalıdır. Akım dalga formunun kare form şeklinde ayarlanması solunum mekaniklerini daha kolay izleme ola-

Tablo 2. Noninvaziv mekanik ventilasyon uygulamasında başarısızlık için risk faktörleri.

Risk Faktörleri
GKS düşüklüğü
pH < 7.25
APACHE > 29
Paradoksal solunum
Uyumsuz hasta
Bir-iki saatte düzelmeyen pH, takipne
Yoğun sekresyon

GKS: Glasgow koma skalası, APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation-Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi.

Tablo 3. GOLD 2024 rehberine göre KOAH'ta invaziv mekanik ventilasyon endikasyonları.

NIV başarısızlığı veya NIV'i tolere edememe
Solunumsal/kardiyak arrest
Azalmış bilinç düzeyi, sedasyona rağmen kontrolsüz psikomotor ajitasyon
Persistan kusma/masif aspirasyon
Ciddi ventriküler ve supraventriküler aritmi
Sekresyonların yetersiz kontrolü
Sıvıya veya vazoaktif ajanlara rağmen ağır hemodinamik instabilite
NIV'i tolere edemeyenlerde hayatı tehdit eden hipoksemi

GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, NIV: Noninvaziv mekanik ventilasyon.

nağı sunar. İnspiratuar akış hızı 60-100 L/dakika ve ekspiratuar sensitivite yüksek ayarlanmalıdır. Hiperinflasyona bağlı ciddi ventilatör uyumsuzluğunda ekspiratuar sensitivite artırılabilir.

Eğer obstrüktif bir hastada aniden desatürasyon meydana gelirse veya kan basıncı düşerse, tam bir ekspirasyon sağlamak için ventilatörden ayırma ve hastanın göğsüne basarak ekspirasyonu kolaylaştırma manevrası hayat kurtarıcı olabilir. Hastada dinamik hiperinflasyon saptandıysa; dakika ventilasyon azaltılmalı (solunum sayısı ve tidal volüm azaltılmalı), inspiratuar akım artırılmalı, hava yolu obstrüksiyonu tedavi edilip bronkodilatasyonun uygun ve etkin yapıldığından emin olunmalıdır.

ASTIMDA SOLUNUM SİSTEMİ VE MEKANİĞİNDE MEYDANA GELEN DEĞİŞİKLİKLER

Şiddetli astımlı hastaların mekanik ventilasyonu, şiddetli bronkospazm ve dinamik hiperinflasyondan kaynaklanan karmaşık patofizyoloji nedeniyle zordur. Şiddetli astım alevlenmesi, yoğun bakım ünitesine kabul edilen mekanik ventilasyon uygulanmış hastaların yaklaşık %1'ini oluşturmaktadır. Barotravma, volütravma ve hemodinamik instabilite entübe olan grupta sıklıkla yönetimi zorlaştırır. Temeldeki bronkospazmı tedavi etmek için farmakolojik yöntemlerin ve ventilasyon stratejilerinin optimize edilmesi hayati öneme sahiptir. Tüm bu stratejilere rağmen, yoğun bakım ünitelerindeki şiddetli astımlı hastaların mortalite oranı %8'dir. Bu hastalarda NIMV kullanımı ise son 20 yılda daha da artmıştır (19).

Astımda Patofizyoloji

Astımda tekrarlayan alevlenmeler subendotelyal kalınlaşma, düz kas hipertrofisi ve hiperplazisi, matriks birikimi ve vasküler değişikliklerle hava yollarında remodellinge neden olmaktadır. Bu da hava yolunun kalınlaşıp daralmasına ve hava yolu kompliyansının azalmasına yol açar.

Astımda, bronkokonstriksiyona yol açan hava yolu düz kasının kasılma eğilimi, içsel (gen ekspresyon değişiklikleri) ve dışsal faktörlere (IL-4, IL-13 ve tümör nekroz faktör-alfa) bağlı olabilir. Tüm bu etkenler pro-inflamatuvar sitokinlerin aktivasyonuna yol açar; bu sitokinlerin hava yolu düz kası kasılabilirliğini etkilediği in vitro çalışmalarda gösterilmiştir (20).

Akut bronkospazm sırasında dinamik hiperinflasyonun, hava hapsiyle sonuçlanan ekspiratuar akım sınırlamasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Hiperinflasyon, artmış son ekspiratuar akciğer hacmi (EELV) ile PEEP olarak ölçülen ve inspiratuar kapasitenin (IC) azalmasıyla sonuçlanır. Son inspiratuar akciğer hacmi (EILV), toplam akciğer kapasitesine (TLC) yaklaştığında, inspiratuar rezerv hacmi (IRV) azalır, tidal hacim/IC (Vt/IC) ve EILV/Vt oranları artar, bu da tidal ventilasyonun TLC'ye yakın bir şekilde gerçekleşmesine neden olur.

ASTIMDA NONİNVAZİV MEKANİK VENTİLASYON

KOAH alevlenmelerine bağlı olarak obstrüksiyon ve dinamik hiperinflasyonun benzer patofizyolojisine rağmen, akut astım alevlenmelerinde NIMV kullanımı için benzer derecede güçlü kanıtlar bulunmamaktadır.

Hafif-orta derecede şiddetli astım alevlenmeleri olan ve NIMV uygulanan hastalarda belirgin bir şekilde solunum işinin azaldığı gösterilmiştir. Bu, solunum kaslarının yükünü azaltmada ve solunum kası yorgunluğunu önlemede, NIMV'nin faydaları olduğunu göstermektedir (21). Ayrıca, yapılan çalışmalar NIMV kullanımının bronkodilatör ilaçların etkinliğini, maksimum ekspiratuar akım hızını (PEFR) ve FEV_1'i artırdığını göstermiştir (21,22). Verilerin yetersiz olması ve yapılan çalışmalarda randomizasyon eksikliği nedeniyle Avrupa Solunum Derneği ve Amerikan Toraks Derneği, astım alevlenmesi sırasında NIMV kullanımı için bir öneri içermemektedir (10). Standart medikal tedavinin yetersiz kaldığı hastalarda entübasyona alternatif olarak, hafif-orta derece SY olan hastalarda entübasyonu önlemek ve MV ihtiyacı olmayanlarda bronkodilatasyonu hızlandırma için öneri de mevcuttur (23).

Net sınırlar ve pratik endikasyonlar olmamakla beraber astımda NIMV endikasyonları ve kontrendikasyonları Tablo 4'te gösterilmiştir (19).

ASTIMDA İNVAZİV MEKANİK VENTİLASYON

MV uygulamalarında ağır astımlı hasta grubunda hasta-ventilatör asenkronisi fazladır. Yüksek inspiratuar basınçlarda bile ventilasyon yetersiz kalabilmektedir. Bu nedenle nöromüsküler blokör ve sedatif ajanlara ihtiyaç ciddi boyutlardadır. Ekspiratuar akım, majör dinamik hiperinflasyon nedeniyle ciddi şekilde azalmıştır. Şiddetli astımda hiperkapni esas olarak alveolar aşırı gerilmenin neden olduğu artan ölü boşluk ventilasyonundan kaynaklanır. KOAH'taki benzer endikasyonlarla MV gereksinimi olan hastalarda benzer şekilde hiperinflasyonun yönetimi kritik önem arz eder. Endotrakeal tüp ve sedatif ajanlar bazen bronkospazmı tetikleyebilir, laringospazmı artırabilir. Şiddetli astımda otoPEEP genellikle 10 -15 cmH_2O aralığındadır. Pplat > 30 cmH_20 olduğu

Tablo 4. Astımda noninvaziv mekanik ventilasyon endikasyonları ve kontrendikasyonları.

Endikasyon	Kontrendikasyon
Nabız > 110/dakika	Düşük Glasgow koma skalası
Solunum sayısı > 25/dakika	Aspirasyon riski
Aksesuar ve yardımcı solunum kas kullanımı	Maske uygulamasında kontrendikasyon
PaO_2/FiO_2 > 200	PaO_2/FiO_2 ≤ 200
Hafif hiperkarbi ($PaCO_2$ < 60 mmHg)	Ağır hiperkarbi ($PaCO_2$ > 60 mmHg)
İki nebulize bronkodilatasyon sonrası FEV_1 < %50	Hemodinamik instabilite
	Ajitasyon

zaman barotravma ve komplikasyon riski artmıştır. Optimal I/E zamanı 1/4-1/5'tir. Solunum hızının azaltılması, I:E zamanını uzatmak için en etkili yöntemdir ve hedef solunum hızı yaklaşık olarak 12-14 solunum/dakika olmalıdır. Ekshalasyonun uzatılması, hava hapsini azaltacak ve dolayısıyla EELV'yi, otomatik PEEP'i, alveolar basıncı ve dinamik hiperinflasyonu azaltacaktır (19). KOAH ve diğer obstrüktif akciğer hastalarından farklı olarak bu hastalarda otoPEEP'i yenmek için eksternal uygulanan PEEP'in faydasına yönelik çalışmalar kısıtlıdır. PEEP < 5 cmH_2O genellikle önerilmektedir. OtoPEEP'in ve hiperinflasyon en az altı saatte bir değerlendirilmelidir.

Optimal farmakoterapi ve MV'ye rağmen, hastalar yine de kötüleşirse ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO), paralizi, helioks uygulaması, inhale anestezik ajanlar gibi ek destekleyici önlemlere ihtiyaç duyabilir.

Sonuç olarak obstrüktif hastalıklarda hiperinflasyon hasta yönetimini zorlaştırıp hemodinamiyi bozarak yüksek morbidite ve mortalite nedenidir. Entübasyondan önce hedef oksijen satürasyonuna odaklanılması V/P dengesi için önemlidir. Ayrıca, geniş tüple entübasyon, düşük tidal volümlü ventilasyon stratejileri ile ekspiryum süresini uzatmak kritik öneme sahiptir.

KAYNAKLAR

1. *Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. Lancet 2004; 364: 709-21.*
2. *McDonough JE, Yuan R, Suzuki M, et al. Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. The New England journal of medicine 2011; 365: 1567-75.*
3. *Casanova C, Cote C, de Torres JP, et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171(6): 591-7.*
4. *Tantucci C, Donati P, Nicosia F, et al. Inspiratory capacity predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Respir Med 2008; 102(4): 613-9.*
5. *Laveneziana P, Albuquerque A, Aliverti A, et al. ERS statement on respiratory muscle testing at rest and during exercise. Eur Respir J 2019; 53(6).*
6. *McCartney A, Phillips D, James M, et al. Ventilatory neural drive in chronically hypercapnic patients with COPD: effects of sleep and nocturnal noninvasive ventilation. Eur Respir Rev. 2022; 31(165).*
7. *Venkatesan P. GOLD COPD report: 2024 update. The Lancet Respiratory Medicine. 2024;12(1):15-6.*
8. *Brill SE, Wedzicha JA. Oxygen therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2014; 9: 1241-52.*
9. *Yetkin NA, Tutar N. An another cause of COVID-19 related pulmonary fibrosis: The high oxygen supplement. Tuberk Toraks 2022; 70(2): 203-5.*
10. *Rochwerg B, Brochard L, Elliott MW, et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. Eur Respir J 2017; 50(2).*
11. *Whittaker Brown SA, Braman S. Recent Advances in the Management of Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Med Clin North Am 2020; 104: 615-30.*
12. *Burns KE, Meade MO, Premji A, et al. Noninvasive positive-pressure ventilation as a weaning strategy for intubated adults with respiratory failure. Cochrane Database Syst Rev 2013; 2013(12): Cd004127.*
13. *Gong Y, Sankari A. Noninvasive Ventilation. StatPearls. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Abdulghani Sankari declares no relevant financial relationships with ineligible companies.: StatPearls Publishing Copyright© 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.*
14. *Hedsund C, Nilsson PM, Hoyer N, et al. High-pressure NIV for acute hypercapnic respiratory failure in COPD: improved survival in a retrospective cohort study. BMJ Open Respir Res 2022; 9(1).*
15. *Osadnik CR, Tee VS, Carson-Chahhoud KV, et al. Non-invasive ventilation for the management of acute hypercapnic respiratory failure due to exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2017; 7(7): Cd004104.*

16. *Hill NS. Where should noninvasive ventilation be delivered? Respir Care 2009; 54(1): 62-70.*

17. *Quigley D, Jones S, Piccolo F, et al. Midland non-invasive ventilation score: a tool to predict non-invasive ventilation failure in people with acute hypercapnic respiratory failure. Intern Med J 2020; 50(11): 1412-5.*

18. *Hickey SM, Giwa AO. Mechanical Ventilation. StatPearls. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Al Giwa declares no relevant financial relationships with ineligible companies.: StatPearls Publishing Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.*

19. *Gayen S, Dachert S, Lashari BH, et al. Critical Care Management of Severe Asthma Exacerbations. J Clin Med 2024; 13(3).*

20. *Lougheed MD, Fisher T, O'Donnell DE. Dynamic hyperinflation during bronchoconstriction in asthma: implications for symptom perception. Chest 2006; 130(4): 1072-81.*

21. *Soma T, Hino M, Kida K, Kudoh S. A prospective and randomized study for improvement of acute asthma by noninvasive positive pressure ventilation (NPPV). Intern Med 2008; 47(6): 493-501.*

22. *Pollack CV, Jr., Fleisch KB, Dowsey K. Treatment of acute bronchospasm with beta-adrenergic agonist aerosols delivered by a nasal bilevel positive airway pressure circuit. Annals of emergency medicine 1995; 26(5): 552-7.*

23. *Soroksky A, Klinowski E, Ilgyev E, et al. Noninvasive positive pressure ventilation in acute asthmatic attack. Eur Respir Rev 2010; 19(115): 39-45.*

6. Solunum Yetmezliği Hastasında Ekstrakorporeal Yaşam Destek Sistemleri (ECMO-ECCO2R)

Doç. Dr. Mehtap PEHLİVANLAR KÜÇÜK[1], Uzm. Dr. Deha Çebi ÖZTÜRK[2]

[1] Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Dalı, Trabzon
[2] SBÜ, Ahi Evren Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Trabzon

ÖZET

Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) toplam yoğun bakım ünitesi (YBÜ) yatışlarının %10,4'ünü temsil ederken, son iki dekatta, ARDS'den kaynaklanan hastane içi ölümler yaklaşık %40 gibi çok yüksek bir oranda temsil edilmektedir (1). Akciğer koruyucu mekanik ventilasyon stratejilerine rağmen halen ventilasyonda güçlük yaşanan bir grup hasta mevcuttur. Hasarlı akciğeri korumak ve oksijenasyonu iyileştirmek amacıyla, çok şiddetli ARDS'li yetişkin hastalarda ekstrakorporeal yaşam desteği (ECLS) giderek daha fazla oranlarda kullanılmakta ve olumlu yöndeki kanıtlar artmaktadır. Bu yazıda, ECLS ile ilgili bazı fizyolojik kavramlar ile ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) ve ekstrakorporeal CO_2 uzaklaştırılması (ECCO2R) olmak üzere iki ana ECLS formundan bahsedilecektir.

ARDS HASTASINDA VV-ECMO UYGULAMASI

ECMO, pulmoner gaz değişim fonksiyonunu (Veno-venöz, VV-ECMO) veya kardiyak fonksiyonu (Veno-arteriyel, VA-ECMO) desteklemek veya değiştirmek için kullanılan bir cihazdır. Membran oksijenatörler, akciğerlerin gaz değişim işlevini oksijen sağlayarak ve kandan karbondioksiti (CO_2) uzaklaştırarak değiştirmek üzere tasarlanmış yapay "organlardır".

Solunum yetmezliği olan adayların ECLS için seçimini yönlendiren ilkeler şunlardır:

1. Geleneksel tedavinin optimizasyonuna rağmen yüksek ölüm riski,
2. Potansiyel olarak geri döndürülebilir bir hastalığın tanısı,
3. Kontrendikasyonların olmaması.

ECLS sırasında oksijenasyonun sağlanmasında yüksek ekstrakorporeal kan akışı çok önemlidir, VV-ECMO, refrakter solunum yetmezliği hastalarında en sık uygulanan konfigürasyondur. Ek olarak, solunum yetmezliğine bağlı sağ ventrikül disfonksiyonunda, VV-ECMO ile hipoksemik vazokonstriksiyonun hızla tersine çevrilmesiyle kardiyak fonksiyon iyileşebilir. Ancak eşlik eden sol ventrikül veya biventriküler yetmezlik solunum yetmezliğini komplike hale getirirse ve bu da son organ hipoperfüzyonuna yol açarsa, VA-ECMO veya hibrit bir konfigürasyon (örneğin; venoarteriovenöz ECMO (VAV-ECMO) daha uygun olacaktır.

Hasta Seçimi

ARDS'li erişkinlerde ECMO için değerlendirme yapılırken, solunum yetmezliğinin nedeninin geri döndürülebilir olması, konvansiyonel tedavilere dirençli olması ve bu desteğin başlatılması için bir kontrendikasyon bulunmaması önemlidir.

VV ECMO kullanımının fizyolojik gerekçeleri; sistemik oksijenasyonu iyileştirmek, CO_2 uzaklaştırılmasını (ventilasyon) sağlamak ve böylece solunumsal

destek sağlarken mekanik ventilasyonun istenmeyen etkilerinden korunmaktır. Son veriler, şiddetli ARDS ve refrakter hipoksemi (PaO_2/FiO_2 < 80 mmHg) veya şiddetli hiperkapnik solunum yetmezliği (pH < 7,25 ve $PaCO_2$ ≥ 60 mmHg) olan hastaların, optimal konvansiyonel tedaviden sonra (kontrendikasyonların yokluğunda ve pron pozisyon denendikten sonra) ECMO için değerlendirilmesini önermektedir (2).

EOLIA çalışmasına yalnızca şiddetli hipoksemi nedeniyle değil şiddetli solunum asidozu (arteriyel pH < 7,25 $PaCO_2$ ≥ 60 mmHg ile > 6 saat) nedeniyle ECMO uygulanan hastalar, en çok faydayı görmüş gibi görünmektedir (3). Bu sonucun muhtemelen tidal hacim (VT), solunum hızı (RR), plato basıncı (Pplat), sürücü basınç (ΔP) ve mekanik güçteki (MP) azalmaya bağlı olarak ventilatör kaynaklı akciğer hasarındaki (VILI) azalma nedeniyle olduğu düşünülmektedir (4,5) ECMO'nun gaz değişimini düzeltmenin yanı sıra bir dizi faydalı etkisi vardır. Hipoksemiyi en aza indirerek, nörobilişsel sekeller de dahil olmak üzere organ disfonksiyonunu azaltabilen doku hipoksisini iyileştirir (6). ECMO, solunum asidozunu ve sağ ventrikül afterload'ını azaltır ve dolayısıyla kardiyak outputu artırır (7). Dahası, kan gazlarını iyileştirerek ve dolayısıyla solunum dürtüsünü azaltarak diyagragmatik miyotravmayı azaltabilir. ECLS'nin akciğer nakline köprü olarak kullanıldığında hastaların mobilizasyonunda önemli yeri olduğu bildirilmiştir, ancak böyle bir stratejinin ARDS hastalarında yararlı olup olmadığı henüz belirsizdir (8). Endikasyonlar, göreceli ve kesin kontrendikasyonlar Tablo 1'de verilmiştir.

ECMO'dan önceki mekanik ventilasyon (MV) süresinin uzamasının (> 7 gün) ECMO sonrası mortaliteyi arttırdığı bilindiğinden, en uygun tıbbi tedavi hızla ve mümkün olduğunca erken uygulanmalı, endike olduğu düşünülüyor ise ECMO geciktirilmemelidir.

Genel Prensipler ve ECMO Devresi

ECMO devresi esas olarak kanüller ile başlar, kan pompası ve membran akciğer (oksijenatör) bir boru sistemiyle birbirine bağlanır. Ayrıca monitörler, alarmlar, pompa öncesi ve sonrası basınç, akış ve ısı ölçerler ile ısı değişici sistemi içerir. Boru sistemi üzerinde infüzyon ve kan örneklemesi için erişim noktaları da vardır.

Ekstrakorporeal devreden geçen kan akışı, öncelikle venöz drenaj kateterinin boyutuyla sınırlıdır. Kan akışına karşı direnç, kateterin uzunluğuyla doğru ve kateterin yarı çapının dördüncü kuvvetiyle ters orantılı olarak değişir. Sonuç olarak, erişim veni aracılığıyla sağ atriyuma yerleştirilebilecek en kısa ve en büyük iç çaplı kateter, en yüksek ekstrakorporeal kan akışı oranını sağlayacaktır. Kan, venöz yol aracılığıyla kanı akciğer zarından geçirip hastaya geri yönlendiren bir pompaya boşalır.

Kanüller: Doğru kanül boyutunu seçmek için, öncelikle hastanın tahmini kardiyak "out-put"u bilinmelidir. Örneğin; 180 cm boyundaki bir erkekte, 25F

Tablo 1. ARDS'de ECMO için endikasyon ve kontrendikasyonlar.

Endikasyonlar	Göreceli Kontrendikasyonlar	Kesin Kontrendikasyonlar
EOLİA giriş kriterleri[1]	7-10 günden uzun süren invaziv mekanik ventilasyon	Çoklu organ yetmezliğinin eşlik ettiği ölmek üzere olan hasta
PaO_2/FiO_2 < 50 mmHg > 3 saat boyunca	Antikoagülasyon kullanımının kontrendike olması	Uzun süreli kalp durması
PaO_2/FiO_2 < 80 mmHg > 6 saat boyunca pH < 7.25 ve $PaCO_2$ ≥ 60 mm Hg > 6 saat boyunca[2]	Şiddetli koagülopati İleri yaş Kurtarma ECMO'su (EOLIA'da "rescue" olarak adlandırılır), yani ciddi sağ kalp yetmezliği veya diğer ciddi dekompansasyonlar meydana geldiğinde kullanılması	Şiddetli anoksik beyin Masif intrakraniyal kanama Akciğer nakli şansı olmayan ciddi kronik solunum yetmezliği Kısa dönem prognozu kötü metastatik malignite veya hematolojik hastalık Kısa dönem prognozu kötü diğer ileri komorbiditeler

[1] Şiddetli ARDS için kanıtlanmış geleneksel yönetim (akciğer koruyucu mekanik ventilasyon, pron pozisyonlama ve nöromusküler blokaj dahil) uygulanmış ve başarısız olunmuşsa. Daha az sıklıkla, hasta pron pozisyonlama için stabil olmadığında veya kanıta dayalı geleneksel uygulamaları uygulayamayan, uzman olmayan bir merkezden güvenli nakli kolaylaştırmanın tek yolu bu olduğunda kurtarma ECMO'su devreye sokulabilir.

[2] Mekanik ventilasyonda solunum hızı 35 /dakikaya arttırılıp plato basıncı ≤ 35 cmH_2O koruyacak şekilde ayarlandığında.

drenaj kanülü (> 23 Fr önerilen) genellikle yeterli olacaktır, ancak ciddi solunum yetmezliği vakalarında, daha büyük (~29F) bir kanül daha iyi akış ve dolayısıyla oksijenasyon sağlayacaktır. Belirli bir kanül içinde, pompa hızının artması, daha yüksek basınçta olsa da akışın artmasıyla sonuçlanır. Büyük kanüller daha düşük pompa hızında daha fazla akışa sahiptir.

Geleneksel kanülasyon, tipik olarak femoral (drenaj > 23 Fr) ve internal juguler (geri dönüş 19-23 Fr) pozisyonlarında iki tek lümenli multidrenaj kanülün yerleştirilmesini içerir. Femoral kanülasyon yatak başı, daha hızlı uygulanabilirliği ile acil endikasyonlar için uygun ancak hasta mobilizasyonu için kısıtlı bir olanak sağlar. Dual lümen kanüller; daha uzun sürede uygulanabilmeleri, fluroskopi (telin sağ atriyumdan geçip IVC'ye girmesinin görüntülenmesini sağlar. Bu önemlidir, çünkü internal juguler venden gelen bir telin kör ilerletilmesi genellikle triküspit kapağa ve sağ ventriküle (RV) gider) gibi ek bir görüntülemeye ve uzman ekokardiyografi ile yerinin doğrulanmasına ihtiyaç duyulması, malpozisyon, ek trombotik komplikasyonlar nedeni ile sık tercih edilmez. Kanüllerin modifiye Seldinger tekniği ile ultrasonografi eşliğinde yerleştirilmesi önerilir.

Kan pompası: Venöz drenajı akciğer zarından geçirerek hastaya geri göndermek üzere tasarlanmıştır. Pompalar sentrifugal, servo-modifiye roller ya da peristaltik olabilir. Devre kopması, pompa sonrası basınç 300 mmHg'yi aştığında meydana gelebilir, bu nedenle pompalar aşırı basıncı önlemek için modifiye edilir. En sık kullanılan sentrifugal pompalar yüksek emiş gücüne sahiptir ve bu nedenle hemoliz oranları daha yüksektir. Bu nedenle negatif basıncın -50'den fazla olmaması hedeflenmektedir (14).

Membran akciğer (oksijenator): Modern membran akciğerleri, binlerce küçük hollow fiberden oluşan bir ağ aracılığıyla venöz kanı perfüze ederek gaz değişimini gerçekleştirir.

Tüpler, sürekli akan gazla (sweep gas-süpürücü gaz) dolarken, %100 oksijen veya hava/oksijen karışımı, kan ise liflerin dışına doğru akar.

Hollow fiberler gazların membran duvarından difüze olmasına izin veren ancak sıvıların geçmesini engelleyen bir malzemeden yapılmıştır. Oksijen ve CO_2, her iki taraftaki kısmi basınçlar arasındaki gradyana bağlı olarak gaz ve kan arasında difüze olur. Gaz %100 oksijen olduğunda, gaz transferini yönlendiren gradyan O_2 için 600 ila 40 mmHg ve CO_2 için 45 ila 0'dır. Oksijen için gradyan çok daha büyük olsa da CO_2'nin çözünürlüğü ve difüzyonu çok daha fazladır, bu nedenle kan akışının gaz akışına oranı 1:1 olduğunda, O_2 ve CO_2'nin değiş tokuş edilen miktarı kabaca eşit olur. Genellikle devre başlangıçta dolaşımı ve solunumu tamamen destekleyecek şekilde ayarlanır, daha sonra fizyolojik hedeflere ulaşıldıkça azaltılır.

Oksijenasyon: VV-ECMO vücuda değişken düzeylerde oksijen sunabilir. Bu oksijen miktarı, ECMO devre akış hızı (dakika başına litre [LPM] cinsinden) ile kanın çıkış ve giriş oksijen içeriklerinin farkının çarpımına eşittir [Oksijen kontenti (CaO_2)= [hemoglobin (g/L)] × 1.39 × [SaO_2] + (0.0034 × [PaO_2 (mmHg)]. Sistemik oksijen sunumu, arteriyel O_2 içeriğinin akışla çarpımıdır. Normal sistemik oksijen sunumu 600 mL/m^2/dakikadır. 300 mL/m^2/dakika kadar düşük sistemik oksijen sunumu, metabolizmayı dinlenme halinde tutmak için yeterlidir. VV ECMO'da, devre en az 240 mL/m^2/dakika oksijen sağlayacak ve 300 mL/m^2/dakika sistemik oksijen sunacak şekilde ayarlanmış olmalıdır. Bu denklemlere dayanarak, kan akış hızları ve hemoglobin, bu oksijenasyonu hedeflerine ulaşmaktırmak için yönetilmelidir.

VV-ECMO'da, venöz dönüşün yalnızca bir kısmı devreye yönlendirilebilir, %100'lük bir satürasyona kadar oksijenlenir ve sağ atriyuma geri döner. Tipik olarak %60-80'lik satürasyona sahip olan venöz dönüşün geri kalanı, daha fazla oksijenlenmeden sağ ventrikülden geçer. Bu akımlar sağ atriyum ve ventrikülde karışır ve akciğerlerden sistemik dolaşıma geçer. Hastanın arteriyel kanının ortaya çıkan satürasyonu, bu akımların ve oksijen içeriklerinin karışımı sonucudur. Böylece arteriyel satürasyon her zaman %100'den az ve genellikle %80-90 civarında olacaktır. Bu fizyolojik prensip, VV ECMO sırasında önem kazanır çünkü yeterli oksijenasyonu sağlamak için ECMO akışı, toplam venöz dönüşe (kardiyak debi) göre ayarlanmalıdır (10).

VV-ECMO sırasında hipoksemi birçok nedenle ortaya çıkabilir. Artan metabolik talep oksijen kullanımını artıracak ve sistemik satürasyonu azaltacaktır. Sepsis, ateş, ajitasyon, mobilizasyon ve titreme gibi yüksek oksijen kullanımı (VO_2) ve artan talebin nedenlerindendir. Yine resirkülasyon önemli hipoksemi nedenlerindendir. Oksijenatör sonrası tam oksijenlenmiş kanın pre-pompa drenaj kanülü ile alınarak sistemik dolaşıma karışamadan yeniden oksijenatöre geri dönmesi anlamına gelir. Artan venöz satürasyon veya drenaj kanülü kanının renginin açılması ip ucu olabilir. Ayrıca, artan VV ECMO akımına rağmen sistemik satürasyonda paradoksal bir azalma durumun-

da da resirkülasyondan şüphelenilmelidir. Sıklıkla drenaj ve reinfüzyon kanüllerinin birbirine çok yakın konumlanması nedeni ile meydana gelir.

Hipokseminin diğer tüm nedenleri ve tedavileri denendikten sonra, oksijen kullanımını azaltmak için hafif hipotermi, beta blokerler kullanılabilir. Yeterli oksijenasyonun tahmininde dokulara oksijen sunumunun/oksijen kullanımına (DO_2/VO_2) oranı hesaplanır. ECMO'daki bir hastada DO_2/VO_2 > 3 olması istenir. Yetersiz doku oksijen dağıtımı durumlarında normal oksijenasyon için VV ECMO kan akımı artırılabilir.

CO_2 uzaklaştırılması: Oksijenatör aracılığıyla gaz değişimi ve kandan CO_2 uzaklaştırılması gerçekleştirir. Kandan CO_2 uzaklaştırılması oksijenatöre "süpürücü gaz" giriş hızı tarafından kontrol edilir, oksijenatör membran boyutu arttıkça ve süpürücü gaz akışı arttırıldıkça kandan CO_2 uzaklaşma hızı artacaktır. Süpürücü gaz akış hızı tipik olarak 1-9 liter per minute (LPM) arasında değişir. Süpürücü gaz PaCO2'yi çok etkili bir şekilde düşürür. ECMO başlatıldığında, süpürücü gaz hızını 2 LPM'de ve kan akışını 2 LPM'de başlatmak yeterli CO2 düşüşünü sağlayacaktır. CO_2'de hızlı bir düşüş, nörolojik hasarla ilişkilidir (11,12).

VV ECMO'da Hasta Yönetimi

VV ECMO doğrudan hemodinamik destek sağlamaz ancak pH, $PaCO_2$ ve PaO_2'yi düzelterek dolaylı hemodinamik destek sağlayacaktır. Bu durum sıklıkla pulmoner arter basınçlarını ve dolayısıyla sağ ventrikül disfonksiyonunu, koroner oksijenasyonu ve sol ventrikül fonksiyonunu iyileştirir. VV ECMO'ya başlanmasıyla birlikte doğal akciğerin dinlendirilmesi amaçlı ventilasyon ayarlarının azalması, intratorasik basıncı düşürecek ve bu da kardiyak dolum ve debiyi artıracaktır. Kritik hastaya çok yönlü destek sağlayan bu sistem vücuda adapte olurken hastada bir takım diğer faktörlerin de eş zamanlı takibi gerekir.

Ventilatör yönetimi: VV ECMO sırasında akciğer korumasının temel prensibi, gaz değişiminin esas olarak doğal akciğerler tarafından değil, ekstrakorporeal devre tarafından desteklenmesidir ve bu nedenle ventilatör ayarları ventilatör kaynaklı akciğer hasarını (VILI) sınırlayacak şekilde azaltılmalıdır. Temelde önerilen akciğerin tekrarlayan açılıp kapanmalarını önleyecek, yüksek basınç ve tidal volüm maruziyetini azaltacak, bu sırada atelektaziyi önleyecek ventilatör ayarları Tablo 2'de verilmiştir. Güncel çalışmalar, solunum hızını ve ventilatör basınçlarını en aza indiren ayarları önermektedir.

VV ECMO sırasında akciğer mümkün olduğunca dinlenme konumuna alınır, gaz değişimi temelde ECMO devresi tarafından sağlanır. Klinik kötüleşme, gaz değişiminde bozulma durumunda önce ECMO ayarları ihtiyaç doğrultusunda arttırılır, kötüleşme devam ediyorsa akciğerin gaz değişimine katılan kısmından yararlanmak adına ventilatuar destek arttırılabilir. Ventilatuar desteğin arttırılması temelde ECMO'dan ayırma aşamasında tercih edilen bir yaklaşımdır. Genel olarak, VV ECMO sırasında akciğer koruyucu ventilasyonu sağlayabilen herhangi bir mod tercih edilebilir. Modların ECMO uygulamalarında birbirlerine üstünlükleri yoktur.

Tablo 2. VV-ECMO sırasında önerilen mekanik ventilasyon ayarları.

Parametre	Kabul Edilebilir Aralık	Tavsiye	Yorumlar
İnspiratuvar Plato Basıncı (Pplat)	≤ 30 cmH_2O	< 25 cmH_2O	P plat 20 cmH_2O altında ve daha az olması, daha az VILI ve iyileştirilmiş hasta sonuçları ile ilişkilendirilebilir.
PEEP	10-24 cmH_2O	≥ 10 cmH_2O	Pplat ve tidal hacimdeki azalmalar yeterli PEEP olmadan atelektaziye yol açabilir; PEEP, Pplat sınırını koruyarak kanıta dayalı yöntemlere (örneğin; ARDSNET PEEP-FiO2 tablosu veya Express çalışması) göre ayarlanabilir.
Solunum Hızı (RR)	4-30 nefes/dakika	4-15 nefes/dakika (ayarlı SS) veya spontan solunum	CO_2 atılımı öncelikle VV ECMO tarafından sağlanmakta olup, bu da yüksek dakika ventilasyonuna olan ihtiyacı azaltmaktadır (bu durum daha fazla VILI ile ilişkili olabilir).
FiO_2	%30-50	Saturasyonu koruyacak en düşük seviye	Oksijenizasyon, esas olarak VV ECMO tarafından sağlanmakta olup, yeterli oksijenizasyonun sürdürülmesi gerekmediği sürece ventilatörden yüksek FiO_2 uygulaması azaltılmalıdır.

Sıvı yönetimi: ECMO devresinin gaz değişimi sağlama kabiliyeti oksijenatörden geçen yeterli kan akışına bağlıdır. Oksijenatöre optimal akış sağlamak için VV ECMO kan akışını artırmak, sistemik oksijen iletimini artırır. Bu noktada sıvı yönetiminin amacı başlangıçta istenen gaz değişimine uygun ECMO akışını sağlamak için yeterli vasküler hacim sağlamaktır. Pratik uygulamada bu durum, birçok hastanın VV ECMO başlatıldıktan sonra sıvı resüsitasyonuna ihtiyaç duyduğu anlamına gelir. Bu ilk sıvı resüsitasyon desteği pulmoner ödeme neden olarak doğal akciğerin ventilasyonunu bozabilir. Yeterli intravasküler sıvı volümü sağlanamazsa da "chattering" denilen, drenaj kanülünün negatif basınçla yeterli kan drene edemeyip optimal akış hızına ulaşamaması durumunda devrenin titremesi olayı, meydana gelir. Titreme sırasında kan akımının 1-2 L'ye düşmesi hastanın hemodinamisini ve dolayısı ile doku oksijenlenmesini bozacaktır. Kan akışını bozmayacak ve öte yandan akciğer ödemi oluşturmayacak optimal sıvı desteği ECMO hastasında hayati önem taşır. Özellikle IVC'de ultrasonografide kollaps izlenmesi yetersiz sedasyon, öksürük, hareket etme, valsalva manevrası gibi durumlarda görülebilir (12). Restriktif sıvı yönetimi stratejisi, ECMO'suz ARDS'li hastalarda fayda göstermiştir aynı şeyin başlangıç sıvı resüsitasyonundan sonra ECMO ile yönetilen kritik hastalar için de geçerli olduğu varsayılmaktadır (13).

Antikoagülasyon: Tüm extrakorporeal sistemlerde birinci sıra antikoagülan ajan maliyet etkin, kolay ulaşılabilir, kısa etkili bir ajan olması nedeni ile unfraksiyone heparindir (UNFH). Karaciğerde metabolize olur ve böbrek atılımlıdır. Yarı ömrü 30-60 dakikadır. ECLS için kanüllerin yerleştirilmesinden önce 50 ila 100 ünite/kg arasında değişen bir UNFH bolus dozu verilir. Bazı merkezlerin minimum ve maksimum UNFH infüzyon hızları bildirilmiş olup minimum 10 ila 15 U/kg/saat ile maksimum 40 ila 60 U/kg/saat arasında değişmektedir. Monitörizasyon için ACT düzeyi, Hemochron® bakılıyorsa etkin doz aralığı 180 ile 220 saniye arasında, ISTAT® analizör ile bakılıyorsa 160 ile 180 saniye arasında tutulmalıdır. Optimal hemostaz sağladığı bilinen değer aPTT için ise 60-80 saniyedir. Esasen intrinsik koagülasyon ve heparin etkisi için önerilen tromboelastogram ile tüm sistemin monitörizasyonudur. ECLS çalışmalarının yaklaşık %40'ında devre pıhtıları bildirilmiştir ve oksijenatör, en fazla pıhtı bildirilen yerdir. Yetersiz antikoagülasyon, düşük akış durumları ve hasta hiperkoagülabilitesi, tromboz riskinin artmasına yol açar (12).

Destek süresi: VV ECMO desteğinin beklenen süresi birçok faktöre bağlıdır, ancak yayınlanan çalışmalarda hastaların çoğunun ECMO'da 9-14 gün kaldığı, bazılarının ise dört hafta veya daha uzun süreye ihtiyaç duyabileceği belirtilmektedir. Burada VV ECMO için temel hedef altta yatan primer solunum yetmezliği sebebinin ortadan kalkması ya da ECMO desteği olmaksızın mekanik ventikasyon ile yönetilebilir hale gelmesidir. Hastanın vekili/ailesiyle paylaşılarak anlamlı bir hayatta kalma veya organ nakline köprü olasılığı yok ise yerel yasalar ve uygulamalara uygun olarak ECMO'yu sonlandırma düşünülebilir.

ECMO'dan ayrılma: Hastanın klinik durumuna bağlı olarak, ECMO'dan ayrılma birkaç saat ila birkaç gün içinde gerçekleşebilir. Bu sürede her değişiklik sırasında arter kan gazı takibi önemlidir.

Öncelikle hastanın klinik ve radyolojik olarak doğal akciğerinin VV ECMO'dan ayrılmaya hazır olup olmadığı değerlendirilir. Ventilatör ayarları dinlenme pozisyonundan, kabul edilebilir aralıkta ventilasyona yardım aşamasına getirilir. Nihai olarak PEEP < 16, VT < 6-8 mL, FiO_2 < 0.5, pH > 7.3, iken, SO_2 > %88 olmalıdır. Bu sırada ECMO devre akışı sabit kalabilir ya da 1-1,5 LPM'ye düşürülebilir (akış azalırsa devrede pıhtı oluşmaması için antikoagülasyonun arttırılması gerekebilir). Devrenin oksijen desteği ve süpürücü gaz kapatılır. Bir bakıma ECMO devresi inaktive edilir. Ventilasyon hastanın kendi kapasitesine bırakılır. Gaz değişimi yeterli ise, iki-dört saat ile farklı klinik yaklaşımlarına göre 24 saatlik period içerisinde hasta ECMO'dan ayrılabilir. Önerilen değerler Tablo 3'te verilmiştir.

SOLUNUMSAL HASTALIKLARDA ECCO2R'UN YERİ

Herhangi bir kan akışında, kanın CO_2'den temizlenmesi oksijenasyonundan daha kolaydır. ECMO'da kan hem oksijenlenir ve CO_2'den arınırken ECCO2R ise temelde kanın CO_2'den temizlenmesinde etkilidir. ECCO2R, daha düşük ekstrakorporeal kan akış hızlarının (~ 200-1500 mL/dakika) CO_2'yi temizlemek için kullanıldığı ECLS alt kümesini tanımlamak için kullanılan terimdir. Belirli bir kan hacmindeki karbondioksit içeriği oksijen içeriğinden önemli ölçüde daha fazladır ve bu nedenle, belirli bir ECMO akış hızı için, oksijenlendirilebilen kandan çok daha fazlası CO_2'den temizlenebilir. Ayrıca, kanda CO_2'nin çözünürlüğü O_2'den çok daha fazladır bu da membrandan geçişini hızlandırır. Dakikada 1-3 L (L/dakika) kan akış hızı, çoğu hastanın tüm CO_2 üretimini tamamen uzaklaştırmak için yeterli olabi-

Tablo 3. VV-ECMO'dan ayırma prosedürü.

Adım	Amaç	İşlem
1	Oksijen desteğinin azaltın (FDO_2)	• FDO_2'nin 1,0'dan 0,21'e yaklaşık %20'lik oranlarla kademeli olarak azaltılması • Kabul edilebilir SpO_2 > %92 veya PaO_2 en az ≥ 70 mmHg seviyesinde tutulması • AKG klinik olarak endike olduğunda
2	Süpürücü gazı kısın	• Hedef 1 L/dakikaya ulaşmak için süpürücü gazı akış hızının 0,5-1 L/dakika şeklinde kademeli olarak azaltılması • Süpürücü gaz akış hızındaki her azalmada AKG'nı kontrol edin • Hastanın klinik durumuna göre kabul edilebilir pH değerini aşırı solunum işine neden olmadan sağlayın
3	Süpürücü gaz kapama testi yapın	• Hasta ECMO'nun kesilmesini tolere edebiliyorsa, iki-üç saat veya daha uzun süre süpürücü gazı kapamayı deneyin • SpO_2'yi monitörize edin • Süpürme gazı kapadıktan sonra AKG kontrol edin
4	Dekanülasyona hazırlanın	• Cerrahı veya kanülleri çıkaran kişiyi bilgilendirin • Süpürücü gaz kapalı iken, AKG'nın PaO_2 ≥ 70 mmHg ve kabul edilebilir pH'yı hastanın aşırı solunum çabası olmaksızın sağlayın • Önemli kan kaybı durumunda aktif kan grubu (ABO) ve antikor taraması yapın • Dekanülasyon öncesi sedasyon vermeye hazır olun • Dekanülasyondan önce en az bir saat heparini durdurun • Juguler ven kanülü var ise trendelenburg pozisyonu verin • Kanülasyon bölgesini dikişle kapatın, hafif bir kompresyon uygulayın ve dikkatlice gözlemleyin • 24 saat sonra derin ven trombozu olup olmadığını kontrol edin

lir, ancak hastanın tam O_2 tüketimini sağlamak için yetersizdir.

ECCO2R kateterleri ECMO'dakilere oranla boyut olarak daha küçüktür, yatak başı seldinger tekniğiyle hızlıca ve kolaylıkla uygulanabilir (13-18Fr). Günümüzde ECCO2R sistemlerinin sürekli renal replasman cihazlarına entegre özel kolonlar şeklinde dizayn edilmiş formlarının kullanımı hem dünyada hem de ülkemizde mümkündür. ECMO kadar uzmanlık isteyen kanülasyon ve takip sistemlerine ihtiyaç duyulmaksızın yatak başı uygulanabilir. Ancak ECCO2R kolonlarının halen ülkemizde SUT geri ödemesi bulunmamaktadır.

ARDS'de Yeri

ECCO2R'un ARDS'deki yeri mekanik ventilasyonun oluşturduğu akciğer hasarının yoğunluğunu azaltmak içindir. Daha düşük volümlerin uygulanması suretiyle neden olunan ve temelde bazı hemodinamik sorunlar oluşturabilecek "permissif hiperkapninin" giderilmesi temel hedeftir. Tidal hacmi, sürücü basınç ve solunum hızını (RR) düşürür ve böylelikle mekanik gücü azaltabilir. Teorik olarak akciğer stresini ve gerginliğini azaltan bu strateji, ventilatör kaynaklı akciğer hasarını azaltabilir.

ECCO2R'un daha düşük tidal hacimlerin kullanımını kolaylaştırmak için kullanımı [~3-4 mL/kg predicted body weight (PBW)] akciğer inflamasyonunu ve ventilatör kaynaklı akciğer hasarının azaltılabileceğini düşündürmektedir. Bu alanda yapılan iki büyük çalışmadan SUPERNOVA çalışmasında 95 ARDS hastasında, 4 mL/kg tidal volüme tüm gruplarda ulaşılmasına rağmen daha geniş membranlar, daha yüksek akışlarda kullanıldığında ultraprotektif ventilasyonda daha etkili olduğu ve yine yüksek CO_2 uzaklaştıran cihazlarda advers olayların daha az olduğu bildirildi (15). Daha yeni olan REST çalışması ise 412 hasta ile yine ultraprotektif ventilasyon hedeflerine ulaşmak için (düşük tidal volüm vs. standart ventilasyon grubu) ECCO2R'u kullandı, ancak futilite ve advers olay sıklığı nedeni ile çalışma erken sonlandırıldı (16).

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığındaki (KOAH) Akut Hiperkapnik Solunum Yetmezliğinde ECCO2R

Akut hiperkapnik solunum yetmezliği hastalarında entübasyon veya uzun süreli invaziv ventilasyon ge-

rektiğinde prognoz kötüleşir. Bu bağlamda, ECCO2R entübasyonu önlemek için kullanılabilir. Prospektif bir çalışmada, NIV'e dirençli akut hiperkapnik solunum yetmezliği olan 25 hastaya veno-venöz ECCO2R uygulandı. ECCO2R grubundaki hastaların %56'sında endotrakeal entübasyondan kaçınıldı ve ortalama ekstrakorporeal kan akışı 1,3 L/dakika oldu. Ancak hastaların %36' sında majör kanama komplikasyonları yaşadı. Hastanede kalış ya da mortalitede anlamlı fark bulunmadı. Del Sorbo ve ark. tarafından NIV başarısızlığı riski taşıyan 25 KOAH hastasından oluşan bir seride benzer sonuçlar bildirildi. Alternatif olarak, ECCO2R acil mekanik ventilasyona ihtiyaç duyan hastalarda weaningi kolaylaştırmak veya hızlandırmak için kullanılabilir (17,18).

ECCO2R hem entübasyondan kaçınmak hem de weaning aşamasında akut hiperkapnik solunum yetmezliği olan hastalarda umut vadeden bir tedavi olabilir. Ancak, halen randomize kontrollü çalışmalarla net kanıtlanmış ve tanımlanmış kriterleri mevcut değildir ve kılavuzlarda yer almamıştır.

Kontrendikasyonlar ve Endikasyon Dışı Durumlar

Tüm olası endikasyonlar için, hastalar ECMO endikasyonlarını karşılıyorlarsa, antikoagülasyon kontrendikeyse veya majör komorbiditeleri nedeniyle ve/veya öngörülen sağ kalım < 1 yıl ise, bir ECCO2R için uygun kabul edilmezler (Tablo 3). Son evre akciğer fibrozisinde, hasta akciğer nakli için uygun değilse, mutlak kontrendikedir. Ayrıca, maliyet etkinliği ile ilgili tartışmalı konular halen mevcuttur.

KAYNAKLAR

1. *Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. JAMA 2016; 315: 788-800.*
2. *Tonna JE, Abrams D, Brodie D, et al. Management of adult patients supported with venovenous extracorporeal membrane oxygenation (VV ECMO): guideline from the extracorporeal life support organization (ELSO). ASAIO journal, 2021; 67(6): 601-610.*
3. *Combes A, Hajage D, Capellier G, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2018; 378: 1965-1975.*
4. *Schmidt M, Pham T, Arcadipane A, et al. Mechanical ventilation management during extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome. An international multicenter prospective cohort. Am J Respir Crit Care Med 2019; 200: 1002-1012.*
5. *Brodie D, Slutsky AS, Combes A. Extracorporeal life support for adults with respiratory failure and related indications: A review. JAMA 2019; 322: 557-568.*
6. *Mikkelsen ME, Christie JD, Lanken PN, et al. The adult respiratory distress syndrome cognitive outcomes study. Am J Respir Crit Care Med 2012; 185:1307-1315.*
7. *Reis Miranda D, van Thiel R, Brodie D, Bakker J. Right ventricular unloading after initiation of venovenous extracorporeal membrane oxygenation. Am J Respir Crit Care 2015; 191: 346-8.*
8. *Abrams D, Javidfar J, Farrand E, et al. Early mobilization of patients receiving extracorporeal membrane oxygenation: a retrospective cohort study. Crit Care 2014; 18: R38.*
9. *Combes, A, Schmidt, M, Hodgson, CL, et al. Extracorporeal life support for adults with acute respiratory distress syndrome. Intensive care medicine 2020; 46: 2464-2476.*
10. *Levy B, Taccone FS, Guarracino F. Recent developments in the management of persistent hypoxemia under veno-venous ECMO. Intensive Care Med 2015; 41(3): 508-10.*
11. *Guarracino F, Zangrillo A, Ruggeri L, et al. Beta-Blockers to optimize peripheral oxygenation during extracorporeal membrane oxygenation: a case series. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2012; 26(1): 58-63.*
12. *Thomas R, Laurance L, Roberto L, Graeme M, Giles JP, Extracorporeal life support : the ELSO red book, ed. 5th edition. Ann Arbor, Michigan: Extracorporeal Life Support Organization; 2017.*
13. *Silversides JA, Major E, Ferguson AJ, et al. Conservative fluid management or deresuscitation for patients with sepsis or acute respiratory distress syndrome following the resuscitation phase of critical illness: a systematic review and meta-analysis. Intensive Care Med. 2017; 43(2): 155-170.*
14. *Badulak J, Antonini MV, Stead CM, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19: updated 2021 guidelines from the extracorporeal life support organization. Asaio Journal, 2021; 67(5): 485-495.*
15. *Combes A, Fanelli V, Pham T, et al. Feasibility and safety of extracorporeal CO2 removal to enhance protective ventilation in acute respiratory distress syndrome: the SUPERNOVA study. Intensive Care Med. 2019; 45: 592-600.*
16. *McNamee JJ, Gillies MA, Barrett NA, et al. Effect of lower tidal volume ventilation facilitated by extracorporeal carbon dioxide removal vs standard care ventilation on 90-day mortality in patients with acute hypoxemic respiratory failure: the REST randomized clinical trial. JAMA 2021; 326: 1013-23.*
17. *Del Sorbo L, Pisani L, Filippini C, et al. Extracorporeal CO2 removal in hypercapnic patients at risk of noninvasive ventilation failure: a matched cohort study with historical control. Crit Care Med 1015; 43: 120-127.*
18. *Braune S, Sieweke A, Brettner F, et al.The feasibility and safety of extracorporeal carbon dioxide removal to avoid intubation in patients with COPD unresponsive to noninvasive ventilation for acute hypercapnic respiratory failure (ECLAIR study): multicentre case-control study. Intensive Care Med 2016; 42: 1437-1444.*

7. İmmünsüpresif Hasta İnfeksiyonlarına Yoğun Bakım Yaklaşımı

Uzm. Dr. Özlem IŞIK[1], Prof. Dr. Akın KAYA[2]

[1] Şereflikoçhisar Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Ankara
[2] Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalar; hem primer immün yetmezlikli hastaların yaşam süresinin uzaması hem de immünsüpresif tedavilerin uygulama alanının genişlemesi, hematopoetik kök hücre nakli ve solid organ transplantasyonunun daha fazla sayıda hastaya uygulanabilir olması nedeniyle erişkin yoğun bakımlarında takip edilen önemli bir hasta grubunu oluşturmaktadır. Bağışıklığı baskılanmış hastalar heterojen bir grup olup, enfeksiyon tanı, tedavi ve proflaksisindeki gelişmelere karşın enfeksiyonlar hala önemli bir mortalite nedenidir. İmmünsüpresyona bağlı olarak inflamasyon ve enfeksiyon bulgularının silik ve alışılandan farklı olması sebebiyle klinisyenleri enfeksiyon odağının belirlenmesi, tanı ve tedavi açısından zorlamaktadır. Bu hasta grubunda uygun antimikrobiyal ve destekleyici tedavinin vaktinde başlanması ve mümkünse immünsüpresyonun azaltılması sonuçları önemli ölçüde iyileştirebilir. Bu yazıda hem immünsüpresif hasta gruplarının özelliklerinden hem de bu hasta gruplarında tanı ve tedaviye yönelik yaklaşımdan söz edilecektir.

Hematolojik maligniteler ve solid organ tümörlerinin tedavisindeki gelişmeler; solid organ transplantasyonu (SOT) ve hematopoetik kök hücre naklinin (HKHN) daha geniş bir hasta grubuna uygulanabilir hale gelmesi; hastalığı modifiye eden anti-romatizmal ilaçların (DMARDs) artan endikasyonları ve İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü (HIV) ile enfekte birey sayısının çoğalmasıyla bağışıklığı baskılanmış hasta sayısı artmaktadır. Bağışıklığı baskılanmış hastalarda altta yatan nedene göre değişkenlik göstermekle birlikte akciğer komplikasyonları hastaların yarıdan fazlasında görülmektedir. Enfeksiyonlar da bu komplikasyonların %75'inden sorumludur (1). Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda enfeksiyonlar yoğun bakım ünitelerine (YBÜ) kabulün önde gelen nedenlerinden biridir. Toplum kökenli pnömoni ve bakteriyemilerin yanı sıra yoğun bakım ünitesinde takip edilirken ortaya çıkan enfeksiyonlar da önemli bir sorundur.

SIK KARŞILAŞILAN İMMÜN YETMEZLİKLER

Bağışıklığı baskılanmış hastalar (BBH) heterojen bir grup olup, konjenital (birincil/primer) ya da edinsel birçok nedeni kapsamaktadır. Konjenital immün yetmezliklerde antijenlere karşı yanıttaki kusurlar spesifik ve iyi tanımlanmış olup, pediatrik YBÜ'lerde erişkinlere kıyasla daha sık görülür.

PRİMER İMMÜN YETMEZLİK

Primer immün yetmezlikler her yaşta görülebilir ve bir grup olgu da erişkin dönemde tanı almaktadır. Tekrarlayan, tedavisi zor, atipik mikroorganizmalardan kaynaklanan enfeksiyonlar; gelişme geriliği, tekrarlayan otit, pnömoni, sinüzit atakları; ailede primer immün yetmezlik öyküsü; karaciğer ve diğer organlarda abse oluşumu; hepatomegali; splenome-

gali varlığında akla primer immün yetmezlik tanısı gelmeli ve ileri tetkik planlanmalıdır (2).

T hücre kusuruna bağlı immün yetmezlikler hayatın ilk aylarında ağır seyirli enfeksiyonlarla belirti verir. B lenfositlere bağlı immün yetmezliklerde ise anneden geçen antikorların koruyuculuğundan dolayı yaklaşık altıncı aydan sonra klinik bulgular ortaya çıkabilir. T lenfositler, B lenfositlerin antikor yanıtında da rol aldığından T lenfosit kusurları antikor yanıtını da bozarak kombine immün yetmezliğe neden olabilir (3).

B hücre bozuklukları en sık görülen primer immün yetmezliklerdir. Bruton agamaglobulinemisi, selektif Ig A eksikliği, yaygın değişken immün yetmezlik bu grupta yer almaktadır. B hücre bozukluklarında kapsüllü bakteri enfeksiyonlarına yatkınlık artar (3).

Hücresel ve adaptif immün sistem yetmezliklerinin yanında doğal immün sistemin bazı hastalıkları da immün yetmezliğe neden olabilir. Akciğerde ve deride tedaviye dirençli piyojenik bakteriler ve fungal etkenlerin neden olduğu enfeksiyonlarla karakterize kronik granülomatöz hastalık bu gruptaki immün yetmezliklerdendir (Tablo 1) (3,4).

EDİNSEL İMMÜN YETMEZLİKLER

Erişkin yoğun bakım ünitelerinde takip edilen hastalar çoğunlukla edinsel immün yetmezliği olanlardır. Bu gruptaki hastalar hematolojik veya solid malignite öyküsü olanlar; solid organ transplantasyonu (SOT) ve hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) alıcıları; HIV enfeksiyonu olanlar ve romatoid artrit ve diğer otoimmün hastalıklar nedeniyle immünsüpresif tedavi alan hastalar olarak değerlendirilecektir.

Hematolojik ve Solid Malignite Öyküsü Olanlar

Hematolojik ve solid malignitesi olan hastalarda kemoterapiye bağlı nötropeni sıklıkla görülür. Nötropeni erişkinde nötrofil sayısının < 1500/mm^3 olması olarak tanımlanır. Nötrofil sayısına göre hafif (1000-1500/mm^3), orta (500-1000/mm^3) ve ağır (< 500/mm^3) olarak sınıflandırılır. Nötrofil sayısının 100'ün altında olması ise derin nötropeni olarak adlandırılır. Nötropenik bir hastada nötropeni süresi ve nötropeninin derecesi enfeksiyon riskinde belirleyicidir. Ağır nötropenide ve nötropeni süresi yedi günden uzun olduğunda enfeksiyon riski belirgin artar (5,6).

Hematolojik malignitelerde splenektomi öyküsü de varsa *S. pneumoniae, H. influenzae, N. meningitidis* gibi kapsüllü bakteri enfeksiyonlarına yatkınlığı arttırmaktadır (7). Etken genellikle *Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa* gibi gram-negatif bakterilerdir, ancak gram-negatif etkenlere karşı proflaktik antibiyotik kullanımı ve kateter kullanımının yaygınlaşması grampozitif etkenlerin de önemini arttırmıştır (8).

Kimerik antijen reseptörü (CAR) T hücre tedavisi de son yıllarda bazı hematolojik malignitelerin tedavisinde kullanılan bir tedavidir. Bu tedavide hem maligniteye bağlı immünsüpresyon hem önceki kemote-

Tablo 1. Başlıca primer immün yetmezlikler ve yatkınlığın arttığı enfeksiyon etkenleri.

İmmün yetmezlik	Enfeksiyon etkenleri
T hücre defektleri Di George Sendromu Pürin nükleozid fosforilaz eksikliği	*P. jirovecii*, virüsler
B lenfosit defektleri Brutonagamaglobulinemisi Selektif IgA eksikliği IgGsubgrupekslikleri Hiper IgM sendromu	*H. influenzae, S. pneumoniae, P. aeruginosa, P. jirovecii*
Kombine immün yetmezlikler Yaygın değişken immün yetmezlik Ağır kombine immün yetmezlik Wiskott-Aldrich Sendromu Ataksi Telenjiektazi sendromu	*H. influenzae, S. pneumoniae, P. jirovecii*, virüsler
Fagosit defektleri Kronik granülomatöz hastalık Chediak-Higashi sendromu	*S. auerus, E. coli, K. pneumoniae, P. aeruginosa, Aspergillus*
Kompleman bozuklukları	Kapsüllü bakteriler, gram-negatif enterik basiller

rapiler hem de sitokin salınım sendromu ve bunun tedavisinde kullanılan yüksek doz steroid ve IL-6 inhibitörleri (tosilizumab) enfeksiyon riskini arttırmaktadır (9,10).

Solid Organ Transplantasyonu ve Hematopoetik Kök Hücre Nakli

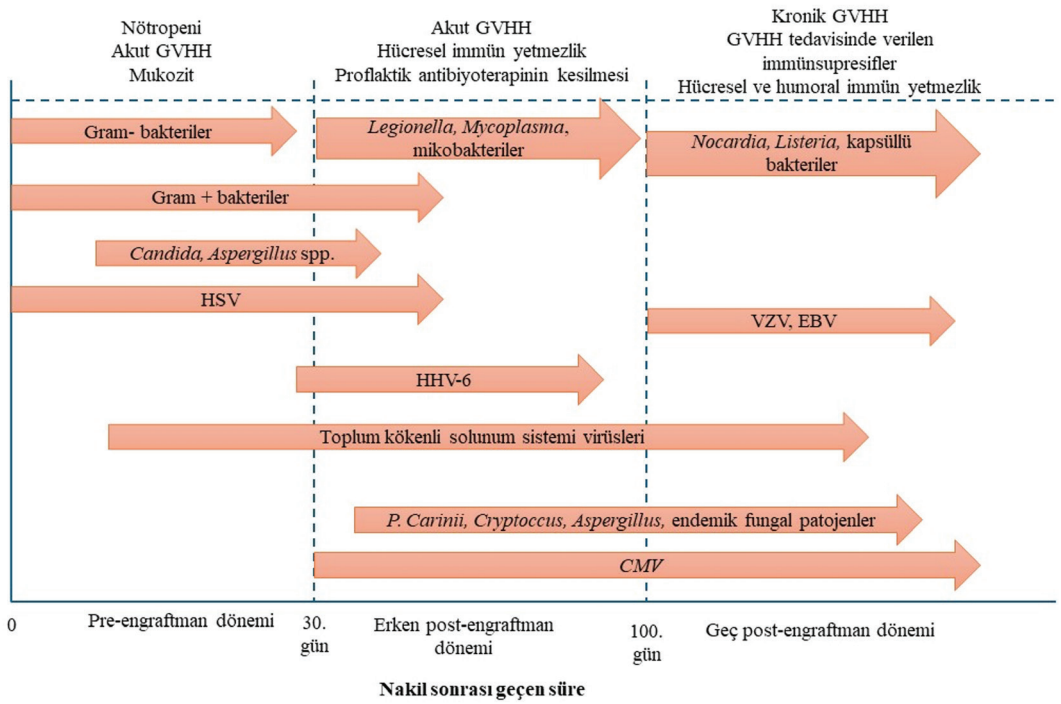
Etkin proflaksi ve immünsüpresif tedavide değişimle birlikte enfeksiyöz komplikasyonlarda azalmaya karşın enfeksiyonlar hem HKHN'de hem de SOT yapılan hastalarda hala önemli bir sorundur.

HKHN son yıllarda yeni kök hücre kaynaklarının bulunması, hazırlık rejimlerinin uygulanmasındaki gelişmeler ile daha fazla sayıda hastaya uygulanabilen bir tedavidir. HKHN sonrası dönem bağışıklık baskılanması durumuna göre üç evreye ayrılır. Enfeksiyon riski ve patojen mikroorganizmalar bu dönemlere göre farklılık göstermektedir. Preengraftman döneminde (0-30 gün) nötropeni, hazırlık rejimi ve mukoza hasarı enfeksiyon riskini arttıran temel faktörlerdir. Bu dönemde febril nötropeniye benzer olarak bakteriler en önemli enfeksiyon etkenidir. Erken postengraftman döneminde (30-100 gün) hücresel bağışıklık baskılanması ön plandadır, allogenik nakil yapılan hastalarda akut greft versus host hastalığı (GVHH) ve buna yönelik tedaviler enfeksiyon riskini arttırmaktadır. Bu dönemde fungal (*Aspergillus* spp., *P. jirovecii, Candida* spp., endemik mantarlar), viral (Herpes simplexvirus (HSV), Sitomegalovirus (CMV), toplum kökenli solunum sistemi virüsleri) enfeksiyonlar görülmektedir. Geç postengraftman döneminde ise hücresel ve humoral immünitenin yeniden yapılanması devam etmektedir (8,11,12). Eşlik eden GVHH'nin immün sistem yapılanmasını engellemesinin yanında GVHH proflaksisinde kullanılan siklosporin, takrolimus, kortikosteroid gibi immünsüpresifler de enfeksiyonlara yatkınlığı arttırmaktadır. Siklosporin ve takrolimus kalsinörini inhibe ederek lenfosit aktivasyonunu baskılar. Kortikosteroidler ise lenfosit ve makrofaj fonksiyonlarını baskılar (4). Geç postengraftman döneminde erken postengraftman döneminde görülen patojenlerin yanı sıra Varicella-zoster virüsü (VZV) ve kapsüllü bakteri enfeksiyonları da görülmektedir (Şekil 1) (8,11,12).

Romatoid Artrit ve Diğer Otoimmün Hastalıklar

Romatoid artrit ve diğer otoimmün hastalıkların tedavisinde kullanılan kortikosteroidler ve DMARDs (azatioprin, sulfasalazin, penisilamin, siklosporin, lenflunomid, hidroksiklorokin, metotreksat) önemli

Şekil 1. Hematopoetik kök hücre nakli sonrası enfeksiyöz pulmoner komplikasyonlarının zamana göre dağılımı.



ölçüde bağışıklık baskılanmasına ve enfeksiyonlara neden olmaktadır.

Günümüzde romatoid artrit tedavisinde TNF-α inhibitörleri (örneğin etanersept, infliksimab, adalimumab, sertolizumab ve golimumab), IL-6 inhibitörleri (örneğin; tosilizumab ve sarilumab), IL-1β inhibitörleri (anakinra), CD80/86 inhibitörleri (abatasept) ve CD20 proteinine karşı antikor (rituksimab) başta olmak üzere çeşitli "biyolojik" ajanlar yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu ilaçların kullanım alanı gittikçe genişlemektedir. Riskli populasyonda tedavi başlanmadan önce interferon gama salınım testi (IGRA) ile latent tüberküloz için tarama yapılması önerilmektedir (15). *Histoplasma, Candida, Pneumocystis jirovecii, Aspergillus, Cryptococcus, Nocardia, Salmonella, Listeria, Brucella, Bartonella*, tüberküloz dışı mikobakteriler, *Leishmania* ve *Toxoplasma* enfeksiyonlarının da "biyolojik ilaçların" kullanımıyla ilişkili olduğu bilinmektedir (4).

HIV Enfeksiyonu

HIV enfeksiyonu hala yaygın görülmekle birlikte etkin antiretroviral tedavinin uygulanmasıyla edinilmiş bağışıklık yetersizliği sendromu (AIDS) vakaları daha az sayıda görülmektedir. HIV CD4 + T lenfositler, monosit, makrofaj, dendritik hücreler ve mikroglial hücreleri enfekte eder. CD4+ T lenfositlerin sayısındaki azalma bu hücrelerin B lenfositler ve makrofajlar üstündeki düzenleyici etkisini de azalttığı için hem hücresel hem humoral yanıtta azalma olur. CD4+ T lenfosit sayısındaki azalma *P. jirovecii* pnömonisi, mikobakterial enfeksiyonlar, fungal (kriptokok menenjiti) ve viral enfeksiyonlara (CMV) yatkınlık yaratır (Tablo 2). HIV infeksiyonu ve hepatit C virüs koinfeksiyonu da görece yaygın olduğundan karaciğer yetmezliği de bu hastalarda immün yetmezliğe katkıda bulunur (4,16).

TANISAL YAKLAŞIM

BBH heterojen bir gruptur. Örneğin; kemoterapiye bağlı nötropenisi olan bir hastada görülen enfeksiyon etkenleri infliksimab alan romatoid artritli bir hastada gözlenenden farklı olabilir. Bir kategori içindeki hastalarda da farklı HKHN veya solid organ alıcıları farklı derecede immün yetmezliğe ve enfeksiyona duyarlılığa sahiptir. Akut veya kronik GVHH ya da greft reddi nedeniyle yüksek doz immünsüpresif tedavi alan hastaların fırsatçı enfeksiyonlara yatkınlığı daha fazladır. Solid organ nakli alıcılarında bağışıklık fonksiyonunu ölçmeye yönelik girişimler olmuştur ancak enfeksiyon riskini öngören bir yöntem henüz bulunamamıştır (17). Bununla birlikte HIV enfeksiyonunda CD4+ T lenfosit sayısı ve HIV-RNA ölçümü (viral yük) enfeksiyon riskini öngörmektedir. Örneğin; CD4 + T lenfosit sayısı 500 hücre/mm^3'ten fazla olan hastaların fırsatçı patojenle enfekte olma olasılığı düşükken; CD4 sayısı 200-500 hücre/mm^3 olanlar *Mycobacterium tuberculosis* gibi patojenlerle enfekte olabilirken CMV veya *Mycobacterium avium* kompleks gibi fırsatçı patojenlerle enfekte olma ihtimalleri düşüktür. CD4 sayısı 200 hücre/mm^3'ün altında olan hastalarda fırsatçı enfeksiyon riski artmaktadır (4,18).

Spesifik çevresel maruziyetler ve hasta kişiyle temas öyküsü BBH'de detaylı sorgulanmalıdır. Ayrıca, hastane içindeki çevresel risklerde dikkate alınmalıdır. Örneğin; hastane içindeki inşaat faaliyetleri invazif pulmoner aspergilloz için risk oluştururken klima soğutma üniteleri, içme suyu veya duşlardan aerosolizasyon yoluyla su kaynaklı lejyonella enfeksiyonu için önemlidir (19). Ayrıca, birçok mantar ve bakteri enfeksiyonu da su kaynaklı olabilir. Özetle, immünsüpresyonun net durumu ve çevresel maruziyetler değerlendirilmelidir (4).

İmmünokompetan bir hastada semptomlar, bulgular ve noninvaziv laboratuvar test sonuçları göz önüne alındığında tek bir birleştirici tanı genellikle her şeyi açıklayabilir. Ancak BBH'de semptomlar ve bulgular müphem olduğundan ayırıcı tanı daha zordur. BBH'de primer hastalık ve buna yönelik alınan tedaviler immün sistemin farklı bileşenlerini etkileyebilir ve eş zamanlı birden fazla enfeksiyon etkeni

Tablo 2. CD4+ T lenfosit sayısına göre insan immün yetmezlik virüsü ile enfekte hastalarda pulmoner enfeksiyonların etiyolojisi.

	CD4+ hücre sayısı			
	> 500	**200-500**	**50-200**	**< 50**
Mikroorganizma	*S. pneumoniae* *H. influenzae*	*S. pneumoniae* *H. influenzae* *M. tuberculosis*	*M. tuberculosis* *P. jirovecii* *Cryptoccus*	*P. jirovecii* *Cryptoccus* *Sitomegalovirus* *Mycobacterium avium* kompleks *Aspergillus*

olabilir. Nötropenik bir hastada aynı anda bakteriyel pnömoni ve invazif pulmoner aspergilloz olabilirken HIV enfeksiyonu olan BBH'de *P. jirovecii* pnömonisi ve insan herpes virüs (HHV)-8 enfeksiyonu (Kaposi sarkomu) nedeniyle eş zamanlı pulmoner infiltratlar olabilir (4).

Çoklu enfeksiyon olasılığı ciddi enfeksiyonu olan BBH'de erken invaziv test ihtiyacının önemini de arttırmaktadır. Açıklanamayan ciddi toplum kökenli pnömonisi olan hastalarda antimikrobiyal tedavi başlamadan alınan bronkoalveolar lavajdan bakteriler, mikobakteriler, *Nocardia*, mantarlar, *Legionella*, CMV, toplum kökenli solunum virüsleri ve *P. jirovecii* enfeksiyonunun hızlı tanısı için gram boyama, aside dirençli boyama, doğrudan floresan antikor testleri, polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ve sitolojik analiz tetkikleri yapılabilir. Fungal enfeksiyon şüphesinde kütle spektrometresi, matris destekli lazer desorpsiyon/iyonizasyon ve DNA sekanslama gibi yeni tekniklerin kullanılması hızlı tanıda faydalıdır. Etken patojenlerin mümkün olduğunca hızlı bir şekilde tanımlanması hayati önem taşımaktadır. Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda tanısal yaklaşımın ana hatları Tablo 3'te verilmiştir (4).

MAJÖR SEMPTOMLAR

Akciğer Enfeksiyonları

Pnömoni, BBH'de mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerindendir. Enfeksiyona neden olan patojen genellikle solunum yoluyla ulaşır ancak ba-

Tablo 3. İmmünsüpresif hastalarda enfeksiyonlara tanısal yaklaşım.

Anamnez ve önceki kayıtların gözden geçirilmesi

Semptomların ortaya çıkış ve seyir hızı
- Ağır/hızlı seyir: piyojen bakteriler, *P. jirovecii*, virüsler
- Subakut/kronik seyir: Tüberküloz, *Nocardia*, CMV, aspergilloz

Akciğer dışı bulgular
- Döküntü (makülopapüler döküntü varsa hücresel bağışıklık baskılanmışsa *C. neoformans*)
- Konvülziyon (*Nocardia* spp., *Listeria* spp.)
- Diyare (*Legionella*)

İmmünsüpresyon derecesi
- HIV viral yükü
- CD4 lenfosit sayısı
- Nakilden sonra geçen süre
- GVHH ve akut rejeksiyon için almakta olduğu tedavi
- Yakın dönemli kullanılan immünsüpresif tedaviler
- Yakın dönemli kullanılan antiretroviral ilaçlar

Fırsatçı patojenlere karşı profilaksi öyküsü

Aşılar

Olası çevresel maruziyetler
- Tüberküloz temas öyküsü
- Hastanede inşaat varlığı
- Su kaynakları
- Nakil hastalarında donör/alıcı CMV ve toksoplasma-serolojisi

Fizik muayene

Cilt
- GVHH'ye ilişkin bulgular
- Kutanöz nodüller (kriptokok venokardiya için)
- Kaposi sarkomuna ilişkin bulgular
- Müköz membranlar ve ağızda
- Candida plakları

Solunum sistemi
- Pnömoni/plevral efüzyon/pnömotoraksa ilişkin bulgular

Kardiyovasküler sistem
- Protez kapak sesi, üfürüm varlığı

Abdomen
- Hepatomegali/splenomegali
- Peritonit bulgusu

Nörolojik muayene
- Nöbet öyküsü
- Meninks irritasyon bulgusu
- Kraniyal sinirlerin muayenesi

Laboratuvar testleri

Noninvaziv
- Tam kan sayımı, beyaz küre alt gruplarının dağılımı
- Kan, balgam ve idrar kültürü
- Üriner *Legionella*, pnömokok, *Histoplasma* spp. antijeni
- Galaktomannan

İnvaziv
- Bronkoalveoler lavaj
- Plevra sıvısı örnekleme
- Endoskopi/kolonoskopi
- Karaciğer/böbrek biyopsisi
- Kemik iliği aspirasyonu

CMV: Sitomegalovirus, HIV: İnsan immün yetmezlik virüsü, GVHH: Greft versus host hastalığı.

zen hematojen yayılım da olabilmektedir. On milimetreden büyük partiküller genellikle üst solunum yollarında sıkışır veya öksürük ve mukosiliyer klirens ile uzaklaştırılır. Çoğu bakterinin boyutu 0,5 ila 2 mm arasında değişir ve terminal hava yollarına ve alveollere ulaşarak enfeksiyona neden olabilir. Alveollerde, alveolar makrofajlar ilk savunma hattıdır. Daha sonra, polimorfonükleer nötrofillerden oluşan bir inflamatuvar yanıt önemlidir. Son olarak, spesifik T ve B-lenfositlerin antijene spesifik immün yanıtları birçok patojene karşı başarılı savunmada rol oynar. Ancak immün yetmezlikli hastalarda bağışıklık yanıtı yetersiz olduğundan hastalığın semptom ve bulguları silik ve alışılandan farklı olabilir.

BBH'de immünolojik yanıttaki temel eksikliği saptamak mümkün olsa da bu hasta grubunda çoğunlukla konak savunmasında eş zamanlı birden çok eksiklik bulunur. Örneğin bir nakil alıcısı aynı zamanda entübe olabilir, santral venöz kateteri bulunabilir, diyabet gibi ek komorbiditeleri bulunabilir ve rejeksiyonu ve GVHH'yi önlemek için immünsüpresif ilaçları kullanıyor olabilir. Tüm bu faktörler genel bağışıklıkta önemli rol oynar ve her biri kendine özgü patojene duyarlılığı arttırır. SOT ve HKHN alıcılarında, belirli akciğer enfeksiyonu nedenleri nakil sonrası belirli zamanlarda daha sık görülür. Benzer şekilde, HIV enfeksiyonu olan hastalarda farklı CD4 lenfositi sayılarında spesifik akciğer enfeksiyonu nedenleri daha sık görülmektedir (Tablo 2) (4).

Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda klinik bulguların yanı sıra radyolojik bulgular da silik olabilir (20). Görüntülemede ilk önerilen tetkik akciğer grafisidir. Ancak normal bir akciğer grafisi pnömoniyi ekarte ettirmez. Toraks bilgisayarlı tomografi (BT) radyolojik bulguları akciğer grafisine göre daha erken dönemde gösterdiği için sıklıkla çekilmektedir (21,22). BBH'de pulmoner nodüllerin ayırıcı tanısında mantarların (özellikle *Cryptococcus neoformans, Coccidioides immitis* ve *Aspergillus fumigatus*), *Nocardia* spp., mikobakteriler, *Rhodococcus equi* ve *Bartonella*'nın neden olduğu enfeksiyonların yanında malignite ve nakil sonrası lenfoproliferatif bozukluklar gibi enfeksiyon dışı nedenler de yer almaktadır. Kaviter lezyonların ayırıcı tanısında ise mikobakteriler, invazif pulmoner aspergilloz, lejyonelloz yer alır. BBH'de pulmoner enfeksiyonun ayırıcı tanısının yapılabilmesi için bronkoskopi gibi erken ve agresif tanı stratejilerinin kullanımı ve alınan örneklerin mikrobiyolojik açıdan kapsamlı tetkiki oldukça önemlidir (4).

Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonları

Enfeksiyöz ajanların çoğu santral sinir sistemine (SSS) hematojen yayılım yoluyla ulaşır. İstisnalar arasında enfekte trombüslerin emisser venler içinde retrograd yayılımı, olfaktor sinir boyunca yayılım ve bir enfeksiyon odağından komşuluk yoluyla yayılım yer alır. *N. meningitidis*'in neden olduğu bakteriyel menenjit splenektomi geçirmiş hastalar haricinde nispeten nadir görülmektedir. Buna karşın pnömokok menenjiti HKHN alıcılarında ve HIV enfeksiyonu olanlarda daha sık görülmektedir (23,24). *Listeria monocytogenes* menenjiti hücresel immün yetmezlikle ilişkilidir (25). BBH'de SSS enfeksiyonlarının ayırıcı tanısında *Nocardia* spp. ve mikobakteriler de göz önünde bulundurularak tetkikler planlanmalıdır.

SSS'de mantar enfeksiyonları menenjite veya yer kaplayan lezyonlara neden olabilir. Kriptokokal menenjit ilerlemiş HIV enfeksiyonunda (CD4 lenfosit sayısı < 100 hücre/mm^3) görülebildiği gibi transplant alıcılarında da görülebilir (26). Klinik genellikle subakuttur ancak kafa içi basınç artışına bağlı bulgular da görülebilir. Yaygın mantar enfeksiyonları genellikle ilk olarak akciğerde ortaya çıkar, multiorgan yayılımın sonucunda beyne de yayılarak kitle lezyonları oluşturabilir. Bu vakalarda mortalite oranı son derece yüksektir (4).

SSS'yi etkileyen en yaygın protozoal patojen Toxoplasma gondii'dir. HIV enfeksiyonunda daha sık görülmektedir ancak diğer immün yetmezliklerde de vakalar bildirilmiştir (27).

Virüsler de BBH'de SSS enfeksiyonlarına neden olabilir. Asiklovir proflaksisinin yaygın kullanımıyla herpes ensefaliti daha nadir görülmektedir. Ancak HHV-6 gibi daha yeni herpes virüslerinden bazıları, nakil alıcılarında sinir sistemi enfeksiyonlarıyla ilişkilendirilmiştir (24). CMV meningoensefaliti HIV enfeksiyonu olanlarda transplant alıcılarında görülebilir (29). Ayrıca, bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda Varisella-Zoster Virüsü (VZV) ile yaygın enfeksiyonlar ortaya çıkabilir.

SSS enfeksiyonunda ampirik tedavi başlanmadan tanısal işlemler yapılmalıdır. Beyin omurilik sıvısı (BOS)alındıysa gram boyama ve aside dirençli boyama; viral etkenlerin ve mikobakteriyel enfeksiyonların hızlı tanısı için PZR tetkikleri yapılmalıdır. Kriptokok menenjiti şüphesi varsa hızlı antijen tespiti yapılabilir. Beyinde kitle lezyonu olan hastalar için lomber ponksiyon her zaman mümkün olmayabilir. İnvaziv tetkikler yapılmadan önce hastalar cilt lez-

yonları (kriptokokkoz veya nokardiyoz için) ve pulmoner tutulum açısından değerlendirilmelidir (4).

Gastrointestinal Sistem Enfeksiyonları

Ciddi gastrointestinal sistem (GİS) enfeksiyonları dehidratasyon ve visseral perforasyon nedeniyle yoğun bakım ünitesinde takip edilebilir. GİS enfeksiyonlarının ayırıcı tanısı da tıpkı diğer sistem enfeksiyonlarında olduğu gibi kapsamlı ve karmaşıktır. Enfektif özofajit ve gastrit etiyolojisinde en sık rol oynayan organizmalar Candida spp., CMV ve HSV'dir; bazen diğer organizmaların da dahil olduğu görülür.

Candida özofajiti, AIDS hastalarında sık görülen fırsatçı bir enfeksiyondur. Şiddetli özofagus kandidiyazı için risk faktörleri arasında geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi, steroid tedavisi, diyabet, cilt yanıkları, radyoterapi ve HKHN yer almaktadır. *C. albicans* en sık teşhis edilen organizma olmakla birlikte *C. krusei* ve *C. glabrata* gibi diğer türlerde etken olabilir. Üst GİS endoskopi ile alınan biyopsi tanıda altın standarttır (4).

Diyare, BBH'de malnutrisyon, dehidratasyon, malabsorbsiyon ve bağırsak perforasyonu gibi ciddi komplikasyonlara neden olabilen farklı etiyolojilere bağlı sık görülen bir sorundur. BBH'de diyare etiyolojisinde enfeksiyonların dışında malignite, GVHH ve ilaçlar da yer almaktadır (4,30).

Uzun süreli çoklu antibiyotik kullanımı *Clostridium difficile* kolonizasyonuna ve psödomembranöz enterokolite neden olur. *Salmonella* gibi enterik bakteriyel patojenler, bağışıklık sistemi zayıf hastalarda özellikle HIV ile enfekte hastalar olmak üzere artan sıklıkta görülmektedir. *Shigella, Campylobacter jejuni, E. coli* ve *Yersinia* spp. diğer bakteriyel nedenlerdendir (4,31).

CMV, bağışıklık sistemi baskılanmış tüm popülasyonlarda ciddi kolite neden olabilir. Sistemik enfeksiyon kanıtı olmaksızın (yani periferik kandaki PZR negatif) CMV koliti ortaya çıkabilir (32).

TEDAVİ

Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda ampirik antibiyotik tedavisi seçimi geniş ayırıcı tanılar ve direnç riski (uzun süreli hastanede yatış ve daha önce sık antibiyotik kullanımı) nedeniyle genellikle zordur. Ampirik tedaviye başlamadan önce tanıda yardımcı olabilecek örneklerin alınması uzun süreli, pahalı ve gereksiz tedavilerin önüne geçebilir. Ampirik tedavi hastaya ilişkin risk faktörleri, anamnez, fizik muayene ve eski tıbbi kayıtlar dikkate alınarak düzenlenmelidir. BBH'de ciddi pnömoni gibi durumlarda vankomisin, siprofloksasin, meropenem, amfoterisin (veya vorikonazol), gansiklovir ve trimetoprim/sülfametoksazolden oluşan ampirik rejimler metisiline dirençli *S. aureus, P. aeruginosa, Legionella,* mantarlar, CMV ve *P. jirovecii*'nin potansiyel enfeksiyonlarını kapsamak için gerekli olabilir.

Toplumda gelişen pnömoni (TGP) tablosu ile gelen BBH'de dirençli patojenler için ek risk faktörü yoksa TGP olguları gibi tedavi verilebilir. Nötropenik ya da hastaneye yatış öyküsü olan ya da geniş spektrumlu antibiyotik kullanım öyküsü olan hastalarda başlangıçtaki ampirik tedavinin *P. aeruginosa* başta olmak üzere gram-negatif basilleri de kapsaması gerekmektedir. Tedavide kullanılacak ilaçlar lokal epidemiyolojik veriler dikkate alınarak seçilmelidir (33,34).

P. jirovecii için proflaksi almayan HIV tanılı olgular ve hücresel immün yetmezlikli hastalarda ampirik tedavi PCP'yi de kapsamalıdır (33,35).

Uzun süreli nötropenik seyreden, toraks BT'de buzlu cam ve/veya kavitasyon bulguları olan hastalarda *Aspergillus*'u kapsayacak antifungal tedavi eklenmelidir. İlk seçenek antifungal vorikonazoldür. Vorikonazol kullanmış ya da kullanamayan hastalarda amfoterisin B önerilir (33,35).

Trimetoprim-sülfametoksazol proflaksisi almayan HKHN ve SOT alıcılarında beyin absesi ve akciğer tutulumu varlığında ampirik tedavi *Nocardia*'yı da kapsayacak şekilde planlanmalıdır. Ampirik tedavi imipenem veya linezolid içeriyorsa *Nocardia* için ilaç eklemeye gerek yoktur (33).

KAYNAKLAR

1. *Rosenow EC 3rd, WR Wilson, and FR Cockerill, 3rd.Pulmonary disease in the immunocompromised host. 1. Mayo Clin Proc, 1985; 60(7): p. 473-87.*
2. *McCusker, C, J Upton, and R Warrington. Primary immunodeficiency. Allergy Asthma Clin Immunol 2018; 14(Suppl 2): p61.*
3. *Bonilla FA, DA Khan, ZK Ballas, et al.Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol 2015; 136(5): p. 1186-205. e1-78.*
4. *McGloughlin SA and DL Paterson, Infections in the immunocompromised patient in Textbook of Critical Care. p. 989-997.*
5. *Frater,JL. How I investigate neutropenia. Int J Lab Hematol, 2020; 42 Suppl 1: p. 121-132.*
6. *Freifeld AG, EJ Bow, KA Sepkowitz, et al.Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. Clin Infect Dis 2011; 52(4): p. e56-93.*

7. *Weitzman SA, AC Aisenberg, GR Siber, and DH Smith. Impaired humoral immunity in treated Hodgkin's disease. N Engl J Med 1977; 297(5): p. 245-8.*
8. *Harris, B and AI Geyer. Diagnostic Evaluation of Pulmonary Abnormalities in Patients with Hematologic Malignancies and Hematopoietic Cell Transplantation. Clin Chest Med 2017; 38(2): p. 317-331.*
9. *Kochenderfer JN, Rosenberg SA. Treating B-cell cancer with T cells expressing anti-CD19 chimeric antigen receptors. Nat Rev Clin Oncol,2013; 10(5): p. 267-76.*
10. *Bupha-Intr O, Haeusler G, L Chee, et al. CAR-T cell therapy and infection: a review. Expert Rev Anti Infect Ther 2021; 19(6): p. 749-758.*
11. *Sahin, U, SK Toprak, PA Atilla, et al. An overview of infectious complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. J Infect Chemother 2016; 22(8): p. 505-14.*
12. *Cheng GS. Pulmonary Function and Pretransplant Evaluation of the Hematopoietic Cell Transplant Candidate. Clin Chest Med 2017; 38(2): p.307-316.*
13. *Kotloff RM, VN Ahya, Crawford SW. Pulmonary complications of solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170(1): p. 22-48.*
14. *Küpeli E, Eyüboğlu F, Haberal M. Pulmonary infections in transplant recipients. Curr Opin Pulm Med 2012; 18(3): p.202-12.*
15. *Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. N Engl J Med 2001; 345(15): p.1098-104.*
16. *Benito N, Moreno A, Miro JM, Torres A. Pulmonary infections in HIV-infected patients: an update in the 21st century. Eur Respir J 2012; 39(3): p. 730-45.*
17. *Kowalski R, Post D, Schneider MC, et al. Immune cell function testing: an adjunct to therapeutic drug monitoring in transplant patient management. Clin Transplant 2003; 17(2): p. 77-88.*
18. *Mellors JW, Kingsley LA, Rinaldo CR Jr, et al. Quantitation of HIV-1 RNA in plasma predicts outcome after seroconversion. Ann Intern Med 1995; 122(8): p. 573-9.*
19. *Palmore TN, Stock F, White M, et al. A cluster of cases of nosocomial legionnaires disease linked to a contaminated hospital decorative water fountain. Infect Control Hosp Epidemiol 2009; 30(8): p. 764-8.*
20. *Franquet T. Imaging of pneumonia: trends and algorithms. Eur Respir J 2001; 18(1): p. 196-208.*
21. *Patino Gonzalez A, Modahl L, Kowal D. High-Yield Imaging Review of Pulmonary Infections. Semin Ultrasound CT MR 2020; 41(1): p. 63-73.*
22. *Heussel CP, Kauczor HU, Heussel G, et al. Early detection of pneumonia in febrile neutropenic patients: use of thin-section CT. AJR Am J Roentgenol 1997; 169(5): p. 1347-53.*
23. *Engelhard D, Cordonnier C, Shaw PJ, et al. Early and late invasive pneumococcal infection following stem cell transplantation: a European Bone Marrow Transplantation survey. Br J Haematol 2002; 117(2): p. 444-50.*
24. *Flannery, B, RT Heffernan, LH Harrison, et al.Changes in invasive Pneumococcal disease among HIV-infected adults living in the era of childhood pneumococcal immunization. Ann Intern Med, 2006. 144(1): p. 1-9.*
25. *Clauss, HE and B Lorber.Central nervous system infection with Listeria monocytogenes. Curr Infect Dis Rep, 2008. 10(4): p. 300-6.*
26. *Wu, G, RA Vilchez, B Eidelman, et al.Cryptococcal meningitis: an analysis among 5,521 consecutive organ transplant recipients. Transpl Infect Dis, 2002. 4(4): p. 183-8.*
27. *Cibickova, L, J Horacek, P Prasil, et al.Cerebral toxoplasmosis in an allogeneic peripheral stem cell transplant recipient: case report and review of literature. Transpl Infect Dis, 2007. 9(4): p. 332-5.*
28. *Abdel Massih, RC and RR Razonable.Human herpesvirus 6 infections after liver transplantation. World J Gastroenterol, 2009. 15(21): p. 2561-9.*
29. *Hubacek, P, P Keslova, R Formankova, et al.Cytomegalovirus encephalitis/retinitis in allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipient treated successfully with combination of cidofovir and foscarnet. Pediatr Transplant, 2009. 13(7): p. 919-22.*
30. *Cox, GJ, SM Matsui, RS Lo, et al.Etiology and outcome of diarrhea after marrow transplantation: a prospective study. Gastroenterology, 1994. 107(5): p. 1398-407.*
31. *Owens, RC, Jr., CJ Donskey, RP Gaynes, et al.Antimicrobial-associated risk factors for Clostridium difficile infection. Clin Infect Dis, 2008. 46 Suppl 1: p. S19-31.*
32. *Razonable, RR.Cytomegalovirus infection after liver transplantation: current concepts and challenges. World J Gastroenterol, 2008. 14(31): p. 4849-60.*
33. *Ramirez, JA, DM Musher, SE Evans, et al.Treatment of Community-Acquired Pneumonia in Immunocompromised Adults: A Consensus Statement Regarding Initial Strategies. Chest, 2020. 158(5): p. 1896-1911.*
34. *Tamma, PD, SL Aitken, RA Bonomo, et al.Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β-lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and Pseudomonas aeruginosa with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-P. aeruginosa). Clin Infect Dis, 2021. 72(7): p. 1109-1116.*
35. *Azoulay, E, L Russell, A Van de Louw, et al.Diagnosis of severe respiratory infections in immunocompromised patients. Intensive Care Med, 2020. 46(2): p. 298-314.*

8. Kanser Hastalarının Yoğun Bakımda Yönetimi

Dr. Öğr. Üyesi Uğur ÖZDEMİR, Prof. Dr. Defne ALTINTAŞ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, Ankara

ÖZET

Bu yüzyılın başına kadar prognozları nedeniyle kanser hastalarının yoğun bakıma yatışı önceliklendirilmezken, günümüzde hem kanser tedavisi hem de yoğun bakım alanındaki gelişmeler ile kanser hastaları daha büyük oranda yoğun bakımlara kabul edilmekte ve yoğun bakımdan taburcu olabilmektedir. Özellikle yoğun bakım tedavisinden fayda görebilecek hastaların tespiti ve bu hastaların henüz çoklu organ yetmezlik tablosu gelişmeden yoğun bakıma alınmaları yoğun bakımda uygulanan tedavilerin başarısı açısından önemlidir. Bu hasta grubunun yatış nedenleri çeşitlilik göstermekte, kanserin kendisi ya da tedavisinin komplikasyonları ile ilgili olabildiği gibi tamamen farklı nedenlerle de olabilmektedir. Hastaların altta yatan onkolojik durumları ve almakta oldukları tedaviler, yoğun bakım uzmanlarının kanser türleri ve tedavilerinde kullanılan ilaçlarla ilgili komplikasyonlar konusunda bilgili olmalarını, immünsüprese hastalarda enfeksiyon yönetimine hâkim olmalarını, aynı zamanda yoğun bakımda gerekli profilaktik ve palyatif tedaviyi de yönetebilmelerini gerektirmektedir. Sıralanan tüm bu hasta yönetimine ait basamaklar yoğun bakım hekiminin özellikle onkoloji ve/veya hematoloji uzmanlarını içeren multidisipliner bir ekip ile ortak çalışması ile daha iyi sonuçlar verecektir. Bu derlemede yoğun bakım yatış kararı yanı sıra, yoğun bakımda izlenen kanser hastalarında sık karşılaşılan bazı durumların yönetimi ile ilgili öneriler sunulmuştur.

Geçmiş yıllarda kısıtlı tedavi seçenekleri ve olumsuz prognozları nedeniyle kanser hastalarının yoğun bakıma yatışı pek düşünülmezken, günümüzde yoğun bakımlarda kanser tanısı olan hastaların sayısı artmıştır. İspanya'da yürütülen, çok merkezli bir çalışmada yoğun bakımlarda, kanser hastalarının tüm hastaların %1-48'ini oluşturduğu bildirilmektedir (1). Öte yandan, İngiltere'de yapılan bir çalışma ise, kanser hastalarının yaklaşık %5'inin tanıdan sonraki ilk iki yılda yoğun bakım yatışının olduğunu bildirilmektedir, bu oran hematoloji hastalarında daha da yüksektir (2-4). Birkaç dekat öncesine kadar yoğun bakımda takip edilen kanser hastalarında beklenen sağkalım oldukça düşüktü. Ancak kanser ve yoğun bakım tıbbında ilerlemeler ve teknolojik gelişmeler yoğun bakıma kabul edilen kanser hastalarında sağkalımı belirgin ölçüde iyileştirmiştir (%50-60) (2). Yatış nedenleri kanserin kendisi ya da tedavisinin komplikasyonları ile ilgili olabildiği gibi tamamen farklı nedenlerle de olabilmektedir.

Kanser hastalarının mortalite hızları diğer hasta gruplarına göre daha yüksek seyretmektedir (2,3,5). Ayrıca, solid organ kanseri olan hastalar ile hematolojik kanserleri olan hastalar kıyaslandığında, hematolojik kanserlerin varlığında solunum yetmezliği, akut böbrek hasarı, sepsis gibi komplikasyonların gelişme sıklığı daha fazladır; mortaliteleri daha yüksektir (2,6,7).

Kritik hastalık gelişen kanser hastalarında tedavi hedefi iyileşmelerini sağlamak ve yaşam sürelerini uzatmanın yanı sıra yaşam kalitelerini de arttırmak

olmalıdır. Bu amaçlarla, yoğun bakım uzmanları kanser türleri ve tedavilerinde kullanılan ilaçlarla ilgili komplikasyonlar konusunda bilgili olmalı, immünsüprese hastalarda enfeksiyon yönetimine hakim olmalı, aynı zamanda yoğun bakımda gerekli profilaktik ve palyatif tedaviyi de yönetebilmelidir. Bu açıdan, yetersiz beslenme riski taşıyan ve çoğu zaman ciddi beslenme yetersizliği olan bu hasta grubunda uygun beslenme tedavisinin sağlanması, erken mobilizasyon, kas kaybının önlenmesi, ağrı palyasyonu, bulantı ve kusmaya yönelik girişimler, cilt bütünlüğünün korunması, enfeksiyon kontrolü, derin ven trombozu profilaksisi ve psikolojik destek gibi konular, önem verilmesi gereken başlıklar arasında sayılabilir (8,9).

Yoğun Bakıma Yatış Kararı

Yoğun bakım yataklarının kısıtlı, yatış taleplerinin yüksek olduğu göz önüne alındığında yoğun bakımdan en çok fayda görmesi beklenen hastaların önceliklendirilmesi, bunun için yoğun bakımlara kabulde triaj uygulanması önemlidir. Bu nedenle, yoğun bakıma danışılan hastaların yatış kararları verilirken takip eden hekimleri ile de görüşülmesi ve beklenen fayda ve sağkalım ile ilgili değerlendirmenin de yapılması gerekir. Bu, değerlendirmesi her zaman kolay olan bir konu değildir.

Öncelikle hastanın danışılma nedeni ve hastanın akut durumu ile ihtiyaçları dikkate alınmalıdır. Aynı zamanda altta yatan kanserin evresi, tedavi yanıtı ve beklenen seyri değerlendirilmelidir. Eşlik eden kronik hastalıklar ve şiddetleri de diğer kritik hastalardakine benzer şekilde önemlidir. Primer kanser tanısına yönelik iyileştirici terapötik seçeneğe sahip hastaların, remisyonda olan hastaların ve iyileşme olasılığı olmayan ancak yavaş hastalık seyri nedeniyle beklenen yaşam süresi uzun olan hastaların yoğun bakımdan fayda görmesi beklenir (10). Hangi hastanın yoğun bakım yatışından fayda göreceğini kesin olarak öngörebilmek oldukça zordur. Ñamendys-Silva ve ark., SOFA skoru 7-10 arasında olup, üçten az organ yetmezliği gelişmiş olan, kanser tanısı yeni olan, kanser veya tedavisi ile ilişkili medikal aciller ya da lösemide ilk bulgu olarak gelişen tümör lizis sendromu (TLS), lökostaz ya da akciğer infiltrasyonu ile yatan, hastalığın kontrol edilme ya da kür ihtimali yüksek olan, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans skoru 0-2 arasında olan, post-operatif hemodinamik destek ve ventilatör desteği için kabul edilen hastaların yoğun bakım yatışından fayda göreceğini önermektedirler (3). Performans durumu kötü olan ve ileri bir kanser tedavisi alması mümkün olmayan hastaların yoğun bakımdan uzun süreli sağkalım açısından fayda görmesi beklenmez, ancak araya giren geri döndürülebilir akut durumlara (elektriksel kardiyoversiyon gerektiren aritmiler, pnömotoraksa yönelik dekompresyon gerekliliği, tamponad için perikardiyosentez uygulanması vb.) yönelik kısa süreli yoğun bakım yatışları düşünülebilir (10). Bunun dışında geri dönüşsüz çoklu organ yetmezliği gelişmiş ölümü beklenen hastaların, yoğun bakım yatışı veya tedavi reddi veren hastaların yoğun bakıma yatışları uygun değildir. Bu hastalar için palyatif desteğin verilip, hasta konforunun sağlanacağı, ailesi ve sevdikleriyle son zamanlarını yaşayabileceği ortamlar düzenlenmelidir.

Kanser hastaları çok farklı tanılar ve nedenler ile yoğun bakımlara danışılabilmekte, kullanıma giren tedavi seçeneklerinin artması ve gelişen teknoloji ile prognozu öngörmek kolay olmayabilmekte, hasta-ailesi-doktoru ile yoğun bakım uzmanının prognoz konusunda fikir birliğine ulaşması her zaman mümkün olmayabilmektedir. Bu durumlar için, hemato-onkoloji hastalarının takibi konusunda yoğun çalışmaları olan Azoulay ve arkadaşlarının önerisi hastanın yoğun bakıma alınarak kısa bir süre tüm tedavi desteğinin verilerek izlenmesi (ICU trial-yoğun bakım denemesi), sonrasında hastanın tedaviye yanıtını değerlendirmek üzere tekrar toplanarak ortak bir karara varılmasıdır (4,11). Palyatif uygulamaların sağlıklı yürütülebilmesi için yoğun bakım yatışı ise tartışmalı bir konudur.

Kritik hastaların yoğun bakımdan en yüksek faydayı görebilmesi için bazı noktalara dikkat edilmesi önemlidir. Bunlardan ilki ve de en önemlisi takip eden doktorları tarafından yoğun bakım gereksinimi olabilecek hastaların erken tespit edilmesi ve yoğun bakım uzmanından görüş istenmesi, gerekli planlama ve müdahalelerin henüz geri dönüşsüz bir noktaya gelinmeden vakitlice yapılmasıdır (10). Bunun için yüksek riskli hastaların takip edildiği servislerde erken uyarı sistemleri kullanılması, günlük taramalar yapılması önerilmektedir (10,12). Erken uyarı sistemleri çeşitli skorlama sistemleri olup, dört-altı saat aralar ile hastalar takip edilmekte ve skorda kötüleşme olması durumunda hastalar müdahale açısından değerlendirilmektedir. Ancak erken uyarı sistemlerinin onkolojik hastalar için kullanımı ve klinik faydalarına dair kanıtlar kısıtlıdır. Bu sistemlere, NEWS (National Early Warning Score) skorlama sistemi ve onkolojik hastalar için modifiye edilmiş farklı bir versiyonu MEWS (Modified Early Warning Score) örnek

sayılabilir (13). MEWS skorlama sisteminde sistolik kan basıncı, kalp hızı, solunum hızı, vücut sıcaklığı ve bilinç düzeyi değerlendirilmekte ve her parametreye 0 ile 3 arasında bir puan verilmektedir. Hematolojik kanseri olan hastalar için, daha yakın zamanda MEWS skoru kriterlerine SpO_2 (pamak ucu pulse oksimetre ölçüm değeri)/FiO_2 (hastaya solutulan havadaki fraksiyone oksijen yüzdesi) oranı eklenmiş ve MEWS_SF olarak tanımlanmıştır (14). Serviste yatan kanser hastalarının günlük olarak sepsis varlığı ve akut organ disfonksiyonu açısından taranmaları önerilmektedir (10).

Yoğun bakıma kabul edilen hastalar bir yoğun bakım uzmanı tarafından yönlendirilen multidisipliner bir ekip ile izlenmelidir (2,15). Bu ekipte yoğun bakımın sorumlu hekimi dışında en azından hastanın primer doktoru (her zaman hematolog ya da onkolog olmayabilir), enfeksiyon hastalıkları uzmanı başta olmak üzere diğer ilgili branşlardan uzmanlar, hemşire, klinik eczacı, fizyoterapist ve diyetisyen yer almalıdır. Kanser hastalarının yönetiminde klinik eczacıların katkıda bulunması ve yoğun bakım hekimleri ile mümkünse hematolog ve/veya onkologların yakın iletişim halinde olmasının kanser hastalarının mortalitesini azaltıcı etkisi olduğu gösterilmiştir (16).

Kanser nedeniyle takip edilen hastalar birçok sebeple yoğun bakıma kabul edilebilmektedirler. En sık nedenler arasında pnömoni, sepsis ve post-operatif bakım ihtiyacı sayılabilir, ancak hastalar kanser süreci ya da tedavisine bağlı kardiyak, nörolojik, renal, hepatik ve birçok farklı komplikasyon ile yoğun bakıma kabul edilebilir. Artan kanser sıklığı, erken tanı ve tedavi ile daha başarılı sonuçlar alınması ve yoğun bakım sağkalım oranlarının artması nedeniyle yoğun bakımcıların kanser hastalarında sık rastlanılan durumlara aşina olması önemlidir. Bilgilerini güncel tutmalı, hasta yönetimi sırasında hastanın primer doktoru ile iletişimde olmalıdır. Süreçlerin sağlıklı işlemesi için yoğun bakımda kanser hastalarında sık görülen durumlar ile ilgili ortak standart operasyon prosedürlerinin oluşturulması önerilmektedir (10).

Bu derlemede yoğun bakımda izlenen kanser hastalarında sık karşılaşılan bazı durumların yönetimi ile ilgili öneriler sunulmuştur. Ancak başta kafaiçi basınç artışı, intrakraniyal kanama, herniasyon gibi nörolojik komplikasyonlar ve kök hücre nakli sonrasında karşılaşılabilecek veno-oklüzif hastalık, graft versus host hastalığı gibi bazı daha özellikli durumlara değinilmemiştir (17,18). Bu konular ile ilgili gerektiğinde daha tecrübeli ekip ve merkezlerden destek alınması önerilir.

Akut Solunum Yetmezliği

Kanser hastalarının en sık yoğun bakıma yatış nedeni solunum yetmezliğidir (15). Bu hastalarda, özellikle de hematolojik kansere sahip olan ve/veya kök hücre nakli yapılmış olan hastalarda solunum yetmezliği etyolojisinde pnömoni mutlaka ayırıcı tanıda olmalıdır (7). Ancak kalp yetmezliği, akut pnömonitis, akut solunum sıkıntısı sendromu (ilaçlara, transfüzyonlara, enfeksiyona vb. bağlı olabilir), alveolar hemoraji, engafman sendromu, organize pnömoni, tümör infiltrasyonu, pulmoner emboli, plevral effüzyon gibi farklı nedenlerin de ayırıcı tanıda titizlikle araştırılması gerekeceği unutulmamalıdır. Solunum yetmezliği ile başvuran bir hastada detaylı öykü ve fizik muayene sonrasında tanıya yönelik ilk basamakta istenmesi önerilen tetkikler Tablo 1'de özetlenmiştir. Hastanın öyküsü ve klinik durumuna göre bu tetkikler çeşitlendirilebilir, sonuçlar ve tedavi yanıtı doğrultusunda gerekiyorsa ileri tetkikler planlanmalıdır.

Pnömoni düşünülen bir hastada enfeksiyöz etyolojiye yönelik olarak alınan örneklerin (öncelikle balgam veya endotrakeal aspirat) mikroskobik incelemesi ve kültürü yanı sıra moleküler tetkiklerin de kullanılması altta yatan atipik etkenlerin tespiti açısından yardımcı olacaktır. Bu hasta grubunun hem hastalıkları hem de aldıkları tedavi nedeniyle immünsuprese olduğu unutulmamalı, atipik pnömoni etkenleri de araştırılmalıdır. Enfeksiyon şüphesi devam eden ancak etken saptanamayan hastalarda, ayırıcı tanıya yardımcı olabilmesi için bronkoalveolar lavaj (BAL) önemli bir seçenektir. Bronkoskopi ile yapılabildiği gibi, mini-BAL setleriyle de yapılabilmektedir. Diğer tüm non-invaziv tetkiklere rağmen tanı sorunu olan hastalarda lezyonların yerleşimine göre transbronşiyal ince iğne biyopsisi, videotorakoskopi ile biyopsi ve açık akciğer biyopsisi gündeme gelebilir. Bu şekilde enfeksiyon dışında başka bazı durumlara da (tümör infiltrasyonu, organize pnömoni, alveoler hemoraji vb.) tanı koyma imkânı olacaktır. Ancak bu işlemlerin kanama ve pnömotoraks başta olmak üzere ciddi komplikasyonları olabileceği akılda tutulmalıdır.

Hemato-onkoloji hastalarında tedavi ilişkili bazı komplikasyonlar da akut solunum yetmezliği ile ortaya çıkabilir, erken fark edilmeleri tedaviye yanıt şansını arttıracaktır: Bleomisine bağlı akciğer toksisitesi pnömonitisten, akciğer fibrozisine ve akut solunum sıkıntısı sendromuna yayılan yelpazede ortaya çıkabilir. Oksijen tedavisi bu süreci hızlandırabileceği gibi ortaya çıkmasına da neden olabilir, örneğin anestezi sırasında. Tedavisinde steroid verilmesi ve oksi-

Tablo 1. Solunum yetmezliği ile kabul edilen kanser hastalarında öykü ve fizik muayene sonrasında ilk basamakta planlanması önerilen tetkikler.

Olası Tanı	Planlanması önerilen tetkikler
Tüm hastalar için	Toraks BT, arter kan gazı analizi
Pnömoni	Kan kültürleri Balgam/endotrakeal aspirat mikroskopisi ve kültürü (bakteri, mantar ve mikobakteriler için) Nazofaringeal sürüntü örneğinden moleküler testler (RSV, influenza, SARS-CoV2) Tipik ve atipik etkenlere yönelik moleküler testler (balgam, ETA, BAL, serum örneklerinden) (CMV, Herpes virüs, Ebstein-Barr virüs, *Aspergillus, P. jirovecii*...) Galaktomannan, idrarda *Legionella* Ag
Kalp yetmezliği	EKG, CRP, BNP/pro-BNP/, kardiyak enzimler, ekokardiyografi
Pulmoner emboli	Pulmoner BT anjiografi, d-dimer

RSV: Respiratuar sinsityal virüs, SARS-CoV2: Şiddetli akut solunum yolu sendromu ile ilişkili koronavirüs 2, ETA: Endotrakeal aspirat, BAL: Bronkoalveolar lavaj, CMV: Sitomegalovirus, EKG: Elektrokardiyogram, CRP: C-reaktif protein, BNP: B-tipi natriüretik peptit.

jen tedavisinin kısıtlanması önerilir (19,20). İmmün kontrol noktası inhibitörleri olarak bilinen monoklonal antikorlar (örneğin; nivolumab) birçok farklı organda immün aracılı yan etkiye yol açarken, akciğerlerde de immün pnömonitise yol açabilir (21). Hayatı tehdit edebilecek bu durum için ilacın kesilmesi ve steroid tedavisinin vakit kaybetmeden başlanması gerekir (22). Engrafman sendromu hematopoetik kök hücre nakilleri sonrasında hastaların nötropeniden çıktığı dönemde, akciğerlerde lökoaglutinasyon, pro-inflamatuar sitokinler ve endotel hasarına bağlı gelişmektedir. Ateş, döküntü, hipoksemi, pozitif sıvı dengesine bağlı kilo alımı, renal/hepatik disfonksiyon, diyare, kapiller kaçış ve ARDS görülebilmektedir. Steroid tedavisine dramatik yanıtı nedeniyle tanınması önemlidir (23). Benzer bir tablo Granulocyte-colony stimulating factor (GCSF) kullanımı ile nötropeniden çıkan, akciğer infiltratları olan hastalarda da görülebilmektedir. Akciğer infiltratları olan hastalarda rutin GCSF kullanımı önerilmemektedir (24). Radyoterapi alan hastalarda tedavi tamamlandıktan sonra birkaç ay içerisinde inflamasyona bağlı radyasyon pnömoniti görülebilemektedir. Bazen 12 aya kadar gecikebilmekte ya da tedaviden haftalar yıllar sonra radyasyon recall (hatırlama) fenomeni denilen bir durum ortaya çıkabilmektedir (25).

Solunum yetmezliği ile başvuran hastalarda altta yatan neden araştırılırken vakit kaybetmeden oksijen tedavisine başlanmalıdır. Bu hastalara da diğer kritik hastalar ile benzer kriterler ile oksijen tedavisi başlanmalı, gerektiğinde yüksek akışlı nazal oksijen tedavisi (HFNO), non-invaziv mekanik ventilasyon (NIV) ve invaziv mekanik ventilasyon (IMV) endikasyonlar doğrultusunda uygulanmalıdır. İmmünsüprese hastaların komplikasyonlardan korunması, entübe olan kanser hastalarında mortalitenin %100'e yaklaşması nedeniyle bir dönem bu hastalarda NIV öncelikli önerilmiş olsa da gecikmiş entubasyonda mortalitenin belirgin artıyor olması nedeniyle bu uygulama günümüzde önerilmemektedir. Diğer kritik hastalarda olduğu gibi, hipoksemik solunum yetmezliği olan kanser hastalarında da eğer bir kontraendikasyon yok ise HFNO ve/veya NIV ilk olarak denenmesi uygun olacaktır. Hastaların büyük çoğunluğunun hipoksemik solunum yetmezliği ile başvuruyor olması, PEEP etkisi hava yollarını nemlendirmedeki başarısı ve yüksek hasta uyumu nedeniyle HFNO öne çıkmaktadır. Öte yandan KOAH, pulmoner ödem gibi ventilasyon desteğine de ihtiyaç duyulan durumlarda NIV daha uygun olacaktır. Ancak hipoksemik solunum yetmezliği ile başvuran hastalarda NIMV/HFNO başarısızlığı oldukça sık olup, hastalar yakın takip edilmelidir. Hangi yöntem tercih edilmiş olursa olsun, tedaviye yanıt alınamaması durumunda ya da seçilen yönteme kontraendikasyon varlığında vakit geçirmeden hasta entübe edilerek IMV'ye geçilmelidir (10). Özellikle ARDS varlığında, vazopressör ihtiyacı varlığında veya çoklu organ yetmezliğinde NIV başarısızlığının yüksek olacağı unutulmamalıdır. NIV başlanan hastalarda ise hasta uyumunun sağlanamaması, arter kan gazlarında düzelme olmaması, solunum sayısının 30/dakikanın üzerinde seyretmesi, üç günden uzun süren NIV ihtiyacı, klinik kötüleşme durumlarında NIV'in sonlandırılarak hastanın entubasyon açısından değerlendirilmesi önerilir.

Akut Böbrek Hasarı

Kanser hastalarında birçok durum akut böbrek hasarına neden olabilmektedir. Bu nedenler arasında sepsis, kemoterapi ilişkili toksisite ve tümör lizis sendromu (TLS) sıklık açısından öne çıkmaktadırlar. Yoğun bakıma yatan hastaların yaklaşık beşte birinde ciddi böbrek yetmezliği gelişmekte ve diyaliz ihtiyacı olmaktadır (2). Danimarka'da yapılan bir çalışmada ise kanser tanısı sonrasında ilk bir yılda akut böbrek hasarı gelişme riski %17.5, 5 yılda akut börek hasarı gelişme riski %27 olarak bildirilmiştir (26). Bu hasta grubunun %5'i ilk bir yılın sonunda diyalize girmiştir, hastaların %0,7'si kronik hemodiyaliz hastası olmuştur. Akut börek hasarı gelişen hastaların yatış süreleri uzamakta, morbidite ve mortalite riski artmaktadır (27).

Kanser hastalarında akut böbrek hasarı gelişimi için en önemli risk faktörü altta yatan kronik böbrek hastalığıdır. Diğer risk faktörleri, hastaya özgü risk faktörleri ve kanser ile ilişkili risk faktörleri olarak ayrılabilir. Hasta ile ilişkili risk faktörleri arasında 65 yaşından büyük olmak, diyabetik olmak, nefrotoksik ilaçlar kullanıyor olmak, siroz, kalp yetersizliği gibi hastalıklara sahip olmak sayılabilir (28). Kanser ile ilişkili risk faktörleri arasında ise sepsis, nefrotoksik kemoteropotik ilaçlar, hiperkalsemi, trombotik mikroanjiopati, TLS, renal hücreli karsinom nedeniyle yapılan nefrektomi, hematopoetik kök hücre nakli sayılabilir (28).

Akut böbrek hasarının tanısı ve evrelendirmesinde serum kreatinin düzeyi ile idrar debisini dikkate alan KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) kriterleri kullanılmaktadır (29). Bu tanı kriterlerine göre kreatinin değerlerinde 48 saatte 0,3 mg/dL artış serum kreatininin son yedi gündeki bazal değerinde 1,5 kat artış veya son altı saat süreyle idrar çıkışının 0,5 mL/kg/st olması akut böbrek hasarı olarak değerlendirilmektedir. Akut böbrek yetmezliği ise kreatinin değerinin bazalin üç katına çıkması, serum kreatinin değerinin ≥ 4 mg/dL olması veya RRT başlanması ya da idrar çıkışının 24 saat süreyle 0,3 mL/kg/st altında olması ya da hastanın 12 saat veya daha uzun süre anürik olması olarak tanımlanmaktadır. Ancak kanser hastalarında sıklıkla mevcut kaşeksi, düşük protein alımı, inflamasyon gibi durumlar serum kreatinin düzeyine göre evrelendirme yapan kriter setlerinin güvenilirliğini azaltmaktadır. Bu nedenle, kanser hastalarında akut böbrek hasarı tanısı koymada, cystatin-c ve diğer yeni bazı biyobelirteçlerin yeri araştırılmaktadır (30).

Akut böbrek hasarı gelişimi açısından risk faktörlerine sahip hastalar yakın takip edilmeli, nefrotoksik ajanlardan kaçınılmalı, yeterli sıvı alımının sağlandığından ve hemodinamik dengenin korunduğundan emin olunmalıdır. Böbrek hasarı geliştiği tespit edilen hastalar etyolojiye yönelik olarak değerlendirilmelidir. Bunun için hastaların sıvı durumu, hemodinamisi, nefrotoksik ajan alıp almadığı ve olası etyolojiye yönelik araştırmalar yapılmalıdır. Riskli hastalarda post-renal etyolojiye yönelik üriner sistem ultrasonografisi unutulmamalıdır. Hastanın izleminde aldığı-çıkardığı takibi, elektrolitlerin yakın izlemi, elektrolit replasmanları planlanırken günlük kayıpları ve idrar çıkışı da değerlendirilmelidir. Böbrek hasarının nedeni araştırılmalı, kanser hastalarında altta yatan hastalığa bağlı olarak bazı nefrolojik hastalıkların da görülme sıklığının artacağı dikkate alınarak, gerektiğinde ileri değerlendirme için nefrolog görüşü alınmalıdır. Hasarın ilerlemesini ve komplikasyonları önlemek için destekleyici tedavi yanı sıra, nedene yönelik spesifik tedavi için de nefrolog desteği alınmalıdır.

Akut böbrek yetmezliği tedavisinde diüretikler sadece hipervolemik olup, diüretiklere yanıtı olan hastalarda kullanılmalıdır. İdrar çıkışında azalmanın renal perfüzyonda azalmaya beklenen, doğal bir yanıt olduğu akılda tutulmalı; perfüzyonu bozulmuş olan hastalarda hedef öncelikle hidrasyon ve vazopressör/inotrop tedaviler ile renal perfüzyonun arttırılması olmalıdır. Renal replasman tedavisi (RRT) endikasyonları diğer hastalar ile benzer olup medikal tedaviye dirençli hiperkalemi, metabolik asidoz, pulmoner ödem ve üremik komplikasyonlar varlığında RRT planlanmalıdır. RRT aralıklı hemodiyaliz olarak ya da sürekli renal replasman tedavisi (SRRT) olarak uygulanabilir. Çalışmalarda sağkalım açısından belirgin fark ya da üstünlük gösterilememiştir. Ancak yüksek vazopressör ihtiyacı, kafa içi basınç artışı (intrakraniyal kitle, kanama, hepatik ensefalopati vb.) gibi hemodinaminin kritik olduğu durumlarda hemodinamiyi daha az etkilediğinden SRRT'nin tercih edilmesi önerilmektedir (31-33). Hemodinamik olarak stabil olmayan akut böbrek hasarı olan hastalarda SRRT yerine SLED (uzun süreli düşük etkinlikli diyaliz) uygulamaları da başarılı bir şekilde kullanılabilir (34).

Tümör Lizis Sendromu (TLS)

TLS tümör hücrelerinin hızlı yıkımı sonucu oluşan hiperürisemi, hiperkalemi, hiperfosfatemi ve hipokalsemi ile karakterize metabolik acil bir durumdur. Görülme sıklığı değişmekle birlikte hematolojik

kanser hastalarında %40 düzeyindedir ve hastane içi mortalitesi %20'dir (35).

Yüksek hücresel döngüye sahip, büyük kitlesel hacime sahip non-Hodgkin lenfomalar (Burkitt lenfoma) ile yüksek hücre döngüsüne sahip lösemiler (akut lenfoblastik ve akut miyelositer lösemiler) TLS için özellikle yüksek riske sahiptir (36). Ancak diğer hematolojik ve solid organ kanserlerinde de daha az sıklıkta TLS görülebilmektedir. Tümör hücrelerinin yıkımı sonucu ortaya çıkan hücresel içeriğe ait protein ve nükleik asitlerin karaciğer tarafından hızla yıkılması sonucu serum ürik asit düzeyi hızla yükselir. Ürik asit renal tübüller içerisinde kristalize olarak çökmeye başlar. Ek olarak, ürik asit kristalleri glomerüler arteriyollerde vazokonstrüksiyon ve inflamasyona da neden olmaktadır. Tümör hücrelerinin yıkımı ile ortaya çıkan hiperkalemi ve metabolik asidoz akut kardiyak aritmilere yol açabilir. Açığa çıkan fosfor serumda bulunan kalsiyum ile birleşerek kalp, böbrekler, kalp gibi hayati dokularda birikerek organ disfonksiyonlarına yol açar. Hipokalsemiye bağlı olarak kramplar, tetani, aritmiler ve hatta nöbetler görülebilir.

TLS yaygın olarak kemoterapi sonrası hücre yıkımı ile görülse de yüksek tümör yükü olan ve steroid duyarlı bazı kanserlerde (lenfoma gibi) steroid tedavisi ile ya da bazen de kemoterapi başlamadan önce spontan olarak da (özellikle Burkitt lenfomada) gelişebilir. TLS tanısı için kullanılması önerilen, 2004 yılında geliştirilmiş Cairo–Bishop tanı seti kriterleri Tablo 2'de sunulmuştur (37). Bu tanı setine göre sendrom laboratuvar TLS ve klinik TLS olarak tanımlanmakta ve klinik TLS evrelenmektedir. Laboratuvar değerlendirmesi için sitotoksik tedaviden üç gün öncesinden başlanarak kemoterapiden yedi gün sonraya kadar dikkate alınmaktadır. Klinik değerlendirmede ise kreatinin düzeyleri, kardiyak aritmi varlığı ve nöbet varlığı dikkate alınmaktadır.

TLS ciddi mortalite ve morbiditeye sahip, öngörülebilir ve engellenebilir bir durumdur. Kemoterapi öncesinde hastaların TLS gelişimi açısından risk değerlendirilmesine tabi tutulması önerilmektedir (38). Risk değerlendirmesinde tümör ilişkili ve hasta ilişkili faktörlerin değerlendirilmesi önemlidir. Yüksek tümör proliferasyon hızı, yüksek tümör yükü (lökosit sayımı > 25-100.000/mm^3, > 10 cm tümör çapı, metastazların varlığı, laktat dehidrogenaz düzeyinin normalin iki kat üstünde olması), kemoterapiye duyarlılık tümör ilişkili faktörler arasında sayılabilir. Hasta ilişkili faktörler arasında ise tedavi öncesinde ürik asit düzeyinin > 7.5 mg/dL olması, nefropati varlığı (kreatinin > 1.4 mg/dL), dehidratasyon, eş zamanlı nefrotoksik ilaç kullanımı, yaş (> 65 yıl), hemodinamik instabilite sayılabilir. Hastalar TLS gelişimi açısından yüksek (> %5 gelişim riski), orta (%1-5 arası gelişim riski) ve düşük (< %1 gelişim riski) riskli olarak gruplanır. Tüm hastalar yakın olarak takip edilmeli, sıvı dengeleri izlenmelidir. Düşük risk grubunda kemoterapi öncesi hidrasyon başlanması ve/veya allopurinol önerilirken; orta riskli hastalarda kemoterapi öncesi yoğun iv hidrasyon başlanması, allopurinol veya rasburikaz ve her 8-12 saatte laboratuvar kontrolü; yüksek risk grubunda ise kemoterapi öncesi yoğun iv hidrasyon başlanması, rasburikaz, kardiyak monitorizasyon

Tablo 2. TLS için Cairo–Bishop tarafından önerilen laboratuvar ve klinik TLS tanı kriterleri.

Laboratuvar TLS kriterleri	
Ürik asit	≥ 8 mg/dL veya bazal düzeye göre %25 artış olması
Potasyum	≥ 6 mmol/L veya bazal düzeye göre %25 artış olması
Fosfor	≥ 2.1 mmol/L (Çocuklar için), ≥ 1.45 mmol/L (Erişkinler için) veya bazal düzeye göre %25 artış olması
Kalsiyum	≤ 1.75 mmol/L (7 mg/dL) veya bazal düzeye göre %25 azalma olması
Tanı: Kemoterapiden üç gün önce veya yedi gün sonra yukarıdaki laboratuvar kriterlerinden iki veya daha fazlasının saptanması	
Klinik TLS kriterleri	
Serum kreatinin	≥ 1.5 x (normal üst limit değeri)
Kardiyak aritmi/ani ölüm	
Nöbet	
Tanı: Laboratuvar TLS tanısı alan hastalarda yukarıdaki kriterlerden en az birinin gelişmesi	
TLS: Tümör lizis sendromu;	

ve her altı-sekiz saatte laboratuvar kontrolü önerilmektedir. Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği olan hastalarda rasburikaz kontrendike olduğundan allopurinol önerilmektedir. Daha önceleri profilaksside önerilen idrar alkalinizasyonu, faydasının gösterilememesi ve hayati organlarda kalsiyum-fosfor birikimini kolaylaştırması nedeniyle güncel kılavuzlarda önerilmemektedir (27,35). Bikarbonat tedavisi sadece metabolik asidozu olan hastalarda, eşlik eden hiperfosfatemileri yok ise önerilmektedir (39). Allopurinol alacak hastalarda bikarbonat verilecekse, hiperfosfateminin olmadığından emin olunması, hiperfosfatemi gelişirse bikarbonatın kesilmesi önerilmektedir. TLS gelişme riski olan hastalarda nonsteroid anti inflamatuvar ilaçların, yoğun içerikli IV kontrast maddelerin, anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin (ACEi) veya anjiotensin reseptör blokerlerinin (ARB) kullanımı önerilmez. Yüksek riskli hastalara tam doz kemoterapi öncesinde sitoredüktif tedavi verilmesi TLS riskini azaltabilir (40).

Önleyici tedbirlere rağmen bir grup hastada TLS gelişebilir. TLS gelişen hastalar ideal olarak yoğun bakımda izlenmelidir. Bu hastalar monitörize edilmeli, yakın idrar çıkışı takibi ile yoğun intravenöz hidrasyon başlanmalıdır. Hidrasyon için kristaloid sıvılar tercih edilmelidir. Ancak idrar alkalizasyonu önerilmemektedir (39,40).

Bu hastalarda, hipoürisemik ajan olarak öncelikle rasburikaz önerilmektedir. Allopurinol ürik asit oluşumunu önlemede etkin bir ajan olup, yükselmiş serum ürik asit düzeyini düşürmez. Bu nedenle, tedavide öncelikli önerilmemektedir. Ayrıca, antibiyotik ve kemoterapötikler de dahil olmak üzere birçok ilaç ile etkileşime girmektedir. Rasburikaz (rekombinant ürat oksidaz) özellikle renal ve kardiyak hasarı olan hastalarda önerilmekte olup, ürik asit yıkımını sağlamaktadır. Dolayısıyla hızla serum ürik asit düzeyini düşürmektedir, bu da serum ürik asit düzeyine etki etmeyen allopurinole karşı ciddi üstünlük sağlamaktadır. Ancak rasburikaz G6PD eksikliği olanlarda hemolize yol açacağından kontraendikedir. Rasburikaz uygulanan hastalar methemoglobinemi açısından takip edilmelidir. Ayrıca, rasburikaz uygulanan hastalarda, ürik asit düzeyi ölçümü için kan alımı (ürik asit yıkımının devam etmemesi için) soğutulmuş tüplere yapılmalı, örnek buz üzerinde taşınmalı ve mümkünse dört saat içerisinde test çalışılmalıdır. Febuxostat ise rasburikazın olmadığı ya da kontraendike olduğu durumlarda, eğer allopurinol de tolere edilemiyorsa değerlendirilebilecek bir seçenektir.

Elektrolit bozuklukları yakın takip edilmeli, her dört-altı saatte değerler kontrol edilmelidir. Hastaların potasyum ve fosfor alımları kısıtlanmalı, potasyum ve fosfat bağlayıcı ajanlar açısından hastalar değerlendirilmelidir. Ciddi potasyum yüksekliklerinde kardiyak aritmileri önlemek amacıyla glukoz ve insülin, beta-agonistler, kalsiyum glukonat kullanılabilir. Rasburikazın kullanımının yaygınlaşması ile RRT ihtiyacı önemli ölçüde azalmış olsa da akut böbrek hasarı gelişmiş, medikal tedaviye tanı alınamayan ciddi elektrolit imbalansı (hiperpotasemi, hiperfosfatemiye bağlı hipokalsemi, kalsiyum-fosfor çarpımının ≥ 70 mg^2/dL^2 olması), derin metabolik asidoz, hipervolemi durumlarında RRT gerekecektir (39). TLS'de hızlı potasyum salınımı ve birikimi nedeniyle özellikle de idrar çıkışı düşükse diyaliz eşikleri olarak daha düşük değerler esas alınabilir. Ürik asit nefropatisinin erken hemodiyalize yanıtı oldukça iyidir. TLS'ye bağlı bağlı böbrek hasarının tedavisinde SRRT uygulamaları da oldukça etkindir.

Hiperfostatemik hastalarda kalsiyum tedavisi dokularda kalsiyum-fosfat birikimine yol açacağından, semptomatik olan hipokalsemik hastalarda tedavi mümkünse hiperfosfatemi düzelene kadar ertelenmeli, ciddi semptomları olan hastalar (tetani, kardiyak aritmi vb.) semptomları giderecek en düşük dozda kalsiyum ile tedavi edilmelidir. Asemptomatik hastalara ve hafif semptomu olan hastalara replasman yapılmamalıdır (35).

Nötropenik Ateş ve Sepsis

Kanser hastaları birçok farklı etken nedeniyle enfeksiyonlara yatkındırlar ve sepsis riskleri de daha yüksektir. Bu hasta grubunda sağlıklı kişilerde enfeksiyon yapma riski düşük olan mikro-organizmalar ölümcül enfeksiyonlara neden olabilmektedir. Kanser hastalarında sepsis görülme riski diğer hasta populasyonuna göre 10 kat daha fazladır (41). Bozulmuş immün sistem fonksiyonları yanı sıra yerleştirilen invaziv cihazlar, bozulmuş mukoza-cilt bariyer bütünlüğü, azalmış performans (mobilizasyon ve öksürük gücünde azalma, kişisel bakım ve hijyenin azalması, beslenme yetersizliği), kemik iliği tutulumu kanser hastalarında enfeksiyon riskini arttıran önemli faktörler arasındadır (42).

Kanser hastalarında hem doğal hem de edinsel immünite etkilenmiştir. Kemoterapötik ajanların önemli bir kısmı kemik iliği ve immün sistem üzerine yüksek düzeyde toksik etkiye sahiptir. Ayrıca, hematolojik kanserlerin seyrinde ve kök hücre nakilleri

sonrasında da immün sistemin birçok bileşeni önemli ölçüde etkilenebilmektedir. B hücre fonksiyonlarının bozulması sonrasında immünglobulin üretimi önemli ölçüde etkilenebilmektedir. Bunun dışında beslenme yetersizlikleri, hiperglisemi, hipoglisemi gibi metabolik durumlar, yoğun bakımda kullanılan bazı ilaçlar (örneğin; noradrenalin, dopamin), glukokortikoidler de immün fonksiyonları olumsuz etkileyen faktörler arasındadır. İmmün sistemde meydana gelen tüm bu etkilenim kanser hastalarında enfeksiyona yatkınlığı arttırmakta, sepsis ve septik şoka ilerleyişi kolaylaştırabilmektedir.

Nötropenik ateş bu hasta grubunda sık karşılaşılan ve artmış mortalite ile ilişkili bir durumdur. Nötropeni hafif (1000-1500 hücre/mm^3 arası), orta (500-999 hücre/mm^3 arası), ağır (100-499 hücre/mm^3) ve derin (< 100 hücre/mm^3) olarak sınıflandırılmaktadır. Nötropeniye bağlı enfeksiyonlar genellikle ağır veya derin nötropeni durumunda görülmektedir. Ancak 48 saat içerisinde ağır nötropeni gelişmesi beklenen orta düzeyde nötropenik hastalar ve yedi günden uzun süreyle orta düzeyde nötropenik hastalar da enfeksiyon açısından yüksek risk altındadırlar (43). Nötropenik ateş nötropenisi olan hastalarda (bu amaçla nötropeni değeri genellikle < 500 hücre/mm3 olarak kabul edilmektedir) oral veya koltuk altı vücut sıcaklığının tek değer olarak ≥ 38.3°C ölçülmesi veya 60 dakika boyunca ≥ 38°C seyretmesi olarak tanımlanmaktadır. Her nötropenik ateşi olan hastada hastane yatışı gerekmeyebilir. Hastane yatışı gerektirmeyen, düşük riskli nötropenik ateşi olan hastaların ayrılmasında MASCC skorlamasının kullanılması önerilmektedir (43). Nötropenik ateş gelişen hastalarda enfeksiyon nedenleri arasında pnömoni ilk sırada yer almaktadır (44). Ancak pulmoner infiltratları olan nötropenik hastalarda, solunumda ciddi kötüleşme olabileceğinden nötropeniyi düzeltmek için rutin olarak GCSF kullanımı önerilmemektedir (10,24,45). Öte yandan nötropenik kritik hastalarda yapılan çalışmaların dahil edildiği bir meta-analizde GCSF'in mortalite üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir (24). GCSF seçilmiş kanser hastalarında, güncel kılavuzlar ışığında kullanılmalıdır (46).

Sepsis, bağışıklık sisteminin enfeksiyona karşı oluşturduğu yanıtta düzensizlik sonucu ortaya çıkan organ yetmezlikleri olarak tanımlanmaktadır (33). Her türlü enfeksiyon etkeni; virüsler, mantarlar ve parazitler de dahil olmak üzere, sepsise yol açabilir. Sepsis tanısı için enfeksiyon varlığında organ disfonksiyonunu tanımlamak ve takip etmek için SOFA skoru kullanılmaktadır (33). Ancak kanser hastalarında doğrudan kanserin etkisi ile veya kullanılan kemoterapötik ilaçlara bağlı olarak da organ yetmezlikleri gelişebileceği akılda tutulmalıdır. Öte yandan, nötropenik hastalarda enfeksiyon bulguları silik olabilir, ateş yanıtı olmayabilir, odak saptanmasında sıkıntılar yaşanabilir. Bu nedenle kanser hastaları enfeksiyon varlığı açısından taranırken detaylı öykü alınması, dikkatli bir muayene ve titiz bir laboratuvar planlaması elzemdir.

Kanser hastalarında sepsis tedavisi planlanırken diğer hastalarda olduğu gibi sıvı resüsitasyonu ve dolaşımın korunması, mikrobiyolojik örneklerin alınarak en kısa zamanda, intravenöz yolla geniş spektrumlu antibiyotiklerin başlanması önemlidir, kanser hastaları için de öneriler benzer şekilde geçerlidir (33). Ancak diğer hastalardan farklı olarak bu hastalarda antibiyotik seçiminde farklı yaklaşımlar, GCSF kullanımı, IVIG uygulamaları ve granülosit infüzyonunun yeri tartışılabilmektedir (33,45-49).

Sepsis yönetiminde antibiyotik tedavisi oldukça önemlidir. Sepsis veya septik şok tanısı konulan kanser hastalarında ampirik anti-psödomanal antibiyotik tedavisi başlanmalıdır, gram pozitiflere ve fungal etkenlere yönelik tedavilerin de değerlendirilmesi gerekmektedir. Antibiyotikler en az iki set kan kültürü ve diğer olası odaklardan örnekler sonra, intravenöz yolla, ilk bir saat içerisinde başlanmalıdır. Günümüzde, antibiyotik direncinin yaygınlığı nedeniyle, kanser hastalarının ampirik antibiyotik tedavisi başlanırken riskler açısından değerlendirilmeleri önerilir. Daha önce antibiyotik direnci olan mikroorganizmalara bağlı geçirilen enfeksiyonlar ve antibiyotik kullanımı, hastane florası ve direnç profili, ileri yaş (> 65 yaş), eşlik eden kronik sistemik hastalıklar, kullanılan invaziv cihazlar, şok varlığı, beslenme yolu, geçirilen cerrahiler ampirik antibiyotik tedavi seçiminde önemlidir (33). Özellikle dirençli gram-negatif mikroorganizmaların çok görüldüğü merkezlerde sepsis varlığında başlanan ampirik tedaviye aminoglikozid grubu antibiyotik eklenmesinin, en azından kültürler sonuçlanana kadar, mortalite hızını düşürdüğü gözlenmiştir (50). Kritik hastalarda dirençli gram-negatif basillerin tedavisinde dikkat edilmesi gereken önemli bir nokta, zamana bağlı etki gösteren antibiyotiklerin (beta-laktamlar, karbapenemler...) infüzyon şeklinde uygulanmasıdır (66). Mümkün olduğunda kritik hastalarda ilaç dağılım hacmindeki ve klirensteki değişiklikler nedeniyle antibiyotik düzeylerinin de görülerek tedavi planlanması önerilmektedir.

Nötropenik hastalarda, sepsis veya septik şokta rutin GCSF ya da GMCSF kullanımı önerilmemektedir (45). Kemoterapiye bağlı nötropeni için büyüme faktörü kullanımı ile nötrofillerin çıkış süresinin ve hastane yatış süresinin kısaldığını gösteren bir COCHRANE meta-analizi bulunmaktadır (46). Ancak 14 randomize kontrollü çalışmanın dahil edildiği bu analizde, febril nötropenisi olan hastalarda antibiyotikler yanı sıra büyüme faktörü kullanımının mortalite üzerine etkisi gösterilememiştir. Hematopoetik büyüme faktörlerine bağlı nötropeniden çıkışlarda solunumsal durumda kötüleşme ve ARDS riski dikkate alınmalıdır.

Güncel sepsis klavuzunda sepsis hastalarında rutin intravenöz immünglobulin (IVIG) kullanımı önerilmemektedir (33). Patofizyolojik olarak ciddi enfeksiyon ya da sepsis seyrinde hipogamaglobulinemik hastalara IVIG verilmesi uygun gelse de hipogamaglobulinemik hastalarda septik şokta IVIG verilmesinin etkisinin incelendiği çalışmaların sonuçları da çelişkili olup, bu hasta grubunda da septik şokta IVIG kullanımı tartışmalıdır (48,49). Öte yandan, ciddi hipogamaglobulinemisi olan multipl miyeloma hastalarında profilaktik olarak intravenöz immünglobulin (IVIG) verilmesi ciddi enfeksiyon riskini önemli ölçüde azaltmaktadır. Bu nedenle, daha güçlü klinik çalışmalara ihtiyaç olsa da antikor eksikliği bilinen hastalarda IVIG ile tedavi önerilmektedir (45).

Granülosit infüzyonu da çelişkili sonuçlar bildirilmekle beraber, seçilmiş hastalarda enfeksiyonun tedavisi için uygulanabilecek bir tedavi yaklaşımı olarak tartışılmaktadır (47).

Öte yandan, kanser hastalarında sepsisi taklit edebilecek bazı sık görülen başka durumların da ayırıcı tanıda değerlendirilmesi gerekmektedir. Örneğin; hemofagositik sendrom, sitokin salınımı sendromu (sitokin fırtınası), eozinofili ve sistemik sendromlar ile ilaç reaksiyonu (DRESS) veya kapiller kaçış sendromu da benzer tablo ile ortaya çıkabilmektedir (10). Bu durumlara kanserin kendisi ya da tedavisinde kullanılan ilaçlar olduğu gibi araya giren enfeksiyonlar da yol açabilmektedir. Erken tanı için şüphe gerekir. Özellikle belirgin bir sepsis odağı olmayan hastalarda, sepsise yönelik ampirik tedavi planlanırken ayırıcı tanı için tam kan sayımı (sitopeni, eozinofili), ferritin, sIL2R, fibrinojen, trigliserid düzeyleri de görülmelidir. Tetikleyici nedenler araştırılmalı, neden ilaç ise hemen kesilmelidir.

Yoğun Bakım ve Kemoterapi Uygulamaları

Yoğun bakımcının kanser tedavisi ile ilgili temel bilgiye sahip olması önemlidir. Kullanılan ilaçlara ve tedaviye bağlı bazı özellikli komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir. Bunların hızlı tanı ve tedavisi hastanın sağkalımı için önemlidir. Örneğin; akut promiyelositik lösemi (APL) tanısı ile izlenen hastalarda uygulanan all-trans retinoik aside (ATRA) ya bağlı olarak gelişebilen APL diferansiyasyon sendromu (ATRA sendromu) önlenebilir, erken tanınırsa tedavi edilebilir bir komplikasyondur. ATRA tedavisi ile ortaya çıkan ateş, dispne, akciğer infiltratları, plevral/perikardiyal effüzyon, hipotansiyon, ödem, hepatik ve renal yetmezlik tablosudur (40). Tablo başlangıcında steroid tedavisi başlanması ile ilerlemesi önlenebilir. Bu süreci atlatan hastalarda remisyon uzun sürelidir. Özellikle kemik iliği nakli sonrası gelişebilecek venookluziv hastalık (VOD), tedavisinin özellikli olması nedeniyle yine ayırıcı tanısının yapılması gereken önemli bir durumdur (51). Göreceli yeni bazı ajanların monoklonal/bispesifik antikor tedavileri, tirozin kinaz inhibitörleri, immün kontrol noktası inhibitörleri ve kimerik antijen reseptör T hücre (CAR-T hücre) tedavilerinin kendilerine özel olası ciddi yan etkilerinin tanınması, her birinin spesifik tedavisi olması nedeniyle önemlidir. Kroschinsky ve ark. derlemesinde bunlar tartışılmıştır (52). Örneğin; immün kontrol noktası inhibitörleri ile otoimmün pnömonit kolit, hipofizit gibi ağır immün tablolar gelişebilmekte, steroid tedavisinin başlaması ile hızlıca düzelme sağlanmaktadır. CAR-T hücre tedavilerinde ise ateş ve çoklu organ disfonksiyonu ile seyredebilen sitokin salınım sendromu görülebilmektedir.

Öte yandan, solunum yollarına bası yapan yüksek gradeli lenfoma, hiperlökositoz (lökosit sayısının > 50.000-100.0000/mL olması) ve lökostaz, superior vena cava sendromu gibi özel durumlarda yoğun bakım yatışı sırasında kemoterapi, immünoterapi ya da radyoterapi uygulaması gerekebilir (10,40). Bu noktada bir hematolog ya da onkoloğun önerileri alınmalı, tedavi yakın gözlem altında uygulanmalıdır. Hasta olası komplikasyonlar ve kötüleşme açısından yakın takip edilmelidir. İlaçların hazırlanması ve uygulanması konusunda deneyimli bir ekipten destek alınmalı hem hazırlayan ekibin hem de çevrenin korunması için ilaçların korumalı kabinlerde hazırlanması gerektiği, atıkların tehlikeli atık olarak işlem görmesi gerektiği unutulmamalıdır. Komplike olgularda olanak varsa ve hastanın durumu uygunsa, hastanın izlendiği merkeze ya da tecrübeli bir merkeze yönlendirilmesi önerilir.

KAYNAKLAR

1. *Olaechea Astigarraga PM, Álvarez Lerma F, Beato Zambrano C, et al; ENVIN-HELICS Study Group; List of supervisors and units participating in the ONCOENVIN study, ordered by number of patients contributed to the epidemiological study. Epidemiology and prognosis of patients with a history of cancer admitted to intensive care. A multicenter observational study. Med Intensiva (Engl Ed) 2021; 45:332-46.*
2. *Shimabukuro-Vornhagen A, Böll B, Kochanek M, et al. Critical care of patients with cancer. CA Cancer J Clin 2016; 66:496-517.*
3. *Puxty K, McLoone P, Quasim T, et al. Risk of critical illness among patients with solid cancers: a population-based observational study. JAMA Oncol 2015; 1: 1078-85.*
4. *Schellongowski P, Sperr WR, Wohlfarth P, et al. Critically ill patients with cancer: chances and limitations of intensive care medicine-a narrative review. ESMO Open 2016; 1:e000018.*
5. *Nazer LH, Lopez-Olivo MA, Brown AR, et al. A systematic review and meta-analysis evaluating geographical variation in outcomes of cancer patients treated in ICUs. Crit Care Explor 2022; 4: e0757.*
6. *Wallace SK, Rathi NK, Waller DK, et al. Two decades of ICU utilization and hospital outcomes in a comprehensive cancer center. Crit Care Med. 2016; 44:926-33. doi: 10.1097/CCM.0000000000001568.*
7. *Azoulay E, Pickkers P, Soares M, et al; Efraim investigators and the Nine-I study group. Acute hypoxemic respiratory failure in immunocompromised patients: the Efraim multinational prospective cohort study. Intensive Care Med 2017; 43: 1808-19.*
8. *Vincent JL. Give your patient a fast hug (at least) once a day. Crit Care Med 2005; 33:1225-9.*
9. *Shoemaker LK, Estfan B, Induru R, Walsh TD. Symptom management: an important part of cancer care. Cleve Clin J Med 2011; 78: 25-34.*
10. *Kiehl MG, Beutel G, Böll B, et al; Consensus of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO), Austrian Society of Hematology and Oncology (OeGHO), German Society for Medical Intensive Care Medicine and Emergency Medicine (DGIIN), and Austrian Society of Medical and General Intensive Care and Emergency Medicine (ÖGIAIN). Consensus statement for cancer patients requiring intensive care support. Ann Hematol 2018; 97:1271-82.*
11. *Lecuyer L, Chevret S, Thiery G, et al. The ICU trial: a new admission policy for cancer patients requiring mechanical ventilation. Crit Care Med 2007; 35: 808-14*
12. *van Mourik N, Oomen JJ, van Vught LA, et al. The predictive value of the modified early warning score for admission to the intensive care unit in patients with a hematologic malignancy - A multicenter observational study. Intensive Crit Care Nurs 2023; 79: 103486.*
13. *Cooksley T, Kitlowski E, Haji-Michael P. Effectiveness of modified early warning score in predicting outcomes in oncology patients. QJM 2012; 105: 1083-8.*
14. *Lee JR, Jung YK, Kim HJ, et al. Derivation and validation of modified early warning score plus SpO2/FiO2 score for predicting acute deterioration of patients with hematological malignancies. Korean J Intern Med 2020; 35: 1477-88.*
15. *Schellongowski P, Kiehl M, Kochanek M, et al. Intensive Care in Hematologic-Oncologic Patients (iCHOP). Intensive care for cancer patients: An interdisciplinary challenge for cancer specialists and intensive care physicians. Memo 2016; 9: 39-44.*
16. *soares m, bozza fa, azevedo lc, et al. Effects of organizational characteristics on outcomes and resource use in patients with cancer admitted to ıntensive care units. J Clin Oncol 2016; 34: 3315-24.*
17. *Lin AL, Avila EK. Neurologic emergencies in the patients with cancer. J Intensive Care Med 2017; 32: 99-115.*
18. *Stephens, RS. ICU complications of hematopoietic stem cell transplant, ıncluding graft vs host disease. In: Hyzy, R.C., McSparron, J (eds) Evidence-Based Critical Care Springer, Cham 2020.*
19. *Shippee BM, Bates JS, Richards KL. The role of screening and monitoring for bleomycin pulmonary toxicity. J Oncol Pharm Pract 2016; 22: 308-12.*
20. *Madabhavi I, Modi G, Patel A, et al. Pulmonary toxicity following bleomycin use: A single-center experience. J Cancer Res Ther. 2017; 13: 466-70.*
21. *Çalıkuşu Z. Kanserde immünoterapi yan etkileri ve yönetimi. ACU Sağlık Bil Derg 2019; 10: 142-7.*
22. *Kennedy LB, Salama AKS. A review of cancer immunotherapy toxicity. CA Cancer J Clin 2020; 70: 86-104.*
23. *Pramanik R, Kancharla H, Bakhshi S, et al. Engraftment Syndrome: A retrospective analysis of the experience at a tertiary care institute. Clin Hematol Int 2019; 1: 114-9.*
24. *Spring J, Munshi L. Hematology Emergencies in adults with critical illness: malignant hematology. Chest 2022; 162: 120-31.*
25. *Grassi F, Granata V, Fusco R, et al. Radiation recall pneumonitis: the open challenge in differential diagnosis of pneumonia induced by oncological treatments. J Clin Med 2023; 12: 1442.*
26. *Christiansen CF, Johansen MB, Langeberg WJ, et al. Incidence of acute kidney injury in cancer patients: a Danish population-based cohort study. Eur J Intern Med 2011; 22: 399-406.*
27. *Gupta S, Gudsoorkar P, Jhaveri KD. Acute kidney ınjury in critically ıll patients with cancer. Clin J Am Soc Nephrol 2022; 17: 1385-98.*
28. *Calças Marques R, Reis M, Pimenta G, et al. Severe acute kidney ınjury in hospitalized cancer patients: epidemiology and predictive model of renal replacement therapy and in-hospital mortality. Cancers (Basel) 2024; 16: 561.*
29. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. Kidney Int Suppl 2012; 2: 1-138.*
30. *Luft FC. Biomarkers and predicting acute kidney injury. Acta Physiol (Oxf) 2021; 231: e13479.*
31. *Lund A, Damholt MB, Wiis J, et al. Intracranial pressure during hemodialysis in patients with acute brain injury. Acta Anaesthesiol Scand 2019; 63: 493-9.*
32. *Husain-Syed F, Takeuchi T, Neyra JA, et al Acute kidney injury in neurocritical care. Crit Care 2023; 27: 341.*

33. *Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. Crit Care Med 2021; 49: 1063-143.*

34. *Dalbhi SA, Alorf R, Alotaibi M, et al. Sustained low efficiency dialysis is non-inferior to continuous renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury: A comparative meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2021; 100: e28118.*

35. *Spring J, Munshi L. Oncologic emergencies: traditional and contemporary. Crit Care Clin 2021; 37: 85-103.*

36. *Wilson FP, Berns JS. Tumor lysis syndrome: new challenges and recent advances. Adv Chronic Kidney Dis 2014; 21: 18-26.*

37. *Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. Br J Haematol 2004; 127: 3-11.*

38. *Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, et al. TLS Expert Panel. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus. Br J Haematol 2010; 149: 578-86.*

39. *Coiffier B, Altman A, Pui CH, et al. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. J Clin Oncol 2008; 26: 2767-78.*

40. *Moors I, Pène F, Lengline É, Benoit D. Urgent chemotherapy in hematological patients in the ICU. Curr Opin Crit Care 2015; 21: 559-68.*

41. *Gudiol C, Albasanz-Puig A, Cuervo G, Carratalà J. Understanding and managing sepsis in patients with cancer in the era of antimicrobial resistance. Front Med (Lausanne) 2021; 8: 636547.*

42. *Seo SK, Liu C, Dadwal SS. Infectious disease complications in patients with cancer. Crit Care Clin 2021; 37: 69-84.*

43. *Stephens RS. Neutropenic fever in the ıntensive care unit. oncologic critical care. 2019: 1297–311.*

44. *Torres VB, Azevedo LC, Silva UV, et al. Sepsis-Associated outcomes in critically ıll patients with malignancies. Ann Am Thorac Soc 2015; 12: 1185-92.*

45. *Kochanek M, Schalk E, von Bergwelt-Baildon M, et al. Management of sepsis in neutropenic cancer patients: 2018 guidelines from the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) and Intensive Care Working Party (iCHOP) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). Ann Hematol. 2019; 98: 1051-69.*

46. *Mhaskar R, Clark OA, Lyman G, et al. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia. Cochrane Database Syst Rev 2014; 2014: CD003039.*

47. *Price TH, Boeckh M, Harrison RW, et al. Efficacy of transfusion with granulocytes from G-CSF/dexamethasone-treated donors in neutropenic patients with infection. Blood. 2015; 126: 2153-61.*

48. *Fernandes PA, Russo FT, da Silva LAM, et al. The role of IgM-enriched immunoglobulin (pentaglobin) in septic patients with hematological disease. Int J Hematol Oncol Stem Cell Res 2021; 15: 103-13.*

49. *Goto K, Yasuda N, Sato Y. Effects of low-dose intravenous immunoglobulin as the adjunctive therapy in septic shock patients with and without hypogammaglobulinemia: a retrospective cohort study. Ann Palliat Med 2022; 11: 2600-8.*

50. *Marín M, Gudiol C, Ardanuy C, et al. Factors influencing mortality in neutropenic patients with haematologic malignancies or solid tumours with bloodstream infection. Clin Microbiol Infect 2015; 21: 583-90.*

51. *Stephens, RS. ICU Complications of hematopoietic stem cell transplant, ıncluding graft vs host disease. In: Hyzy, R.C., McSparron, J. (eds) Evidence-Based Critical Care. Springer, Cham.*

52. *Kroschinsky F, Stölzel F, von Bonin S, et al; Intensive Care in Hematological and Oncological Patients (iCHOP) Collaborative Group. New drugs, new toxicities: severe side effects of modern targeted and immunotherapy of cancer and their management. Crit Care 2017; 21: 89.*

9. Yoğun Bakımda ve Solunum Yetmezliği Durumlarında Bronkoskopi

Dr. Öğr. Üyesi Deniz DOĞAN MÜLAZİMOĞLU, Doç. Dr. Aslıhan GÜRÜN KAYA

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Bronkoskopi, yoğun bakım hastalarında hem tanısal hem de tedavi edici amaçlarla kullanılan önemli bir prosedürdür. Fiberoptik bronkoskopi (FOB), yatak başında uygulanabilme avantajı sayesinde transport riski yüksek olan hastalarda tercih edilir. Ancak bu yöntem, hipoksemi, hemodinamik instabilite ve kanama diyatezi gibi komplikasyon riskleri taşır. İşlem sırasında gaz değişimi ve hemodinamik etkiler gözlenirken, entübasyon tüpünün çapı bu etkilerin şiddetini belirler. FOB'un başlıca endikasyonları arasında hava yollarının inspeksiyonu, sekresyonların temizlenmesi, bronkoalveoler lavaj ve transbronşiyal biyopsi ile doku örneklemesi yer alır. Özellikle ventilatör ilişkili pnömoni tanısında bronkoalveoler lavaj (BAL) önemli bir tanısal araçtır. Bununla birlikte, biyopsi işlemleri sırasında kanama ve pnömotoraks gibi komplikasyonlar gelişebilir. Yoğun bakımda bronkoskopi sırasında komplikasyon oranı %1,1 civarında iken mortalite oranı %0,02 olarak bildirilmiştir. Bu nedenle, bronkoskopi kararı komplikasyonlara hazırlıklı olunarak ve risk-yarar dengesi dikkate alınarak verilmelidir. Prosedürün güvenliği, sedasyon, oksijen desteği ve hasta monitörizasyonu ile artırılabilir.

GİRİŞ

Fiberoptik bronkoskopi (FOB) hem tanısal hem terapötik amaç ile kullanılabilen bir endoskopik tekniktir. Yatak başı uygulanabilmesi nedeni ile transportu uygun olmayan yoğun bakım hastalarında kullanım avantajı sağlar. Son derece güvenilir kabul edilen bu teknik, söz konusu solunum yetmezlikli yoğun bakım hastaları olunca komplikasyonlar açısından daha yüksek risk taşır. Hipoksemi, hemodinamik instabilite, kanama diyatezi gibi nedenlerle komplikasyon ihtimali artar. Bu nedenle yoğun bakım hastasında FOB kararı risk-yarar dengesi göz önünde bulundurularak ve komplikasyonlara hazırlıklı olarak verilmelidir.

FİZYOLOJİK ETKİLER

İşlem sırasında hem gaz değişimi hem hemodinami etkilenir. Entübe hastalarda ise ayrıca entübasyon tüpünün genişliği fizyolojik etkileri en aza indirmede önem taşır (1).

Gaz Değişimine Etki

Hava yolunda FOB varlığı hava yolunu daraltarak hem parsiyel karbondioksit basıncında ($PaCO_2$) artışa hem parsiyel oksijen basıncında (PaO_2) azalmaya neden olur. Her bir aspirasyonla bu etki daha da derinleşir ve tidal volümler de düşer. Sağlıklı bireylerde bu etki tolere edilebilirken, yoğun bakım hastalarında 30-60 mmHg'yı bulan PaO_2 düşüşü (2) tolere edilemeyebilir. Buna ek olarak üst hava yolunun uyarılmasına bağlı gelişen bronkospazm da bu etkiyi derinleştirir. Aspirasyon sürelerinin kısa tutulması ve lokal anestezi ile bu etkiler en aza indirilebilir. Öte yandan zaten obstrüktif akım kısıtlanması olan hastalarda bu etkiler daha da belirginleşir. Hem intrensek pozitif ekspiryum sonu basıncı (PEEP) artar hem vital kapasite ve Zorlu Ekspirasyon Hacmi (FEV_1) önemli ölçüde düşer. Tüm bu etkiler FOB işlemi tamamlandıktan 24 saat sonra bazal seviyesine geriler. Bu nedenle yoğun bakım hastalarında, işlem sonrası

24 saat yakın monitörizasyon ile birlikte komplikasyonlara hazırlıklı olmayı gerektirir.

Bronkoskopi sırasında hipoksemi sık karşılaşılan bir komplikasyon olsa da $PaCO_2$ nadiren klinik anlamlı olarak artar. Hiperkapni daha sıklıkla işlem için verilen sedasyon ilişkili bir komplikasyondur (3,4).

Entübe olan hastalarda ise entübasyon tüpünün genişliği çok büyük önem taşır. Çünkü entübasyon tüpü FOB tarafından işgal edildiğinde kalan hava yolu kalibrasyonu çok azalır. Örneğin; 5.7 mm genişliğinde bir bronkoskop 9 mm'lik entübasyon tüpünün %40'ını, 8 mm'lik entübasyon tüpünün %51'ini, 7 mm'lik entübasyon tüpünün %70'ini kapatır (1,3). Bu nedenle sağlanan yapay hava yolunun FOB öncesi genişletilmesi önem taşır.

Hemodinamik Etki

İşlem sırasında kalp hızı ve kardiyak out-put sempatik aktivasyona bağlı olarak artar. Bu etki genellikle işlemden sonraki 15 dakika içinde kendiliğinden geriler. Bir çalışmada mekanik ventilatördeki hastaların %20'sinde FOB sırasında hemodinamik instabilite görülmüştür (5). Bir başka çalışmada ise hem ortalama arter basıncı hem pulmoner arter basıncının arttığı görülmüştür (6).

İşlem sırasında antikolinerjik etkileri nedeni ile atropin kullanılması denenmiştir. Ancak hem hemodinamik yan etkisi nedeni ile hem de bronşiyal sekresyonların azaltılmasına katkıda bulunmadığı görüldüğünden (1,7) rutinde önerilmemektedir.

ENDİKASYONLAR

Yoğun bakım hastalarında FOB hem tanısal hem terapötik amaçla yapılabilir. Her ne kadar 198 yoğun bakım hastasında yapılan bir çalışmada endikasyonların %50'si bronşiyal sekresyonların temizlenmesi (8) ise de yoğun bakımların hasta profiline göre endikasyonlar değişkenlik gösterir (Tablo 1).

Hava Yollarının İnspeksiyonu ve Sekresyonların Temizlenmesi

Yoğun bakım hastalarında öksürük refleksinin azalması, enfeksiyonlar, mukosiliyer klirensin mekanik ventilasyona bağlı olarak bozulması nedeni ile bronşiyal sekresyonların temizlenmesi gerekebilir. Yoğun bakımda bu amaçla FOB kullanılması sıklıkla tercih edilir. Mukoid tıkaçlara bağlı olarak atelektazi gelişmesi nedeni ile bozulabilecek oksijenasyonun düzeltilmesinde FOB kritik bir yere sahiptir. Akut gelişen atelektazinin tedavisinde FOB ile %70 başarı elde edilmektedir (9,10).

Trakeabronşiyal aspirasyon nedeni ile bronşiyal mukozanın hasarlanması sebebi ile kanama ve pıhtı gelişimi görülebilir. Pıhtıların temizlenmesi için FOB ile aspirasyon, forceps veya kriyo kullanılabilir (11,12).

Hemoptizisi olan hastanın kanama miktarı fazla ise hava yolu açıklığının sağlanması ve monitörizasyonu için yoğun bakımda izlenmesi gerekebilir. Yoğun bakımda bu hastaların FOB ile kanama yerinin/tarafının belirlenmesi sayesinde çift lümenli tüp ile ventilasyonu sağlanabilir.

Bronşiyal Lavaj Örneği Alınması

Solunum enfeksiyonlarının tanısı için örnekleme amacı ile FOB yoğun bakım hastalarında yapılabilir. Kolonizasyon/enfeksiyon ayrımında da bronşiyal sekresyonlar kantitatif analiz için örneklenebilir. Ventilatör ilişkili pnömoni tanısı için bronkoalveoler lavaj (BAL) ile endotrakeal aspirasyon (ETA) karşılaştırılmasında tanısal değerleri benzer sonuçlanmıştır (13). Daha az invaziv olması, komplikasyona daha az açık olması, daha ucuz olması ve daha kolay uygulanması ETA'nın FOB'a göre avantajlarından birkaçıdır. Bu ne-

Tablo 1. Yoğun bakımda bronkoskopi endikasyonları.

Hava yollarının inspeksiyonu	Solunum yolları ve akciğerden örnek alınması	Hava yolunun sağlanması
Sekresyon temizliği	Kültür için bronş lavajı ya da bronkoalveoler lavaj örneklenmesi	Zor hava yolunun değerlendirilmesi
Atelektazi	Sitolojik inceleme için bronkoalveoler lavaj örneklenmesi	Entübasyon
Hemoptizi	Doku örneklenmesi için transbronşiyal akciğer biyopsisi	Perkütan trakeostomi
Göğüs travması		Çift lümenli tüp yerleştirilmesi
İnhalasyon hasarı		
Bronşiyal anastomoz kontrolü		

denle ETA ile tanı konulamayan hastalar dışında FOB ve BAL enfeksiyon tanısı için kullanılmamalıdır.

Pnömoni tanısında her ne kadar rutin pratikte kullanılmasa da BAL'da triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM1), pentraxin gibi biyomarkerlar çalışılabilir. Pulmoner invaziv aspergilloz şüphesinde BAL'da galaktomannan çalışılması önerilir (14,15).

Akciğer Doku Örneği Alınması

Transbronşiyal biyopsi (TBB) ve bronkoalveoler lavaj (BAL) ile sitolojik ve histopatolojik inceleme sağlanabilir. Sitolojik inceleme Pneumocystis jirovecii pnömonisinde, akut interstistel pnömonide, diffüz alveoler hemorajide, akut eozinofilik pnömonide kullanılabilir.

Mekanik ventilasyondaki hastada TBB parankim değerlendirilmesi için kullanılabilir. Açıklanamayan infiltrasyonları olan 38 yoğun bakım hastasında yapılan çalışmada, TBB %74 tanısal katkı sağlamış, hastaların %63'ünde tedavide değişiklik yapılmıştır (16). Bir başka araştırmada TBB yapılan hastaların %35'inde spesifik histolojik tanı sağlanmış, %41'inde tedavide değişikliğe gidilmiştir (17).

Hava Yolunun Sağlanması

Zor entübasyon hastalarında FOB ile güvenli şekilde entübasyon sağlanabilir. Ayrıca, yoğun bakımda açılan perkütan trakeostomiler için FOB kullanılması tercih edilir. Bronkoskopi ile trakeanın görülerek işlemin yapılması güvenliği arttırır, komplikasyonları azaltır.

Kontrendikasyonlar

I. Solunumsal:

1. Ciddi hipoksemi (FiO_2 > %90)
2. Bronkospazm
3. Göğüs tüpü ile drenajı sağlanmamış pnömotoraks
4. Ciddi pulmoner hipertansiyon (özellikle TBB için)
5. Yüksek PEEP ile ventile edilen hasta (> 10 cmH_2O)

II. Kardiyovasküler:

1. Hemodinamik instabilite
2. Unstabil aritmi
3. Unstabil angina, akut miyokard enfarktüsü

III. Kanama diyatezi:

1. Trombosit sayısı < 20 bin (FOB ve BAL için) < 50 bin (TBB için)
2. Artmış protrombin zamanı veya aktive parsiyel tromboplastin zamanı
3. Antiplatalet veya antikoagülan ilaç

IV. Nörolojik:

1. İntrakranial hipertansiyon

Komplikasyonlar

Yoğun bakımda FOB ilişkili komplikasyon ve mortalitenin incelendiği prospektif bir İtalyan çalışmasında, komplikasyon oranı %1.1, mortalite ise %0.02 bulunmuştur (1). Kliniğimizde bronkoskopi yapılan yoğun bakım hastalarının değerlendirildiği bir çalışmada (18) ise hastaların %61.5'inde hiçbir komplikasyon görülmezken, %16.8'inde geçici hipoksemi, %9.8'inde disritmi, %5.6'sında kan basıncı artışı, %3.5'inde bronkospazm, %2.8'inde hemoraji görülmüştür. Bu komplikasyonların tamamı yoğun bakımda kontrol altına alınabilmiştir, prosedür ilişkili mortalite hiç görülmemiştir. Hastaların özellikleri incelendiğinde yüksek APACHE II skoru, düşük PaO_2/FiO_2 skoru, bronkoalveoler lavaj örneklenmesi komplikasyonla ilişkili görülmüştür.

Komplikasyonların incelendiği bir başka çalışmada (19) ise komplikasyonlar üç gruba ayrılmıştır:

1. Lokal anestezi ve premedikasyon sırasında,
2. FOB prosedürü sırasında,
3. FOB prosedürü sonrasında (iki saate kadar). Geç komplikasyonlara bakıldığında en sık pnömotoraks, subkutan amfizem ve enfeksiyon görülmüştür.

Hipoksemi

Yoğun bakımda FOB sırasında hipoksemi hemen her zaman karşılaşılmakla birlikte, respiratuar destekte artış gerektiren hipoksemi sıklıkla komplikasyon olarak kabul edilir.

Kardiyovasküler komplikasyonlar: Aritmi hipoksemi ile tetiklenebildiğinden, kardiyovasküler komorbiditelere sık rastlanır. Sinüs taşikardisi, bradikardi, atriyal ventriküler prematür atımlar görülebilir. Hipo ve hipertansiyon görülebilir.

Kanama

Yoğun bakımda FOB çoğunlukla hava yollarının görülmesi ve sekresyon temizliği için yapıldığından

kanama bu durumlar için çok nadir rastlanan bir komplikasyondur. Ancak biyopsi planı ile yapılan girişimlerde, yoğun bakım hastasında ilaç, trombositopeni, üremi gibi nedenlerle kanama diyatezi olduğundan, risk yüksektir.

Pnömotoraks

Her ne kadar yoğun bakım hastalarında pnömotoraks komplikasyonuna nadir rastlansa da (19) geç bir komplikasyon olması nedeni ile dikkate değerdir. Hastalar işlemden sonra da bu açıdan dikkatle izlenmeli, monitörize edilmelidir. Transbronşiyal akciğer biyopsisi veya transbronşiyal ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılıyorsa rutin olarak akciğer grafisi çekilmesi önerilir. Ayrıca, işlem sonrasında yoğun bakımda yatak başı ultrason ile pnömotoraks yüksek spesifite ile tespit edilebilir (20).

Pratik öneriler (21)

I. *Bronkoskopi için sedasyon:*

1. Kontraendike değilse her hastaya lokal anestezi, analjezi ve sedasyon sağlanmalı
2. Hastaya ve işleme göre sedasyon derinliğine karar verilmeli
3. Benzodiyazepinler, opioidler ve propofol en sık kullanılan ajanlar
4. Ajan seçimi ünitenin ve hekimin pratiğine bağlı

II. *Yüksek akımlı oksijen tedavisi ve bronkoskopi:*

1. Hipoksemik solunum yetmezliği derin olan hastada bronskopi sırasında kullanılabilir.

III. *Noninvaziv mekanik ventilasyon ve bronkoskopi:*

1. İşlemden 15-20 dakika önce ventilasyona başlanmalı,
2. Preoksijenasyon FiO_2 %100 ile sağlanmalı,
3. İşlem sırasında SpO_2 %90'ın üzerinde tutacak şekilde FiO_2 yükseltilmeli,
4. İşlem sırasında PEEP en az 5 cmH_2O olarak başlanıp uygun SpO_2 sağlanana kadar yükseltilmeli,
5. Genellikle 10 cmH_2O inspiratuar basınç yeterli,
6. İşlem sırasında basınç ve akış dalgaları izlenmeli,
7. İşlem sırasında hasta monitörize olmalı.

IV. *İnvaziv mekanik ventilasyon ve bronkoskopi:*

1. Endotrakeal tüp ile bronkoskop çapı arasında en az 2 mm olmalı,
2. Preoksijenasyon FiO_2 %100 ile sağlanmalı,
3. Kontrollü modlar spontan modlara tercih edilmeli,
4. Volüm hedefli modlar basınç hedefli modlara tercih edilmeli,
5. PEEP işlem sırasında düşürülmeli,
6. Aspirasyon periyotları kısa tutulmalı,
7. İşlem sırasında ventilatördeki akış, basınç ve hacim dalga formları takip edilmeli,
8. İşlem sırasında hasta monitörize edilmeli.

SONUÇ

Bronkoskopinin yoğun bakım hastalarında tanı ve tedavi amaçlı rolü temeldir. Hava yollarının doğrudan görülmesi bu hastaların yönetimi ve tedavisinde yardımcı olur. Kritik hastalarda komplikasyon oranı ayaktan hastalara göre çok daha yüksektir. Bu nedenle, FOB'un yapılıp yapılamayacağına ilişkin karar yalnızca potansiyel risk yarar dengesi kurularak verilebilir.

KAYNAKLAR

1. *Du Rand I, Blaikley J, Booton R, et al. British Thoracic Society guideline for diagnostic flexible bronchoscopy in adults: accredited by NICE. Thorax 2013; 68(Suppl 1): i1-i44.*
2. *Maitre B, Jaber S, Maggiore SM, et al. Continuous positive airway pressure during fiberoptic bronchoscopy in hypoxemic patients: a randomized double-blind study using a new device. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2000 ;162(3): 1063-7.*
3. *Lindholm C-E, Oilman B, Snyder JV, et al. Cardiorespiratory effects of flexible fiberoptic bronchoscopy in critically III patients. Chest 1978; 74(4): 362-8.*
4. *Montravers P, Gauzit R, Dombret MC, et al. Cardiopulmonary effects of bronchoalveolar lavage in critically iii patients. Chest 1993; 104(5): 1541-7.*
5. *Schnabel R, van der Velden K, Osinski A, Rohde G, et al. Clinical course and complications following diagnostic bronchoalveolar lavage in critically ill mechanically ventilated patients. BMC pulmonary medicine 2015; 15: 1-9.*
6. *Papazian L, Colt HG, Scemama F, et al. Effects of consecutive protected specimen brushing and bronchoalveolar lavage on gas exchange and hemodynamics in ventilated patients. Chest 1993; 104(5): 1548-52.*
7. *Wahidi MM, Jain P, Jantz M, et al. American College of Chest Physicians consensus statement on the use of topical anesthe-*

sia, analgesia, and sedation during flexible bronchoscopy in adult patients. Chest 2011; 140(5): 1342-50.

8. *Olopade CO, Prakash UB, editors. Bronchoscopy in the critical-care unit. Mayo Clinic Proceedings; 1989: Elsevier.*
9. *Bar-Zohar D, Sivan Y. The yield of flexible fiberoptic bronchoscopy in pediatric intensive care patients. Chest 2004; 126(4): 1353-9.*
10. *Kreider ME, Lipson DA. Bronchoscopy for atelectasis in the ICU: a case report and review of the literature. Chest 2003;124(1): 344-50.*
11. *Lee H, Leem CS, Lee JH, et al. Successful removal of endobronchial blood clots using bronchoscopic cryotherapy at bedside in the intensive care unit. Tuberculosis and Respiratory Diseases 2014; 77(4): 193.*
12. *Sehgal IS, Dhooria S, Agarwal R, Behera D. Use of a flexible cryoprobe for removal of tracheobronchial blood clots. Respiratory Care 2015; 60(7): e128-e31.*
13. *Group CCCT. A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia. New England Journal of Medicine 2006; 355(25): 2619-30.*
14. *Guegan H, Robert-Gangneux F, Camus C, et al. Improving the diagnosis of invasive aspergillosis by the detection of Aspergillus in broncho-alveolar lavage fluid: comparison of non-culture-based assays. Journal of Infection 2018; 76(2): 196-205.*
15. *Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. Clinical Microbiology and Infection 2018; 24: e1-e38.*
16. *Bulpa P, Dive A-M, Mertens L, Delos M, et al. Combined bronchoalveolar lavage and transbronchial lung biopsy: safety and yield in ventilated patients. European Respiratory Journal 2003; 21(3): 489-94.*
17. *O'Brien JD, Ettinger NA, Shevlin D, Kollef MH. Safety and yield of transbronchial biopsy in mechanically ventilated patients. Critical care medicine. 1997; 25(3): 440-6.*
18. *Gürün Kaya A, Öz M, Dilegelen U, et al. Is Flexible Bronchoscopy a Safe Procedure for Critical Care Patients with Respiratory Failure? Acta Clinica Croatica 2023; 62(2): 291-9.*
19. *Facciolongo N, Patelli M, Gasparini S, et al. Incidence of complications in bronchoscopy. Multicentre prospective study of 20,986 bronchoscopies. Monaldi Archives for Chest Disease 2009; 71(1).*
20. *Kumar S, Agarwal R, Aggarwal AN, et al. Role of ultrasonography in the diagnosis and management of pneumothorax following transbronchial lung biopsy. Journal of Bronchology & Interventional Pulmonology 2015; 22(1): 14-9.*
21. *Ergan B, Nava S. The use of bronchoscopy in critically ill patients: considerations and complications. Expert Review of Respiratory Medicine. 2018; 12(8): 651-63.*

10. Yoğun Bakımda Fibrotik İnterstisyel Akciğer Hastalığı Yönetimi

Prof. Dr. Fatma ARSLAN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Fibrotik interstisyel akciğer hastalıkları, ilerleyici solunum yetmezliği ile seyredebilen ve yoğun bakım ünitesinde özel yönetim gerektiren, kötü prognozla karakterize bir grup hastalıktır. Bu hastalıklarda yoğun bakım ünitesinde en sık karşılaşılan durum, interstisyel akciğer hastalığın akut alevlenmesidir. Akut alevlenmenin ayırıcı tanısında akciğer enfeksiyonları, pulmoner ödem, pnömotoraks, plevral efüzyon, pulmoner emboli gibi durumlar düşünülmelidir. Yoğun bakımda hipoksemik solunum yetmezliği tedavisinde yüksek akışlı nazal kanül tercih edilen bir solunum destek yöntemidir. Noninvaziv ventilasyon, entübasyondan kaçınılabilen uygun hastalarda fayda sağlayabilir ancak yüksek PEEP seviyeleri dikkatle değerlendirilmelidir. İnvaziv mekanik ventilasyon, genellikle kötü prognozla ilişkilidir, yalnızca dikkatle seçilmiş vakalarda ve transplantasyon için köprü tedavi olarak kullanılmalıdır. Ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu, transplantasyon için köprü tedavi olarak uygun hastalarda uygulanabilir. Bu hastalarda erken dönemde yaşam sonu planlamaları ve hasta-aile ile ortak karar verme süreci kritik öneme sahiptir.

GİRİŞ

Yeni tedavilerin ve destekleyici bakım hizmetlerinin gelişmesiyle, interstisyel akciğer hastalığı (İAH) tanısı olan hastaların hayatta kalma oranı artmaktadır. Ancak İAH ile yaşayan hasta sayısındaki bu artış, hastaneye yatan İAH hastalarının sayısında da bir artışa neden olmuştur. Hastane yatışlarının en yaygın sebebi ağır hipoksemik solunum yetmezliği şeklinde kendini göstermektedir. Diğer yatış sebepleri ise İAH'ın akut alevlenmeleri veya hastalığın ilerlemesi sonucu gelişen progresif pulmoner fibrozistir. Bu durumların hepsi, yoğun bakım ünitesine (YBÜ) kabul gerektiren ciddi solunum yetmezliği riski taşımaktadır. Yoğun bakımda İAH'nın değerlendirilmesi ve yönetimi özel bir yaklaşımı gerektirmektedir.

Yoğun bakında İAH yönetimi şu başlıklar altında değerlendirilebilir:

1. Daha önce tanı almış İAH'da akut alevlenmenin tanısı,
2. Etiyolojisi bilinmeyen İAH ile başvuran hastaların tanısı,
3. Hem İAH'nın akut alevlenmelerinin hem de altta yatan nedenlerin tedavisi,
4. İnterstisyel akciğer hastalığı nedeniyle gelişen ileri solunum yetmezliği için yoğun bakım desteği,
5. İnterstisyel akciğer hastalığı ve ciddi solunum yetmezliği olan hastaların YBÜ'de izlemi.

İnterstisyel akciğer hastalığında solunum yetmezliğinin nedenini ve progresif solunum yetmezliği olan İAH hastalarının yönetiminde hangi ileri solunum destek cihazlarının uygun olduğunu belirlemek için yaklaşımlar önerilmektedir.

İNTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIĞI AKUT ALEVLENMESİ

İnterstisyel akciğer hastalıkları farklı prognoz ve patofizyolojik özelliklere sahiptir ve bir kısmında fibrotik fenotip mevcuttur (Tablo 1) (1). İnterstisyel akciğer hastalığı akut alevlenmesi (İAH-AA), hastalığın herhangi bir döneminde ortaya çıkabilir ve YBÜ'ye yatış gerektiren önemli morbidite ve mortalite ile sonuçlanabilecek akut hipoksemik solunum yetmezliğine neden olabilir (2). Bu durum, en iyi idiyopatik pulmoner fibroziste (İPF) tanımlanmış olup, İPF akut alevlenmesi (IPF-AA) olarak adlandırılır. Alevlenme diğer fibrotik İAH türlerinde de ortaya çıkabilir. İAH-AA için genel bir tanım üzerinde fikir birliği bulunmamakla birlikte, İPF-AA'yı tanımlamak için kullanılan kriterler sıklıkla uygulanır. Bu kriterler, son 30 gün içinde yeni gelişen bilateral buzlu cam opasiteleri/konsolidasyon ile karakterize radyolojik bulgular, alternatif bir etiyoloji olmaksızın gelişen akut dispne artışıdır. Akut alevlenme tanısında önerilmemesine rağmen cerrahi akciğer biyopsisi histopatolojisinde altta yatan fibrozis üzerine eklenmiş yaygın alveolar hasar ve/veya organize pnömoni izlenir (3).

İdiyopatik pulmoner fibrozis, en yaygın idiyopatik interstisyel pnömoni türü olup, en kötü prognoza sahiptir. Solunum yetmezliği, İPF hastalarında en sık ölüm nedenidir ve ileri evre hastalarda solunum yetmezliği daha yaygındır. Yıllık insidansı %4 ile %20 arasında değişen İPF-AA, hastaneye yatan hastaların yaklaşık yarısında mortalite ile sonuçlanırken, YBÜ'ye kabul edilenlerde ise %90'a varan mortalite oranına yaklaşmaktadır (4,5). Akut alevlenme sonrası hayatta kalan İPF hastalarının ortalama sağkalım süresi 15.5 ay ile 36 ay arasında değişmekte olup, akut alevlenme yaşamayan İPF hastalarına göre belirgin olarak daha kısadır (6).

Tablo 1. Fibrotik interstisyel akciğer hastalığı etiyolojisi.

Fibrotik İAH
İdiyopatik pulmoner fibrozis (İPF)
İdiyopatik interstisyel pnömoniler
Bağ dokusu hastalığına bağlı İAH (BDH- İAH)
Fibrotik hipersensitivite pnömonisi (fHP)
Pnömokonyozlar
İlaç veya madde kaynaklı İAH
Sarkoidoz
Enfeksiyon sonrası İAH
Radyasyon kaynaklı İAH
Sigara ilişkili İAH
Sınıflandırılamayan İAH

İdiyopatik pulmoner fibrozis dışı İAH hastalarındaki alevlenmeler (İPF dışı İAH-AA), literatürde daha az sıklıkta tanımlanmıştır. Araştırmalar, İPF dışı İAH hastalarının, İPF hastalarına kıyasla akut alevlenme geliştirme riskinin daha düşük olduğunu göstermektedir (2). Fibrotik hipersensitivite pnömonisi (fHP) hastalarında, fibrotik nonspesifik interstisyel pnömoni veya olağan interstisyel pnömoni (OİP) görünümü ile karakterize edilen İAH türünde, akut alevlenmenin bir yıllık insidansı %6 olarak bildirilmiştir. Bağ dokusu hastalığına bağlı İAH (BDH-İAH) içerisinde, akut alevlenmenin tahmini bir yıllık insidansı %1 ile %3 arasında değişmektedir. Ancak OİP paterni ile birlikte görülen BDH-İAH insidansı %5.6'ya kadar yükselirken, romatoid artrit ile ilişkili İAH dahil olmak üzere, yıllık akut alevlenme insidansı %11 olarak bildirilmiştir. İPF dışı İAH-AA hastalarının hastane içi (%19) ve 90 günlük (%33) mortalitesi, İPF-AA hastalarına göre (%43 ve %57) daha düşük görünmektedir. Anti-melanoma differentiation-associated gene 5 (MDA5) dermatomiyoziti ve OİP paterni ile ilişkili romatoid artrit-İAH olan hastalar, BDH-İAH içinde prognoz farklılığı göstermekte olup, en kötü prognoz sonuçlarına sahiptir (9).

Beklendiği üzere, azalmış solunum fonksiyon değerleri olan, özellikle zorlu vital kapasitesi (FVC) ve karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) daha düşük olan hastaların, akut alevlenme geliştirme riski yüksektir (10). İleri yaş da BDH-İAH'da akut alevlenme gelişiminde bir risk faktörüdür. Bir araştırmada, İPF-AA için ileri yaş, YRBT'de bal peteği yoğunluğu ve laktat dehidrogenaz yüksekliğini içeren bir mortalite risk modeli tanımlamıştır. Akut alevlenme 30 gün içinde tanımlanan yeni bilateral buzlu cam opasiteleri/konsolidasyon ve alternatif etiyoloji olmadan, cerrahi akciğer biyopsisinde yaygın alveolar hasar ve/veya organize pnömoni gösterilmesi ile tanımlanmıştır (11).

İNTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIĞINDA AKUT ALEVLENMENİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE TANISI

Yoğun bakım ünitesine kabul edilen hastalar, bilinen bir İAH tanısına sahip olabilir veya yeni fark edilen, tanı konulmamış bir İAH'na sahip olabilir. Uluslara-

rası İAH kılavuzlarına göre, İPF-AA hastasında akut solunum bozukluğu meydana geldiğinde, ilk adım ekstraparankimal nedenleri (örneğin; pnömotoraks, plevral efüzyon, pulmoner emboli) dışlamak, ardından yeni bilateral buzlu cam opasiteleri/konsolidasyon için bir pulmoner BT taraması yapmaktır. Bu akut bulgular mevcutsa ve bulgular sıvı yüklenmesi, akciğer ödemi gibi diğer nedenlerle açıklanamıyorsa, İAH-AA tanısı konur (3).

Akut alevlenmeler idiyopatik olabilir ya da akut enfeksiyon, aspirasyon, hava kirliliği, transfüzyonlar, ilaç toksisitesi veya yakın zamanda yapılan invaziv işlemler gibi tetikleyicilerden kaynaklanabilir. Ayrıntılı bir öykü almak, solunum yolu kültürleri ve solunum yolu viral paneli almak, ilaçları gözden geçirmek, etiyolojiyi ve potansiyel geri döndürülebilir tetikleyicileri belirlemeye yardımcı olur. İnterstisyel akciğer hastalığı akut alevlenme tetikleyicileri değerlendirildiğinde ilk sırayı bakteriyel enfeksiyonlar almaktadır (3). Alevlenme sebebi olarak İPF vakalarının %23'ünde ve İPF dışı vakaların %15'inde bakteriyel enfeksiyonlar izlenmiştir. En sık görülen ikinci tetikleyici İPF grubunda viral enfeksiyon iken, İPF dışı İAH grubunda, *Pneumocystis jirovecii* dahil, mantar enfeksiyonlarıdır (12). Buna karşılık, akut hipoksemik solunum yetmezliği ve lobar konsolidasyon ile başvuran İAH hastaları akut alevlenme tanımına uymamaktadır ve pnömoni tanısı için değerlendirilmelidir.

Balgam örneği alınamayan hastalarda, bronkoalveoler lavaj (BAL) ile örnekleme düşünülebilir. Alevlenme olmayan stabil hastalarda BAL güvenli görünmesine rağmen, İPF-AA'de BAL'ın güvenliği ve yararını inceleyen sınırlı veri bulunmaktadır. Bir araştırmada İAH-AA olan 106 hastada BAL yapıldıktan sonra solunum yetmezliğinde anlamlı artış bildirilmiş ve BAL işleminden yalnızca %13'lük bir tanısal verim sağlanmış, bu da sonuçları iyileştiren anlamlı tedavi değişikliklerine yol açmamıştır (13).

İdiyopatik pulmoner fibroziste, non-invaziv kültürlerde sonuç elde edilemezse de enfeksiyonun ampirik olarak tedavi edilmesi uygundur. Bununla birlikte, İPF dışı İAH hastalarının birçoğu kronik immünosüpresif tedavi almaktadır ve bu hastalar fırsatçı enfeksiyonlara yatkındır. İnvaziv olmayan yöntemlerle kültür sonuçları elde edilemezse, İAH-AA tanısal yaklaşımında BAL dikkatle düşünülerek karar verilmeli, kan kültürleri, legionella ve pnömokok idrar antijen testi, serum galaktomannan seviyeleri, kriptokok antijen testi ve endemik mantarların değerlendirilmesi yapılmalıdır.

Bilinen BDH-İAH hastalarında, enfeksiyonun yanı sıra ilaç toksisitesi ve difüz alveolar hemoraji (DAH) gibi akut solunum yetmezliğinin diğer nedenleri göz önünde bulundurulmalıdır. İlaç kaynaklı pnömonitis, metotreksat, leflunomid, sulfasalazin, tümör nekroz faktör-alfa inhibitörleri ve siklofosfamid gibi BDH tedavisinde kullanılan birçok ilaç tarafından tetiklenebilir. Küçük damar inflamasyonu, özellikle lupus hastalarında, ancak daha nadir olarak romatoid artrit, mikst bağ dokusu hastalığı, sistemik skleroz ve dermatomiyozit hastalarında DAH gelişimine yol açabilir. Difüz alveolar hemoraji, artan eritrosit sayısını gösteren ardışık BAL örnekleri ile teşhis edilebilir. Anti-MDA5 pozitif dermatomiyozit hastaları, ARDS'ye yol açan hızlı ilerleyen İAH geliştirme riski taşırlar (14).

Etiyolojisi bilinmeyen İAH ile YBÜ'ye kabul edilen ve solunum yetmezliği gelişen hastalarda ise, altta yatan etiyolojiyi belirlemek için daha fazla araştırma yapılmalıdır. Mesleki/çevresel maruziyetler, ilaçlar, ilaç kullanımı, sigara, romatolojik semptomlar, son enfeksiyonlar, aile öyküsü ve radyasyon tedavisini içeren kapsamlı bir öykü alınması önemlidir. Antinükleer antikor, romatoid faktör, anti-siklik sitrüllinlenmiş peptid antikoru, miyozit otoantikorları ve klinik öyküye dayalı diğer nükleer antijen otoantikorları içeren tam bir BDH immün paneli çalışmak zorunludur. İnterstisyel akciğer hastalığı, BDH'nın sistemik diğer semptom ve bulguları ortaya çıkmadan ilk ortaya çıkan ve hatta tek özelliği olabilir.

Etiyolojisi bilinmeyen İAH olan ve YBÜ'ye başvuran hastalarda anti-MDA5 dermatomiyoziti tanısı da düşünülmelidir. Her vakada görülmemekle birlikte, birçok anti-MDA5 dermatomiyozit hastasında proksimal kas güçsüzlüğü ve/veya cilt bulguları (periorbital heliotrop döküntü, anterior göğüs veya sırt ve omuzlarda eritematöz döküntü, parmak eklemlerinin dorsal yüzeyinde morumsu papüller, çatlamış palmar uçlar veya palmar papüller) olabilir. Kapsamlı bir miyozit paneli anti-MDA5 antikorunu içermelidir, ancak sonuçların alınmasının uzun sürebileceği unutulmamalıdır.

Bronkoskopi ile BAL, akut eozinofilik pnömoni, DAH, enfeksiyon ve organize pnömoni ve fHP gibi lenfosit baskın süreçleri dışlamaya yardımcı olabilir, ancak İAH-AA'de çok dikkatli karar verilmelidir. Transbronşiyal biyopsiler (TBB), granülomatöz hastalığı dışlamaya yardımcı olabilir ancak TBB prosedürü, İAH-AA'de hastanın zaten kırılgan olan solunum durumunu daha da kötüleştirebilir. Cerrahi biyopsi

İAH tanısında gerekli olgularda yapılmaktadır. Ancak İAH-AA hastalarında çok yüksek postoperatif mortalite riski nedeniyle, gereksiz cerrahi biyopsilerden kaçınılmalıdır.

TEDAVİ

Tedavi seçeneklerini destekleyen güçlü kanıtların yetersizliği nedeniyle, İAH-AA tedavisine yönelik standart bir yaklaşım yoktur. Tedavi genellikle sitotoksik ajanlar ve geniş spektrumlu antibiyotiklerle birlikte yüksek doz steroidlerin uygulanmasına odaklanır.

İdiyopatik Pulmoner Fibrozis Akut Alevlenme Tedavisi

İdiyopatik pulmoner fibrozis akut alevlenme tedavisi, esas olarak destekleyici bakım (oksijen desteği ve dispnenin azaltılması) ve geri döndürülebilir tetikleyicilerin tedavisinden oluşur. Gözlemsel kohort çalışmaları, takrolimus-pulse doz steroid, siklosporin-kortikosteroid- rekombinant insan trombomodulin, rituximab ile plazma değişimi/IV immünoglobulin ve polimiksin B-immobilize fiber kolon perfüzyonu gibi çeşitli tedavileri incelemiştir. Bu tedaviler akut alevlenme bağlamında tek tek araştırmalarda iyileşmiş sağkalım ile ilişkilendirilmiş olsa da etkinlikleri belirsizliğini korumaktadır.

Akut alevlenme sırasında antifibrotik tedaviye başlanması da önerilmemektedir. Ancak retrospektif bir araştırmada, İAH-AA'de nintedanib başlatılması ile daha düşük mortalite arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (15).

Uluslararası kılavuzlar, İPF-AA'de kortikosteroid kullanımını zayıf bir şekilde önermektedir. Araştırmalarda çoğunlukla, 0.5-1.0 mg/kg/gün veya daha az dozlar kullanmıştır. Bir retrospektif araştırma, 82 İPF-AA hastasını incelemiş ve 37'sinin kortikosteroid aldığını belirlemiştir. Kortikosteroid tedavisi ile hastane içi mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamasına rağmen, kortikosteroid tedavisi alan İPF-AA hastalarında genel sağkalımın azaldığı gösterilmiştir (16). İPF-AA'de kortikosteroid kullanımında, olası enfeksiyon riskine karşı dikkatli olunmalıdır.

Plasebo kontrollü çift-kör bir araştırmada (EXAFIP) ise, İPF-AA tedavisinde yüksek doz metilprednizolon ile birlikte siklofosfamid tedavisinin etkinliği çift-kör, plasebo kontrollü bir araştırma ile değerlendirilmiştir. Araştırma sonuçları, üç aylık sürede tüm nedenlere bağlı ölüm oranında artış eğilimi göstererek siklofosfamid kullanımına karşı kanıt sağlamıştır (17).

İdiyopatik Pulmoner Fibrozis Dışı İnterstisyel Akciğer Hastalığında Akut Alevlenme Tedavisi

İnterstisyel akciğer hastalığı akut alevlenme ile hastaneye yatırılan tüm hastalara enfeksiyon dışlanana kadar antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. İdiyopatik pulmoner fibrozisten farklı olarak, diğer İAH ilişkili akut alevlenme tedavisinde kortikosteroidler yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu durumlar arasında BDH, nonspesifik interstisyel pnömoni, organize pnömoni, sarkoidoz, hipersensitivite pnömonisi ve ilaç kaynaklı İAH bulunmaktadır. Bir gözlemsel retrospektif tek merkezli araştırmada, İAH-AA hastalarında yüksek doz kortikosteroidlerin tedavide yararlı olduğu görülmüştür. Prednizolon dozlarının > 1 mg/kg olması, daha yüksek sağkalım ile ilişkilendirilmiştir (12). İdiyopatik pulmoner fibrozis dışı İAH olgularının akut alevlenme tedavisinde kortikosteroid dozlamasını netleştirmek için daha geniş çapta prospektif araştırmalara ihtiyaç vardır. Pulse steroid tedavisi tipik olarak vaskülit veya anti-MDA5 dermatomyozit ile ilişkili hızlı ilerleyen İAH vakaları için önerilir. Skleroderma hastalarında renal kriz riski nedeniyle > 15 mg/gün prednizon dozlarına dikkat edilmelidir.

BAĞ DOKUSU HASTALIĞINA BAĞLI İNTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIĞI

Bağ dokusu hastalığına bağlı interstisyel akciğer hastalığı akut alevlenmesinde siklofosfamid kullanımını değerlendiren retrospektif araştırmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Romatoid artrit ve sistemik skleroz akut alevlenme hastalarında siklofosfamid ile daha iyi prognoz arasında bir ilişki bulunmuşken, diğer hasta gruplarında olumsuz bir ilişki bulunmuştur. Siklofosfamid, diğer immünosupresanlara göre daha toksik bir yan etki profiline sahiptir. Bağ dokusu hastalığına bağlı İAH-AA tedavisinde siklofosfamidin yararını netleştirmek için daha fazla randomize kontrollü araştırmaya ihtiyaç vardır. Bu grupta da tedaviye yönelik kanıtlar sınırlıdır. Klinik uygulamada, steroid azaltma (spare) sağlayan bir ajan olarak, nispeten güvenli ve iyi tolere edilen, mikofenolat düşünülebilir. Küçük bir vaka serisinde, şiddetli BDH-İAH hastalarında rituksimabın kurtarıcı tedavisi olarak fayda sağladığına dair öneriler bulunmaktadır, ancak bu fayda eşzamanlı siklofosfamid kullanımı ile de ilişkili olabilir (18). Retrospektif bir araştırma fHP'de, sitotoksik ajanlar (azatioprin, siklosporin ve siklofosfamid) dahil olmak üzere tedavi rejimleri arasında mortalite üzerine anlamlı bir fark gösterememiştir. Steroid azaltma sağlayan ajanların klinik yararlarının görülmesi aylar sürebilir. Sistemik

lupus eritematozus olgularında DAH oluştuğunda, yoğun immünosupresif tedavilere ek olarak refrakter vakalarda otoantikorları uzaklaştırmak için plazmaferez düşünülebilir. Plazmaferez kullanımının kısa vadeli renal sonuçları iyileştirdiğine dair bazı kanıtlar bulunmakta ancak mortalite üzerine etkisi bulunmamaktadır.

Şiddetli Anti-MDA5 dermatomyozit standart ARDS tedavisine ek olarak kombinasyon immunsupresan ajanlar ile agresif bir şekilde tedavi edilmelidir. Önerilen seçenekler, pulse doz kortikosteroidler artı siklofosfamid ile birlikte bir kalsinörin inhibitörü (takrolimus) veya takrolimus veya rituksimab ile birlikte bir antimetabolit (azatioprin ve mikofenolat) kombinasyonunu içerir. Refrakter hastalık için ek tedavi seçenekleri arasında IV immünoglobulin veya plazmaferez bulunur. Plazmaferez ve IV immünoglobulin tedavisi artan sağkalım ile ilişkilendirilmiştir.

İNTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIĞINDA YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE SOLUNUM DESTEK TEDAVİLERİ

Yüksek Akımlı Nazal Kanül Oksijen Tedavisi

Yüksek akımlı nazal kanül oksijen (YANKO), nemlendirilmiş oksijenin yüksek akış hızlarına ulaşabilen, oksijen fraksiyonu %100'e kadar ayarlanabilir bir oksijen dağıtım sistemidir. Akut hipoksemik solunum yetmezliği olan hastalarda, YANKO ile solunum desteğinin mortaliteyi azalttığını belirten araştırmalar mevcuttur. Standart oksijen tedavisine kıyasla YANKO'nun birçok fizyolojik avantajı bulunmaktadır. Bunlar arasında ölü boşluğu azaltmak, düşük bir pozitif ekspirasyon sonu basınç (PEEP) sağlamak, solunum salgılarını azaltmak ve solunum hızını ve solunum iş yükünü azaltmak sayılabilir. Özellikle hipoksemiyi düzeltme ve ölü boşluğu azaltma özellikleri ile YANKO; İAH ve dekompanse hipoksemik solunum yetmezliği olan hastalar için potansiyel olarak ideal bir solunum desteği sağlamaktadır. Ancak İAH-AA hastalarında YANKO tedavisi hakkında veri eksikliği bulunmaktadır. Tek merkezli bir gözlemsel araştırmada, yoğun bakım ünitesinde do-not-resuscitate kararı olan İAH hastalarında, YANKO desteği alan grupta, noninvaziv ventilasyon (NIV) alanlarla kıyaslandığında, solunum hızı daha düşük olmasına rağmen, dispne skorlarında anlamlı fark bulunmamıştır (19). Advers olay ve tedavi uyumsuzluğu değerlendirildiğinde YANKO, NIV tedavisine üstün bulunmuştur. Retrospektif bir kohort araştırmasında, YANKO ile tedavi edilen İAH-AA hastalarında entübasyon riski, NIV de kullanıldığında daha düşük bulunmuştur. Mortalite oranlarına bakıldığında YANKO ile desteklenen hastalarda 30 günlük mortalite oranı (%23), NIV kullanmayanlara göre (%63) daha düşük bulunmuş ve YANKO, 30 günlük sağkalımla anlamlı olarak ilişkili bağımsız bir faktör olarak gösterilmiştir (19). Solunum desteği cihazının seçimi hastanın özelliklerine göre tedavi eden klinisyen tarafından belirlendiği için, değerlendirilemeyen karıştırıcı faktörler bu farklara sebep olabilir.

Noninvaziv Mekanik Ventilasyon

Noninvaziv mekanik ventilasyon, nazal, ağız, yüz maskesi arayüzü aracılığıyla hastaya pozitif basınç uygulamasını ifade eder. Akut hipoksemik solunum yetmezliği olan hastaların solunumunu desteklemede, NIV'un entübasyon oranlarını azalttığını ve hastane içi mortaliteyi iyileştirdiğini gösteren randomize çalışmaların meta-analizleri ile klinik yararı güçlenmiştir. Pozitif ekspirasyon sonu basıncın ana fizyolojik yararı, artırılmış alveolar rekruitman ile ilişkili oksijenasyonun artmasıdır. Bilevel NIV ise solunum iş yükünün azalması ve CO_2 seviyelerinin iyileşmesi gibi ek faydalar sağlar. Hiperkapni, stabil İAH hastalarında yaygın bir bulgu olmamakla birlikte, solunum kasları düşük akciğer kompliyansı karşısında yetersiz olduğunda yükselmiş CO_2 seviyeleri gelişebilir. Bu nedenle, İAH-AA hastalarının NIV'den fayda görme olasılığına dair fizyolojik nedenler vardır, ancak yüksek PEEP seviyesinin riskleri, bu klinik senaryoda kullanımını sınırlayabilir.

Araştırmalarda İAH-AA durumunda NIV kullanımı tanımlanmış, NIV desteği alan hastaların yaklaşık %50'sinde entübasyon gereksinimi olmamış ve hastalar YBÜ'den taburcu edilmiştir. NIV başarısızlığı için risk faktörü daha yüksek solunum hızı ile öngörülmüş, ancak yaş, FVC veya İAH'ın radyografik yaygınlığı ile ilişki gösterilememiştir. Ayrıca, NIV başarısı olan hastaların dahi medyan sağkalımı yalnızca 90 gün olmuştur (20). Bu sonuçlar taburcu edilen hastalarda dahi İAH-AA'nin genel olarak kötü prognostik sonuçlarını vurgulamaktadır. Çok merkezli, retrospektif bir araştırma, İAH-AA olgularında NIV kullanımının özellikleri tanımlanmıştır. NIV'nin medyan kullanım süresi 72 saat olup, hastaların %18'inde maskeye karşı toleranssızlık gelişmiştir. NIV desteğinden altı saat sonra, NIV tedavisi başarılı ve başarısız olan gruplar karşılaştırıldığında, PaO_2/FiO_2 oranı, gruplar arasında farklılık göstermezken, başarılı grupta solunum hızı anlamlı olarak düşük bulunmuştur. İAH-AA'de, mortalite riskini arttıran

faktörler, azalmış serum albumin seviyesi ve asidoz varlığı olarak tanımlanmıştır (21).

İnvaziv Mekanik Ventilasyon

Araştırma sonuçları ve gerçek yaşam verilerine bakıldığında İAH-AA hastalarında MV ihtiyacı, prognozun oldukça kötü olduğu anlamına gelir, bu nedenle ventilasyon stratejileri dikkatli bir şekilde düşünülmelidir. Hem İPF-AA hem de IPF dışı İAH-AA olgularında, ilk hospitalizasyondan üç ay sonra yaklaşık %10-15 sağkalım oranı bildirilmiştir. Klinik uygulamada, İAH-AA hastalarında sıklıkla solunum desteği mekanik ventilatörle sağlanmaktadır. Erken endotrakeal entübasyon ile, İAH-AA hastalarında sağkalım avantajı sağlanamadığı için erken entübasyon stratejisi önerilmemektedir (22). Mekanik ventilasyonun kısa vadeli sağkalım üzerindeki etkisi ve mortalite oranları İPF-AA ve İPF dışı İAH-AA popülasyonları arasında farklılık göstermemiştir. Mekanik ventilasyon sırasında, düşük ventilasyon basınçları ve düşük volüm hedeflerinin sağlanmasına dikkat edilmelidir, çünkü yüksek ventilasyon basınçları ve hacimleri, özellikle zaten sert ve kompliyansı kötü olan fibrotik akciğerlerde akciğer hasarını kötüleştirebilir (23). Bu hastalarının invaziv mekanik ventilatör yönetimi, deneyimli klinisyenler tarafından gerçekleştirilmelidir.

AKCİĞER NAKLİ VE EKSTRAKORPOREAL MEMBRAN OKSİJENİZASYONU

Ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu (ECMO), İAH-AA'de hem kurtarıcı hem de nakil için köprü tedavisi olarak kullanılabilir. Mekanik ventilasyonun aksine, ECMO'nun ventilatör ilişkili akciğer hasarı riskini ortadan kaldırması, transplantasyon bekleyen hastalar için önemli bir avantaj sağlar. Transplantasyon bekleyen İAH-AA hastalarında ECMO'nun başarısı, transplantasyon yapılabilirliğine bağlıdır. Ancak transplantasyon yapılmayan İAH-AA hastalarında ECMO'nun kısa vadeli sağkalım oranları düşüktür ve uzun vadeli prognozu belirsizdir (24). Bu nedenle, İAH-AA'de ECMO kullanımında, hasta seçimi dikkatle ve deneyimli merkezlerde yapılmalıdır.

SONUÇ

İnterstisyel akciğer hastalığı akut alevlenme medikal tedavisinde kortikosteroidler, anti-MDA5 dermatomyozit gibi durumlarda agresif immünosupresyon, solunum destek tedavisinde ise yüksek akışlı nazal kanül, noninvaziv ventilasyon ve ekstrakorporeal membran oksijenasyonu gibi çeşitli yaklaşımlar bulunmaktadır. Her bir tedavi yöntemi, hastanın klinik durumuna, İAH tanısına ve mevcut sağlık hizmetlerinin olanaklarına göre dikkatle seçilmelidir. Özellikle İAH-AA hastalarının genel olarak kötü prognoza sahip oldukları göz önünde bulundurularak, hasta ve aileleriyle erken dönemde ortak karar verme ve yaşam sonu planlama tartışmaları önemlidir.

KAYNAKLAR

1. *Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: an official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med 2022; 205: e18-e47.*
2. *Leuschner G, Behr J. Acute exacerbation in interstitial lung disease. Front Med (Lausanne) 2017; 4: 176.*
3. *Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. An International Working Group Report. Am J Respir Crit Care Med 2016; 194: 265-75.*
4. *Faverio P, De Giacomi F, Sardella L, et al. Management of acute respiratory failure in interstitial lung diseases: overview and clinical insights. BMC Pulm Med 2018; 18: 70.*
5. *Ryerson CJ, Cottin V, Brown KK, Collard HR. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: shifting the paradigm. Eur Respir J 2015; 46: 512-520.*
6. *Song JW, Hong SB, Lim CM, Koh Y, Kim DS. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: incidence, risk factors and outcome. Eur Respir J 2011; 37: 356-363.*
7. *Kang J, Kim YJ, Choe J, Chae EJ, Song JW. Acute exacerbation of fibrotic hypersensitivity pneumonitis: incidence and outcomes. Respir Res 2021; 22: 152.*
8. *Krishnan A, David R. Janz MD, Matthew R, Lammi MD. ICU Management of the Patient With Fibrotic Interstitial Lung Disease. Chest Critical Care 2023; 1(3):100020.*
9. *Toyoda Y, Hanibuchi M, Kishi J, et al.Clinical features and outcome of acute exacerbation of interstitial pneumonia associated with connective tissue disease. J Med Invest 2016; 63: 294-299.*
10. *Xie M, Zhu C, Ye Y. Incidence, risk factors, and prognosis of acute exacerbation of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis. BMC Pulm Med 2023; 23(1): 255.*
11. *Kamiya H, Panlaqui OM. A systematic review of the incidence, risk factors and prognosis of acute exacerbation of systemic autoimmune disease-associated interstitial lung disease. BMC Pulm Med 2021; 21: 150.*
12. *Jang HJ, Yong SH, Leem AY, et al. Corticosteroid responsiveness in patients with acute exacerbation of interstitial lung disease admitted to the emergency department. Sci Rep 2021; 11: 5762.*
13. *Arcadu A, Moua T. Bronchoscopy assessment of acute respiratory failure in interstitial lung disease. Respirology 2017; 22: 352-359.*
14. *Jablonski R, Bhorade S, Strek ME, Dematte J. Recognition and management of myositis-associated rapidly progressive interstitial lung disease. Chest. 2020; 158: 252-263*

15. *Urushiyama H, Jo T, Hasegawa W, et al. Effect of nintedanib on acute exacerbations of fibrosing interstitial lung diseases: a national database study in Japan. ERJ Open Res 2022; 8: (00209-2022-02022).*

16. *Farrand E, Vittinghoff E, Ley B, et al. HR.Corticosteroid use is not associated with improved outcomes in acute exacerbation of IPF. Respirology 2020; 25: 629-635.*

17. *Naccache JM, Jouneau S, Didier M et al. Cyclophosphamide added to glucocorticoids in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis (EXAFIP): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Respir Med 2022; 10: 26-34.*

18. *Keir GJ, Maher TM, Hansell DM et al. Severe interstitial lung disease in connective tissue disease: rituximab as rescue therapy. Eur Respir J 2012; 40: 641-648.*

19. *Omote N, Matsuda N, Hashimoto N et al. High-flow nasal cannula therapy for acute respiratory failure in patients with interstitial pneumonia: a retrospective observational study. Nagoya J Med Sci 2020; 82: 301-313.*

20. *Plantier L, Cazes A, Dinh-Xuan A.T, et al. Physiology of the lung in idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir Rev 2018; 27170062.*

21. *Aliberti S, Messinesi G, Gamberini S. et al. Non-invasive mechanical ventilation in patients with diffuse interstitial lung diseases. BMC Pulm Med 2014; 14: 194.*

22. *Çiftci F, Daştan AO, Erol S, ve ark. İnterstiyel Akciğer Hastaliğinda Yoğun Bakim Ünitesinde Mekanik Ventilasyon (Mechanical Ventilation Of Patients With Interstitial Lung Disease In ICU. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi, 2018; 32(3): 141-151.*

23. *Çiftci F, Gülpınar B, Atasoy Ç, ve ark. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: How does cohabitation affect respiratory functions? Adv Med Sci. 2019; 64(2): 285-291.*

24. *Dotan Y, Vaidy A, Shapiro WB, et al. Effect of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis on lung transplantation outcome. Chest 2018; 154: 818-826.*

11. Yoğun Bakımda Pulmoner Rehabilitasyon

Doç. Dr. Esra PEHLİVAN

SBÜ, Hamidiye Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, İstanbul

ÖZET

Yoğun bakım ünitelerinde pulmoner rehabilitasyon (PR), hastaların fonksiyonel kapasitelerini koruyarak, komplikasyon riskini azaltır ve iyileşme sürecini hızlandırır. Uzun süreli immobilizasyon, kas gücü kaybı, eklem disfonksiyonları, trombüs-emboli riski ve pulmoner atelektazi gibi komplikasyonlara yol açar. PR, erken mobilizasyon, akciğer volüm artırıcı teknikler, solunum kas egzersizleri ve göğüs hijyen uygulamaları ile bu sorunların önlenmesine katkı sağlar. Yoğun bakım hastalarında PR öncesinde kapsamlı bir değerlendirme yapılır. Kas kuvveti ölçümü, el kavrama kuvveti gibi testler; ventilatuar durum ve mobilite seviyesi değerlendirilir. PR uygulamalarına başlamadan önce ve özellikle egzersizler sırasında hastanın hemodinamik stabilitesi sürekli izlenmeli, uygulamalara başlanma ve ara verme kararının verilmesinde, bu değerlerin güven aralıkları dikkate alınmalıdır.

Yoğun bakımda uygulanan PR yöntemlerinin seçiminde, hastanın bilinç ve egzersize katılım durumu belirleyicidir. Genel olarak yapılan uygulamalar, göğüs hijyenini sağlama ve kas-iskelet sistemini koruyucu yaklaşımlar olarak değerlendirilebilir. Göğüs hijyeninin sağlanmasında, manuel hiperinflasyon, perküsyon ve vibrasyon, pozitif ekspiratuar basınç, yüksek frekanslı göğüs ossilasyon yelekleri gibi yöntemler kullanılmaktadır. Pozisyonlama, eklem hareket açıklığı egzersizleri, aerobik egzersizler, periferik kas kuvvet egzersizleri, nöromusküler elektrik stimülasyonu ve solunum kas eğitimleri, kontraktürlerin önlenmesi, kas gücünün ve aerobik kapasitenin korunması amacıyla uygulanır. Erken mobilizasyon, trombo-emboli riskini azaltırken, fiziksel fonksiyonları geliştirir ve yoğun bakımda kalış süresini kısaltır.

Yoğun bakımda yatmakta olan her hasta, hemodinamik stabilite kriterlerini sağlaması halinde, PR için değerlendirilmeli ve programa alınmalıdır. Bu bölümde, yoğun bakım hastalarında PR kapsamında yapılan değerlendirmeler ve uygulama detayları verilmiştir.

GİRİŞ

Son yıllarda geliştirilen modern medikal tedavilerin ve rehabilitasyon statejilerinin yoğun bakım üniteleri (YBÜ)'de kullanımının yaygınlaşması nedeniyle, yoğun bakımda kalış süreleri kısalmış ve taburcu edilebilen hasta sayıları artmıştır. Diğer taraftan, özellikle mekanik ventilasyon (MV) desteği alan hastalarda, YBÜ'ye yeniden interne edilme olasılığı ve mortalite riskinin hala yüksek olduğu bilinmektedir. Bunun temel nedenleri fonksiyonel engelliliğin devam ediyor oluşu, kas gücü kaybı, post-travmatik stres bozukluğu, kognitif yetersizlikler, kritik hastalık myopatisi veya yoğun bakımda kazanılmış kas zayıflığı gibi ısrarcı nörofizyolojik durumlardır.

Pulmoner rehabilitasyon (PR), erken mobilizasyon, akciğer volümlerini arttırma teknikleri, göğüs hijyen teknikleri ve egzersiz eğitimleri ile, yoğun bakımda ortaya çıkması muhtemel ikincil komplikasyonların önlenmesine yardımcı olur. Bu bölümde YBÜ'lerde PR'nin uygulanma gerekçesi ve uygulama teknikleri anlatılacaktır.

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE PULMONER REHABİLİTASYON İHTİYACI

Uzamış yatak istirahati, kas kuvvetinin azalmasına, iskelet kaslarında atrofi gelişimine, eklem disfonksiyonlarına, trombüs-emboli riskinin ve insülin direncinin artmasına, yatak yarası oluşumuna, pulmoner atelektazi ve sekresyon retansiyonuna neden olur (1,2). Yoğun bakımda takip edilen hastalarda altta yatan kritik hastalıkla beraber, immobilizasyon komplikasyonları daha erken ortaya çıkabilmekte ve tablonun ağırlaşmasına neden olabilmektedir. Uzun yıllar YBÜ'de yatmakta olan kritik hastalara uygulanan egzersiz ve fiziksel aktivitelerin, kaslarda oksjen talebini arttıracağı ve vital organlara giden kan akışında azalmaya neden olacağı, solunum desteği alan olgularda ventilatuar talep artışının akciğerler için bir risk teşkil edeceği, kan basıncı ve oksijen tüketiminin düşük tutularak kardiyak iş yükünün azaltılması gerektiği gibi konservatif bir paradigma kabul görmüştür (3). Fakat yapılan bilimsel çalışmalar bu paradigmanın yıkılışını ve erken mobilizasyonun ve fizyoterapinin önemini ortaya koymuştur (3).

İskelet ve solunum kas zayıflığı veya kaybı, yoğun bakım yatışından çok kısa bir süre sonra başlar ve hızla devam eder. Özellikle MV desteği uygulanan hastalarda diyafragma kas zayıflığı hızlı gelişir ve bu durum MV'den ayrılamama nedenlerinden biridir (4). Pulmoner rehabilitasyon kapsamında uygulanan periferik ve solunum kas eğitimleri ile, kas zayıflıklarının ortaya çıkışı önlenebilmekte ve kas kuvvet artışı sağlanabilmektedir (5).

Vücutta venöz dönüş, özellikle alt ekstremite kas kontraksiyonlarının ortaya çıkardığı kas pompası vasıtasıyla desteklenir. Uzun süreli yatak istirahatinde, aktif kas kontraksiyonu yapılamadığı durumlarda ise bu pompa etkisi ortadan kalkarak, dolaşım sekteye uğrar. Bunun sonucunda trombo-embolik olay yaşanma riski artar (6). Hareketsizliğe bağlı azalan periferik talep nedeniyle, kardiopulmoner sistem fonksiyonları yavaşlar ve aerobik kapasite kayıpları gelişir (7). Yoğun bakımlarda uygulanan erken mobilizasyon protokolleri, bu olumsuz etkilerin önüne geçilmesine yardımcı olur (5).

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE PULMONER REHABİLİTASYON DEĞERLENDİRME PARAMETRELERİ

Yoğun bakım ünitesinde terapötik müdahaleler öncesinde, kapsamlı bir değerlendirme yapılmalıdır. Hastalık hikayesi, ventilatuar statü, hava yolu temizleme yeteneği ve mobilite statüsü, müdahalelerin seçiminde rol oynar (8).

Yoğun bakım hastalarının değerlendirilmesinde kullanılmak üzere geliştirilmiş test ve skorlamalar mevcuttur. Yoğun bakım yatışı öncesi, YBÜ yatış kararında ve yatış esnasında sık kullanılan fiziksel fonksiyonları değerlendirme skorlama ve yöntemleri Şekil 1'de şematize edilmiştir (9).

Yoğun bakımda kas kuvvetinin belirlenmesinde "Medical Research Council (MRC)" manuel kas kuvvet değerlendirmesi yapılabildiği gibi, el kavrama kuvveti ölçümü ve dijital kas kuvvet ölçüm cihazı ile periferik kas kuvvet ölçümü (Resim 1)'de kullanılan yöntemlerdendir (10). El kavrama kuvveti ile başarılı weaning arasında bir ilişki bulunduğu, MV'den ayırma kararının verilmesinde el kavrama kuvvetinin bir prediktör olarak kullanılabileceğinin ifade edildiği çalışmalar da mevcuttur (11).

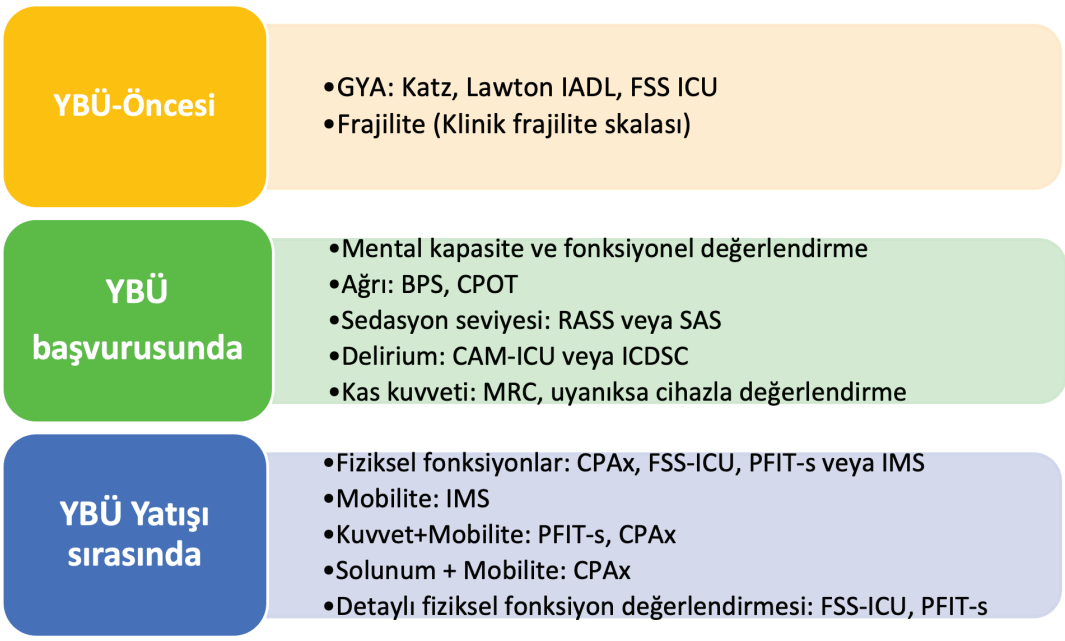
YOĞUN BAKIMDA EGZERSİZE BAŞLAMA VE EGZERSİZİ SONLANDIRMA KRİTERLERİ

Yoğun bakımda yatmakta olan olgulara, PR ve fizyoterapi müdahalesinin güvenle yapılabilmesi için, hastanın hemodinamik olarak stabil olması gereklidir. Egzersiz seansı öncesinde kapsamlı bir değerlendirme yapılmalı ve egzersize başlama kriterlerinin sağlanıp sağlanmadığı kontrol edilmelidir. Egzersiz seansı boyunca da hemodinamik yanıtlar anlık takip edilerek, gerekli hallerde molalar verilmeli ya da seans sonlandırılmalıdır. Yoğun bakımda fizyoterapiye başlama ve durma kriterleri Tablo 1'de özetlenmiştir (12).

YOĞUN BAKIMDA FİZYOTERAPİ TEKNİKLERİ

Yoğun bakımda fizyoterapi, PR uygulamalarının temelini oluşturmaktadır. Uygulanan fizyoterapi teknikleri kas zayıflığının önlenmesi ve göğüs hijyeninin sağlanması olarak iki başlık altında toplanabilir. Uygulamaların seçiminde belirleyici olan, hastanın bilinç ve tolerasyon düzeyidir. Sedatize olgularda, hasta katılımı gerektirmeyen uygulamalar seçilirken, uyanık hastalarda tolerasyon düzeyine göre hasta katılımı optimal düzeyde tutularak uygulamalar gerçekleştirilir. Tablo 2'de YBÜ'de uygulanan fizyoterapi teknikleri özetlenmiştir (13).

Şekil 1. Yoğun bakım hastalarında fiziksel fonksiyonları değerlendirme parametreleri (1).



BPS: Behavioral Pain Scale (Davranışsal Ağrı Ölçeği), CAM-ICU: Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (Yoğun Bakım Ünitesi Konfüzyon Değerlendirme Yöntemi), CPAx: Chelsea Critical Care Physical Assessment Tool (Chelsea Yoğun Bakım Fiziksel Değerlendirme Aracı), CPOT: Critical Care Pain Observation Tool (Yoğun Bakım Ağrı Gözlem Aracı), FSS ICU: Functional Status Scale for Intensive Care Unit (Yoğun Bakım Ünitesi Fonksiyonel Durum Ölçeği) ICDSC: Intensive Care Delirium Screening Checklist (Yoğun Bakım Deliryum Tarama Kontrol Listesi), IMS: ICU Mobility Scale (Yoğun Bakım Mobilite Skalası), GYA: Günlük yaşam aktiviteleri, Lawton IADL: Lawton Instrumental Activities of Daily Living (Lawton Aletsel Günlük Yaşam Aktiviteleri), MRC: Medical Research Council Scale (Tıbbi Araştırma Konseyi Kas Kuvveti Ölçeği), PFIT-s: Physical Function in ICU Test - scored (Yoğun Bakımda Fiziksel Fonksiyon Testi - puanlı), RASS: Richmond Agitation-Sedation Scale (Richmond Ajitasyon-Sedasyon Skalası, SAS: Sedation-Agitation Scale (Sedasyon-Ajitasyon Skalası).

Resim 1. A. El kavrama kuvveti ölçümü, B. Dijital dinanometre ile periferik kas kuvvet ölçümü (12).



Kas Zayıflığının Yönetimi

Yoğun bakımda periferik ve solunum kas zayıflığı, uzamış immobilizasyon ve MV desteği sebebiyle sıklıkla görülmektedir. Bu komplikasyonların oluşmasının engellenmesi için hasta en kısa süre içerisinde mobilize ve ambule edilmelidir. Hasta katılımı başlar başlamaz ise periferik ve solunum kas kuvvetlen-

Tablo 1. Yoğun bakımda fizyoterapiye başlama ve fizyoterapiyi sonlandırma kriterleri.

	Başlama Kriterleri	Sonlandırma Kriterleri
Kardiovasküler sistem stabilite kriterleri	KH: 60-130 atım/dakika SKB: 90-180 mmHg OAB: 60-100 mmHg	KH: < 60veya > 130 atım/dakika SKB: < 90veya > 180 mmHg OAB: < 60 veya 100 mmHg
Solunumsal kriterler	SF:5-40 soluk/dakika SaO_2: > 88 FiO_2: > 60 PEEP: < 10 cmH_2O Yapay hava yolu sabitlenmeli	SF: < 5 veya > 40 soluk/dakika SaO_2: < 88 Yapay hava yolunun sabitlenmemiş olması
Diğerleri	Sesli uyarana göz ile yanıt	Bilinç düzeyi değişikliği Aritmi Göğüs ağrısı Ventilatör uyumsuzluğu Hasta intoleransı ve tedaviyi reddetme Ateş 38'in üstündeyse (1 derece artış, 10 atım artış)

FiO_2: Alınan havanın oksijen yüzdesi, KB: Kan basıncı, KH: Kalp hızı, OAB: Ortalama arter basıncı (MAB), PEEP: Ekspirasyon sonu pozitif basıncı, SaO_2: Periferik oksijen saturasyonu, SF: Solunum frekansı, SKB: Sistolik arter basıncı.

Tablo 2. Yoğun bakımda uygulanan fizyoterapi teknikleri.

Kas Zayıflığı	Pasif-aktif asistif mobilizasyon Devamlı rotasyonel terapi Postür Aktif ekstremite egzersizleri Periferik kas kuvvetlendirme Nöromusküler elektrik stimülasyonu Solunum kas eğitimi
Göğüs Hijyeni	Manuel hiperinflasyon Perküsyon-vibrasyon Mekanik in-ekssuflasyon Perküsif ventilasyon Pozitif ekspiratuar basınç (PEP) cihazları

dirme eğitimlerine başlanmalı, egzersiz intoleransı görülen durumlarda Nöromuskuler Elektrik Stimülasyonu (NMES) uygulamasının yapılması değerlendirilmelidir. Kas zayıflığının yönetiminde yapılması gerekenler, aşağıda sunulmuştur.

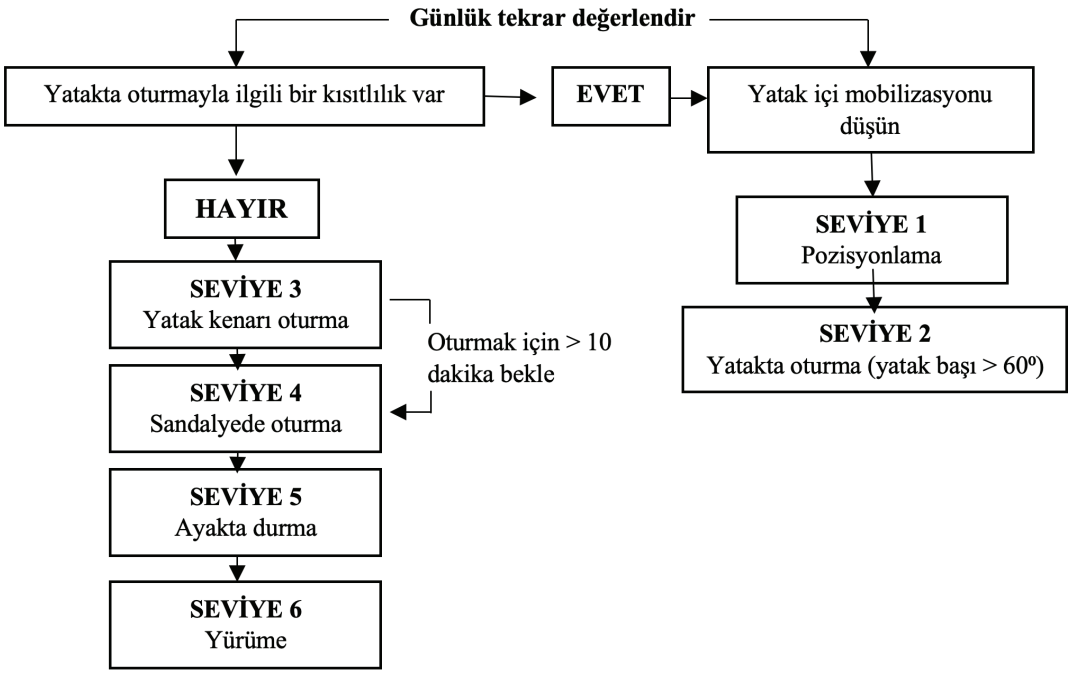
Mobilizasyon ve ambulasyon: Yoğun bakımda hemodinamik stabilite sağlanır sağlanmaz, hasta mobilize edilmeye başlanmalıdır. Mobilizasyon sedasyon altında olan hastalarda ve aktif mobilizasyonu tolere edemeyen olgularda fizyoterapist tarafından eklem hareket açıklığı egzersizleriyle ve pasif bisikletlerle gerçekleştirilebilir. Uyanık ve egzersiz katılımı olan hastalarda ise aktif asistif eklem hareketleri, yatak içi dönmeler, köprü kurma gibi mobilizasyon uygulamaları, verilen destek progresif olarak azaltılarak uygulanır. Yoğun bakım ünitelerinde hastanın gerçekleştirebildiği aktivite çeşidine göre mobilizasyon seviyelerinin progresyonu Şekil 2'de şematize edilmiştir (14).

Yoğun bakım hastalarında erken mobilizasyonun güvenle gerçekleştirilebilmesi için geliştirilmiş olan protokoller mevcuttur. Bu protokollerde dikkate alınan temel faktör hastanın bilinç durumudur. Şekil 3 (15)'te mobilizasyon güvenliği için dikkat edilmesi gereken klinik özellikler, Şekil 4 (16)'te ise progresif bir mobilizasyon örneği verilmiştir.

Yoğun bakımda hastanın yatak içi ve kenarı mobilizasyon aşamaları tamamlandığında, bir sonraki aşamada yürümeye geçilmelidir. Yürüme şiddetinin ne olacağına, hastanın klinik durumuna göre karar verilmelidir. Yürüme kararının verilmesinde dikkate alınan parametreler Tablo 3'te verilmiştir (17). Bilinci açık, kas kuvveti yeterli, vital bulguları stabil olan, denge problemi bulunmayan hastalar mümkün olan en kısa sürede ambule edilmelidir.

Pozisyonlama: Hareket etmek, fizyolojik bir ihtiyaçtır. Kaldı ki kritik hastalarda kullanılan ilaçlar ve uzamış immobilizasyon nedeniyle bu ihtiyaç daha hayati bir boyuta taşınır. Yoğun bakımlarda pozisyon değişikliği klasik olarak iki saat aralıklarla sağa ve sola yan, sırt üstü, yüzükoyun (prone), yüksek yatış, sandalyede oturma, destekli ve desteksiz ayakta duruş şeklinde uygulanır. Hastanın ayakta duruş pozisyonuna alınabilmesi için walkerlar, ayakta duruş standları veya tilt table gibi yardımcı gereç ve des-

Şekil 2. Yoğun bakımda mobilizasyon seviyeleri (14).



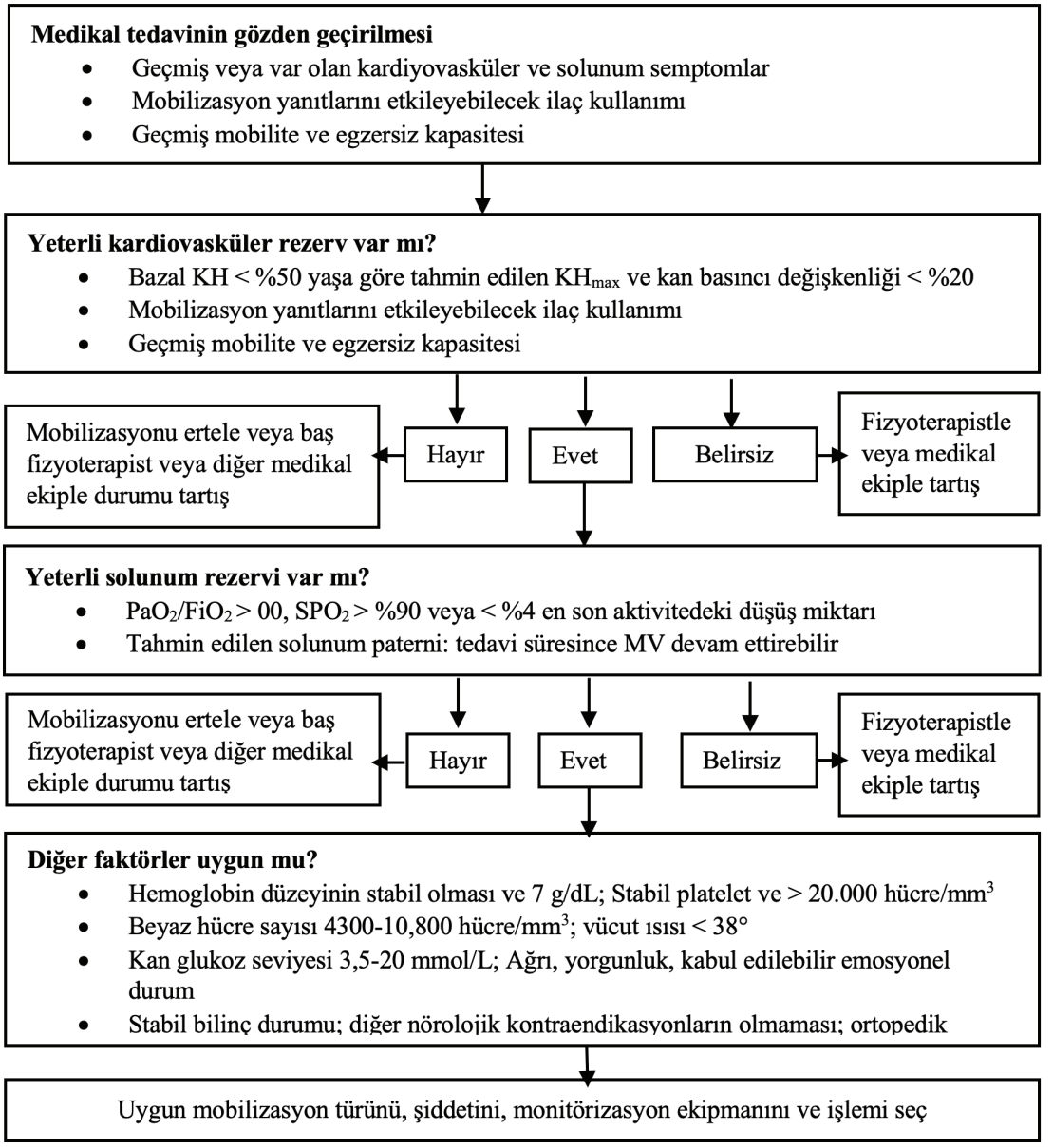
tekler kullanılabilir. Hastaya uygulanan bu pozisyon değişikliklerinin basınç ülseri ve derin ven trombüsü gelişimi riskini azalttığı bildirilmektedir (18).

Prone pozisyonu genellikle akut respiratuar distres sendromunun geliştiği hastalara uygulanan ve mortalite oranlarını azalttığına dair verilerin bulunduğu bir pozisyonlama şeklidir (19). Prone pozisyonunda, yüzeyel alanı anteriora göre daha geniş olan posterior akciğer yüzeyi yukarıya getirilerek, ventilasyona katılan akciğer alanı arttırılmış olmakta, ventilasyon-perfüzyon missmatch'i ve rezidüel akciğer kapasitesi azalmakta, akciğerler üzerine binen iç organ basısı ortadan kalkmaktadır (20). Prone pozisyonunun sayılan faydalarına rağmen dikkatli uygulanmaması halinde, brachial pleksus yaralanmasına (21), endotrakeal tüp obstrüksiyonuna ve bası yarası oluşumuna neden olduğunun bildirildiği olgular da bulunmaktadır (19).

Yoğun bakımda hasta pozisyonlanmasının yapılması, sağlık personelini fiziksel olarak zorlayan bir uygulamadır ve pozisyon değişikliği ortalama iki saat aralıklarla yapılır. Geliştirilen özel yataklar, longitüdinal düzlem boyunca sürekli pozisyon değişikliğini mümkün kılar ve bu dönüş hareketi, ayarlanan sürelerde kesintisiz olarak gerçekleştirilebilir. Kinetik terapi veya lateral rotasyonel terapi olarak adlandırılan bu uygulama ile atelektazi ve pnömoni gelişimi, endotrakeal entübasyon ve yoğun bakımda kalış süresini azalmaktadır (22).

Eklem hareket açıklığı egzersizleri: Eklem hareket açıklığı (EHA) egzersizlerinin uygulanma amacı, eklemlerde gelişme potansiyeli yüksek olan kontraktür ve limitasyonların önüne geçilmesidir. Egzersizler pasif, aktif asistif veya aktif olarak gerçekleştirilebilir. Bu egzersizlerinin en yaygın uygulama biçimi fizyoterapist tarafından yapılanı olmasının yanı sıra, yatak başı bisiklet kullanımı da bir seçenektir (Resim 2) (14). Bisiklete hasta ekstremitesi velkrolarla yerleştirilir ve cihazın hız ve süresi ayarlanarak hasta sedasyon altında olsa bile uygulama yapılabilir. Hasta katılımının başlamasıyla birlikte, cihaz aktif bisiklet çevirme eforuyla yüksüz veya direnç verilerek yüklü olarak da gerçekleştirilebilir. Bu durumda egzersiz hem eklem hareket açıklığını korumakta hem de aerobik hatta direnç eğitimi olarak da fayda sağlamaktadır. Yapılan üç kollu randomize kontrollü bir çalışmada pasif EHA egzersizi, pasif bisiklet egzersizi ile eş zamanlı quadriseps femorise elektrik stimülasyonu veya fonksiyonel elektrik stimülasyonu (FES) uygulanan üç grupta, sadece FES ile bisiklet uygulanan grupta kardiyak outputun arttığı ve üretilen kassal işin yeterli düzeyde olduğu tespit edilmiştir (23). Dolayısıyla pasif veya aktif asistif EHA veya bisiklet egzersizleri sırasında eş zamanlı elektrik stimülasyonu uygulamalarının hasta kliniği üzerine olumlu etkileri olabilir.

Şekil 3. Mobilizasyon güvenliği için dikkat edilmesi gereken klinik özellikler (15).

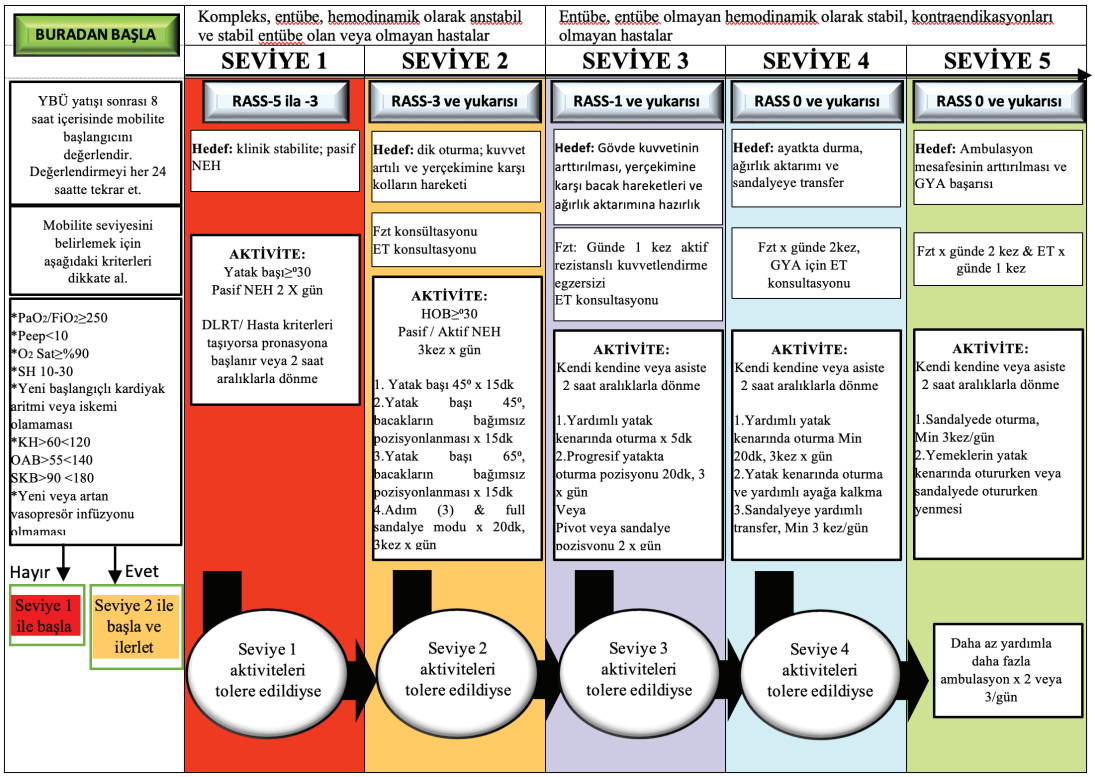


KH: Kalp hızı, MV: Mekanik ventilasyon, PaO_2: Parsiyel oksijen basıncı, SPO_2: Oksijen satürasyonu.

Periferik kas kuvvetlendirme egzersizleri: Yoğun bakımda yatmakta olan, özellikle sedasyon altındaki kritik hastalarda iskelet kas kuvvetlendirme eğitimleri, kas kuvvetini arttırmakta, fonksiyonelliği geliştirmekte, hastane kalış süresi ve hayatta kalım süresi üzerine olumlu etki etmektedir. Egzersizler serbest ağırlıklarla ve izokinetik bantlarla uygulanabilmektedir (Resim 3) (24). Uygulamalar sırasında hastanın hemodinamik parametreleri anlık olarak takip edilmeli ve intolerasyon veya yorgunluk bulgularının gelişmesi halinde mola verilmeli ya da seans sonlandırılmalıdır.

Nöromusküler elektrik stimülasyonu: Nöromusküler elektrik stimülasyonu, yoğun bakım nöromyopatisinin önlenmesinde kullanılan yöntemlerdendir. Uygulanan stimülasyon, ventilatuar stres yaratmadan kasta elektriksel potansiyel oluşturur. Özellikle sedatize olan ve egzersiz intolerasyonu görülen olgularda uygulanması tavsiye edilmektedir. Erken egzersiz eğitimine ek olarak uygulanması halinde, kas atrofilerinin engellenmesinde etkili olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (25). Yapılan bir meta-analizde, YBÜ yatışının erken döneminde uygulanmaya

Şekil 4. Yoğun bakımda progresif mobilizasyon örneği (16).



DLRT: Devamlı lateral rotasyon terapisi, ET: Ergoterapist, Fzt: Fizyoterapist, KH: Kalp hızı, OAB: Ortalama arterial basınç, RASS: Richmont ajitasyon sedasyon skalası, NEH: Normal eklem hareket açıklığı egzersizi, SKB: Sistolik kan basıncı.

Tablo 3. Yoğun bakımda yürüyüş kararının verilmesi için dikkate alınan klinik özellikler.

Glasgow koma skoru	> 8/15 (komutlara rahat uyabilir)
Kas kuvveti	MRC > 4/5
Vital bulgular	$Sp0_2$ > %90 Dinlenme kalp hızı < 100/dakika Yürüme kalp hızı yükselişi < 20 atım/dakika, MABP > 70 mmHg Yürüme sonrasında KB'nin 10mmHg'den fazla düşmemiş olması FiO_2 < 0,4
Denge	Berg denge skoru > 3
Yorgunluk	Borg < 5/10

FiO_2: İnspire edilen havadaki oksijen yüzdesi, MABP: Ortalama arterial kan basıncı, MRC: Medical Research Council kas kuvveti derecelendirmesi.

başlanan NMES'in, YBÜ'de kazanılmış kas zayıflığı gelişimini engellediği, yaşam kalitesini arttırdığı, MV uygulama süresini ve toplam hastane yatış süresini azalttığı rapor edilmiştir (26).

Literatürde, diyafragmanın transkutanöz elektrik stimülasyonu (TENS) ile ilgili çalışmalara da rastlanmaktadır. Weaning aşamasındaki hastaların diyafragmasına günlük olarak uygulanan TENS'in etkinliğinin, kontrol grubuyla karşılaştırıldığı bir çalışmada, uygulamanın diyafragma disfonksiyonunu engellemediği ve inspiratuar kas kuvvet artışı sağlamadığı bildirilmiştir (27). Başka bir çalışmada ise uzamış MV'li hastalarda uygulandığında solunum kas kuvvetini arttırdığı sonucuna varılmıştır (28).

Resim 2. Yoğun bakımda yatak başı pasif bisiklet uygulaması (14).



Resim 3. Yoğun bakımda elastik bantlarla egzersiz eğitimi örnekleri.



Dolayısıyla TENS'in diyafragma üzerindeki etkinliği hali hazırda tartışmalı bir konudur ve daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

Solunum kas eğitimi: Yoğun bakım hastalarında solunum kas zayıflığı, solunum kas kuvveti ile solunum sistemine binen yükün arasındaki dengesizliğe, kardiyovasküler yetersizliğe, MV'nin uzun süre kullanımı sonucu diyafragma kas kuvvetinin hızla kaybedilmesine bağlı olarak gelişebilir (29). Bu kaybın önüne geçilmesi için İnspiratuar Kas Kuvvetlendirme Eğitimleri (İKE) uygulanmalıdır. Uygulama, MV sürecinde ve ekstübasyon sonrasında da yapılabilir. Diğer taraftan İKE uygulamaları, YBÜ pratiğinde standartlaşmış bir uygulama değildir (30). MV desteği alan ve yeni ekstübe edilmiş olgularda, İKE uygulama kararının verilmesi için dikkate alınan klinik özellikler Tablo 4'te özetlenmiştir (31).

İnspiratuar kas eğitimi, standart İKE cihazları ile entübasyon tüpüne veya trakeostomi kanülüne (Resim 4) bir ara aparat yardımıyla monte edilebilmekte ve uygulama yapılabilmektedir. İnspiratuar kas eğitimi egzersiz şiddeti, ağız basınç ölçümü yapılarak elde edilen maksimal inspiratuar basınç (MIP) değeri yüzdeleri biçiminde veya MV cihazı NIF değeri MIP olarak kullanılarak belirlenebilir. Ağız basınç ölçümünün de yapılışı İKE egzersiz eğitim cihazının entübasyon tüpüne veya kanüle takılmasıyla benzer biçimdedir (31). Tavsiye edilen egzersiz protokolü yüksek şiddetli bir egzersiz için beş set, altı nefes, minimum MIPmax'ın %50'si yüklerde uygulanan protokoldür (31).

Hava Yolu Sekresyonlarının Yönetimi

Mukosiliar disfonksiyon, öksürük fonksiyonlarının azalması ve inspiratuar ve ekspiratuar kas zayıflığı, bronşial sekresyon retansiyonuna neden olmakta, nazokomial pnömoni riskini arttırmaktadır. Ek olarak, efektif olmayan öksürük ve sekresyon retansiyonu, weaning başarısızlığının oluşmasında önemli bir rol oynar. Öksürük kas kuvvetini gösteren peak öksürük ekspiratuar akış hızının yetersizliği, ekstübasyonunun başarı ile yapılmasını engellemekte, yoğun bakımda kalış süresini uzatmakta, morbidite ve mortalite oranlarını arttırmaktadır. Göğüs fizyoterapisi bu komplikasyonların önlenmesini, ventilasyonun ve gaz değişiminin geliştirilmesini, hava yolu rezistansının ve solunum işinin azaltılmasını sağlar (8). Yoğun bakımlarda uygulanan göğüs hijyen teknikleri aşağıda özetlenmiştir.

Manuel hiperinflasyon: Manuel hiperinflasyon, basıncı ayarlanabilen bir ambu yardımıyla uygulanabilen, akciğerlerde reekspansiyon ve oluşturduğu

Tablo 4. İnspiratuar kas eğitimi kararının verilmesinde dikkate alınan parametreler (31).

Ventilatöre Bağımlı Hasta	İnvaziv ventilatörden yeni ayrılmış hasta
• Alert ve koopere • PEEP ≤ 10 cmH_20 • FiO_2 < 0,60 • SF < 25 • Ventilatörün spontan solunum trigerini gerçekleştirebilen hasta	• Alert ve koopere • Cihaz ağırlığını ağzına başarıyla yerleştirebilen veya trakeostomisi olan hasta • FiO_2 < 0,60 • SF < 25

FiO_2: İnspire edilen havadaki oksijen yüzdesi, PEEP: Ekspirayon sonu pozitif basınç, SF: Solunum frekansı.

Resim 4. Trakeostomi kanülünden İKE uygulama örneği (31).



negatif basınçla da sekresyon drenajı sağlayan bir tekniktir (32). Uygulama protokolleri değişmekle birlikte, hemodinamik instabilite oluşturma riski dolayısıyla uygulanan basıncın maksimum 40 cmH20 olması gerektiği unutulmamalıdır (33). Bunun dışında intrakranial basınç artışı, pnömotoraks riski gibi durumlarda uygulanmamalıdır. Uygulamanın kardiyak out-put, kan basıncı ve kalp hızı üzerinde olumsuz etkilerinin olduğuna dair de çalışmalar mevcuttur (34).

Perküsyon ve vibrasyon: Göğüs kafesi perküsyonu, sekresyon bulunan akciğer alanının drenajının sağlanacağı pozisyona yerleştirilen hastanın, yine ilgili akciğer alanının üstüne el kubbeleştirilerek vurulması suretiyle yapılan bir manuel tekniktir. Uygulamanın amacı sekresyonun bulunduğu yerden kopartılarak, ana bronşlara hareket ettirilmesi ve atılımının sağlanmasıdır. Tekniğin uygulanmasının kontraendike olduğu durumlar Tablo 5'te verilmiştir. Vibrasyon, çoğunlukla perküsyonu tamamlayıcı bir teknik olarak kullanılır. Derin bir inspirasyon sonrası, ekspirasyon sırasında yine postural drenaj pozisyonunda ve sekresyon yükü olan akciğer alanı üzerine elle veya cihaz yardımıyla titreşim verilerek uygulanır. Göğüs kafesine verilen vibrasyon etkisi ile sekresyon hareketinin arttırılması ve atılmasına yardımcı olunur (35).

Tablo 5. Göğüs perküsyonunun kontraendike olduğu durumlar.

- Kemik çıkıntıları üzerine,
- Kadınlarda göğüs dokusu üzerine,
- Fraktürler, spinal füzyon veya osteoporotik kemik üzerine,
- Tümöral alan üzerine,
- Pulmoner emboli varlığında,
- Hemoraja meyilli hastalara.

Vibrasyon etkisi oluşturan başka bir uygulama da göğüs ossilasyon yelekleridir (Resim 5A) (12). Yelek ciltle tam temas edecek biçimde hastaya giydirilmekte, temasın sağlanabilmesi için gerekli miktarda şişirilmekte ve sonrasında titreşim frekansı ayarlanmaktadır. Uygulamanın frekansı ve süresiyle ilişkili net bilgiler bulunmamaktadır. Yüksek frekanslı göğüs duvarı vibrasyonunun, mekanik ventilasyon desteği alan hastalarda uygulama frekanslarının etkinliğinin incelendiği bir çalışmada, günde iki kez 30 dakika uygulamanın, bir kez uygulamaya göre hava yollarında sürfaktan salınım miktarı, oksijenizasyon ve statik akciğer kompliyansını iyileştirme açısından avantajlı olduğu rapor edilmiştir (36).

Pozitif ekspiratuar basınç cihazlarının kullanımı: Pozitif ekspiratuar basınç (PEP) cihazları, ekspirasyon sonu yarattığı pozitif basınç dolayısıyla kollateral ventilasyonu arttırmakta, sekresyon tıkacının distaline hava girişi mümkün olmakta ve sekresyon ana bronşlara doğru itilmektedir. Tekniğin ossilasyonlu ve ossilasyonsuz tipleri mevcuttur (37). Ossilasyon, PEP etkisinin yanı sıra oluşturduğu vibrasyon etki-

Resim 5. A. Göğüs duvarı ossilasyon uygulaması, B. Ossilatör PEP uygulaması(12).



siyle sekresyon hareketini daha da kolaylaştırmaktadır. Osilatör PEP cihazlarından biri olan acapellanın (Resim 5B) (12) akut respiratuar distress sendromu olan hastalardaki etkinliğinin gösterildiği bir olgu serisinde, uygulamanın akciğerlerin dinamik kompliansını arttırdığı ve hava yolu temizliğini sağladığı bildirilmiştir (38). Başka bir çalışmada da kardiyak cerrahi sonrası ossilatör PEP uygulanan hastaların ventilatuar parametreleri ve oksijenizasyonları üzerine olumlu etki yarattığı tespit edilmiştir (39).

Öksürük ve öksürük makinaları (In- Exsuflasyon): Öksürük yardımı ve invaziv olmayan mekanik ventilasyon, ekstübasyon sonrasında solunum yetmezliğinin gelişmesini önleyebilir (40). Öksürük kuvvetinin değerlendirilmesinde, tepe öksürük akımı olarak adlandırılan "Peak Cough Flow (PCF)" değeri dikkate alınır. PCF'nin farklı popülasyonlarda farklı değerlerinin varlığı (41), cihaz çeşitliliği, ölçüm sırasında üst hava yolunu bypass etmek için bir kanülün kullanımı (Resim 6) (42) ve hasta koordinasyonunu gerektirmesi (40) gibi handikapları olmakla birlikte, öksürük kuvveti hakkında bilgi edinebilmek için klinik pratikte kullanımı kolay ve erişilebilir bir ölçüm olarak tercih edilmektedir. İnvaziv mekanik ventilasyona bağlı hastaların, ekstübasyon kararının verilmesinde PCF önemli bir göstergedir (43).

Öksürük makinalarının, peak öksürük kuvvetinin 250L/dakikanın altında olan olgularda uygulanması tavsiye edilmektedir. Cihazın oluşturduğu negatif basınçla sekresyon, proksimale doğru hareket edebilmekte ve sekresyonun drenajı mümkün olmaktadır. Uygulama, maskeyle, trakeostomi kanülünden veya endotrakeal tüpten yapılabilir. Teknik, büllöz amfizem, şüpheli pnömotoraks, barotravma öyküsü veya pneumomediastinum varlığında kontraendikedir. Sekresyon retansiyonu fazla olan MV desteği alan hastalarda öksürük makinası kullanımının ekstübasyon süresi üzerine etkisinin incelendiği randomize kontrollü bir çalışmada, geleneksel bakımla kıyaslandığında ventilatuardan ayrı geçirilen gün sayısının farklı olmadığı tespit edilmiştir (44). MV'li olgulara uygulanan öksürük makinası ve beraberinde göğüs duvarı kompresyonu uygulamasının etkisinin incelendiği başka bir çalışmada ise uygulamanın hemodinamik parametreler üzerine olumsuz bir etki ortaya çıkarmayarak, sekresyon temizliği sağladığı belirtilmiştir (45).

Resim 6. PCF ölçümü (42).



İntrapulmoner perküsif ventilasyon: İntrapulmoner perküsif ventilasyon (IPV), hava yollarında perküsif etki ortaya koyan ve oluşturduğu yüksek frekanslı ossilasyon sayesinde mukus hareketini ve temizliğini sağlayan cihazlardır (46). Bir retrospektif pilot çalışmada spontan solunumu olan kritik hastalarda, uygulamaya bağlı bir komplikasyon gelişmediği, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yoğun bakım kalış süresinin azaldığı rapor edilmiştir (47). Spontan solunumda olan ve MV'li hastalardaki mukus hareketlerinin incelendiği bir çalışmada da, spontan solunumda hareketin proksimale, MV'de distale doğru olduğu tespit edilmiştir (48).

AKCİĞER VOLÜMLERİNİN ARTTIRILMASI VE/VEYA KORUNMASI

Akciğer volümlerinin arttırılması için temelde solunum egzersizleri ve insentif spirometre (İS) kullanımı gibi teknikler kullanılır (49). Yoğun bakım hastalarında asiste modda olmayan MV desteği alan olgularda solunum egzersizlerinin uygulanma endikasyonu yoktur. Diğer taraftan klinisyenler, MV desteği azaltılmaya başlanan ve bilinci açık hastalarda solunum egzersizlerini uygulamaktadırlar. Ekstübasyon sonrası ise solunum egzersizleri ve İS kullanımı aktif olarak başlamaktadır. Şiddetli solunum problemi yaşayan olgularda, postoperatif süreçte 30 gün boyunca İS uygulanmasının, maksimal inspiratuar hacimlerinde %16'lık bir artış sağladığı tespit edilmiştir (50). Başka bir çalışmada da YBÜ'de İS kullanımının oksijen saturasyonunu arttırdığı, özellikle erken mobilizasyonla birlikte İS uygulamasının daha fazla etkili olduğu bildirilmiştir (51).

SONUÇ

Yoğun bakımlarda immobilizasyon komplikasyonlarının önlenmesinde, göğüs hijyeninin korunması ve sağlanmasında, akciğer volümlerinin ve kas kuvvetinin korunmasında pulmoner rehabilitasyon ve fizyoterapi teknikleri hayati öneme sahiptir. Uygulamalar endikasyon ve kontraendikasyonlar bilinerek, güvenlik sınırları içerisinde yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. *Moga TD, Nistor-Cseppento CD, Bungau SG. The Effects of the 'Catabolic Crisis' on Patients' Prolonged Immobility after COVID-19 Infection 2022; 58(6).*
2. *Rokosh RS, Ranganath N, Yau P, Rockman C, Sadek M, Berland T, et al. High Prevalence and Mortality Associated with Upper Extremity Deep Venous Thrombosis in Hospitalized Patients at a Tertiary Care Center. Annals of vascular surgery 2020; 65: 55-65.*
3. *Kho ME, Connolly B. From Strict Bedrest to Early Mobilization: A History of Physiotherapy in the Intensive Care Unit. Critical care clinics 2023; 39(3): 479-502.*
4. *Piva S, Fagoni N, Latronico N. Intensive care unit-acquired weakness: unanswered questions and targets for future research. F1000Research 2019; 8.*
5. *García-Pérez-de-Sevilla G, Sánchez-Pinto Pinto B. Effectiveness of physical exercise and neuromuscular electrical stimulation interventions for preventing and treating intensive care unit-acquired weakness: A systematic review of randomized controlled trials. Intensive & critical care nursing 2023; 74: 103333.*
6. *Bahloul M, Regaieg K, Dlela M, et al. Pulmonary embolism in intensive care units: More frequent or more Known? Prospective study of 75 cases. The clinical respiratory journal 2019; 13(8): 513-20.*
7. *Van Aerde N, Meersseman P, Debaveye Y, et al. Aerobic exercise capacity in long-term survivors of critical illness: secondary analysis of the post-EPaNIC follow-up study. 2021; 47(12): 1462-71.*
8. *Manivel Arumugam MT, Baskaran C, Ramanathan PR, et al. A practical Physiotherapy Approach in Intensive Care Unit. International Journal of Health Sciences & Research 2019;9(4).*
9. *Parry SM, Huang M, Needham DM. Evaluating physical functioning in critical care: considerations for clinical practice and research. Critical care 2017; 21(1): 249.*
10. *Polastri M, Dell'Amore A, Reed RM, Pehlivan E. Handgrip Strength in Lung Transplant Candidates and Recipients. Experimental and clinical transplantation : official journal of the Middle East Society for Organ Transplantation 2023; 21(7): 547-55.*
11. *Idilbi N, Amun W. Hand grip strength as a predictor for success in weaning from ventilation. The Israel Medical Association journal IMAJ 2022; 25(12): 797-802.*
12. *Jang MH, Shin MJ, Shin YB. Pulmonary and Physical Rehabilitation in Critically Ill Patients. Acute and critical care 2019; 34(1): 1-13.*
13. *Edited By Claudio Donner NA, Roger S. Goldstein. Pulmonary Rehabilitation. CRC Press. 2020.*
14. *Eggmann S, Verra ML, Luder G, et al. Effects of early, combined endurance and resistance training in mechanically ventilated, critically ill patients: a study protocol for a randomised controlled trial. Trials 2016; 17: 403.*
15. *Miranda Rocha AR, Martinez BP, Maldaner da Silva VZ, Forgiarini Junior LA. Early mobilization: Why, what for and how? Medicina intensiva 2017; 41(7): 429-36.*
16. *Bassett RD, Vollman KM, Brandwene L, Murray T. Integrating a multidisciplinary mobility programme into intensive care practice (IMMPTP): a multicentre collaborative. Intensive & critical care nursing 2012;28(2):88-97.*
17. *Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. Lancet 2009;373(9678):1874-82.*
18. *Bourdin G, Barbier J, Burle JF, et al. The feasibility of early physical activity in intensive care unit patients: a prospective observational one-center study. Respiratory care. 2010; 55(4): 400-7.*
19. *Munshi L, Del Sorbo L, Adhikari NKJ, et al. Prone Position for Acute Respiratory Distress Syndrome. A Systematic Review and Meta-Analysis. Annals of the American Thoracic Society 2017; 14(Supplement_4): S280-s8.*
20. *Lai C, Monnet X, Teboul JL. Hemodynamic Implications of Prone Positioning in Patients with ARDS. Critical care 2023; 27(1): 98.*
21. *Mano T, Fujimura S. Brachial Plexus Injury and Musculocutaneous Nerve Palsy During Prone Positioning in a Patient With COVID-19. Cureus 2022; 14(5): e24931.*
22. *Wutzler S, Sturm K, Lustenberger T, et al. Kinetic therapy in multiple trauma patients with severe thoracic trauma: a treatment option to reduce ventilator time and improve outcome. European journal of trauma and emergency surgery : official publication of the European Trauma Society 2017; 43: 155-61.*
23. *Medrinal C, Combret Y, Prieur G, et al. Comparison of exercise intensity during four early rehabilitation techniques in sedated and ventilated patients in ICU: a randomised crossover trial. Critical care 2018; 22(1): 110.*
24. *Polastri M, Oldani S, Pisani L, Nava S. Elastic Band Exercises for Patients with Intensive Care Unit-Acquired Weakness: A Case Report. Tanaffos 2018; 17(2): 132-7.*
25. *Bao W, Yang J, Li M, et al. Prevention of muscle atrophy in ICU patients without nerve injury by neuromuscular electrical stimulation: a randomized controlled study. BMC musculoskeletal disorders 2022; 23(1): 780.*
26. *Liu M, Luo J, Zhou J, Zhu X. Intervention effect of neuromuscular electrical stimulation on ICU acquired weakness: A meta-analysis. International journal of nursing sciences 2020; 7(2): 228-37.*
27. *Medrinal C, Machefert M, Lamia B, et al. Transcutaneous electrical diaphragmatic stimulation in mechanically ventilated patients: a randomised study. Critical care 2023; 27: 338.*
28. *Hsin YF, Chen SH, Yu TJ,et al. Effects of transcutaneous electrical diaphragmatic stimulation on respiratory function in patients with prolonged mechanical ventilation. Annals of thoracic medicine 2022; 17(1): 14-20.*
29. *Jung B, Moury PH, Mahul M, et al. Diaphragmatic dysfunction in patients with ICU-acquired weakness and its impact on extubation failure. Intensive care medicine 2016; 42: 853-61.*
30. *Major ME, Sommers J, Horrevorts E, et al. Inspiratory muscle training for mechanically ventilated patients in the intensive care unit: Obstacles and facilitators for implementation. A mixed method quality improvement study. Australian critical care : official journal of the Confederation of Australian Critical Care Nurses 2024.*

31. *Bissett B, Leditschke IA, Green M, et al. Inspiratory muscle training for intensive care patients: A multidisciplinary practical guide for clinicians. Australian critical care: official journal of the Confederation of Australian Critical Care Nurses 2019; 32(3): 249-55.*
32. *Lockstone J, Love A, Chian K, et al. Benefits and risks of ventilator hyperinflation in mechanically ventilated intensive care patients: A systematic review and meta-analysis. Australian critical care : official journal of the Confederation of Australian Critical Care Nurses 2023; 36(6): 1150-8.*
33. *Choi JS, Jones AY. Effects of manual hyperinflation and suctioning in respiratory mechanics in mechanically ventilated patients with ventilator-associated pneumonia. The Australian journal of physiotherapy 2005; 51(1): 25-30.*
34. *Paulus F, Binnekade JM, Vroom MB, Schultz MJ. Benefits and risks of manual hyperinflation in intubated and mechanically ventilated intensive care unit patients: a systematic review. Critical care 2012; 16(4): R145.*
35. *Andrews J, Sathe NA, Krishnaswami S, McPheeters ML. Nonpharmacologic airway clearance techniques in hospitalized patients: a systematic review. Respiratory care 2013; 58: 2160-86.*
36. *Ge J, Ye Y, Tan Y, et al. High-frequency chest wall oscillation multiple times daily can better reduce the loss of pulmonary surfactant and improve lung compliance in mechanically ventilated patients. Heart & lung : the journal of critical care 2023; 61: 114-9.*
37. *Demchuk AM, Chatburn RL. Performance Characteristics of Positive Expiratory Pressure Devices. Respiratory care 2021; 66(3): 482-93.*
38. *Sharma P, Prem V, Jain S. Immediate Effects of Acapella((R)) on Dynamic Lung Compliance in Mechanically Ventilated Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome: A Case Series. Indian journal of critical care medicine : peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine 2018; 22(2): 100-2.*
39. *Eremenko AA, Zyulyaeva TP, Alferova AP, et al. The use of oscillatory respiratory therapy with positive expiratory pressure (PEP-therapy) to restore the functional state of the lungs in patients after cardiac surgery. Voprosy kurortologii, fizioterapii, i lechebnoi fizicheskoi kultury 2023; 100(6): 21-30.*
40. *Duan J, Liu J, Xiao M, et al. Voluntary is better than involuntary cough peak flow for predicting re-intubation after scheduled extubation in cooperative subjects. Respiratory care 2014; 59(11): 1643-51.*
41. *Beuret P, Roux C, Auclair A, et al. Interest of an objective evaluation of cough during weaning from mechanical ventilation. Intensive care medicine 2009; 35(6): 1090-3.*
42. *Chan LY, Jones AY, Chung RC, Hung KN. Peak flow rate during induced cough: a predictor of successful decannulation of a tracheotomy tube in neurosurgical patients. American journal of critical care : an official publication, American Association of Critical-Care Nurses 2010; 19(3): 278-84.*
43. *Terzi N, Guerin C, Gonçalves MR. What's new in management and clearing of airway secretions in ICU patients? It is time to focus on cough augmentation. Intensive care medicine 2019; 45(6): 865-8.*
44. *Kubota S, Hashimoto H, Yoshikawa Y, et al. Effects of mechanical insufflation-exsufflation on ventilator-free days in intensive care unit subjects with sputum retention; a randomized clinical trial 2024; 19(5): e0302239.*
45. *Martínez-Alejos R, Martí JD, Li Bassi G, et al. Effects of Mechanical Insufflation-Exsufflation on Sputum Volume in Mechanically Ventilated Critically Ill Subjects. Respiratory care. 2021; 66(9): 1371-9.*
46. *Gutmark E, Anand V, Wheeler A, et al. Demonstration of mucus simulant clearance in a Bench-Model using acoustic Field-Integrated Intrapulmonary Percussive ventilation. Journal of biomechanics 2022; 144: 111305.*
47. *Hassan A, Milross M, Lai W, et alFeasibility and safety of intrapulmonary percussive ventilation in spontaneously breathing, non-ventilated patients in critical care: A retrospective pilot study. Journal of the Intensive Care Society. 2021; 22(2): 111-9.*
48. *Fernandez-Restrepo L, Shaffer L, Amalakuhan B, et al. Effects of intrapulmonary percussive ventilation on airway mucus clearance: A bench model. World journal of critical care medicine 2017; 6(3): 164-71.*
49. *Eltorai AEM, Baird GL, Eltorai AS, et al. Effect of an Incentive Spirometer Patient Reminder After Coronary Artery Bypass Grafting: A Randomized Clinical Trial. JAMA surgery. 2019; 154(7): 579-88.*
50. *Toor H, Kashyap S, Yau A, et al. Efficacy of Incentive Spirometer in Increasing Maximum Inspiratory Volume in an Out-Patient Setting. Cureus 2021; 13(10): e18483.*
51. *Hazem MYASMI, Emad MI, Gomma AR. Effect of ıncentıve spırometer on oxygen saturatıon ın patıent ınıntensıve care unıt. International Journal of Recent Advances in Multidisciplinary Research 2019; 6(3).*

12. Yoğun Bakımda Obez Hasta

Prof. Dr. Müge AYDOĞDU

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

ÖZET

Obezite tüm yaş gruplarını ve her gelir düzeyinden ülkeyi ilgilendiren en önemli sağlık sorunlarından birisidir ve yoğun bakım ünitesine başvuran hastalarda sık görülen bir komorbiditedir. Obez hastalarda akut veya kronik solunum yetmezliği gelişme riski artmıştır. Obezite kaynaklı solunum patofizyolojisindeki değişiklikler gün içinde olduğundan daha fazla soruna supin pozisyonda uyku sırasında neden olurlar ve bu hastalarda sıklıkla uykuda solunum bozukluğu ve obezite hipoventilasyon sendromu gelişir. Bu derlemede, obezitenin solunum patofizyolojisine etkileri; en sık görülen obezite ilişkili solunum yetmezliği olan obezite hipoventilasyonun tanımı, klinik etkileri ve tedavi seçenekleri; ayrıca obez hastalarda ARDS gelişimi durumunda ve herhangi bir nedenle mekanik ventilasyon uygulanması gereken durumda uyulması gereken mekanik ventilasyon stratejileri güncel literatürler eşliğinde özetlenmiştir. Ancak yoğun bakım ünitesindeki obez hastaların solunum yönetimi üzerine büyük, çok merkezli çalışmalar yeterli sayıda değildir. Bu nedenle, klinik uygulamada tedavi genellikle bireysel olarak veya tek merkezli çalışmalara dayanarak belirlenir; rehber önerisi, kesinleşmiş öneriler mevcut değildir. Obez hastalarda değişen solunum fizyolojisi ve tedavi seçeneklerinin bilgisi, bu hasta grubunda solunum yönetimini kolaylaştıracaktır.

GİRİŞ VE TANIM

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre aşırı kilolu olma ve obezite durumu, aşırı ve anormal yağ birikiminin sağlık için risk oluşturması olarak tanımlanır (1). Vücuttaki yağ oranı beden kitle indeksi (BKİ) [ağırlık (kg)/uzunluk (m^2)] ile tahmin edilebilir. Bu BKİ'ne göre ise DSÖ'nün obezite sınıflaması, buna eklenen bel çevresi değerlendirmesi ile hastalık riski tanımlaması yapılmıştır (Tablo 1) (1,2). Beden kitle indeksinin ≥ 30 kg/m^2 olması obezite olarak tanımlanır.

EPİDEMİYOLOJİ

Günümüzde obezite tüm yaş gruplarını ve her gelir düzeyinden ülkeyi ilgilendiren en önemli sağlık sorunlarından birisidir 1975'ten itibaren dünya genelinde obezite prevelansı üç katına çıkmıştır ve giderek artmaktadır (3). Bu durum yoğun bakım üniteleri hasta popülasyonlarına da yansımaktadır. Yoğun bakımlarda yaklaşık %20 civarında obez hasta prevalansı bildirilmektedir (4).

Obezitenin yoğun bakım mortalitesi ile ilişkisi tartışmalı olmakla birlikte morbiditeye katkısı ve artmış kaynak kullanımı ile ilişkisi bilinmektedir. Bu hastalarda Tip 2 diabetes mellitus, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, dislipidemi, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, obstrüktif uyku apnesi, obezite hipoventilasyon sendromu, duygu durum bozuklukları, fiziksel kısıtlılık gibi pek çok komorbid durum ortaya çıkar (5).

PATOFİZYOLOJİ

Obezite ile ilgili çok sayıda patofizyolojik değişiklikler ile birlikte eşlik eden bu refrakter komorbid hastalıklar, bu hastaların yoğun bakımlarda medikal ve hemşire bakımlarında, hemodinamik monitörizasyonlarında, solunumlarının desteklenmesinde, da-

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) obezite sınıflaması.

Tanı	BKİ (kg/m²)	Hastalık riski Bel çevresi (cm) Erkeklerde ≤ 94 Kadınlarda ≤ 80	Hastalık riski Bel çevresi (cm) Erkeklerde > 94 Kadınlarda > 80
Normal kilonun altında	< 18.5		
Normal kilo	18.5-24.9		
Aşırı kilolu	25-29.9	Artmış	Yüksek
Obezite sınıf I (orta dereceli obezite)	30-34.9	Yüksek	Çok Yüksek
Obezite sınıf II (ağır obezite)	35-39.9	Çok Yüksek	Çok Yüksek
Obezite sınıf III (çok ağır obezite)	≥ 40	Aşırı derecede yüksek	Aşırı derecede yüksek

mar yollarının bulunmasında, ilaçlarının ve beslenmelerinin uygun dozda ayarlanmasında güçlüklere neden olur. Bu güçlükler şöyle özetlenebilir;

Obezite ilişkili patofizyolojik değişikliklerin yoğun bakımda kritik hasta takibine etkileri (6):

1. Boyun ve faringeal yağ dokusu birikimine bağlı; zor ambu-maske ventilasyonu, zor entübasyon ve trakeostomi açma zorlukları,
2. Nörolojik sistemde, değişken solunum dürtüsü, noninvaziv ve invaziv mekanik ventilasyonda zorluklar,
3. Pulmoner sistemde; azalmış solunum sistemi kompliansı, fonksiyonel rezidüel kapasitede (FRK) düşme, atelektaziye eğilimin artması, ventilasyon-perfüzyon (V/Q) uyumsuzluğu, artmış solunum iş yükü, artmış intrensek pozitif ekspiryum sonu basınç (PEEP), artmış VO_2, CO_2 üretimi ve artmış WOB (solunum iş gücü),
4. Gastrointestinal sistemde; yağlı karaciğer hastalığı, karaciğer enzim yükseklikleri; buna bağlı ilaç metabolizmasında değişiklikler,
5. Endokrin sistemde; insülin rezistansı, hiperglisemi, hiperlipidemi,
6. Kas iskelet sisteminde; zor mobilizasyon, kırılganlık, hareket iş yükünde artış, dejeneratif eklem hastalıkları, gizli sarkopeni,
7. Kardiyak sistemde; sol ventrikül sistolik, diastolik disfonksiyon, artmış sağ ventrikül boyutu ve disfonksiyonu, dolaşım kan volümünde artış, intraabdominal basınçta artış ve buna bağlı venöz geri dönüşte azalma,
8. Renal sistemde; normalin üstünde GFR, kronik böbrek hastalığı, intraabdominal basınç artışına bağlı renal konjesyon,
9. Hematolojik açıdan; venöz tromboz eğiliminde artış, zor damar yolu,
10. Dermatolojik açıdan; artmış basınç ülserleri, artmış terleme,
11. Farmakolojik olarak; hidrofobik ilaçların yarılanma ömründe uzama, dağılım hacminde artış,
12. Bağışıklık sisteminde; kronik inflamasyon, değişken bağışıklık sistemi, enfeksiyonlara artmış eğilim.

Obezitede Solunum Patofizyolojisi ve Yönetimi

Obezitenin solunum anatomisi ve fizyolojisi üzerine iyi tanımlanmış etkileri vardır. Bu etkiler bazal ve hastalık durumunda gaz değişimini; hava yolu ve ventilatör yönetimini etkileyebilir. Parafaringeal yağ dokusundan kaynaklanan artmış hava yolu direnci, üst hava yolunun daha kolay çökmesine neden olur, obstrüktif uyku apnesi (OSA) ile sonuçlanır (7). Karın ve göğüs duvarı yağlanmasından kaynaklanan artmış bazal plevra basıncı, ekspiratuar rezerv hacminin ve FRK'nin azalmasına neden olur (8,9). Obez hastalar bu nedenle periferik dependan hava yollarının çökmesine, atelektaziye ve inspiratuar basınç-hacim eğrisinin alt kırılma noktasının altında tidal ventilasyonla ventile olmaya eğilimlidirler; bununla birlikte akciğer kompliansında azalma ortaya çıkar (8,9). Obez bazı hastalarda dependan bölgelerde perfüzyon artabilir; eşlik eden bazal atelektaziler V/Q uyumsuzluğuna ve bunun sonucunda hipoksemiye neden olabilir (10). Ağır obezite ayrıca solunumun metabolik ihtiyacını önemli ölçüde artırabilir: bir çalışma, obez hastalarda (ortalama BMI, 53 kg/m²) kontrol deneklerine kıyasla dinlenme oksijen tüketimindeki %60'lık artışın yaklaşık yarısının solunum kası talebinden kaynaklandığını göstermiştir (11). Bu artan ventilasyon yükü, nöral solunum dürtüsünde bir artışa neden olur (12). Bu mekanizma,

obezite hipoventilasyon sendromunda (OHS) geçerli değildir; OHS'de nöral solunum dürtüsünde azalma, hiperkapni ve hipoksemi ortaya çıkar.

Obezite ve Solunum Yetmezliği

Obez hastalarda akut veya kronik solunum yetmezliği gelişme riski artmıştır. Obezite kaynaklı solunum patofizyolojisindeki değişiklikler gün içinde olduğundan daha fazla soruna supin pozisyonda uyku sırasında neden olurlar ve bu hastalarda sıklıkla uykuda solunum bozukluğu ve kronik solunum yetmezliği gelişir. Araya giren enfeksiyonlar, dekompanse kalp yetmezliği, astım, KOAH alevlenmesi gibi durumlar bu hastaların hipoksik hiperkapnik solunum yetmezliklerinin derinleşmesine ve kronik solunum yetmezliğinin akut kötüleşmesi ile yoğun bakım yatışlarına neden olurlar. Obez hastaların kronik solunum yetmezliği tablosu "obezite hipoventilasyon sendromu" olarak tanımlanmıştır.

Obezite Hipoventilasyon Sendromu (OHS)

Tanım (13):

1. Beden kitle indeksi (BKİ) > 30 kg/m^2 olan hastada,
2. Gün içinde, uyanıkken kronik alveoler hipoventilasyonun olması ($PaCO_2$ > 45 mmHg) ve bu hipoventilasyonu açıklayacak başka bir sebebin olmaması (nöromusküler, metabolik, akciğer ve göğüs duvarı hastalıkları),
3. Polisomnografi yapılabilirse obstrüktif apne/hipopne tespit edilmesi veya bunlar olmadan uyku ilişkili hipoventilasyonun olması (American Academy of Sleep Medicine'e göre uyku ilişkili hipoventilasyon, uyku sırasında 10 dakika süre ile $PaCO_2$ ≥ 55 mmHg olması veya uyku sırasında $PaCO_2$'de 10 mmHg'lik bir artış olması olarak tanımlanır).

American Academy of Sleep Medicine (AASM), OHS'yi ilk kez 1999'da tanımlamasına rağmen, 20 yıl sonra literatürde hala OHS tanımlamasında farklılıklar bulunmaktadır. Genellikle BKİ ve PaCO2 değerleri tanımlarda ortak olarak yer alırken en büyük farklılık OHS tanımında uyku ilişkili solunum bozukluğunun yer alması konusundadır. ATS rehberi (14) ve Masa ve arkadaşlarının (15) çalışmasında uyku ilişkili solunum bozukluğu OHS tanımında yer alırken, ERS Task Force (16) bundan bahsetmez. AASM hem OSA hem de OHS'nin obezite ile ilişkili olduğunu, fizyolojileri arasında örtüşme olabileceğini ileri sürmüştür. Yapılan çalışmalar, OHS hastalarının %90'ında OSA, %10'unda hafif OSA varlığında veya OSA olmadan uyku ilişkili hipoventilasyon olduğunu göstermiştir (15). Dolayısıyla AASM, nokturnal hipoventilasyon paternini belirlemek için (obstrüktif veya nonobstrüktif) polisomnografi kullanımını önermiştir (13). Polisomnografi yoğun bakım pratiğinde rutin kullanılabilir değildir. Yoğun bakıma hipoksik hiperkapnik solunum yetmezliği ile yatırılan hastalar stabil hale geldikten sonra elektif şartlarda polisomnografi ile değerlendirilebilirler.

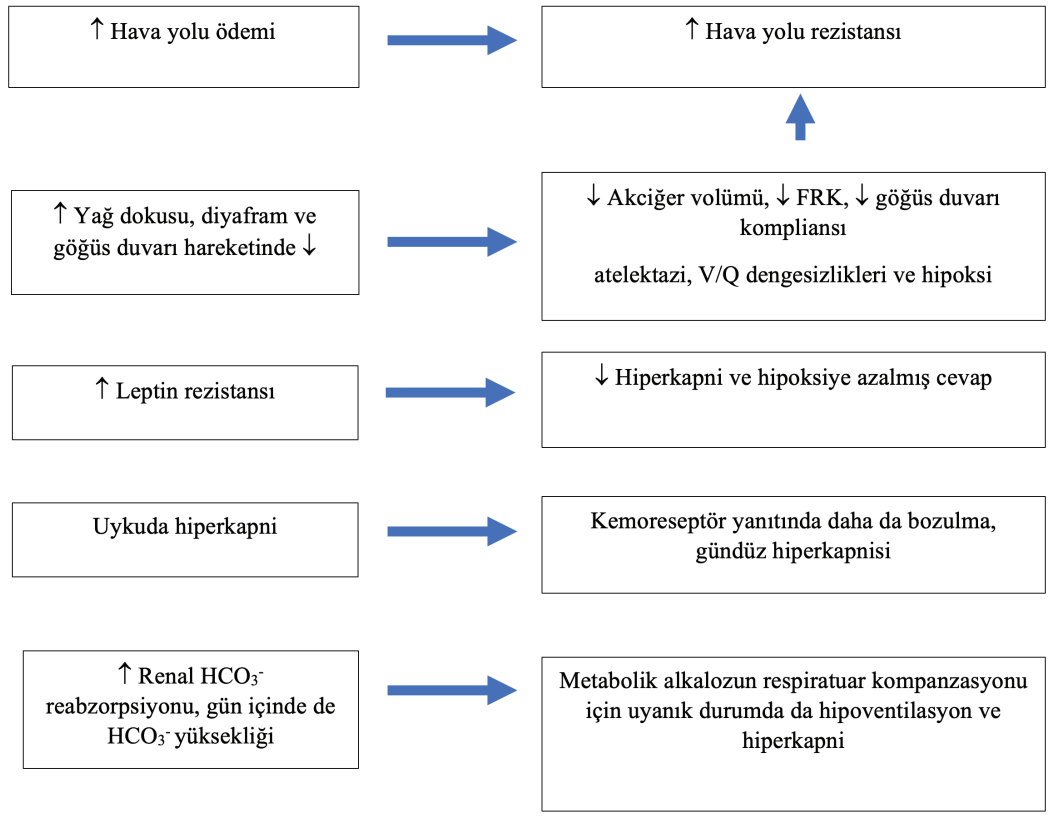
Yakın zamanlı literatürde OHS hastalarının tedavi takiplerinde ve tanılarında bir tarama yöntemi olarak serum bikarbonat düzeylerinin > 27 mmol-L-1 olarak saptanmasının değerli olabileceği vurgulanmıştır (17-19). Sonrasında tanı arter kan gazı analizi ile kesinleştirilebilir. Gündüz hiperkapnisi olmayan obez hastalarda nokturnal hipoventilasyon, serum bikarbonat düzeylerinde artış ile tespit edilebilir (17-19).

Patofizyoloji: Obezite hipoventilasyonun patofizyolojisinde etkin olan mekanizmalar Şekil 1'de özetlenmiştir (20).

Klinik belirtiler: Genellikle OSA'lı hastalara benzer semptomlar ve belirtiler gösterirler. Bunlar arasında horlama, tanıklı apneler, ilişkili asfiksi uyanmaları, aşırı gündüz uyku hali, ruh hali bozuklukları ve sabah baş ağrıları yer alır. Ancak $PaCO_2$ düzeyleri normal olan OSA hastalarının aksine, çoğu OHS hastası sıklıkla dispne, yüz kızarıklığı, siyanoz, juguler dolgunluk, ikinci kalp sesinin güçlenmesi (obezite nedeniyle dinlemek zor olabilir), alt ekstremitelerde belirgin ödem ve venöz yetmezlik gibi sağ kalp yetmezliği bulguları, hipoksiye bağlı eritrositoz, hiperkapniye bağlı bilinç bulanıklığı, aşırı uyku hali ile gelir. Respiratuar asidoz ve sağ kalp yetmezliği bulguları ile gelen kronik solunum yetmezliğinin akut alevlenmesi ile başvuran hastaların yoğun bakımda tedavi edilmeleri gerekir.

Tedavi: OHS ve akut hiperkapnik solunum yetmezliği gelişen hastada uygun tedavinin en erken zamanda başlanması büyük önem taşır. Tedavinin genel prensipleri alveoler ventilasyonu düzeltmek, üst hava yolu açıklığını sağlamak ve hipoksiyi ortadan kaldırmaktır. Sürekli pozitif havayolu basınç (CPAP) tedavisi üst solunum yolu açıklığını sağlayabilir ama özellikle kronik üzerine akut alevlenme yaşayan hiperkapnik OHS hastalarında alveoler hipoventilasyon sorununu ortadan kaldırmaz (21-23). CPAP hafif OHS'si olan, stabil dönemde ayakta izlenen, özellikle de OSA bulunan hastalarda başarılı olabilir. Ancak hastanın hastaneye ve yoğun bakıma yatırılması gerektiği durumlarda, sendromun derhal tanımlanması

Şekil 1. Yoğun bakım hastalarında fiziksel fonksiyonları değerlendirme parametreleri (1).



Patofizyolojide 4 temel değişiklik rol oynar.

1. Karında ve göğüs duvarında aşırı yağ dokusu birikimi ile solunum mekaniklerinde ortaya çıkan değişiklikler [Fonksiyonel rezidüel kapasitede (FRK) azalma, kompliansta azalma, atelektazi, V/Q dengesizlikler, hipoventilasyon]
2. Leptin rezistansı ile birlikte solunum dürtüsünde ortaya çıkan değişiklikler (hiperkapniye ve hipoksiye cevabın azalması),
3. Uyku ile ilgili değişiklikler (üst hava yolu rezistansında artış, apne ve hipopne, hipoventilasyonda artış),
4. Homeostaza bağlı değişiklikler (HCO3- tutulumuna bağlı hipoventilasyonun daha da derinleşmesi).

esastır ve noninvaziv ventilasyon (NIV) ile tedavi gecikmeden başlatılmalıdır; öncesinde uyku testi/çalışması yapılması beklenmez. NIV alevlenmeyi yönetmede önemli olsa da alevlenmenin nedenlerini (akut koroner sendrom, pulmoner emboli ve pnömoni gibi) ve tüm hastaneye yatırılan hastalarda olası komplikasyonları belirlemek büyük önem taşır (24). Noninvaziv ventilasyonun erken başlanması entübasyon ve invaziv mekanik ventilasyon (MV) ihtiyacını önemli ölçüde azaltabilecek bir yaklaşımdır. Başarısız olduğu durumlarda, hastanın kan gazında, genel durumunda ve hemodinamisinde iyileşme olmadığı durumda entübasyon ve invaziv MV geciktirilmemelidir. Flebotomi yalnızca hematokrit seviyeleri %65'i aşan ve semptomatik hiperviskozite gösteren hastalarda düşünülmelidir (25).

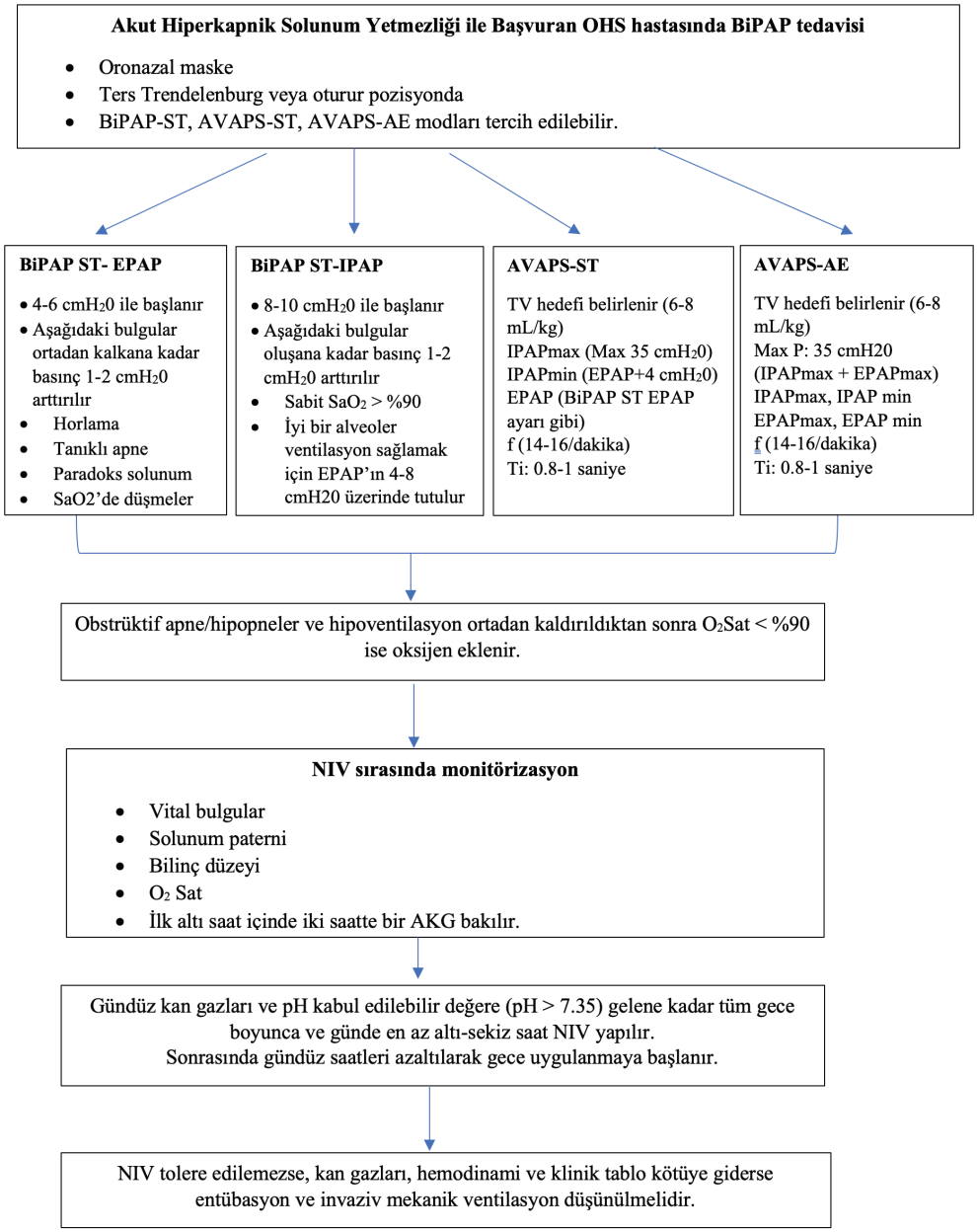
Obezite Hipoventilasyon Sendromunda Pozitif Hava Yolu Basınç (PAP) Tedavisi Titrasyonu

Akut hiperkapnik solunum yetmezliği olan OHS hastalarında PAP tedavisi ve titrasyonu ile ilgili standart bir rehber ve yaklaşım yoktur. OHS'li hastalarda NIV'ın başarılı yapılabilmesi için öncelikle deneyimli bir ekip, hastanın pozisyonunun uygun ayarlanması ve yakın monitörizasyon gereklidir.

OHS hastalarında abdomenin diyafram üzerine yarattığı baskıdan kurtulmak ve akciğer ekspansiyonunu daha rahat sağlayabilmek için ters trendelenburg pozisyonunda veya yapılabiliyorsa tam oturur pozisyonda ve oronazal maske kullanılarak NIV yapılması önerilir. Aynı zamanda akut hiperkapnik solunum yetmezliği ile yoğun bakıma yatırılan hastalarda ilk 24 saat, kısa aralıklarla hasta dinlendirilerek, müm-

kün olduğunca uzun süreli NIV uygulanması önerilir. Gürsel G ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada yoğun bakımda obez hastalarda PCO_2'yi düşürebilmek için obez olmayan hastalar ile karşılaştırıldığında daha yüksek PEEP düzeylerine ve daha uzun NIV sürelerine ihtiyaç olduğu gösterilmiştir (26). Akut dekompanse obezite ilişkili solunum yetmezliğinde PAP titrasyonunda, CPAP/EPAP obstrüktif olayların, horlamanın ve aralıklı oksijen desatürasyonlarının; IPAP ise hipoventilasyonun ve uzun süreli hipokseminin ortadan kaldırılmasında rol oynar. Hem IPAP hem EPAP için basınçlar kademeli olarak obstrüktif olaylar ve uyku hipoventilasyon ortadan kalkana kadar, yavaş yavaş maksimum tolere edilebilen basınçlara ulaşana kadar artırılmalıdır (Şekil 2). Klinik yaklaşım farklılık göstermesine rağmen çalışmalarda yer alan, önerilen yaklaşım; EPAP'ın en az 4-6 cmH_20 düzeyinden başlatılması ve obstrüktif olaylar, horlama, aralıklı desatürasyonlar ortadan kalkana kadar kademeli olarak 2 cmH_20 artırılmasıdır. IPAP ise en az 8-10 cmH_20'dan başlanarak göğüs duvarı ekspansiyonu gözlemlenerek, solunum sıkıntısının azaldığı

Şekil 2. Akut hiperkapnik solunum yetmezliği ile yatırılan OHS hastalarında ventilasyon algoritması.

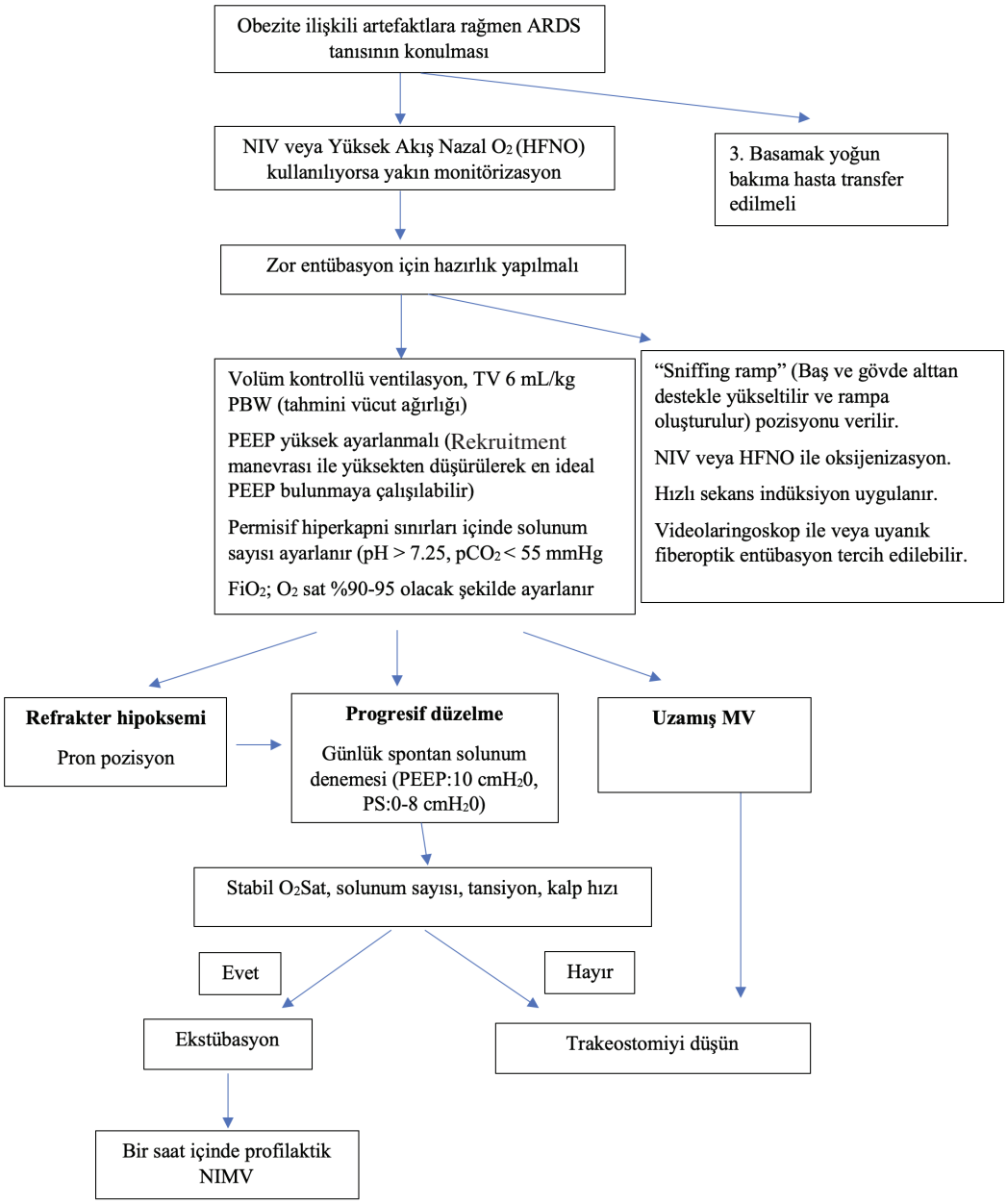


görülerek, ph > 7.30 düzeyi hedeflenerek 2 cmH_20 basınç aralıklarıyla maksimum IPAP 35 cmH20'yu geçmeyecek şekilde artırılabilir (27-30). Bu arada NIV yapılırken O_2 Sat > %88 olacak şekilde oksijen desteği de tedaviye eklenmelidir. NIV olmadan tek başına oksijen desteğinin uygulanması solunum merkezini baskılayarak hipoventilasyonu daha da artıracağı için önerilmez (27-30).

Kritik obez hastada, NIV uygulanırken hastanın uyumuna ve uyanıklık durumuna ve uygulanan basınçlara göre BiPAP-S (spontan) modu ile başlanabilir. Bu modda tüm solukları hasta tetikler, başlatır ve cihaz ayarlanan IPAP, EPAP ayarları ile hastaya destek verir. Obezite hipoventilasyon sendromunun hiperkapnik alevlenmesi gibi durumlarda uykuya aşırı eğilim, solunum merkezinin baskılanması ve yüksek basınç gerekliliği gibi sebepler ile BiPAP-S modu ile başarı sağlanamayabilir. Bu hastalarda back-up solunum sayısı ile garantili solukların sağlandığı BiPAP-ST (spontan-time) modu tercih edilebilir. Ama literatürde OHS hastaları ile yapılan çalışmaların çoğu özellikle stabil dönemde uzun süreli kullanımda CPAP ve NIV etkinliğini karşılaştırmaya yöneliktir. Akut kritik hastalarda NIV kullanımı ve modların tercih edilmesi ile ilgili literatür bilgisi yetersizdir ve bu konuda kesinleşmiş rehber önerileri bulunmamaktadır.

Akut hiperkapnik OHS hastalarında temel sorun sabit tidal volümün her solukta sağlanamamasıdır. Bunu sağlamak amacıyla ventilatör ile asiste volüm kontrollü modda NIV uygulanmaya çalışılmıştır. Noninvaziv ile volüm kontrollü moda uyumun zor olması nedeniyle son yıllarda yeni geliştirilen volüm hedefli basınç destek (AVAPS veya VAPS-S veya ST) modları kullanılmaya başlanmıştır. Bu modlarda, belirlenen tidal volüme ulaşana kadar basınç desteği (IPAP) otomatik olarak ayarlanır. Farklı uyku evreleri ve uyuma pozisyonlarında ve uyanıklık döneminde hastanın değişen ihtiyaçlarına göre IPAP basıncının otomatik olarak ayarlanması ile sabit tidal volümlü daha stabil, düzenli bir solunum paterni sağlanabileceği düşünülmüştür. Çalışmalar, OHS'li hastalarda uykuda derinleşen solunum yetmezliğini etkili bir şekilde kontrol etmede hacim hedefli basınç destek yöntemlerinin uygulanabilirliğini göstermiş olsa da sabit BiPAP tedavisine kıyasla avantajları değerlendirirken NIV ayarlarına dikkat edilmesinin önemi de vurgulanmıştır (31). Çok yüksek (supra-fizyolojik) hedef tidal hacimler ayarlanırsa, sunulan basınç desteği yüksek olacak ve bu da gece hipoventilasyonunun aşırı kontrolüne yol açacaktır. Aşırı ventilasyon desteği ile $PaCO_2$'deki aşırı düşüş, santral apnelere, uykudan sık aralıklarla uyanmalara ve sonrasında uyku kalitesi açısından olumsuz etkilere neden olacaktır (32). Öte yandan, küçük çapraz geçişli çalışmalarda kronik solunum yetmezliği olan hastalarda, OHS'li hastalar da dahil olmak üzere, hacim hedefli modlar ile sabit BiPAP moduna göre vücut pozisyonu ve uyku evresi arasında uykuda solunum bozukluğu açısından daha az değişkenlik ve gelişmiş hasta konforu gösterilmiştir (33). Sabit BiPAP veya hacim hedefli PAP, önceden tanımlanmış net bir titrasyon politikasıyla ayarlandığında solunum yetmezliğinin tedavisi, uykuda solunum bozukluğunun kontrolü, sağlık ilişkili yaşam kalitesi ve fiziksel aktivitedeki düzelme açısından farklılık gösterilememiştir (34). Hiçbir çalışma bu modu yalnızca OHS'li hastalardan oluşan özel bir popülasyonda kullanmamış, OHS'li hastaların da dahil olduğu kronik solunum yetmezliği hastalarının karışık popülasyonunda çalışmışlardır. Hacim hedefli modlarla yapılan önceki çalışmalara benzer şekilde, hacim garantili basınç desteğinin, uyku kalitesinde objektif bir bozulma olmaksızın solunum yetmezliğinin benzer şekilde kontrol edilmesini sağladığı ve tek gecelik ve kısa süreli çalışmalarda ventilatör uyumunda artışa işaret ettiği gösterilmiştir (35,36). Daha yakın zamanlarda, hacim hedefli modlar, üst solunum yolu açıklığının korunmasını kolaylaştıran otomatik titrasyonlu bir ekspiratuar PAP (AVAPS-AE) titrasyonu yöntemiyle birleştirilmiştir (36,37). Bu mod, üst solunum yolu açıklığını sürdürme ve hastayı basınç-hacim eğrisinin uyumlu kısmında tutma konusunda potansiyel avantajlar sunar. Bu modda belirlenen tidal hacime ulaşmak için IPAP değeri otomatik ayarlanmakta; aynı zamanda uygulanan pozitif hava yolu basıncı tedavisine üst solunum yolları kollapsından kaynaklanan bir direnç tespit edildiğinde EPAP da otomatik olarak belirlenen aralıklarda ayarlanmaktadır. Gürsel G ve arkadaşlarının gerçekleştirdikleri çalışmada hiperkapnik solunum yetmezliği hastalarında AVAPS-AE ile AVAPS modlarında uygulanan noninvaziv ventilasyonun etkinliği karşılaştırılmıştır. AVAPS-AE ile hiperkapnik solunum yetmezliği hastalarında $PaCO_2$'nin daha kısa sürede düşürüldüğü ortaya konmuştur. Bu çalışmada hem AVAPS hem de AVAPS-AE kolunda yer alan hastaların %64'ünün BKİ'nin > 30 kg/m^2 olduğu, dolayısıyla üst hava yolu rezistanslarının daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Bu yüksek üst hava yolu rezistansını yenmek için gerekli olan yüksek EPAP basınçları da AVAPS-AE modu ile daha doğru titre edilebilmiştir. Bu çalışma obez hastaları değerlendirmek üzere tasarlanmış olmamasına rağmen, özellikle obez hiperkapnik hastalarda uygun EPAP titrasyonu ile daha hızlı $PaCO_2$ düşüşüne işa-

Şekil 3. ARDS'li obez bir hastaya yoğun bakımda yaklaşım algoritması.



ret etmesi açısından önemli ilk çalışmalardan biridir (38). Bu yeni modların yakın zamanda sabit BiPAP ile karşılaştırıldığında orta vadede (üç ay) OHS'yi tedavi etmede güvenli ve etkili olduğu gösterilmiştir (39). Bu modların yoğun bakımda hiperkapnik OHS hastalarının tedavisini kolaylaştırmalarının yanı sıra potansiyel bir diğer faydası da hastanın ihtiyaç duyduğu basınçların titrasyonunu sağlamasıdır. Bu basınçlar ile hastaya evde kullanacağı NIV cihazının ayarlanması, reçete ve raporunun düzenlenmesi kolaylaşmakta; uyku laboratuvarlarında PAP titrasyon çalışması için sağlık hizmeti kullanımında azalma olmaktadır (40). Bu stratejinin uzun vadeli sonuçlarını ve maliyet etkinliğini incelemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Akut hiperkapnik solunum yetmezliği ile başvuran OHS hastasında PAP tedavisi uygulaması için örnek algoritma Şekil 2'de sunulmuştur.

a. OHS'de medikal tedavi: Obezite hipoventilasyon sendromunda medroksiprogesteron ve asetazolamid gibi solunum uyarıcılarının kullanımı önemli tartışmalara yol açmıştır. Medroksiprogesteron asetat

hipotalamusta solunum uyarıcısı olarak etki eder. Progestinlerin OHS'li hastalarda hiperkapni ve hipoksemiyi iyileştirdiği ancak tamamen ortadan kaldırmadığı bulunmuştur. Öte yandan, asetazolamid karbondioksitin bikarbonata dönüşümünü önler, bu da beyindeki pH'ı düşürür ve merkezi ventilasyonun uyarılmasını ve dakika ventilasyonunu artırır. OSA'lı hastalarda apne hipopne indeksini iyileştirdiği, PaO_2'yi artırdığı ve $PaCO_2$'yi azalttığı gösterilmiştir (41). Ancak bu uyarıcıların kullanımına gereken özeni göstererek yaklaşmak ve olası risklere karşı potansiyel faydaları tartılarak kâr zarar oranına göre kullanmak gerekir. Medroksiprogesteron venöz tromboembolizm riskini artırabilir; bu nedenle, hareket kabiliyeti sınırlı olan OHS'li hastalara ilacın verilmesi önerilmez. Benzer şekilde, ventilasyon kısıtlamaları olan hastalara Asetazolamid reçete edilirken, ilacın asidozu şiddetlendirebileceği ve dispneyi kötüleştirebileceği göz önünde tutulmalı ve dikkatli kullanılmalıdır (42). OHS'li hastalarda tek başına medikal tedavi, oksijen desteği ve NIV kullanmaktan kaçınmak ve bunun yerine kapsamlı ve entegre bir yaklaşımı benimsemek önemlidir (14).

b. OHS'de entübasyon ve mekanik ventilasyon: Akut hiperkapnik solunum yetmezliği ile başvuran bazı OHS hastaları, NIV tedavisini tolere etmeyebilirler veya bu tedaviye yanıt vermeyebilirler. Aynı zamanda hemodinamik olarak stabil olmayan, üst hava yolunu koruyamayan, akut inme veya aktif üst GIS kanama geçiren hastalarda NIV kabul edilebilir bir yaklaşım olmayabilir. Bu hastalarda hayatı kurtarıcı tek tedavi modalitesi invaziv MV olabilir. Entübasyon gerektiğinde bu hastalarda dikkatli olunmalıdır. Bu hastalarda kısıtlı ağız açıklığı ve kısıtlı boyun hareketi nedeniyle entübasyon güçlükleri yaşanabilmektedir. OHS hastalarında entübasyon sırasında artmış hipoksemi riskinin olası sebepleri arasında özellikle supin pozisyonda artmış atelektazi ve azalmış FRK yer alır. Beden kitle indeksi (BKI)> 40 kg/m2 olan hastalarda peri-entübasyon PaO2'yi iyileştirdiği gösterilen ameliyathane müdahaleleri arasında 30º ters Trendelenburg veya 25º baş yukarı pozisyonlandırma, preoksijenasyon sırasında NIV ve entübasyon sonrası uygulanan rekruitment manevraları yer almaktadır (43,44). BKİ > 35 kg/m^2 olan hastalarla yapılan bir randomize çalışmada, yüksek akışlı nazal oksijenizasyonun (HFNO) tek başına kullanımının NIV'a göre preoperatif entübasyon sonrası iki dakika boyunca daha düşük end tidal oksijen saturasyonu ile sonuçlandığı gösterilmiştir (45). Yoğun bakım hastaları üzerinde gerçekleştirilen çalışmaları toparlayan sistematik bir derlemede entübasyon öncesi NIV'ın, potansiyel olarak HFNO ile kombinasyonunun peri-entübasyon desatürasyon derinliğini azaltabileceği gösterilmiştir (46).

Yoğun bakımda izlenen obez hastalarda invaziv MV sırasında uygulanması gereken temel stratejiler diğer hastalardan farklılık göstermez. Basınç kontrollü veya volüm kontrollü modlar tercih edilebilir. Akciğerleri koruyucu ventilasyon stratejisi izlenmelidir; düşük tidal volüm 6-8 mL/kg, ideal (tahmini) vücut ağırlığına göre uygulanmalıdır. Hastanın mevcut kilosuna göre uygulanacak tidal volümler ventilatör ilişkili akciğer hasarı oluşumuna neden olabilir. İnspirasyon süresi 0.8-1.0 saniye ayarlanabilir. Plato basıncı < 30 cmH_20 tutulmalı veya özafagus manometresi ile ölçülen inspiryum sonu transpulmoner basınç ≤ 20 cmH_20 olmalıdır. Sürücü (driving) basınç [Pplato-PEEP] ≤ 15 cmH_20, dakika ventilasyonu 8-10 L/dakika olmalıdır (47). Orta-yüksek PEEP (10-15 cmH_20) alveoler kollapsı önlemek ve atelektazileri açmak için gereklidir. Transpulmoner basınç ölçümü yapılıyorsa ekspiryum sonu transpulmoner basınç pozitif olacak şekilde PEEP ayarlanmalıdır. FiO_2, oksijen satürasyonu %88-92 aralığında olacak şekilde titre edilmelidir (47). Ekstübasyon sonrası hastalar NIV ile desteklenmelidir (48).

c. OHS'de trakeostomi: 1960 ve 70'lerde PAP tedavileri henüz gündemde değilken, trakeostomi ağır OSA ve OHS hastaları için temel tedavi yöntemlerinden biriydi. NIV'ı tolere edemeyen, NIV kompliansı düşük olan ve başarılı ekstübe edilemeyen obez OHS hastalarında günümüzde halen gündeme gelmektedir. Ancak obez hastalarda trakeostominin de riskleri olduğu unutulmamalıdır. Boyundaki aşırı yağ birikimi, inferior larenks yerleşimi, lokalizasyon güçlükleri bunlardan bazılarıdır (49).

Obezite ve Akut Respiratuar Distress Sendromu (ARDS)

Obez yoğun bakım hastalarında ARDS riski artmıştır. Özellikle H_1N_1 ve Covid-19 enfeksiyonları ile birlikte obez hastalarda daha fazla ARDS nedenli yoğun bakım yatışları gerçekleşmiştir. Obez hastalarda ARDS'nin daha sık görülmesinin bazal V/Q uyumsuzluğu, tidal ventilasyon sırasında alveoler kollapsa bağlı atelektotravma gelişmesi veya yağ dokusundan kaynaklanan proinflamatuvar cevap ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (50).

Obez hastalarda ARDS saptanması ile birlikte uygulanacak MV stratejilerinde obez olmayan hastalara göre bazı farklılıklar mevcuttur. Bunların başında

hastaya uygulanacak pozisyon gelir. ARDS'li hastalarda oturma pozisyonunun veya pron pozisyonun yağ dokusu tarafından göğüse uygulanan basıncı azaltarak uyumlulukta ve FRK'de artışa yol açabileceğini destekleyen veriler vardır. Vücut pozisyonunu ayarlamak, yüksek ventilasyon basınçlarına olan ihtiyacı önlemeye yardımcı olabilir ve böylece ventilatör ilişkili akciğer hasarı azaltılabilir. Pulmoner uyumu artırmak ve mekanik ventilasyonu kolaylaştırmak için bir diğer olası manevra, genel anestezinin azaltılması veya sonlandırılması ve erken trakeotomidir. Ventilasyon sırasında plato basıncı ≤ 30 cmH_2O hedefi standart olmakla birlikte, obez hastalarda yüksek plato basınçlarının akciğer hasarına neden olacak artmış transpulmoner basıncı yansıtmadığı bilinmektedir. Göğüs kafesi ve karında biriken yağlı doku bazal plevra basınç artışına ve yüksek plato basıncına neden olabilir (51). ARDS'li hastalarda gerçekleştirilen bir seri çalışmada BKİ 48-57 kg/m^2 arasında değişen obez ARDS hastalarında, ortalama 20-22 cmH_20 PEEP basıncı ile ekspiryum sonu akciğer volümlerinin, V/Q uyumunun, oksijenizasyonun, akciğer kompliansının ve ventilasyon homojenizasyonunun aşırı distansiyon olmadan sağlandığı gösterilmiştir; bu PEEP değerleri ARDSnet düşük PEEP çalışmasında işaret edilen ortalama 12-13 cmH_20 PEEP değerlerinden çok çok yüksektir (52-54).

Obez hastalarda ARDS ventilasyonu sırasında güvenli ventilasyon yapabilmek için en güvenli yöntem olarak özefagus kateterizasyonu sonrası inspiryum ve ekspiryum sonu transpulmoner basınçların hesaplanarak tidal volüm ve PEEP ayarlanması önerilir. Göğüs duvarı basıncını akciğer basıncından ayırt etmek için, bu hastalarda transözofageal basınç kullanılarak transpulmoner basıncın değerlendirilmesi uygun olabilir (52-54). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada solunum sistemi ve transpulmoner sürücü (driving) basınç (Plato basıncı-PEEP ve inspiratuar özofageal basınç-ekspiratuar özofageal basınç arasındaki fark), pulmoner mekanikler ve 28 günlük mortalite arasındaki ilişkiler incelenmiştir (55). Sonuçlar, özofageal manometri yoluyla pozitif transpulmoner basıncı hedeflemek için PEEP titrasyonunun kullanılmasının hem elastikiyet hem de sürücü basınçlarda iyileşmeye neden olduğunu göstermektedir. Yirmidört saatte solunum sistemi ve transpulmoner sürücü basıncın azalmasına yol açan tedavi stratejileri, 28 günlük mortalitede iyileşme ile ilişkilendirilmiştir. Bu strateji, özofageal basınç takibi kullanılarak obez hastalarda uygulanabilir (55). Ancak bu yöntem kateterlerin pahalı olması, uygun cihaz ve monitörizasyon sistemlerinin her yoğun bakım ünitesinde bulunmaması ve özefagus kateterinin yerleştirme ve yerini koruma güçlükleri nedeniyle rutin kullanılamamaktadır.

Solunum yetmezliğinde, veno-venöz ECMO (Ekstra Corporeal Membran Oksijenizasyon) desteği obez

Tablo 2. Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) olan obez hastanın ventilasyon yönetimi için öneriler.

1. Ventilasyon ayarları

- Basınç ve hacim modları arasında fark yoktur.
- Düşük tidal hacim (ideal vücut ağırlığına göre 6 mL/kg),
- Yüksek pozitif ekspirasyon sonu basıncı (PEEP) ayarlanmalıdır (10-15 cmH_20).
- Pplato < 30 cmH_20
- Sürücü basınç (driving pressure) < 15 cmH_20
- Transpulmoner basınçlar sürücü (driving) basıncı yerine özofageal basınç kullanarak değerlendirilmelidir.

2. Nöromusküler blokerler

- Şiddetli ARDS durumunda mortaliteyi azaltmaya katkıda bulunabilirler.
- Sedasyon derinliğinin izlenmesiyle uygun sedasyon-analjezi kullanımı ile birlikte uygulanmaları önerilir.

3. Yüzüstü pozisyon

- Şiddetli ARDS durumunda (PaO_2/FiO_2 < 150 mmHg)
- Eğitimli bir ekip tarafından yapıldığında obez olmayan hastalara kıyasla artmış komplikasyon olmadan uygulanabilir.
- Artmış intraabdominal basınç ve organ sıkışmasını önlemek için karın pozisyonuna özellikle dikkat edilmelidir.
- Mümkünse ters Trendelenburg pozisyonu kullanılmalıdır.
- PaO_2/FiO_2 oranında iyileşmeye izin verir.
- ARDS'de mortaliteyi azaltmaya yardımcı olabilir.

4. Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO)

- Uygun kanüllerle uygulanabilir.
- Şiddetli ARDS'de mortaliteyi azaltmaya yardımcı olabilir.

5. Ekstrakorporeal karbondiyoksit giderimi (ECCO2R)

- Obez hastalarda uygulanabilir.
- Hafif ila orta şiddette ARDS'de tidal hacmi azaltmaya yardımcı olabilir.

hastalar için uygulanabilir bir tedavi seçeneğidir (56,57). ECMO desteğinin olumlu etkileri her zaman işlemin uygulanma aşamasındaki olası risklerine (katater yerleştirme işlemi sırasında damar yaralanmaları, kanamalar gibi) karşı tartılmalıdır.

ARDS'si olan obez hastalar için solunum yönetimi her zaman bireysel olarak belirlenmelidir. Obez hastalarda değişen solunum fizyolojisi ve tedavi seçeneklerinin bilgisi, bu hasta grubunda solunum yönetimini kolaylaştırabilir Literatürde önerilen ventilasyon stratejileri Tablo 2'de özetlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. *WHO. Obesity. Available at: http://www.who.int/topics/obesity/en/. Accessed December 30, 2018*
2. *Neeland IJ, Poirier P, Despres JP (2018) Cardiovascular and metabolic heterogeneity of obesity: clinical challenges and implications for manage-ment. Circulation 137:1391-1406*
3. *Nguyen DM, El-Serag HB. The epidemiology of obesity. Gastroenterol Clin North Am 2010;39(01):1-7*
4. *K.Lewandowski,M.Lewandowski,Intensive care in the obese.Best Pract.Res. Clin. Anaesthesiol. 25 (1) (2011 Mar) 95e108.*
5. *Schetz M, De Jong A, Deane AM, Druml W, Hemelaar P, Pelosi P et al. Obesity in the critically ill: a narrative review. Intensive Care Med 2019; 45: 757-69.*
6. *Anderson RM, Shashaty MG. Impact of Obesity in Critical Illness .Chest 2021; 160(6):2135-45*
7. *Busetto L, Enzi G, Inelmen EM, et al. Obstructive sleep apnea syndrome in morbid obesity: effects of intragastric balloon. Chest. 2005;128(2):618-623.*
8. *Jones RL, Nzekwu MMU. The effects of body mass index on lung volumes. Chest. 2006;130(3):827-833.*
9. *Behazin N, Jones SB, Cohen RI, Loring SH. Respiratory restriction and elevated pleural and esophageal pressures in morbid obesity. J Appl Physiol. 2010;108(1):212-218.*
10. *Pelosi P, Croci M, Ravagnan I, et al. Respiratory system mechanics in sedated, paralyzed, morbidly obese patients. J Appl Physiol. 1997;82(3):811-818.*
11. *Kress JP, Pohlman AS, Alverdy J, Hall JB. The impact of morbid obesity on oxygen cost of breathing (VO(2RESP)) at rest. Am J Respir Crit Care Med. 1999;160(3):883-886.*
12. *Steier J, Jolley CJ, Seymour J, Roughton M, Polkey MI, Moxham J. Neural respiratory drive in obesity. Thorax. 2009; 64: 719-725.*
13. *Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep 1999; 22: 667-689.*
14. *Mokhlesi B, Masa JF, Brozek JL, et al. Evaluation and management of obesity hypoventilation syndrome. An official American Thoracic Society clinical practice guideline. Am J Respir Crit Care Med 2019; 200: e6-e24.*
15. *Masa JF, Pépin JL, Borel JC, et al. Obesity hypoventilation syndrome. Eur Respir Rev 2019; 28: 180097.*
16. *Randerath W, Verbraecken J, Andreas S, et al. Definition, discrimination, diagnosis and treatment of central breathing disturbances during sleep. Eur Respir J 2017; 49:1600959.*
17. *Macavei VM, Spurling KJ, Loft J, et al. Diagnostic predictors of obesity-hypoventilation syndrome in patients suspected of having sleep disordered breathing. J Clin Sleep Med 2013; 9: 879-84.*
18. *Manuel ARG, Hart N, Stradling JR. Is a raised bicarbonate, without hypercapnia, part of the physiologic spectrum of obesity-related hypoventilation? Chest 2015; 147: 362-368.*
19. *Sivam S, Yee B, Wong K, et al. Obesity hypoventilation syndrome: early detection of nocturnal-only hypercapnia in an obese population. J Clin Sleep Med 2018; 14: 1477-1484.*
20. *Greer KM, Venkateshiah SB. Obesity Hypoventilastion Syndrome-A Concise Clinical Review. US Respiratory & Pulmonary Diseases. 2020;5(1):43-7*
21. *BaHammam A, Syed S, Al-Mughairy A. Sleep-related breathing disorders in obese patients presenting with acute respiratory failure. Respir Med 2005; 99:718 - 725.*
22. *Mokhlesi B. Positive airway pressure titration in obesity hypoventilation syndrome: continuous positive airway pressure or bilevel positive airway pressure. Chest 2007; 131: 1624-6.*
23. *Banerjee D, Yee BJ, Piper AJ, et al. Obesity hypoventilation syndrome: hypoxemia during continuous positive airway pressure. Chest 2007; 131:1678 - 1684*
24. *Lemyze M, Taufour P, Duhamel A, et al. Determinants of noninvasive ventilation success or failure in morbidly obese patients in acute respiratory failure. PLoS One. 2014; 9(5):e97563. doi:10.1371/journal.pone.009756*
25. *Thorne SA. Management of polycythaemia in adults with cyanotic congenital heart disease. Heart. 1998;79(4):315-316. doi:10.1136/hrt.79.4.315*
26. *Gursel G, Aydogdu M, Gulbas G, et al. The influence of severe obesity on non- invasive ventilation (NIV) strategies and response in patients with acute hyper- capnic respiratory failure attacks in the ICU. Minerva Anestesiol 2011;11:17-25.*
27. *Piper A. Obesity hypoventilation syndrome: Weighing in on therapy options. Chest 2016; 149: 856-68.*
28. *Murphy PB, Davidson C, Hind MD, et al. Volume targeted versus pressure support non-invasive ventilation in patients with super obesity and chronic respiratory failure: a randomised controlled trial. Thorax 2012; 67: 727-34.*
29. *Masa JF, Pépin JL, Borel JC, Mokhlesi B, Murphy PB, Sánchez-Quiroga MA. Obesity hypoventilation syndrome. Eur Respir Rev.2019;28:180097. doi: 10.1183/16000617.0097-2018.*
30. *Carrillo A, Ferrer M, Gonzalez-Diaz G, et al. Noninvasive ventilation in acute hy- percapnic respiratory failure caused by obesity hypoventilation syndrome and chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2012;186: 1279-85.*
31. *Storre JH, Seuthe B, Fiechter R, et al. Average volume-assured pressure support in obesity hypoventilation: a randomized crossover trial. Chest 2006; 130: 815-821.*

32. *Janssens JP, Metzger M, Sforza E. Impact of volume targeting on efficacy of bi-level non-invasive ventilation and sleep in obesity-hypoventilation. Respir Med 2009; 103: 165-172.*

33. *Ambrogio C, Lowman X, Kuo M, et al. Sleep and non-invasive ventilation in patients with chronic respiratory insufficiency. Intensive Care Med 2009; 35: 306-313.*

34. *Murphy PB, Davidson C, Hind MD, et al. Volume targeted versus pressure support non-invasive ventilation in patients with super obesity and chronic respiratory failure: a randomised controlled trial. Thorax 2012; 67: 727-734.*

35. *Kelly JL, Jaye J, Pickersgill RE, et al. Randomized trial of "intelligent" autotitrating ventilation versus standard pressure support non-invasive ventilation: impact on adherence and physiological outcomes. Respirology 2014; 19: 596-603.*

36. *McArdle N, Rea C, King S, et al. Treating chronic hypoventilation with automatic adjustable versus fixed EPAP intelligent volume-assured positive airway pressure support (iVAPS): a randomized controlled trial. Sleep 2017; 40: zsx136.*

37. *Murphy PB, Arbane G, Ramsay M, et al. Safety and efficacy of auto-titrating noninvasive ventilation in COPD and obstructive sleep apnoea overlap syndrome. Eur Respir J 2015; 46: 548-551.*

38. *Gursel G, Zerman A, Basarik B et al. Noninvasive auto-titrating ventilation (AVAPS-AE) versus average volume assured pressure support (AVAPS) ventilation in hypercapnic respiratory failure patients. Internal and Emergency Medicine 2018; 13: 359-365.*

39. *Patout M, Gagnadoux F, Rabec C, et al. AVAPS-AE vs. ST mode: a randomised controlled trial in patients with obesity hypoventilation syndrome. Eur Respir J 2018; 52: Suppl. 62, PA1674.*

40. *Mandal S, Arbane G, Murphy P, et al. Medium-term cost-effectiveness of an automated non-invasive ventilation outpatient set-up versus a standard fixed level non-invasive ventilation inpatient set-up in obese patients with chronic respiratory failure: a protocol description. BMJ Open 2015; 5: e007082.*

41. *Chau EHL, Lam D, Wong J, Mokhlesi B, Chung F. Obesity hypoventilation syndrome: a review of epidemiology, pathophysiology, and perioperative considerations. Anesthesiology. 2012;117(1):188-205.*

42. *Chau EHL, Mokhlesi B, Chung F. Obesity hypoventilation syndrome and anesthesia. Sleep Med Clin. 2013;8:135-47.*

43. *Dixon BJ, Dixon JB, Carden JR, et al. Preoxygenation is more effective in the25 head-up position than in the supine position in severely obese patients: A randomized controlled study. Anesthesiology. 2005;102(6):1110-1115.*

44. *Futier E, Constantin JM, Pelosi P,et al.Noninvasive ventilation and alveolar recruitment maneuver improve respiratory function during and after intubation of morbidly obese patients: a randomized controlled study. Anesthesiology. 2011; 114: 1354-63.*

45. *Vourc'h M, Baud G, Feuillet F, et al. High-flow nasal cannulae versus non-invasive ventilation for preoxygenation of obese patients: the PREOPTIPOP randomized trial. EClinicalMedicine. 2019;13:112-119.*

46. *Cabrini L, Landoni G, Baiardo Redaelli M, et al. Tracheal intubation in critically ill patients: a comprehensive systematic review of randomized trials. Crit Care. 2018;22(1):6.*

47. *De Jong A, Chanques G, Jaber S (2017) Mechanical ventilation in obese ICU patients: from intubation to extubation. Crit Care 21:63*

48. *Thille AW, Coudroy R, Nay MA, et al; HIGH-WEAN Study Group and the REVA Research Network. Beneficial Effects of Noninvasive Ventilation after Extubation in Obese or Overweight Patients: A Post Hoc Analysis of a Randomized Clinical Trial. Am J Respir Crit Care Med. 2022 Feb 15;205: 440-9. doi: 10.1164/rccm.202106-1452OC. PMID: 34813391.)*

49. *Kim SH, Eisele DW, Smith PL, et al. Evaluation of patients with sleep apnea after tracheotomy. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1998; 124:996-1000.*

50. *Gong MN, Bajwa EK, Thompson BT, Christiani DC. Body mass index is associated with the development of acute respiratory distress syndrome. Thorax. 2010;65(1):44-50.*

51. *De Jong A, Verzilli D, Jaber S. ARDS in Obese Patients: Specificities and Management. Crit Care. 2019 Mar 9;23:74. doi: 10.1186/s13054-019-2374-0. PMID: 30850002; PMCID: PMC6408839*

52. *Pirrone M, Fisher D, Chipman D, et al. Recruitment maneuvers and positive end-expiratory pressure titration in morbidly obese ICU patients. Crit Care Med. 2016;44:300-7.*

53. *Fumagalli J, Berra L, Zhang C, et al. Transpulmonary pressure describes lung morphology during decremental positive end- expiratory pressure trials in obesity. Crit Care Med. 2017;45(8): 1374-1381.*

54. *Fumagalli J, Santiago RRS, Teggia Droghi M, et al. Lung recruitment in obese patients with acute respiratory distress syndrome. Anesthesiology. 2019;130(5):791-803.*

55. *Baedorf Kassis E, Loring SH, Talmor D. Mortality and pulmonary mechanics in relation to respiratory system and transpulmonary driving pressures in ARDS. Intensive Care Med. 2016;42:1206-13.*

56. *Z.N.Kon, S. Dahi, C.F. Evans, K.A. Byrnes, G.J. Bittle, B. Wehman, R.P. Rector, B.M. McCormick, D.L. Herr, P.G. Sanchez, S.M. Pham, B.P. Griffith. Class III obesity is not a contraindication to venovenous extracorporeal membrane oxygenation support. Ann Thorac Surg.2015;100(5):1855-1860.*

57. *S. Al-Soufi, H. Buscher, N.D. Nguyen, P. Rycus, P. Nair, Lack of association between body weight and mortality in patients on veno-venous extracorporeal membrane oxygenation, Intensive Care Med. 2013; 39 (11) :1995-2002.*

13. Evde Uzun Süreli Non-İnvaziv Mekanik Ventilasyon (NIMV): Yeni Rehberler, Yeni Öneriler

Uzm. Dr. Damla KARADENİZ[1], Prof. Dr. Ebru ORTAÇ ERSOY[2]

[1] Sincan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Ankara
[2] Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ve Yoğun Bakım Ünitesi, Ankara

ÖZET

Evde uzun süreli non-invaziv mekanik ventilasyon (NIMV), kronik solunum yetmezliği olan hastalarda giderek daha fazla kullanılan bir tedavi yöntemidir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), obesite-hipoventilasyon sendromu, nöromusküler hastalıklar ve restriktif akciğer hastalıkları gibi durumlarda NIMV önemli bir tedavi seçeneği sunmaktadır. NIMV tedavisinde hastaların bireysel ihtiyaçları doğrultusunda uygun cihaz, maske seçimi ve ventilatör modları belirlenirken, hasta uyumu ve eğitimine önem verilmelidir. Özellikle stabil hiperkapnik KOAH hastalarında, noktürnal NIMV uygulaması hiperinflasyonu azaltarak solunum fonksiyonlarını iyileştirebilir. Ancak, bu tedavinin etkinliği bireysel özelliklere göre değişebilir. Ayrıca, akut hiperkapnik solunum yetmezliği sonrası evde NIMV uygulanması, yeniden hastaneye yatış oranlarını azaltabilir ve yaşam süresini uzatabilir. Nöromusküler hastalıklar ve restriktif akciğer patolojileri gibi durumlarda da NIMV'in uygulanabilirliği önemlidir. Rehberler, hasta değerlendirmelerinde kan gazı ve solunum fonksiyon testi bulgularının dikkate alınmasını önermektedir. Eğitim, uygun cihaz ayarları ve hasta takibi, tedavi başarısını artırmada kritik öneme sahiptir. Tedaviye uyumu desteklemek amacıyla tele-tıp ve evde izlem gibi yenilikçi yaklaşımlar da kullanılabilir. Avrupa Solunum Derneği (ERS) ve Amerikan Solunum Derneği (ATS) gibi uluslararası kuruluşların rehberleri, NIMV'in endikasyonları, tedavi ilkeleri ve takip süreçleri hakkında güncel öneriler sağlamaktadır. Bu bölüm, evde NIMV'in klinik uygulamalarına yönelik güncel rehberlerin sunduğu çerçeveyi aktarmaktadır.

GİRİŞ

Hastane dışı bir ortamda evde ya da bakımevinde üç aydan uzun süreli maske ile noninvaziv olarak ventilasyonun sürdürülmesi evde non-invaziv mekanik ventilasyon (NIMV) olarak tanımlanır. Kronik akciğer hastalıklarında palyatif bakım alanının gelişme göstermesi ile birlikte kronik solunum yetmezliği tedavisi ihtiyacı olan ve bu tedavi modalitesini kullanan hastaların sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1997 yılında 17284 hastanın evde mekanik ventilasyon tedavisi aldığı ve her yıl bu sayıya yaklaşık 1000 kişinin eklendiği, Eurovent çalışmasında 2002 yılında evde NIMV tedavisi prevalansının 6.6/100.000 olduğu ve yine bu çalışmada evde mekanik ventilasyon uygulanan olguların sadece %13'ünün trakeostomi ile invaziv mekanik ventilasyon (IMV) uygulanan hastalar olduğu, geri kalanların ise evde NIMV uygulanan olgular olduğu bildirilmiştir (1). Evde NIMV ile ilgili rehberler Avrupa Solunum Derneği (ERS) ve Amerika Solunum Derneği (ATS) başta olmak üzere birçok dernek tarafından yayınlanmakta ve güncellenmektedir (2-6). Bu bölümde evde NIMV endikasyonları, tedavi ilkeleri ve takibi konusu son rehberlerin önerileri doğrultusunda anlatılacaktır.

EVDE NON-İNVAZİV MEKANİK VENTİLASYON ENDİKASYONLARI

NIMV, çeşitli koşullara bağlı hiperkapnik kronik solunum yetmezliği (KSY) olan hastalarda uzun süreli bir tedavi olarak giderek daha fazla kullanılmaktadır. Kronik hiperkapni ile seyreden tip 2 solunum yetmezliği hastaları evde NIMV tedavisinden fayda görebilir. Kronik solunum yetmezliğine neden olabilecek birçok farklı hastalıkta evde uzun süreli NIMV önemli bir tedavi seçeneğidir. Başta kronik obstrüktif akciğer hastalıkları olmak üzere, obesite-hipoventilasyon sendromu, nöromusküler hastalıklar, göğüs deformitesi ile seyreden durumlar, restriktif solunum yetmezliğine neden olacak akciğer hastalıkları, uzun süreli yoğun bakım yatışı gerektiren solunum yetmezliği olan ve ventilatörden ayrılması uzun süren ve ayrılamayan hastalar evde uzun süreli NIMV tedavisi adaylarıdır. Göğüs duvarı deformitesi veya solunum kas tutulumunun bulunduğu nöromusküler hastalıklar gibi restriktif patolojilerde tipik olarak göğüs duvarı kompliyansı azalırken, obstrüktif hastalıklarda çeşitli faktörlere bağlı olarak gelişen solunum kas güçsüzlüğü ve özellikle uyku sırasında alveoler hipoventilasyon solunum yetmezliğine katkıda bulunmaktadır.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada evde uzun süreli NIMV kullanım endikasyonları %75 oranında kronik obstürktif akciğer hastalığı (KOAH), %10 oranında OHS, %10 oranında overlap sendromu ve %5 oranında restriktif akciğer hastalıkları olarak bulunmuştur (7). ERS ve ATS başta olmak üzere uluslararası dernekler KOAH, nöromusküler hastalıklar ve kronik solunum yetmezliğinde evde uzun süreli NIMV uygulamaları ile ilgili rehberler yayınlamışlar (2-6) ve bu hastalıkları primer endikasyon olarak belirtmişlerdir.

Sosyal Güvenlik Kurulu Sağlık Uygulama Tebliğinde belirtilen kriterler doğrultusunda alveolar hipoventilasyon ve Tip 2 solunum yetmezliği olan hastalara NIMV tedavisi için gerekli cihaz ve maskeler rapor ve reçete edilebilmektedir (5).

Evde NIMV tedavisinden fayda görecek olan hasta grupları:

1. Obstrüktif akciğer hastalıkları (KOAH, Bronşiektazi, Kistik Fibrozis),
2. Restriktif akciğer hastalıkları: Göğüs duvarı hastalıkları (göğüs duvarı defomiteleri, kifoskolyoz, spinal kord hasarı, obezite hipoventilasyon sendromu), nöromusküler hastalıklar (Amyotrofik lateral skleroz, myopatik/nöropatik hastalıklar),
3. Diğer hastalıklara bağlı kronik solunum yetmezliği olanlar (Santral alveoler hipoventilasyon, idiyopatik santral uyku-apne, cheyne-stoke solunumu ve obstrüktif uyku apne (OSA) ile birlikte KOAH ve pulmoner hipertansiyon veya konjestif kalp yetmezliği olanlar (overlap sendromu olarak tanımlanır), uzun yoğun bakım yatışı sonrası sarkopeni nedeniyle solunum yetmezliği gelişen hastalar).

KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞINDA EVDE NIMV TEDAVİSİ İLKELERİ

NIMV'in KOAH alevlenmesine bağlı yaşamı tehdit eden hiperkapnik akut solunum yetmezliğinde sonuçları iyileştirdiği gösterilmiştir. Ancak hiperkapnik KSY'liği olan KOAH hastalarının tedavisinde uzun süreli evde NIMV'in klinik etkinliğinin kanıtı akut SY'den daha azdır (2).

Ağır KOAH hastalarında hiperkapninin oluşum mekanizması akciğer parankiminin ve hava yollarının destrüksiyonu sonucu ventilasyon/perfüzyon (V/P) uyumsuzluğu ve ölü boşluk ventilasyonunun artışıdır. Hastalar dakika ventilasyon sayısını arttırararak bu durumu kompanse etmeye çalışsa da çoğu hastada bu kompanzasyon mekanizması bozulmuştur ve gelişen hiperinflasyon, diyaframın mekanik yapısının bozulması, beslenme bozukluğu ve eşlik eden kaşeksi solunum kas güçsüzlüğüne katkıda bulunur.

Stabil dönemde kronik hiperkapnisi olan KOAH hastalarında atak dönemlerinde olduğu gibi NIMV'un amacı yorulan solunum kaslarını desteklemektir. Gece solunum kaslarının dinlenmesi gündüz gaz değişimini ve solunum fonksiyonunu iyileştirebilir. Nokturnal NIMV tedavisi verilen stabil hiperkapnik KOAH'lı 46 hastadan oluşan vaka serisinde hiperinflasyonun azalması ile birlikte gündüz solunum fonksiyon parametrelerinde iyileşme olduğu gösterilmiştir. Bu hastalarda hiperkapnideki anlamlı azalmaya ek olarak, 6. ve 12. ay izlemlerinde rezidüel hacmin toplam akciğer kapasitesine oranındaki (RV/TLC) azalmalara bağlı olarak hiperinflasyonun da azaldığı, inspiratuar kapasite (IC), vital kapasite (VC) ve birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar hacmin de (FEV_1) diyafram konfigürasyonundaki olumlu değişiklik ile tutarlı olarak iyileştiği gösterilmiştir (8). Bu görüşe karşı çıkan çalışmalar ve hipotezler ise ileri KOAH hastalarında hali hazırda artan solunum kas yüküne diyafragmanın uyum sağladığı ve bu kası dinlendirmenin solunum üzerine etkisinin daha düşük düzeyde olacağı yönündedir. Bu hipotez yapılan histopatolojik çalışmaların sonuçları ile desteklenmiştir. İleri

KOAH hastalarında alınan diyafragma kası biyopsilerinin sağlıklı ve ya hafif hava yolu obstrüksiyonu olan kişilerle karşılaştırıldığında tip 1 yani yavaş kasılan liflerin oranının arttığı, tip 2 hızlı kasılan liflerin oranının ise azaldığını göstermiştir. Bu histopatolojik değişiklikler endürans egzersizleri yapan atletlerin ekstremite kaslarında da benzerlik göstermektedir ve histopatolojik değişikliklerin diyafragmayı yorgunluğa karşı dirençli hale getirdiği tezini desteklemektedir (8).

KOAH hastalarında hiperkapninin düzeltilmesi NIMV tedavisinin önemli bir nedenidir. Stabil hiperkapnik KOAH hastalarında NIMV etkisi hiperinflasyonun azaltılması ve dolayısıyla solunum kas iş yükünün hafiflemesi, ayrıca CO_2'ye karşı solunum duyarlılığının artması olarak açıklanabilir.

Kronik hiperkapnisi olan KOAH hastalarında noktürnal NIMV tedavisinin kimlere verileceği önemli bir tartışma konusudur ve bu konuda kılavuzlar bazı farklılıklar göstermektedir (5-7). Genel yaklaşım stabil dönemde gün içerisinde alınan kan gazında hiperkapnisi devam eden (parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı [$PaCO_2$] ≥ 52 mmHg) veya uyku sırasında desatüre olduğu gösterilen (iki saatin üzerinde yapılan gece oksimetre takiplerinde oksijen satürasyonu [SpO_2] beş dakika üzerinde ≤ 88) olan ve hastanede yatış sırasında sürekli NIMV kullanımını gerektiren akut alevlenme yaşayan hastalarda kullanılmasının endike olduğudur (5-6). 2020 ATS kılavuzu, noktürnal NIMV tedavisini hiperkapnik stabil KOAH hastalarında rutin olarak önermektedir. NIMV için eşik değer istirahat $PaCO_2$'nin > 45 mmHg'dır (alevlenme sırasında değil).

Kronik üzerine akut hiperkapnik solunum yetmezliği gelişen ve alevlenme nedeniyle hastaneye yatırılan KOAH hastaları hastanede NIMV tedavisinden fayda görmüş iseler evde NIMV tedavisi için adaydırlar. Rehberler hastanede NIMV gerektiren hastaların yaklaşık yüzde 20'sinin taburcu olduktan iki ila dört hafta sonra artık hiperkapnik olmaması nedeniyle, kararın akut olayın çözülmesi sonrasına kadar (yaklaşık iki ila dört hafta) ertelenmesini önermektedir (4,8). Ancak özellikle hastaneye yatmadan önce kronik hiperkapnisi olan hastalarda bireyselleştirilmiş tedavi kararı verilmesi önemlidir. Bu hastalarda KOAH ile birliktelik gösterebilen uykuyla ilişkili solunum bozukluklarının tespiti için hasta stabil hale geldikten sonra ayaktan polisomnografi (PSG) tetkiki yapılması, kalp yetmezliği ve pulmoner hipertansiyonun gece gaz transferi anormalliklerine katkıda bulunabileceği göz önünde bulundurulmalı ve ekokardiyogram ile değerlendirilme de önerilen bir yaklaşım olarak öne çıkmaktadır (9,10).

Bu hastalarda uykuda solunum bozuklukları varlığının tespiti için evde uyku testi yerine laboratuvarda PSG tercih edilmesi önerilmektedir. Uyku sırasında desatürasyonu olsun veya olmasın uyanıkken kalıcı hiperkapnisi olan stabil hastalar için bu değerlendirmenin önerilmesinin nedeni; gece hipoksemisi veya hiperkapnisi, KOAH'la birliktelik gösterebilen obstrüktif uyku apnesinden (OSA) veya daha az sıklıkla santral uyku apnesinden kaynaklanıyor olabileceği ve taburculuk sonrası yapılacak olan PSG sırasında yapılabilen transkütanöz kapnometri ölçümlerinin NIMV basıncı ve oksijen ayarlarının gerektiği gibi titre edilebilmesine katkıda bulunmasıdır. Bununla birlikte, OSA için çok az veya hiç klinik kanıt bulunmayan daha kaşektik KOAH hastaları için PSG gerekli olmayabilir.

Evde NIMV tedavisinin planlanması için diğer bir hasta grubu akut alevlenme ve akut solunum yetmezliği nedeniyle hastaneye yatırılan KOAH hastalarıdır. KOAH hastalarında akut hiperkapnik solunum yetmezliği epizodu sonrası evde uzun süreli NIMV verilmeli mi sorusunun cevabı Avrupa Solunum Cemiyeti (ERS) Rehberi'nde; hayatı tehdit eden akut hiperkapnik solunum yetmezliği gelişti ise takibinde hastaya evde uzun süreli NIMV tedavisi planlanmalıdır' şeklinde verilmiştir (2).

Evde NIMV tedavisi yönetiminin başarılı olması için iki temel nokta vardır. Birincisi hekimin hastası için doğru cihazı, uygun ara yüz, maske ve uygun modda seçimi ve uygulanmasını sağlaması; ikinci nokta ise hastanın hastalığı ile ilgili iç görü sahibi olmasına yardımcı olması, hastalığı ve uygulanan tedavisi ile ilgili eğitim vermesi, hastanın anladığından emin olması, endişe ve kaygılarını gidermesidir. Hastanın ve bakım verenlerinin eğitimi tedavi uyumunu arttırmanın yanı sıra, semptom kontrolü ve hayat kalitesini arttıracaktır.

Kronik stabil hiperkapnik KOAH'lı hastalarda NIMV ayarlarını titre etmek için başlangıçta laboratuvarda gecelik PSG yerine evde NIMV başlatılmasını öneren bir görüş sunmaktadır, ancak bu tavsiyeyi koşullu ve çok düşük kesinliğe sahip olarak nitelendirmektedir. Buna karşılık, uykuda solunum bozuklukları ile ilgilenen yazarlar uyku laboratuvarı veya hastane gibi izlem yapılan bir ortamda başlatılmasını önermektedir. NIMV'in uzaktan izlenerek evde başlatılması lehine olan kanıtlar stabil KOAH'lı ve ortalama $PaCO_2$ değeri 55 ± 6,7 mmHg olan 67 hastanın, tele tıp desteğiyle evde ve hastanede tedavilerinin karşılaştırıldığı ran-

domize kontrollü bir çalışmadan gelmektedir (11). Bu çalışmada üç ve altı aylık takip ziyaretlerinde iki grupta da $PaCO_2$'de benzer düşüşler ve yaşam kalitesinde iyileşmeler görülmüştür. Amerikan Toraks Cemiyeti (ATS) ve ERS rehberleri NIMV ile $PaCO_2$'nin normal değerlerinin hedeflenmesini önermektedir (2,3).

Evde NIMV tedavisine başlarken en önemli husus hasta ile iletişim ve işbirliği halinde hasta konforu ve tedavinin etkinliği gözetilerek, hastanın yüzünde baskı noktası oluşturmayacak ve kaçakları en aza indirilecek şekilde, nazal ve ya oronazal çeşitli maskelerin denetilmesi ve en uygun maskenin belirlenmesidir. Hipoventilasyonu ileri KOAH'a bağlı olan hastalar için, sürekli pozitif hava yolu basıncına (CPAP) göre bilevel PAP (BiPAP) tedavisi ilk seçenektir (9). Bunun aksine, semptomları ve hiperkapnisi büyük ölçüde OSA'ya bağlı olanlarda CPAP yeterli olabilir. Her iki durumda da pozitif hava yolu basıncı (PAP)'ın etkisi resmi olarak değerlendirilmelidir. KOAH'ta hacim hedefli ventilatör ve basınç hedefli ventilatörler arasında birbirine üstünlük açısından fark gösterilememiştir. Nokturnal NIMV tedavisi için BiPAP cihazlarının alternatifleri hacim ve basınç hedefli ventilatörlerdir. BiPAP altında senkronizasyonun zayıf olan veya ventilasyonun yetersiz olduğu hastalarda bunlardan biri bazen gerekli olabilir. Rehberler ilk seçenek ventilatör modu olarak basınç destek modunu önermektedir.

Stabil hastalarda başlangıç protokolünde basınç ayarları tipik olarak 5 cmH_2O ekspiratuar pozitif hava yolu basıncı (EPAP) ve 10 cmH_2O inspiratuar pozitif hava yolu basıncı (IPAP) seviyesiyle başlanır ve giderek arttırılır. Nihai IPAP seviyesinin, hasta toleransına göre > 15 cmH_2O olması (12 ila 20 cmH_2O aralığında) ve EPAP seviyesinin IPAP basıncından en az 5 cmH_2O daha düşük olması tavsiye edilir (4). NIMV ile artan solunum sayısı ve hava yolu basınçları ile arteriyel $PaCO_2$ düzeyini normal veya normale yakın seviyelere düşürmek amaçlanır. Hiperkapnik KOAH'lı 73 hastanın değerlendirildiği bir seride, solunum sayısı 21 ± 3 soluk/dakika ve ortalama inspiratuar/ekspiratuar pozitif hava yolu basıncı 28 ± 5/5 ± 1 cmH_2O olarak uygulanmış ve bir yıl sonunda $PaCO_2$ ortalama 7 mmHg azaldığı gösterilmiştir. Bu hastalarda iki ve beş yıllık sağkalım oranları sırasıyla %82 ve %58 olarak bulunmuştur (12). KOAH'ta BiPAP için optimal basınçları belirlemek ve hasta uyumu ve yaşam kalitesi gibi sonuçları değerlendirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Hastaların oksijen seviyeleri ise uygun hasta-ventilatör etkileşimi ve hasta toleransı gözlemlendikten sonra, nabız oksimetresi ile %90 ila 93'lük bir saturasyon elde edilecek şekilde ilave oksijen takviyesi verilerek ayarlanmalıdır. Tedaviye serviste yatarken başlanıyorsa tedavi ekibinin (doktor, hemşire, solunum fizyoterapisti vb.) gün içerisinde hastaya ve bakım verenlerine tedavisi ile ilgili bilgilendirme yapması, eğitimler vermesi, başlangıçta yardımlı ve gözetimli verilen bu tedavinin evde doğru ve güvenli şekilde uygulanacağından emin olunması gerekmektedir. Başlangıçta hastanın cihazı kabul etmesi, uyumu, dispne düzeyi, oksijenasyon ve yaşamsal belirtilerin stabilitesi izlenmelidir. Daha ağır hastalar için sürekli kardiyak, kan basıncı ve oksimetri izlemenin yanı sıra transkütanöz kapnometri ($tcCO_2$) de kullanılabilir. Eğer $tcCO_2$ monitörizasyonu yapılamıyorsa hastaların spontan solunum durumuna döndükten sonraki sabah alınan arteryal kan gazı titrasyonu yönlendirmek için kullanılır. Optimum hedef bilinmese de $PaCO_2$'nin yaklaşık 5 ila 10 mmHg kadar azaltılması makul bir hedeftir. $PaCO_2$ veya $tcCO_2$'yi > 4 mmHg kadar azaltmayı amaçlayan "yüksek yoğunluklu" basınç desteğinin faydalı olduğu Avrupa'da yapılan iki randomize kontrollü çalışmada gösterilmiştir (11-14).

Kronik hiperkapnisi olan ($PaCO_2$ > 53 mmHg) 116 hasta üzerinde yapılan randomize bir çalışmada, KOAH alevlenmesi nedeniyle hastaneye yatıştan sonra gece NIMV'e devam edilmesi, tek başına oksijen desteğine kıyasla yeniden hastaneye kabul veya ölüme kadar geçen süreyi uzattığı gösterilmiştir (15). Bir başka çalışmada basınç destekli ventilatör ile 24 cmH_2O medyan inspiratuar basıncı, 4 cmH_2O medyan ekspiratuar basıncı ve iletilen 14 soluk/dakika destek hızı ile bir "yüksek basınç stratejisi" kullanılmış ve transkütanöz karbondioksiti ≥ 4 mmHg azaltacak şekilde titre edilmiştir. İlave oksijen ise, nabız oksimetre ile satürasyon > %88 veya arteriyel oksijen basıncını (PaO_2) > 60 mmHg ve sabah pH'ı ≥ 7,30'u koruyacak şekilde uygulanmıştır. Bu hastalarda hastaneye tekrar başvuru veya ölüme kadar geçen medyan süre, NIMV artı oksijen grubunda 4,3 ay (IQR1,3 -13,8) iken, yalnızca evde oksijen alan grupta 1,4 ay (IQR 0,5-3,9 ay) olarak görülmüş ve 12. ayda, NIMV artı oksijen grubunda 16 hasta ölürken, yalnızca evde oksijen grubunda 19 hasta ölmüştür (16).

Ağır KOAH ve orta dereceli hiperkapnisi ($PaCO_2$ > 46 mmHg) olan 144 hastanın incelendiği randomize kontrollü AVCAL çalışmasında NIMV artı uzun süreli oksijen tedavisinin (USOT) sağkalım, akciğer fonksiyonu ve yaşam kalitesi üzerindeki etkileri tek başına USOT ile karşılaştırmış ve NIMV artı USOT tedavisinin başlangıçta ortalama gecelik kullanım 4,5 saat/gece (SD 3.2) olduğu ve hastalarda uyku kalitesini ve

gece hiperkapnisini iyileştirdiği gösterilmiştir. Ortalama 2,2 yıllık takipten sonra NIMV grubunun hayatta kalma oranının 36 aya kadar arttığı, ancak bundan sonra hayatta kalma eğrilerinin iki grupta birbirine yakın olduğu gösterilmiştir. FEV_1 ve 6. ve 12. aylardaki $PaCO_2$, gruplar arasında farklılık göstermemiştir. Başlangıçtaki hayatta kalma ve uyku kalitesinin iyileşmesine rağmen, NIMV ile yaşam kalitesi daha düşük bulunmuştur (17).

NIMV verilen hastalarda uyku kalitesi ve nefes darlığı düzeyine ilişkin subjektif bulgular değerlendirilmelidir. Hastane ortamında uykunun resmi elektroensefalografi (EEG) ile değerlendirilmesi maliyet-etkin olmadığından ve çoğu yerde ulaşılabilir olmadığından uyku kalitesi ve uykuda maske uyumu, kaçak olup olmadığı gibi durumları tanımlamak için genellikle hemşirelerin ve terapistlerin gözlemleri kullanılır. Taburcu olduktan sonra değerlendirme genellikle ilk bir ay içinde yapılmalı ve uykululuk hali, gece başına kullanım saatlerinin, uyku kalitesinin, gündüz nefes darlığının değerlendirilmesini ve ayrıca gece boyunca periyodik oksimetri ve gündüz arteriyel kan gazlarının değerlendirilmesi parametrelerini içermelidir (18). Olası komplikasyonlar, maske kullanımı kaynaklı cilt döküntüleri varlığı sorgulanmalıdır.

Cihazda ısıtıcı ve nemlendirici olması ya da nazal salin uygulamaları üst hava yollarındaki kuruluğun giderilmesine yardımcı olmaktadır. Ancak bazı KOAH hastaları, solunan havanın nemindeki değişikliklere karşı özellikle duyarlıdır ve nemlendirmeyi uygulamamayı tercih edebilir. Non invaziv devresindeki boruda veya maskede "yağmurlama" olarak da adlandırılan su yoğunlaşmasına yol açabilecek aşırı ısınmadan kaçınmak önemlidir; ısıtıcı ve nemlendiricinin sıcaklık ayarının düşürülmesi bu durumu önlemeye yardımcı olabilir.

Hastanın gece destekli ventilasyonun durdurulmasını istemesi ve intoleransı, kötüleşen nefes darlığı, hemodinamik dengesizlik veya hipoksemi, solunum yetmezliği belirtilerinin gelişmesi takipne (solunum hızı > 24/dakika) ve asidozun (pH < 7,35) olması tedavi başarısızlığı olarak tanımlanır.

NIMV ile doğrudan karşılaştırma olmamasına rağmen, hafif hiperkapnisi olan veya NIMV'i tolere edemeyen hastalarda destekleyici tedavi olarak noktürnal yüksek akımlı nazal kanülün (HFNC) kullanımına yönelik araştırmalar mevcuttur (19). HFNC, NIMV'e göre daha az doğrudan ventilasyon desteği sağlamakla birlikte yüksek akımlarda kullanıldığında solunum etkinliğini artırır ve KOAH'lı hastalarda solunum kas yorgunluğunu azaltır. HFNC, üst hava yolu ölü boşluğunun azaltılması, ısıtma ve nemlendirme yoluyla mukus klirensinin arttırılması, inspiratuvar direncin ve eforun azaltılması ve oto-PEEP azaltılması mekanizmaları ile katkıda bulunur. KOAH'lı hastalarda gece kullanılan uzun süreli HFNC'nin etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada hafif hiperkapnisi olan (pH > 7,35 ve $PaCO_2$ > 45 mmHg) ve USOT gerektiren ağır KOAH hastaları, 20 - 40 L/dakika arası basınçlarda HFNC (ortalama günlük kullanım 7 ± 3/saat) ve gece USOT kullanan hastalar olarak randomize edilmiştir. Hastaların yaklaşık yarısının NIMV kriterlerini karşıladığı bilinmektedir ($PaCO_2$ ≥ 52 mmHg). USOT alan hastalarla karşılaştırıldığında, HFNC kullananların kortikosteroid veya antibiyotik gerektiren KOAH alevlenmeleri daha düşük oranda yaşadıkları (yılda 1,0'a karşı 2,5 alevlenme 2,85, %95 CI 1,5-5,5), ancak dispne, kan gazları, egzersiz kapasitesi veya bir yıldaki solunum yaşam kalitesi arasında iki grupta farklılık görülmediği saptanmıştır (20).

NÖROMUSKÜLER VE GÖĞÜS DUVARI HASTALIKLARINA BAĞLI KRONİK SOLUNUM YETMEZLİĞİNDE EVDE NIMV

Nöromusküler hastalıklar (NMH) evde NIMV tedavisi için önemli endikasyonlardandır. Hangi hastalara evde NIMV tedavisi planlanacağı, hastaların her kontrolünde mutlaka değerlendirilmesi gereken bir konudur. NMH hastalarında semptomlar ve özellikle solunum fonksiyon testi ve kan gazı bulguları tedavi planlanmasında önemlidir. NMH hastalarında evde NIMV endikasyonları Tablo 1'de gösterilmiştir. Ayrıca, hastaların her muayenesinde NIMV uygunluğu açısından algoritmalar ile takip edilmesi hasta seçimini kolaylaştıracaktır (6).

Tablo 1. NMH hastalarında NIMV başlatılmasının endikasyonları.

Klinik semptomlar
Gündüz aşırı uykululuk
Halsizlik, bilişsel bozukluk, genel yorgunluk
Sabah baş ağrısı
Bulgular
FVC < %50 (beklenen)
MIP/SNIP < 60 mmHg
Gün boyu pCO_2 > 45 mmHg
Gece oda havasında SaO_2 <%88, > 5 dakika süre ile
SNIP/MIP < 65 mmH_2O erkeklerde/55 cmH_2O kadınlarda + ortopne başta olmak üzere
Solunum bozukluğuna ilişkin herhangi bir semptom veya bulgu

FVC: Zorlu vital kapasite, MİP: Maksimal inspiratuvar basınç, SNİP: Sniff nazal inspiratuar basınç.

Nöromusküler veya göğüs duvarı hastalığı olan ve herhangi bir nedenden dolayı ventilasyon pompası yetmezliği olan hastalarda şiddetli hiperkapni, ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğu ile birlikte hava yolu sekresyonlarını temizlemede zorluk görülür. Bu hastalar NIMV desteğine öncelikle gece ihtiyaç duyarlar, ancak ilerleyici kas disfonksiyonu olan hastalar sürekli tam ventilatör ayarlı NIMV desteğine bağımlı hale gelebilir ve sekresyonlarını atmak ve öksürüklerine destek olmak için mekanik insuflasyon-eksuflasyon cihazlarına ihtiyaç duyabilirler. Miyopatik veya alt motor nöron lezyonlarının neden olduğu nöromusküler bozuklukları olan hemen hemen tüm hastalar, invazif olmayan bir şekilde süresiz olarak tedavi edilebilirken, bulber amyotrofik lateral sklerozlu hastalar gibi üst motor nöron hastalığı varlığında stridor üst hava yolu kollapsı olur ve sekresyon temizleme cihazları etkili olmaz, hastaların süresiz şekilde trakeotomi gereksinimi olur (21,22). Solunum kas güçsüzlüğü nöromusküler hastalığı olan hastalarda önemli bir sorundur ve görülme sıklığı altta yatan hastalığa göre farklılık göstermektedir. Örneğin; amyotrofik lateral sklerozlu (ALS) birçok hasta ilerleyici kronik solunum yetmezliğinden ölmektedir. Ek olarak, miyastenia gravisli (MG) hastaların %15 ila 28'inin ve Guillain-Barré (GB) sendromlu hastaların yüzde 20 ila 30'unun hastalıklarının bir noktasında invaziv mekanik ventilasyona ihtiyaç duyduğu tahmin edilmektedir (23,24).

Nöromusküler hastalığı olan kişilerde tutulan kaslara bağlı olarak semptomlar değişken olabilir. Sırasıyla inspiryum, ekspiryum ve üst solunum yolu kasları tutulabilir. İnspiryum kaslarımız diyafragma, eksternal interkostal, skalen, sternokleidomastoid ve trapezius kaslarıdır. Ekspiryumda görevli kaslar; internal ve eksternal oblik, rektus abdominis, transversus abdominis ve internal interkostal kaslardır. Üst solunum yolu kaslarımız özellikle bulbar işlevlerde görevli kaslardır dudaklar, dil, damak, farenks, glottis ve larinksin kasları sayılabilir. Öksürük refleksinin nöromusküler kontrolü oldukça komplekstir inspiratuar faz, basınç fazı ve ekspiratuar faz olmak üzere üç aşamadan oluşur. İnspiryum, ekspiryum ve üst hava yolu kaslarının her birinde etkilenme olduğunda öksürük refleksi olumsuz etkilenir. İnspiryum kasları tutulduğunda baskın olarak ventilasyon etkilenir ve akciğerler yeterli ventile olamaz ve hipoksemi gelişir. Üst hava yolu kasları tutulduğunda baskın olarak aspirasyon riski meydana gelir.

Semptomların başlangıcı altta yatan tanıya göre değişmektedir. Guillain-Barré sendromu, akut medulla spinalis, frenik sinir travması ve enfarktüsü, epidural apse, akut zehirlenmeler, ilaçlar, metabolik bozukluklar, tetanoz veya diğer enfeksiyonlar, akut miyastenik kriz hastalarında semptomlar akut başlangıç gösterir. ALS, Multipl Skleroz, omurilik tümörleri, MG, siringomiyeli, kas distrofisi ve miyotonik distrofi hastalarında semptomlar aylar boyunca yavaş gelişimli ortaya çıkar. Multipl skleroz ve miyastenia gravis hastalarında arada atak dönemleri olur ve semptomlar aralıklı olarak tekrarlayabilir. ALS, spinal musküler atrofi, çocuk felci sonrası sendromu ve siringomiyeli gibi bazı nöromusküler bozukluklar ilerleyicidir.

Hastalarda klinik bulgular hipoventilasyon, öksürük refleksinin bozulması, bulber disfonksiyonun sonucu olarak gözlenir. İnspiratuar, ekspiratuar ve üst solunum yolu tutulumunun katkısı altta yatan bozukluğa göre değişir ve hangi semptomların baskın olduğunu belirler. Hipoventilasyon gelişen hastalarda öncelikle noktürnal etkilenim olur. Hastalar uyku sırasında boğulma, gündüz aşırı uyku hali, sabah baş ağrıları, yorgunluk, bilişsel fonksiyonlarda bozulma veya duygulanım bozukluğu ve nadiren uykusuzluk (yani obstrüktif uyku apnesine benzer semptomlar) semptomları tarifler. Gece semptomların olması hızlı göz hareketi (REM) uykusu sırasında azalan inspiratuar kas aktivitesinin yanı sıra, ampuller disfonksiyona bağlı üst solunum yolu tıkanıklığından kaynaklanır.

Uyanık olunan saatlerde hipoventilasyon olması halinde hastalar nefes darlığı, ortopne, hızlı ve yüzeyel solunum (tidal hacmin azalmasıyla birlikte takipne), yardımcı solunum kası kullanımı, torakoabdominal paradoks (ispirasyon sırasında karnın içe doğru hareketi; sırtüstü pozisyonda artması) bulguları ile karşımıza gelebilir. Hiperkapni gelişen hastalar hiperkapninin şiddetine göre bilinç bulanıklığına (CO_2 narkozu) kadar ilerleyen deliryum, paranoya ve konfüzyon gibi zihinsel durum değişiklikleri, asteriksis, miyoklonus, nöbetler ve papilödem gibi bir tabloyla karşımıza gelebilirler.

Gündüz hipoventilasyonun temel nedeni inspiratuar kasların zayıflığıdır. Tidal hacim azalır ve alveoler ventilasyonu sürdürmek amacıyla solunum frekansı ve eforu artar. Yer çekimi diyafragma hareketlerine yardımcı olduğundan hastalar ortopne tarifler. Hastalık ilerledikçe kısa, yüzeyel nefes alma ve zayıf göğüs ekspansiyonu ile birlikte takipne gelişir. Geç belirtiler yardımcı solunum kaslarının kullanımı ve torakoabdominal paradoks solunumdur.

Öksürüğün bozulması ile sekresyonları atamama, aspirasyon ve pnömoni gelişir. Bulbar etkilenimde, dudaklar, dil, damak, farenks, glottis ve larinks dahil olmak üzere üst solunum yolu kasları etkilendiğinden salya akması, dizartri, disfaji, zayıf çiğneme, yüz zayıflığı, nazal konuşma, anormal sekresyon temizliği veya dilin dışarı çıkması ortaya çıkabilir.

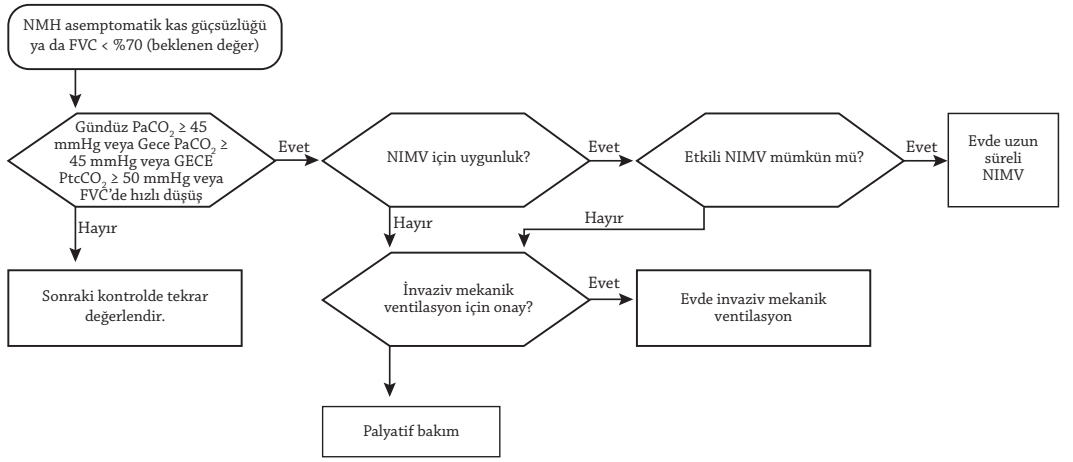
Hastalarda istirahat halinde arter kan gazı ölçümü yapılması ve hiperkapninin olup olmadığının belirlenmesi gerekir. Hiperkapninin uyku sırasında da gelişebileceği akılda tutulmalıdır. Uyku sonunda arter kan gazı ölçümü yapmak veya uyku laboratuvarında end-tidal ve ya transkutanöz kapnografi kullanılarak ölçüm yapılması gerekebilir (Şekil 1). Hiperkapninin akut ya da kronik olup oladığının belirlenmesi önemlidir. Kompanse bir hastada ateş, enfeksiyon gibi hallerde bu kompanzasyon mekanizmasının bozulabileceği kronik üzerine akut solunum yetmezliği gelişebileceği akılda tutulmalıdır. Hipoksemi sıklıkla hipoventilasyona eşlik eder. Hastalarda hızlı ve yüzeyel solunum ve eşlik eden atelektaziler olur. Kronik atelektaziler nedeniyle gelişen hipokseminin hastalarda solunum çabasını arttırarark kısır döngü halinde hipokseminin derinleşmesine neden olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Uykuyla ilişkili semptomları olanlarda veya uykuyla ilişkili hipoventilasyondan şüphelenildiğinde hastaların PSG ile değerlendirilmesi önerilmektedir.

Guillain-Barré sendromu, MG, polimiyozit ve multipl skleroz gibi hastalıklara bağlı solunum yetmezliği altta yatan hastalığın spesifik tedavisi verilince gerileyebilir, bu gibi durumlarda solunum desteği yalnızca geçici olabilir. Buna karşılık, ALS, Duchenne kas distrofisi (DMD) gibi hastalıklar geri döndürülemez veya tedaviye rağmen ilerleyebilir bu durumda hastaya tam zamanlı solunum desteği gerekir.

Solunum kas güçsüzlüğü olan hastalar, altta yatan nöromusküler hastalığın kendisinden (örneğin; Guillain-Barré sendromu), hastalıklarının bir komplikasyonundan (örneğin; aspirasyon pnömonisi) veya eşlik eden başka bir hastalıktan (örneğin; akut konjestif kalp yetmezliği, yağ embolisi) dolayı akut solunum yetmezliği ile başvurabilirler.

Çoğunlukla alveoler hipoventilasyonla birlikte görülen semptomatik solunum kas disfonksiyonu, devam eden gece solunum desteği için temel endikasyonudur (22). Tipik semptomlar arasında yorgunluk, efor dispnesi, iştah azalması, dikkatsizlik ve konsantrasyon ve hafıza bozuklukları yer alır. Başlangıçta hipoventilasyon REM uykusu sırasında meydana gelir ve oksihemoglobin desatürasyonu ve hiperkapni ile kendini gösterir. Hipoventilasyon daha sonra uyku boyunca ve sonunda gündüz saatleri de olmaya başlar (22). Kronik hipoventilasyona bağlı semptomlar (örneğin; nefes darlığı, uyuklama, yorgunluk) ve kan gazı bozuklukları tipik olarak NIMV desteği ile giderilir. NIMV uygulaması nöromusküler bozukluğu olan hastalarda farklı maske ve arayüzler kullanılarak uygulanabilir.

Şekil 1. NMH hastalarında takiplerde uygulanması önerilen tedavi algoritması.



NMH: Nöromusküler hastalık, $PtcCO_2$: Perkütan transkutanöz karbondiyoksit, FVC: Zorlu vital kapasite, NIMV: Noninvaziv mekanik ventilasyon.

Ağızlık Yoluyla Noninvaziv Ventilasyon Desteği

Bir ağızlık ya da ağıza bitişik tutulan bir plastik pipet yoluyla ayarlanmış hacimlerde hastaya ihtiyacı olan ek tidal volüm desteği sağlanmış olur. Bu yöntemde ekspiratuar pozitif hava yolu basıncı olmadan asist/kontrol modda volüm desteği verilir. Hasta ağızlığı ağzına alıp dudak büzme hareketi yaptığında ventilatör devreye girer. Özellikle gündüz kullanım için hastalara kolaylık sağlar. Ağızlık yoluyla NIMV desteğini uzun yıllar kullanan vakalar bildirilmiştir. DMD'li 108 hasta ile yapılan bir çalışmada gündüz ağızlık yoluyla gece de nazal veya oronazal yolla NIMV tedavisinin dokuz yıldan 29 yıla kadar süreyle kullanıldığı gösterilmiştir (23).

Nazal Arayüz Yoluyla Noninvaziv Ventilasyon Desteği

Hastalarda gündüz saatlerinde boyun rotasyonu veya dudak kuvvetinin hastanın ağızlığı tutması için yeterli olmadığı durumlarda kullanılır. Burun tıkanıklığı dönemlerinde genellikle oronazal arayüzler kullanılmalıdır.

Oronazal Arayüzler Aracılığıyla Noninvaziv Ventilasyon Desteği

Oral kaçağı olan hastalarda ağızlık/dudak kapağı veya oronazal arayüzler kullanılabilir.

Aralıklı Karın Basıncı Ventilasyonu

İçinde şişirilebilir bir kese bulunan geniş bir kemer veya kuşaktan oluşan pnömotik aralıklı karın basıncı ventilatörleri tarafından sağlanır. Kese, taşınabilir bir pozitif basınçlı vantilatörden verilen havayla döngüsel olarak şişirilir. Kesenin şişmesi karnı sıkıştırır ve bunun sonucunda karın içeriğinin hareketi diyaframı yükseltir ve ekspirasyonu fonksiyonel rezidüel kapasitenin altındaki bir hacme zorlar. Kesenin sönmesiyle diyafram dinlenme pozisyonuna döner ve hastanın üst solunum yoluna hava girer. Karın basıncı ventilatörleri yalnızca hasta oturma pozisyonundayken veya yataydan en az 30°'nin üzerinde olduğunda etkilidir. Negatif basınçlı ventilasyon yapılır (Resim 1).

Hasta zihinsel olarak yetkin, koopere ve ağır sedasyon veya opioid kullanmıyor ise NIMV tedavisi için uygundur. Kronik NIMV desteğinin potansiyel faydaları gündüz gaz değişiminde, uykuda, yaşam kalitesinde ve bazı durumlarda sağkalıma olan olumlu katkısıdır. Gece ve/veya gündüz hipoventilasyon ile birlikte semptomatik kronik solunum yetmezliği, kronik solunum desteğinin en yaygın endikasyonudur. İlerleyici nöromusküler bozuklukları (örneğin; ALS) olan hastalarda, solunum kas zayıflığının erken fizyolojik bulguları sıklıkla NIMV'in başlatılması için değerlendirme yapılmasını gerektirir. Hastalarda uykuda solunum bozukluğunu düşündüren semptomlar (obstrüktif uyku apnesi gibi), PSG ile uyku laboratuvarında gece NIMV'in değerlendirilmesini gerektirebilir. Ancak altta yatan bir uyku bozukluğunu düşündüren semptomların yokluğunda PSG gerekli değildir.

Sıklıkla bu hastalarda NIMV kontrendikasyonları arasında üst hava yolunu koruyamama (örneğin; önemli üst hava yolu/bulber disfonksiyon, zihinsel zayıflık), öksürüğün önemli derecede zayıf olması ve sekresyonların temizlenememesi görülür.

Hastalarla tedavinin gerekliliği ve etkililiğini tartışırken ve bilgi verirken hastalık özelinde durumunun geçici-kalıcı olduğunun tartışılması gerekir. Tedavi ile veya tedavi olmaksızın tamamen veya kısmen geri dönüşümlü (örneğin; Guillain-Barré sendromu, miyastenia gravis), nüks eden ve düzelen (örneğin; multipl skleroz), Geri dönüşümsüz ilerleyen (örneğin; amyotrofik lateral skleroz) akılda tutulmalıdır. ALS tanılı hastalar için NIMV'in bir tedavi olmadığı, bunun yerine invaziv mekanik ventilasyon (örneğin; trakeostomi) ihtiyacını geciktiren palyatif bir tedavi olduğu açıkça belirtilmelidir. Omurilik travması gibi

Resim 1. Uzun süreli NIMV için kullanılan negatif basınçlı vetilatör arayüzleri.



stabil nöromusküler bozukluğu olan hastalarda, birçok hasta ömür boyu NIMV'de kalabilir ve kabul edilebilir bir yaşam kalitesine sahip olabilir (23-25).

Tedavi hastaya uygun maske, arayüz, mod seçmekle başlar. Sıklıkla yaklaşım kaçağı en aza indirmek ve iyi ventile etmek için oronazal maske ile NIMV tedavisine başlamaktır. Restriktif akciğer hastalıklarında evde NIMV tedavisi verilirken öncelikle tercih edilecek mod BiPAP-ST modudur. Oto-BiPAP, Adaptive Servo Ventilation ve AVAPS-ST modları da diğer tercih edilebilecek modlardır. Önerilen İPAP: 20-25 cmH_2O, Ti: 0.8-1.0 saniye, Te: 2 saniye, EPAP: 4-5 cmH_2O (bazı nöromusküler hastalıklarda üst solunum yollarında da kas güçsüzlüğü olması durumunda obstrüktif apneler eşlik edebilmektedir, bu hastalarda daha yüksek EPAP ihtiyacı olabilir).

Ülkemizde SUT kuralları gereği:

Obstrüktif akciğer hastalıkları için:

Uygun bronkodilatör ve O_2 tedavisine rağmen;

a. $PaCO_2$ ≥ 55 mmHg veya

b. $PaCO_2$ 50 ve 54 mmHg arasında ise en az 2 L/dakika akım hızında nazal O_2 desteği altında noktürnal O_2 satürasyonunun beş dakika süreyle kesintisiz ≤ %88 veya

c. $PaCO_2$ 50 ve 54 mmHg arasında olup, bir yılda ikiden fazla hiperkapnik atak nedeniyle hastaneye yatırılan, KOAH olan hastalarda BİPAP-S cihazı geri ödenmektedir.

Restriktif akciğer hastalıkları için: Hastalığın tanımlanması: Hastada NIMV kararından önce hastalığın, NIMV konusunda tecrübeli bir doktor tarafından öykü, fizik muayene ve tanısal testlerle NIMV için uygun bir hastalık olduğu belgelenmeli ve altta yatan diğer hastalıkların optimal tedavisi sağlanmış olmalıdır (örneğin; klinik şüphe varlığında uyku apnenin saptanması amacıyla uyku testi).

En sık hastalıklar: Göğüs duvarı deformiteleri ve kifoskolyoz, nöropatiler, myopatiler ve distrofiler, ALS, spinal kord hasarı, Polio sekeli.

Semptomlar (yorgunluk, dispne, sabah baş ağrısı vb.) ve aşağıdakilerden herhangi biri ve fizyolojik kriterler (herhangi biri).

BiPAP S cihazı:

a. $PaCO_2$ ≥ 45 mmHg,

b. ≥ 2 L/dakika oksijen alırken beş dakika süre ile oksijen satürasyonunun kesintisiz ≤ %88,

c. Progresif nöromusküler hastalık için maksimum inspiratuar basıncın 60 cm/H_2O'nun veya FVC'nin %50'nin altında olması.

BiPAP S/T cihazı: BiPAP- S cihazı için tanımlanmış kriterlere ek olarak inspirasyon basınç yüksekliği (İPAP ≥ 20 cmH_2O) veya yoğun bakımda izlendiği dönemlerde apne saptanan hastalarda ödenmektedir.

BiPAP S/T AVAPS cihazı:

1. Polisomnografi eşliğinde yapılan BiPAP S/T titrasyonunda yeterli tidal volüm sağlanamadığı veya uykuda solunum bozukluklarının ortadan kaldırılamadığı hastalarda, nöromusküler ve göğüs duvarı bozukluklarına bağlı uyku ile ilişkili hipoventilasyon-hipoksemi olan restriktif akciğer hastalığı olan hastalarda (ALS, obezite-hipoventilasyon sendromu, kifoskolyoz vb.).

2. Bunun dışında polisomnografi tetkiki ile Cheyne-Stokes solunum saptanan, periodik solunum paterni gösteren hastalarda ve ejeksiyon fraksiyonu < %40 olan konjestif kalp yetmezliği hastalarında adaptif basınç destekli servo ventilasyon cihazı ödenmektedir.

Adaptif Basınç Destekli Servoventilasyon (ASV) cihazı: İlk gece polisomnografi tetkiki sırasında santral apne veya Cheyne-Stokes solunumunun görüldüğü hastalarda titrasyon gecesinde CPAP, BiPAP S/T tedavileriyle, uyku ile ilişkili solunum bozukluğu olaylarının engellenememesi veya hastanın tedaviye uyumunun ve sürekli kullanımının sağlanamaması veya ilk gece polisomnografi tetkiki sırasında, ön planda santral apne veya Cheyne-Stokes solunumunun görüldüğü hastalarda veya ejeksiyon fraksiyonu %40'dan düşük olan konjestif kalp yetmezliği hastalarında basınç titrasyonunda CPAP, BİPAP S/T tedavileri uygulanmaksızın, bu durumun düzenlenecek sağlık kurulu raporunda belirtilmesi koşuluyla ASV cihazı bedelleri kurumca karşılanır.

SONUÇ

Evde uzun süreli NIMV tedavisi özellikle kronik, persistan hiperkapnisi olan KOAH hastalarında yaşam süresini uzatan, hastane yatışlarını azaltan önemli bir tedavi seçeneğidir. Ancak seçilmiş hastalarda uygulanması uygun olacaktır. Tedaviye uyum sağlayabilecek, günde en az beş saat NIMV uygulayan hastalarda $PaCO_2$'nin düşürülmesi ve gece hipoventilasyonunun düzeltilmesi mümkün olacaktır. Evde uzun süreli NIMV tedavisi planlanan hastalarda tedavinin hastane yatışı sırasında başlatılması hasta uyumu ve tedavinin değerlendirilebilmesi açısından

önemlidir. NMH olan hastalarda hiperkapni gelişimi ile birlikte erken dönemde planlanması hasta yaşam süresine etki edecektir. Bu hastalarda negatif basınçlı NIMV tedavi seçenekleri de akla gelmelidir.

Hastaya özel kişiselleştirilmiş ventilatörler, ventilatör arayüzleri, ventilatör modları, gelecekte evde NIMV tedavisi için tedaviye katkı sağlayacak, hasta uyumunu artıracak ve yaşam süresini uzatacaktır.

KAYNAKLAR

1. *Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Ambrosino N et al. Patterns of home mechanical ventilation use in Europe: results from the Eurovent survey. Eur Respir J. 2005 Jun;25(6):1025-31.*
2. *Ergan B, Oczkowski S, Rochwerg B, et al. European Respiratory Society guidelines on long-term home non-invasive ventilation for management of COPD. Eur Respir J 2019; 54: 1901003.*
3. *Hill NS, Criner GJ, Branson RD et al. ONMAP Technical Expert Panel. Optimal NIV Medicare Access Promotion: Patients With COPD: A Technical Expert Panel Report From the American College of Chest Physicians, the American Association for Respiratory Care, the American Academy of Sleep Medicine, and the American Thoracic Society. Chest. 2021 Nov;160(5):e389-e397.*
4. *Macrea M, Oczkowski S, Rochwerg B et al. Long-Term Noninvasive Ventilation in Chronic Stable Hypercapnic Chronic Obstructive Pulmonary Disease. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med. 2020 Aug 15;202(4):e74-e87.*
5. *Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliği. 25 Mart 2010 Resmi Gazete, sayı: mükerrer 27532.*
6. *Windisch W, Geiseler J, Simon K, Walterspacher S, Dreher M; on behalf of the Guideline Commission. German National Guideline for Treating Chronic Respiratory Failure with Invasive and Non-Invasive Ventilation - Revised Edition 2017: Part 2. Respiration. 2018;96(2):171-203.*
7. *Özsancak Uğurlu A, Berk Takır H, Ergan B et al. Approach of pulmonologists in Turkey to noninvasive mechanical ventilation use at home for chronic respiratory failure. Tuberk Toraks. 2016 Mar;64(1):1-8.*
8. *Levine S, Kaiser L, Leferovich J, Tikunov B. Cellular adaptations in the diaphragm in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 1997 Dec 18;337(25):1799-806.*
9. *Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation--a consensus conference report. Chest. 1999 Aug;116(2):521-34.*
10. *Windisch W, Walterspacher S, Siemon K et al. German Society for Pneumology. Guidelines for non-invasive and invasive mechanical ventilation for treatment of chronic respiratory failure. Published by the German Society for Pneumology (DGP). Pneumologie. 2010 Oct;64(10):640-52.*
11. *Murphy PB, Rehal S, Arbane G et al. Effect of Home Noninvasive Ventilation With Oxygen Therapy vs Oxygen Therapy Alone on Hospital Readmission or Death After an Acute COPD Exacerbation: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017 Jun 6;317(21):2177-2186.*
12. *Duiverman ML, Vonk JM, Bladder G et al. Home initiation of chronic non-invasive ventilation in COPD patients with chronic hypercapnic respiratory failure: a randomised controlled trial. Thorax. 2020 Mar;75(3):244-252.*
13. *Windisch W, Haenel M, Storre JH et al. High-intensity noninvasive positive pressure ventilation for stable hypercapnic COPD. Int J Med Sci. 2009;6(2):72-6.*
14. *Köhnlein T, Windisch W, Köhler D et al. Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial. Lancet Respir Med. 2014 Sep;2(9):698-705.*
15. *Murphy PB, Brignall K, Moxham J et al. High pressure versus high intensity noninvasive ventilation in stable hypercapnic chronic obstructive pulmonary disease: a randomized crossover trial. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2012;7:811-8.*
16. *McEvoy RD, Pierce RJ, Hillman D et al. Australian trial of non-invasive Ventilation in Chronic Airflow Limitation (AVCAL) Study Group. Nocturnal non-invasive nasal ventilation in stable hypercapnic COPD: a randomised controlled trial. Thorax. 2009 Jul;64(7):561-6.*
17. *Simonds AK. Home ventilation. Eur Respir J Suppl. 2003 Nov;47:38s-46s.*
18. *Pisani L, Fasano L, Corcione N et al. Change in pulmonary mechanics and the effect on breathing pattern of high flow oxygen therapy in stable hypercapnic COPD. Thorax. 2017 Apr;72(4):373-375.*
19. *Nagata K, Horie T, Chohnabayashi N et al.Home High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy for Stable Hypercapnic COPD: A Randomized Clinical Trial. Am J Respir Crit Care Med. 2022 Dec 1;206(11):1326-1335.*
20. *Bach JR, Upadhyaya N. Association of Need for Tracheotomy With Decreasing Mechanical In-Exsufflation Flows in Amyotrophic Lateral Sclerosis. Am J Phys Med Rehabil. 2018 Apr;97(4):e20-e22.*
21. *Bach JR. Noninvasive Respiratory Management of Patients With Neuromuscular Disease. Ann Rehabil Med. 2017 Aug;41(4):519-538.*
22. *Sharshar T, Chevret S, Bourdain F et al. French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré Syndrome. Early predictors of mechanical ventilation in Guillain-Barré syndrome. Crit Care Med. 2003 Jan;31(1):278-83.*
23. *Mehta S. Neuromuscular disease causing acute respiratory failure. Respir Care. 2006 Sep;51(9):1016-21; discussion 1021-3.*
24. *Khan A, Frazer-Green L, Amin R et al. Respiratory Management of Patients With Neuromuscular Weakness: An American College of Chest Physicians Clinical Practice Guideline and Expert Panel Report. Chest. 2023 Aug;164(2):394-413.*
25. *Bach JR, Martinez D. Duchenne muscular dystrophy: continuous noninvasive ventilatory support prolongs survival. Respir Care. 2011 Jun;56(6):744-50. doi: 10.4187/respcare.00831. Epub 2011 Feb 11.*

14. Weaning

Prof. Dr. Huriye BERK TAKIR, Uzm. Dr. Ayşegül BERK

SBÜ, Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, İstanbul

ÖZET

Entübasyon ve invaziv mekanik ventilasyon, uygun endikasyonla ve zamanında uygulandığında hayat kurtarıcıdır. Mortalite ve morbiditesi yüksek olan entübasyon ve mekanik ventilasyona bağlı komplikasyonlardan kaçınmak için mümkün olan en kısa sürede sonlandırılmalıdır. Doğru hastanın doğru zamanda ekstübasyonunu öngörecek tek bir belirteç veya yöntem yoktur. Bu nedenle weaning bir hekimlik sanatıdır.

GİRİŞ

Weaning, entübe hastada solunum işinin, ventilatörden hastaya, kademeli olarak transfer edilmesi ve mekanik ventilatörden tam ayrılma şeklinde tanımlanır. Ekstübasyon, weaning sürecinin son aşamasıdır. Başarılı weaning için başlıca koşul, uygun hastanın ve doğru zamanın seçilmesidir. Mümkün olan en kısa zamanda ventilatörden ayırma denemelerinin başlatılması ve belirli bir protokolü takip ederek yürütülmesi, ventilatörle ilişkili ciddi komplikasyonları önleyecektir. Erken weaning komplikasyonları; reentübasyon, uzamış ventilatör ve yoğun bakım kalış süresi, ventilatör ilişkili enfeksiyon riskinde artış, geç weaningde ise, miyopati, post entübasyon stenoz ve ventilatör ilişkili hasar/enfeksiyon, yine yoğun bakımda kalış süresinde artış olarak sıralanabilir. Sonuç olarak, erken ya da geç weaning, benzer şekilde mortalite artışı ile ilişkilidir. Doğru zamanda weaning için hazır bulunuşlukla ilgili, yüzde yüz güvenilir ve doğru, tek bir belirteç yoktur. Ayrıca, weaning yöntemleri, merkezler arasında büyük farklılıklar göstermektedir. En ideal test ve yöntemi bulmak için, weaning başarısızlık nedenleri ve baş etme yollarıyla ilgili çalışmalar devam etmektedir. Bu bölümde weaning ile ilgili son gelişmeler, güncel literatür eşliğinde ele alınacaktır.

Weaning aşamaları:

Weaning esas olarak üç temel aşamadan oluşur;

1. Hazırlık,
2. Mekanik ventialtörden ayırma çalışmaları, spontan solunum denemeleri,
3. Ekstübasyon.

Weaning, entübasyondan 24 saat sonra, takip eden her günün sabahında, hastanın weaning için hazır olup olmadığını düşünmek ve değerlendirmek ile başlar (1,2).

İlk koşul entübasyona neden olan durumun kontrol altına alınmış olmasıdır. Bu aşamada klinik belirteçler ve klinisyenin kararı ön plandadır. Bu nedenle, weaning için protokol oluşturulması ve uyumun optimizasyonu önerilse de yoğun bakım klinikleri arasında belirgin farklılıklar vardır (3,4). Avrupa, Amerika

ve Hindistan'ın dahil olduğu (1868 hasta, 142 yoğun bakım ünitesi, 19 ülke), çok uluslu prospektif çalışmada, yazılı direktifler, günlük değerlendirme, spontan solunum deneme teknikleri, ventilatör modları, klinisyenin rolünün belirgin olarak farklı olduğu gözlenmiştir (5). İdeal değerlendirme ve ideal yöntemi bulmak için her merkezde takip edilen hasta popülasyonunun özelliklerinin iyi bilinmesi ve multidisipliner değerlendirme weaning başarısını arttıracaktır.

Weaninge hazırlık aşamasında, genel kabül görmüş klinik kriterler:

1. Sedasyonun kesilmiş ve spontan solunumu başlatabilmek, hava yolunu koruyabilmek için yeterli bilinç düzeyinin olması
2. Hemodinamik stabilitenin sağlanmış olması (vazopressör ihtiyacının olmaması veya 5 < μg/kg/dakika, nabız < 140/dakika olması ve malign aritminin olmaması)
3. Yeterli oksijenasyon ve ventilasyonun (FiO_2 ≤ %50, ve PEEP ≤ 5-8 mmHg ile PaO_2 > 60 mmHg, P/F > 200, pH > 7.25) sağlanmış olmasıdır.

Bu kriterler temel olarak solunumla ilişkili parametreleri içerir. Oysa ki weaning multifaktöriyel ve hastadan hastaya değişebilen bir süreçtir. Bu nedenle sadece solunumsal değerlendirmenin yeterli olmayacağı düşünülmüştür. Baptistella Ar ve arkadaşları extubasyon sonrası gidişi, diğer bir deyişle ekstübasyon başarı veya başarısızlığını doğru tahmin edebilmek için, solunumsal ve solunumsal olmayan parametreleri içeren bir skorlama sistemi geliştirmiştir. Extubation Predictive Score (ExPreS) olarak adlandırdıkları sistemde toplam ≥ 59 puan olduğunda yüksek olasılıkla (%98.7) ekstübasyonun başarılı olacağını doğru tahmin ettiğini bildirmişlerdir (sensitivite 0.889, spesifite 0.752) (Tablo 1-3) (6).

ExPres skoru, 2024 yılında, WEANSNOW skoru ve HACOR skoru ile karşılaştırılmıştır (7,8). Basitleştirilmiş HACOR skoru, ExPreS skoru ile karşılaştırıldığında weaning sonucunu, bağımsız olarak öngörebildiğini (%70 tanısal doğrulukla) ExPreS skoru ≥ 69 ile weaning başarısını ve HACOR skoru ≥ 5 ile weaning başarısızlığını öngördüğü sonucuna varılmıştır.

Son yıllarda, yapay zekanın her alanda olduğu gibi, weaning sonucunu doğru tahmin etmede kullanılabilirliği araştırılmaktadır. Yapay zekâ, bir makinenin, algoritmalar veya karmaşık program işlevleri aracılığıyla algılama ve sorunları kendi başına çözme becerisi olarak tanımlanabilir (9). Solunumsal yoğun bakımlardaki entübe hastalarla yapılan çalışmada, ideal weaning zamanının tayini için yapay zekâ kullanılmıştır. Hasta ile ilgili veriler, hemşirelik kayıtları, ventilatör parametreleri ve weaning başarısını etkileyecek faktörleri içeren çalışmada, yapay zekâ analizleri sonradan klinik uygulamaya entegre edilmiştir. Bu çalıma sonucunda yapay zekanın klinik yararlılığı gösterilmiştir (9). Gelecekteki araştırmacılarda, daha fazla parametrenin eklenmesi ile, yapay zekânın weaning sonucunu tahmin etmedeki başarısının artabileceği bildirilmiştir. Menguy J ve arkadaşlarının çalışmasında, dahili yoğun bakım hasta popülasyonunda, veri toplama sürecinde (datamining), ekstübasyon için bağımsız hemodinamik ve solunumsal belirteçlerin tespit edildikten sonra, yapay zekâ kullanarak, dinamik bir tahmin modeli oluşturmuşlardır. Yapay zekânın, weaning öncesi fizyolojik durumun ve spontan solunum denemesine klinik yanıtın, kalp hızı varyasyonunun weaning sonucunu güvenle öngördüğü sonucuna varmışlardır (10).

Mayıs 2024'de yayınlanan bir sistematik derlemede, iskemik kardiyak enzim ve belirteçler (Troponin-T, Troponin-I, CK-MB, Myoglobin) ile spontan solunum denemesi ve ekstübasyon başarısı arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Sadece Troponin-I ve CK-MB ile sınırlı bir ilişki bulunmuştur. Ionescu, F ve arkadaşlarının çalışmasında COVID-19 hastalarında YBÜ yatışı sırasındaki en yüksek troponin-I değeri ile ekstübasyon başarısızlığı ilişkilendirilmiştir (11). Liu J'nin çalışmasında ise spontan solunum denemesinden önce alınan Troponin-I değeri ile SBT başarısızlığını ilişkili bulmuştur (12). Konomi, I, ise spontan solunum denemesinin sonunda ölçülen yüksek CK-MB düzeyleri ile weaning başarısızlığını anlamlı olarak ilişkili bulmuşlardır (13). Ancak bu sonuçların hiçbiri çalışmalardaki heterojenite nedeniyle genellenmemiştir (14).

Son yıllarda, özellikle yoğun bakımlarda kullanımı artan başka bir araç ultrasondur. Yoğun bakımda yatan, özellikle entübe hastalarda, başka bir üniteye transfer gerektirmeden yatak başında yapılabilmesi, radyasyon içermemesi, tekrarlanabilir olması, anında sonuç vermesi gibi pek çok nedenle ultrason, diğer görüntüleme yöntemlerine üstündür. Yoğun bakımda, birbirinden farklı ve çok çeşitli alanlarda ultrason kullanımı giderek artmaktadır. Akciğer ultrason skoru, pulmoner inflamasyon veya kardiyak yetmezlik nedeniyle akciğerde havalanma kaybının derecesini ekstübasyon öncesinde tespit ederek, iki önemli weaning başarısızlığı sebebinin tayinine yardımcı olmaktadır. Uygun tedavinin düzenlenmesi ile takipte weaning için doğru zamanı öngermede güvenilidir (15).

Tablo 1. ExPreS (Extubation Predictive Score) (6).

Parametre	Değer	Puan
Spontan solunumda hızlı yüzeyel solunum indeksi (RSBI, solunum/dakika/L)	≤ 42	25
	43-54	20
	55-76	10
	77-90	5
	≥ 91	0
Dinamik akciğer kompliyansı (mL/cmH_2O)	≥ 63	15
	51-62	10
	43-50	7
	32-42	3
	< 32	0
Mekanik ventilatör günü	1-3	10
	4-5	7
	6-8	4
	9-10	1
	11	0
Glasgow Koma Skoru	≥ 13.5	10
	11.7-13.4	6
	8.9-11.6	3
	< 8.9	0
Kas gücü (MRC)	49-60	10
	37-48	7
	25-36	4
	13-24	1
	0-12	0
Hematokrit (%)	≥ 37	10
	32-36	7
	26-31	3
	22-25	1
	< 22	0
Kreatinin (mg/dL)	≤ 0.99	10
	1.0-1.2	7
	1.3-1.5	4
	1.6-2.9	1
	≥ 3	0
Nörolojik ek hastalık	Yok	10
	Var	0

Kas güçsüzlüğü ve en önemli inspiryum kası olan diyafragmanın disfonksiyonu, solunum yetmezliği patofizyolojisinde baş roldedir. Weaning sonucunu tahmin etmede, uzun yıllardır kullanılan RBSI, kasın motor fonksiyonları hakkında sınırlı bilgi verir. Çok yeni bir çalışmada, diyafragma fonksiyonun değerlendirilmesi ve ekstübasyon başarısını öngörmedeki klinik faydasını incelemek için, yatak başı yapılan ultrason ile, 65 yaş üstü hastalarda, diyafragma ekskürsiyonu (DE) ve diyafragma kalınlaşma fraksiyonu (DTF) ile diyafram fonksiyonu değerlendirilmiştir. Ayrıca, akciğer ultrason skoru (LUS) ve

Tablo 2. ExPreS Puanına göre weaning başarısı (6).

ExPreS	Duyarlılık	Özgüllük	Başarı oranı (%)	Başarı olasılığı
ExPreS ≤ 44 Puan	0.960	0.333	57.1	Düşük
ExPreS 45-58 puan	0.950-0.667	0.333-0.772	88.3	Orta
ExPreS ≥ 59 puan	0.889	0.752	98.7	Yüksek

Tablo 3. WEANSNOW komponentleri (7).

Akronim (Komponent)	Tanımlama
W (Weaning profile)	MIP= -30 cmH_2O veya daha iyi MEP= +30 cmH_2O veya daha iyi Spontan Vt ≥ 5 mL/IBW/kg Spontan VE 10 L/dakika RSBI < 105 soluk/dakika/L
E (Endotracheal tube)	Endotrakeal tüp iç çapı ≥ 7 mm
A (Arterial blood gas data)	PaO_2 ≥ 60 mmHg, metabolik asidoz yok
N (Nutrition)	Albumin ≥ 3 g/dL, elektrolit dengesizliği yok
S (Secretion)	Saatte ≤ 1 aspirasyon ihtiyacı
N2 (Neuromuscular condition)	Nöromusküler gevşetici ilaç kullanılmıyor
O (Obstruction main airway)	Hava yolu darlığını düşündürecek klinik, fizik muayene, radyolojik bulgu yok, kaf kaçağı ≥ %15.5
W2 (Weakfulness)	Glascow Koma Skoru ≥ 12

MIP: Maximum inspiratory pressure, MEP: Maximum expiratory pressure, IBW: Ideal body weight, Vt: Tidal volüme, VE: Minute ventilation, RSBI: Rapid shallow breating index.

hızlı yüzeyel solunum indeksi (RBSI) kullanılmıştır. Başarılı weaning için en iyi cut-off değerleri; DTF ≥ 30%, DE ≥ 1.3 cm, LUS ≤ 11 ve RSBI ≤ 102 bulunmuştur. Weaning sonucunu belirlemede, diyafragma kalınlaşma fraksiyonu ölçümünün duyarlılığı (%94) ve özgüllüğü (84%), hızlı yüzeyel solunum indeksinden daha yüksek bulunmuştur. Tüm bu belirteçlerin kombinasyonunda (RSBI, LUS, DE ve DTF) ise özgüllük %89'a ve duyarlılık %96'a ulaşmıştır (AUC= 0.919) (16).

Başarılı ekstübasyon için hava yolunun korunması, sekresyonun yeterli temizliği ve bunu sağlayacak yeterli öksürük gücü gereklidir. Öksürük gücü için maksimum ekspiratuar basınç, öksürük gastrik basıncı, öksürük mesane basıncı ve öksürük tepe akımı gibi parametreler bilinmektedir (17-22).

Spontan solunum denemesi başarılı olsa da öksürük tepe akımının < 160 L/dakika olması, ekstübasyon başarısızlığı için risk faktörüdür. Öksürük gücü esas olarak abdominal kasların kasılması ile ilişkilidir. Bu nedenle öksürük sırasında intrabadominal basıncın ölçülmesi, entübe hastada öksürük gücünün değerlendirilmesinde kullanılabilir (18-20).

İki yüz elli entübe hastada yapılan çalışmada, öksürük sırasında ultrasonografi ile ölçülen PCED (pasif cephalic excurtion of the diaphragma) ile ventilatörde internal flowmetre ile ölçülen tepe öksürük akımı arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (23).

Weaning sınıflaması, 2007 yılında, ICC (International Consensus Conference)'in önerdiği, basit weaning, zor weaning ve uzamış weaning olmak üzere üç gruba ayrılmıştır (2).

Bu sınıflamada, weaning süresi ve extübasyon başarısına kadar yapılan spontan solunum denemesi sayısı esas alınmıştır. Ancak ICC sınıflaması, tüm hastaları kapsamamış ve yeni bir sınıflamaya ihtiyaç duyulmuştur. On yıl sonra 2017 yılında, WIND çalışması gündeme gelmiştir (Tablo 4) (24).

ICC'ye göre weaning başarısı, ekstübasyondan sonraki 48 saat içinde ventilatör desteği gerekmemesi olarak tanımlanmıştır. Başarısız weaning ise;

1. Spontan solunum denemesinde başarısız olmak,
2. Ekstubasyondan sonraki 48 saat içinde reentubasyon ve/veya ventilatör desteğine ihtiyaç duyulması,

Tablo 4. Weaning sınıflaması (25).

Sınıflama	ICC	WIND
Grup 1	Basit weanig İlk spontan sonunum denemesinden sonra başarılı ekstübasyon	Kısa weaning 24 saat içinde mekanik ventilatörden başarılı ayrılma veya ölüm
Grup 2	Zor weaning < 7 gün < 3 Spontan solunum denemesi ile başarılı ekstübasyon	Zor weaning Bir-yedi gün içinde mekanik ventilatörden başarılı ayrılma veya ölüm
Grup 3	Uzamış weaning ≥ 7 gün ≥ 3 spontan solunum denemesi sonrası başarılı ekstübasyon	Uzamış weaning İlk denemeden yedi gün sonra ventilatörden ayrılamamış olmak Alt grup A: Sonunda MV'den ayrılma Alt grup B: MV'den ayrılamama
Grup "no weaning"		MV'den ayrılma girişimi yok

ICC: International Consensus Conference, MV: Mechanical ventilation, WIND: Weaning outcome according to a new definition.

3. Ektübasyondan sonraki 48 saat içinde ölüm olarak tanımlanmıştır.

WIND çalışmasındaki tanımlar aşağıdaki gibidir:

Spontan solunum denemesi (SBT): Basınç desteği (PS), pozitif expiryum sonu basıncı (PEEP) ve/veya devamlı pozitif hava yolu basıncı (CPAP) ile minimal solunum desteği ile veya destek olmaksızın yapılan spontan solunum denemesi.

Ayırma girişimi (seperation attempt):

Entübe hastalarda; Ekstübasyon olsun veya olmasın spontan solunum denemesi veya planlanmış ya da planlanmamış ekstübasyon

Trakeostomize hastada: 24 saat veya daha uzun süre trakeostomiden, MV olmadan spontan solunum

Başarılı weaning (veya başarılı ayrılma):

Entübe hastada: Ekstübasyondan sonraki yedi gün içinde (postentübasyon noninvazif ventilasyon kullanılsın veya kullanılmasın) ölüm veya reentübasyon olmaması

Trakeostomize hastada: Yedi gün boyunca herhangi bir mekanik ventilatör desteği olmadan spontan solunum veya spontan solunumla yoğun bakım taburculuğu (hangisi önce gerçekleşirse).

Weaning başarısızlığının en sık karşılaşılan sebepleri; nöromusküler hastalıklar, serebrovasküler olay ve sekelleri, kontrolsüz diyabet, malnütrisyon, morbid obezite, kalp yetmezliği veya akut solunum yetmezliğine neden olan hastalık sekeli olarak sıralanabilir (25). Bunun dışında özellikle de uzun süre entübe takip edilen, mobilize olamayan kritik hastalarda, uzamış derin sedasyon ve kürarizasyon, zorunlu ventilatör modlarının kullanıldığı, spontan solunuma geçilemeyen, ARDS, sepsis, septik şok gibi sistemik ve yoğun inflamasyon ile ilişkili durumlarda miyopati gelişebilir. Yoğun bakımda kazanılmış güçsüzlük; ekstübasyon başarısını ve postekstübasyon akut solunum yetmezliğini etkileyen en önemli faktörlerden biridir. Ekstübasyon başarısını arttırmak için, sedasyon tatilleri, spontan solunum ile diyafragma ve solunum kaslarının çalıştırılması, weaning için gecikilmemesi önerilmekte böylece entübe hastalardaki solunum kas gücü kaybını minimalize etmek amaçlanmaktadır.

Öksürüğün dört aşaması vardır,

1. Derin inspirasyon,

2. Glottis kapalı iken ekspirasyona zorlanması,

3. Glottisin aniden açılması,

4. İntratorasik hava yollarının kompresyonu.

Öksürük tepe akımının > 360 L/dakika olması 12 yaşından büyük bireyler için normal kabul edilir. Öksürük tepe akımının < 160 L/dakika olması durumunda sekresyon temizliğinin yetersiz olacağı öngörülür (26).

Etkili öksürüğün azaldığı nöromusküler hastalıklarda uzun zamandır kullanılan manuel tekniklerin yanında, pek çok öksürük augmentasyon tekniği vardır.

Bunlardan biri de ilk olarak poliomiyelit tedavisinde Mechanical Insufflation Exsufflation (MI-E) cihazlarıdır. Bu cihazlar, önce + 40 cmH_2O ile pozitif basınçla öksürüğün ilk aşaması olan derin inspiryumu taklit eder. Hemen ardından -40 cmH_2O ile negatif basınç uygulayarak güçlü expiryum fazına yardım eder. Entübe, trakeostomize veya nazal kanül, maske kullanana hastalarda uygulanabilir. Doksanlı yıllardan beri amiyotrofik lateral skleroz (ALS), spinal musküler atrofi (SMA), musküler distrofi gibi nöromusküler hastalıklarda kullanılmaktadır. Entübe hastalarda MI-E kullanımı yeni çalışmalarla gündeme gelmiştir. Wibart P ve arkadaşları, prospektif, randomize kontrollü bir çalışmada, yoğun bakımda kazanılmış güçsüzlüğü olan (MRC < 48/60) 61 entübe hastaya MI-E uygulamışlar ve MI-E yapılmayan kontrol grubu (61 hasta) ile karşılaştırmışlardır. Solunum fizyoterapisine ek olarak MI-E kullanımının, sadece trakeal aspirasyon ihtiyacını azalttığı, ekstübasyon sonrası ilk 48 saatte akut solunum yetmezliği, reentübasyon, yoğun bakımda kalış süresi ve 28 günlük mortalite açısından ek katkı sağlamadığı sonucuna varmışlardır (27). Goncalves MR ve arkadaşlarının çalışmasında 48 saatten uzun süredir, akut solunum yetmezliği nedeniyle entübe olan ve spontan solunum denemesinde başarılı olan hastaları iki gruba ayırarak randomize etmişlerdir.

Grup A standart protokol ile extube edilmiş ve ihtiyaç varsa entübasyon sonrası NIV uygulanmıştır. Grup B'de ise extübasyon sonrasında günde üç kez MI-E uygulanmıştır. Reentübasyon ve ekstübasyon sonrası yoğun bakımda kalış süresini azalttığı, NIV etkinliğini arttırdığı sonucuna varmışlardır (28). Çalışılan hasta popülasyonunun özellikleri, uygulama zamanı, uygulanan basınçlar çalışmalarda farklılıklar göstermektedir. Devam etmekte olan bir randomize kontrollü feasibilite çalışmasının sonuçları konuya ışık tutabilir (29). MI-E, Amfizemli hastalarda, pnömotoraks pnömomediasten öyküsü olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Ekstübasyon başarısını arttırmak için başvurulan diğer yöntemler, ekstübasyon sonrası profilaktik NIV uygulanmasıdır. Uygun hastalarda yüksek akım oksijen cihazlarının popülaritesi son yıllarda artmıştır. Ekstübasyon başarısızlığı riski yüksek olan hastalarda yüksek akım oksijen kullanımının reentübasyonu önlemede, yatış süresini kısaltmada NIV kadar etkili olduğu bulunmuştur. Hasta konforu açısından da değerli bir yöntem olduğu vurgulanmıştır (30).

Postekstübasyon stridor riski ekstübasyon başarısızlığı, reentübasyon, daha uzun mekanik ventilatör ve yoğun bakımda kalış süresi ile ilişkilidir. Postekstübasyon stridor, endotrakeal tüp ve kaf basıncının yüksek olması nedeniyle gelişen, mukozal hasar, iskemi ve inflamasyon sonucu gelişir. Yaşlı (> 80 yaş), uzun süre entübe olan, travmatik entübasyon, ajitasyon veya endotrakeal tüpün yeterince sabitlenmemesine bağlı tüpün sürekli hareket ettiği durumlarda ekstübasyon sonrası stridor gelişme riski daha yüksektir. Özellikle risk grubunda kaf kaçak (cuff leak test) testinin yapılması önerilir. İnspiratuar ve ekspiratuar volümler arasındaki farkın < 20 mL olduğu durumda, kaf havası indirilir, takip eden altı ekspiratuar hacim kayıt edilir, en düşük üç hacimin ortalaması alınır. İnspiratuar ve ekspiratuar hacim farkı > 110 mL olmalıdır. Eğer kaçak 110 mL'den daha az ise, darlık olduğu ve post ekstübasyon stridor gelişeceği ön görülür. Bu durumda ekstübasyondan dört saat önce 40 mg metiprednisolon IV yapılması Reentübasyon riskini ve post ekstübasyon riskini azalttığı gösterilmiştir (31).

Negatif basınçlı pulmoner ödem, daralmış üst hava yoluna karşı solunduğunda, -100 cmH_2O'ya ulaşan intratorasik negatif basıncın etkisiyle gelişen nonkardiyojenik pulmoner ödem olarak tanımlanır. Ekstübasyondan hemen sonra gelişen akut solunum yetmezliğinin önemli bir sebebidir. İntratorasik negatif basıncın etkisi ile sağ atriyuma dönen venöz kan miktarı artar ve pulmoner kapillerlerde hidrostatik basınç artar. Sıvı interstisyuma sızar ve pulmoner ödem gelişir. Tedavisinde diüretiklerin yeri tartışmalı olsa da klinik pratikte yaygın olarak uygulanmaktadır ve başarılı olduğu vakalar bildirilmiştir (32).

Sonuç olarak; weaning, entübasyondan 24 saat sonra, entübasyona neden olan durumun kontrol altına alınması ve hemodinamik stabiliteyi takiben, her sabah, hastanın weaning için uygunluğunu sorgulamak ve değerlendirmek ile başlar. Sedasyonun kesilmesi, hava yolu kontrolü, sekresyon temizliği için yeterli bilinç düzeyinin sağlanması gereklidir. Sekresyon, weaning başarısızlığının en önemli nedenlerinden biri olup, öksürük gücünün değerlendirilmesi ve yeterli olması veya desteklenmesi için uygulamalar yapılmalıdır. Spontan solunum denemelerini başarı ile geçen özellikle kalp yetmezlikli hastalarda, pozitif basıncın ani sonlandırılması ile akciğer ödemi ve postekstübasyon solunum yetmezliği gelişebileceği akılda tutulmalıdır.

Kalp yetmezliği ve KOAH'lı hastalarda NIMV uygulanması reentübasyon riskini azaltabilir. Hipokseminin ön planda olduğu hastalarda ekstübasyondan

önce profilaktik olarak, yüksek akım oksijenin, nazal yoldan uygulanmaya başlanması, post ekstübasyon solunum sıkıntısı ile baş etme yöntemlerinden sayılabilir. Her hastanın kendi özelinde değerlendirilmesi, altta yatan temel neden, ek hastalıklar, bireysel özellikleri dikkate alınıp, en uygun weaning yönteminin seçilmesi ve gerekli önlemlerin alınması ekstübasyon başarısını arttıracaktır.

KAYNAKLAR

1. *Schmidt GA, Girard TD, Kress JP, et al. Official Executive Summary of an American Thoracic Society/American College of Chest Physicians Clinical Practice Guideline: Liberation from Mechanical Ventilation in Critically Ill Adults. Am J Respir Crit Care Med 2017; 195(1): 115.*
2. *Boles JM, Bion J, Connors A, et al. Weaning from mechanical ventilation. Eur Respir J 2007;29(5):1033-56.*
3. *Girard TD, Alhazzani W, Kress JP, et al An Official American Thoracic Society/American College of Chest Physicians Clinical Practice Guideline: Liberation from Mechanical Ventilation in Critically Ill Adults. Rehabilitation Protocols, Ventilator Liberation Protocols, and Cuff Leak Tests.. Am J Respir Crit Care Med 2017;195(1):120.*
4. *Burns KEA, Raptis S, Nisenbaum R, et al. International Practice Variation in Weaning Critically Ill Adults from Invasive Mechanical Ventilation. Ann Am Thorac Soc 2018; 15(4): 494.*
5. *Burns KEA, Rizvi L, Cook DJ, et al. Ventilator Weaning and Discontinuation Practices for Critically Ill Patients. JAMA 2021; 325(12): 1173-1184.*
6. *Baptistella AR, Mantelli LM, Matte L, et al. Prediction of extubation outcome in mechanically ventilated patients: Development and validation of the Extubation Predictive Score (ExPreS). PLoS ONE 2021; 16(3): e0248868*
7. *Lin FC, Kuo YW, Jerng JS, et al. Association of weaning preparedness with extubation outcome of mechanically ventilated patients in medical intensive care units: a retrospective analysis. PeerJ 2020; 8: e8973.*
8. *Duan J, Han X, Bai L, et al. Assessment of heart rate, acidosis, consciousness, oxygenation, and respiratory rate to predict noninvasive ventilation failure in hypoxemic patients. Intensive Care Med 2017; 43(2): 192-199.*
9. *Liao KM, Ko SC, Liu CF, et al. Development of an Interactive AI System for the Optimal Timing Prediction of Successful Weaning from Mechanical Ventilation for Patients in Respiratory Care Centers. Diagnostics 2022, 12, 975.*
10. *Menguy J, De Longeaux K, Bodenes L, et al. Defining predictors for successful mechanical ventilation weaning, using a datamining process and artificial intelligence. Sci Rep 2023; 13: 20483.*
11. *Ionescu F, Zimmer MS, Petrescu I, et al. Extubation Failure in Critically Ill COVID-19 Patients: Risk Factors and Impact on InHospital Mortality. J. Intensive Care Med 2021; 36: 1018-24.*
12. *Liu, J, Shen F, Teboul JL, et al. Cardiac dysfunction induced by weaning from mechanical ventilation: Incidence, risk factors, and effects of fluid removal. Crit. Care 2016; 20: 369.*
13. *Konomi, I, Tasoulis A, Kaltsi I, et al. Left ventricular diastolic dysfunction-An independent risk factor for weaning failure from mechanical ventilation. Anaesth. Intensive Care 2016; 44: 466-473.*
14. *Groenland CNL, Blijleven, MA, Ramzi I, et al. The Value of Ischemic Cardiac Biomarkers to Predict Spontaneous Breathing Trial or Extubation Failure: A Systematic Review. J. Clin. Med 2024; 13: 3242.*
15. *Soummer A, Perbet S, Brisson H, et al. Ultrasound assessment of lung aeration loss during a successful weaning trial predicts postextubation distress. Crit Care Med 2012; 40: 2064-2072.*
16. *Li S, Chen Z, Yan W. Application of bedside ultrasound in predicting the outcome of weaning from mechanical ventilation in elderly patients. BMC Pulm Med 2021; 21(1): 217.*
17. *Black LF, Hyatt RE. Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. Am Rev Respir Dis 1969; 99(5): 696-702.*
18. *Man WD, Kyroussis D, Fleming TA, et al. Cough gastric pressure and maximum expratory mouth pressure in humans. Am J Respir Crit Care Med 2003; 168(6): 714-717.*
19. *Wilson SH, Cooke NT, Edwards RH, et al. Predicted normal values for maximal respiratory pressures in Caucasian adults and children. Thorax 1984; 39(7): 535-538.*
20. *Szeinberg A, Tabachnik E, Rashed N, et al. Cough capacity in patients with muscular dystrophy. Chest 1988; 94: 1232-5.*
21. *Norisue Y, Kataoka J, Homma Y, et al. Increase in intraabdominal pressure during airway suctioninginduced cough after a successful spontaneous breathing trial is associated with extubation outcome. Ann Intensive Care 2018; 8(1): 61.*
22. *Smina M, Salam A, Khamiees M, et al. Cough peak flows and extubation outcomes. Chest 2003; 124(1): 262-268.*
23. *Norisue Y, Santanda T, Nabeshima T, et al. Association of Diaphragm Movement During Cough, as Assessed by Ultrasonography, With Extubation Outcome. Respir Care 2021; 66(11): 1713-1719.*
24. *Béduneau G, Pham T, Schortgen F, et al. Weaning outcome according to New Definition). Epidemiology of Weaning Outcome according to a New Definition. The WIND Study. Am J Respir Crit Care Med 2017; 195: 772-783.*
25. *Dolinay T, Hsu L, Maller T, et al. Ventilator Weaning in Prolonged Mechanical Ventilation A Narrative Review. J Clin Med 2024; 13: 1909.*
26. *Bach JR, Saporito LR. Criteria for Extubation and Tracheostomy Tube Removal for Patients with Ventilatory Failure. A different approach to weaning. Chest 1996; 110: 1566-1571.*
27. *Wibart P, Réginault T, GarciaFontan M, et al. Effects of mechanical inexsufflation in preventing postextubation acute respiratory failure in intensive care acquired weakness patients: a randomized controlled trial. Crit Care Sci 2023; 35: 168-76.*
28. *Goncalves MR, Honrado T, Winck JC, et al. Efects of mechanical insufation-exsufation in preventing respiratory failure after extubation: A randomized controlled trial. Crit Care 2012; 16(2): R48.*

29. *Swingwood E, Voss S, Tume LN, et al. Mechanical insufflation-exsufflation to promote extubation success in critically ill adults on intensive care: protocol for a randomised controlled feasibility trial. Pilot Feasibility Stud 2023; 9(1): 129.*

30. *Wang Q, Peng Y, Xu S, et al. The efficacy of high-flow nasal cannula (HFNC) versus noninvasive ventilation (NIV) in patients at high risk of extubation failure: a systematic review and metaanalysis. Eur J Med Res 2023; 28(1): 120.*

31. *Girard TD, Alhazzani W, Kress JP, et al. An Official American Thoracic Society/American College of Chest Physicians Clinical Practice Guideline: Liberation from Mechanical Ventilation in Critically Ill Adults. Rehabilitation Protocols, Ventilator Liberation Protocols, and Cuff Leak Tests. Am J Respir Crit Care Med 2017; 195(1): 120-133.*

32. *Pathak V, Rendon IS, Ciubotaru RL. Recurrent negative pressure pulmonary edema. Clin Med Res 2011; 9(2): 88-91.*

15. Yoğun Bakımda Ağır Viral Pnömoniler

Uzm. Dr. Ezgi ERDEM TÜRE, Doç. Dr. Fatma YILDIRIM

Etlik Şehir Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Göğüs Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi, Ankara

ÖZET

Pnömoni, dünya çapında önemli morbidite nedenleri arasında ve pulmoner enfeksiyonlara bağlı en yaygın mortalite nedenidir. Viral patojenler daha sıklıkla bağışıklığı baskılanmış hastalarda pnömoni nedeni olurken, sağlıklı kişilerde influenza benzeri hastalıkların ve SARS-COV-2'nin de neden olduğu bir komplikasyon olarak karşımıza çıkmaktadır. Toplum kökenli pnömonilerde virüsler bakterilere kıyasla daha az sıklıkla görülmektedir. Birçok solunum yolu virüsü kendini sınırlayarak iyileşirken, bazı virüslerin enfeksiyonu ağır pnömoni ve akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) yaparak ağır solunum yetmezliğine neden olur. Viral pnömonilerde en sık görülen radyolojik bulgular, dağınık ve periferal yerleşimli, bilateral yamalı konsolidasyon ve/veya buzlu cam opasiteleridir. Kesin tanı, etken virüsün mikrobiyolojik olarak gösterilmesi ile konur. Son yıllarda PCR testleri viral enfeksiyonlara yönelik tanısal doğruluk oranlarını arttırmış ve hızlı sonuç elde edilmesini sağlamıştır. En sık tespit edilen viral etkenler; İnfluenza virüs, Rinovirüs, Corona-virüs ve Parainfluenza'dır. Viral pnömonilerde tedavi ve prognozu belirlemek açısından öncelikli olan hastanın yatış yerinin belirlenmesidir. Yoğun bakım ihtiyacının belirlenmesi için önerilen Infectious Disease Society of America (IDSA)/American Thoracic Society (ATS) yoğun bakım yatış kriterleridir. Ağır viral pnömoni nedeniyle yoğun bakım ünitesine alınan solunum yetmezliği hastalarının yönetimi diğer solunum yetmezlikli hastalarla benzerdir. Bazı viral etkenlere karşı kısıtlı sayıda antiviral seçenek mevcuttur. Spesifik antiviral ajan yokluğunda destek tedavi, yönetimin temelini oluşturur. Bu bölümde ağır viral pnömonilerin kliniği, radyolojik özellikleri, yoğun bakım yatış kriterleri ve tedavi yönetimleri özetlenecektir.

GİRİŞ

Pulmoner parankim dokusunun akut enfeksiyöz süreci olarak tanımlanan pnömoni, dünya çapında en yaygın enfeksiyöz ölüm nedeni olup, önde gelen morbidite nedenleri arasındadır. Yıllık pnömoni insidansının %0.28 ile %1.16 arasında değiştiği ve özellikle ileri yaşlarda hem insidansın hem de mortalitenin arttığı bildirilmektedir (1). Özellikle komorbiditesi fazla olan kritik hastalarda sepsis, septik şok ve akut respiratuar distress sendromu (ARDS) gibi mortalitesi yüksek olan durumlara neden olabilir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada pnömoni nedenli hastaneye yatış sırasında her yıl yaklaşık 100.000 ölümün meydana geldiği ve hastaneye yatırılan yaklaşık üç hastadan birinin takip eden bir yıl içinde öldüğü bildirilmiştir.

Pnömonilerin önemli bir kısmını oluşturan viral pnömoniler, insanlık tarihi boyunca en fazla ölüme sebep olan hastalıktır. 1918 yılında başlayan İspanyol Gribi salgını, tahmini 100 milyon üzeri ölüm ile sonuçlandı ve en fazla öldüren hastalık olarak kayıtlara geçti. 2019'da başlayarak tüm dünyayı etkisi altına alan

SARS-CoV-2 salgını ise tüm dünyada 700 milyon üzeri vaka ve 7 milyona yakın ölüme sebep olarak etkisini göstermeye devam etmektedir.

Viral pnömoni, influenza benzeri hastalıkların ve SARS-COV-2'nin de neden olduğu bir komplikasyondur. Viral pnömoni virüslerin iç yapısı nedeniyle kompleks bir hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır. Virüsler genetik yapılarını modifiye edebilen, değişik ortam ve çevreye adapte olma yetisine sahip genetiktedirler. Spesifik bir virüs strainin virülansını ve onun konak immün sistemi ile reaksiyonunu öngörmek zordur. Birçok solunum yolu virüsü hafif ya da çok hafif enfeksiyon yaratır. Toplum kökenli pnömoni (TKP) etiyolojisinde solunum yolu virüslerinin rolü hala tartışılmaktadır. Toplum kökenli pnömonilerde virüsler bakterilere kıyasla daha az oranda görülür. Viral pnömoniler kendiliğinden iyileşebilir, ancak nadiren şiddetli enfeksiyon varlığında yaşamı tehdit ederek yoğun bakım ihtiyacı gelişir. Bazı spesifik virüslerin enfeksiyonu ağır pnömoni ve ARDS yaparak ağır solunum yetmezliğine neden olmaktadır (2). Bu durumlarda tüm tedavi çabalarına rağmen morbidite ve mortalite yüksek seyredebilmektedir. Virüsler, birincil patojen olma özelliklerinin yanı sıra, yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatışı gerektiren ciddi hastalığa sahip bireylerde ve ventilatörle ilişkili pnömoni vakalarında bakterilerle birlikte ko-patojen olarak da rol alabilirler.

PATOGENEZ

MERS-COV ve SARS-COV ve SARS-COV-2 koronavirüs enfeksiyonlarında görüldüğü gibi viral enfeksiyon konak immun sisteminde aşırı bir enfeksiyona sebep olmaktadır. Birçok proinflamatuar sitokin IL-1B, IL-6, IL-8, CXC-chemokine ligand 10 (CXCL-10), CCL2, IFN GAMA salınmaktadır (3-6). Bu proinflamatuvar cevap pulmoner sirkulasyonda kapiller kaçağa sebep olmakta bu da non kardiyojenik pulmoner ödemle sonuçlanmaktadır. Hipoksemi, tip 2 pnömosit hiperplazisi ve nötrofil infiltrasyonu ile başlar, daha sonra fibroproliferasyon ve hiyalin membran oluşumuna ilerler (7).

Halen viral enfeksiyonlarda hangi hastalarda solunum yetmezliği ve ARDS gelişeceğine yönelik risk faktörleri net olarak bilinmemektedir (8). Bazen pnömoniye sebep olan virüsün türüne bağlı olarak enfeksiyonun akciğerlere yayılabileceği düşünülmektedir.

KLİNİK

Viral pnömoni kliniği genel olarak bakteriyel pnömoniye benzer. Sıklıkla non-produktif öksürük, göğüs ağrısı, nefes darlığı ve ateş ile başvururlar. Daha çok epidemiler halinde karşımıza çıkan viral pnömonilerde etkeni, klinik parametrelerden tahmin etmek zordur.

Viral pnömonileri belirlemek için güvenilir bir belirteç henüz tespit edilememiştir. Akut faz reaktanlarından C-reaktif protein (CRP), bazı çalışmalarda bakteriyel pnömonilerde viral pnömonilere göre daha yüksek bulunmuş iken, fark olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Biyokimyasal diğer parametreler arasında da anlamlı farklılık yoktur. Tam kan parametrelerinden lenfopeni, viral pnömonilerde izlenen bir bulgudur. Viral enfeksiyonlarda üretilen interferon-α, TNF-α'yı inhibe edebilir ve bu durumda prokalsitoninin yükselmesine engel olur. Bu nedenle bakteriyel ve viral etyolojiyi ayırt etmede kullanılabilir. Ancak hiçbir kan parametresi viral pnömoni için kesin tanı değildir.

Viral pnömonilerde en sık görülen radyolojik bulgular, genellikle dağınık ve periferal yerleşimli, bilateral yamalı konsolidasyon ve/veya buzlu cam opasiteleridir. Ancak ilerleyen dönemlerde buzlu camların kaybolması ile bakteriyel etkenlerden ayırt etmek zorlaşabilir (9,10). İnfluenza benzeri semptomlar olduğunda (kuru öksürük, genel vücut ağrısı, artromiyalji ve intertisyel pnömoni paterni akciğer grafisinde) viral pnömoniyi her zaman bakteriyel pnömoniden ayırmak mümkün olmamaktadır. Toplumda viral salgınların varlığı, semptomlar, biyobelirteçler, radyografik değişiklikler viral pnömoniyi bakteriyel pnömoniden ayırmaya yardımcı olabilir. Ancak gerek klinik, gerek kan parametreleri gerekse de kesin radyolojik bulguların olmaması nedeniyle kesin tanı etken virüsün mikrobiyolojik olarak gösterilmesi ile olur.

Viral pnömoninin laboratuvar tanısı, üst solunum yolu örneklerinde (örneğin; nazofaringeal aspiratlar) ve/veya alt solunum yolu örneklerinde (örneğin; indüklenmiş balgam, bronkoskopik lavaj) kültür veya immünofloresan mikroskopisi ile virüs veya viral antijenin saptanmasına ve eşleştirilmiş serumda antikorların ölçümüne dayanmaktadır. Bu yöntemler yavaş sonuç vermektedir ve duyarlılıkları sınırlıdır. Yeni tanısal testler, kantitatif Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testleri tanısal doğruluk oranlarını arttırmış ve ağır viral enfeksiyonların yönetimini kolaylaştırmakla birlikte sonuçların daha hızlı elde edilmesini sağlamıştır. Yüksek viral pnömoni şüphesi olan hastalarda PCR testleri önerilmektedir. PCR testleri, viral alt tiplerin belirlenmesine ve viral yükün kantifikasyonuna da yardımcı olur (11). Nazofaringeal sürüntüler, trakeal aspirasyonlar, bronkoalveolar lavaj ve plevral sıvı dahil olmak üzere çok sayıda klinik örnek için PCR testi kullanılabilir. Alt

solunum yolu (ASY) enfeksiyonu şüphesi olan hastalarda, yalnızca üst solunum yolundan alınan örnekler gerçek enfeksiyon etkeninin; asemptomatik taşıyıcılardan veya izole üst solunum yolu (ÜSY) enfeksiyonlarından ayırt edilmesini zorlaştırmaktadır (9). Bu nedenle TKP etkenlerinin tanısında ÜSY'dan alınan örneklerin kullanılması tartışmalıdır. ÜSY ve ASY örneklerinin birlikte değerlendirildiği çalışmalarda ÜSY örnekleri genellikle negatif izlenirken, ASY örneklerinde pozitif sonuçlar izlenmiştir (Tablo 1) (11,12).

ETKENLER

Pnömonilerde viral etkenlerin, sıklığı ve alt tipinin belirlenmesine yönelik çalışmaların sonuçları oldukça farklıdır. Tespit edilen virüslerin sıklığı; coğrafi özellikler, mevsimsel farklılıklar ve pandemi durumuna göre değişir. Ancak genel olarak en sık tespit edilen virüsler; İnfluenza virüs, Rinovirüs, Coronavirüs ve Parainfluenza'dır. MERS-CoV, SARS-CoV ve SARS-CoV-2 koronavirüs enfeksiyonlarında görüldüğü gibi viral enfeksiyon konak immün sisteminde aşırı bir reaksiyona neden olur.

Son yıllarda birçok virüs pulmoner enfeksiyon etkeni olarak tespit edilmiştir ancak büyük kısmı hafif pnömoni ya da basit viral bronşit şeklindedir. Risk faktörlerini taşıyan hastalarda ağır pulmoner enfeksiyon gelişebilmektedir. Bu enfeksiyonların yönetimi genellikle viral virulanstan ziyade hastanın klinik durumuna bağlıdır. Adenovirüs, metapnömovirüs, parainfluenza virüs, repiratuar sinsityal virüs (RSV), influenza A ve B virüsleri genellikle ağır olmayan pnömoniye sebep olur (13). İnfluenza A virüsünün değişik formları her yıl dünyada dolaşır ve farklı klinik tablolara sebep olur. Herpes virüs 1 ve 2, sitomegalovirüs ve Epstein-Barr virüsü, genellikle bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda viral pnömoniye neden olabilir (14). Covid 19 pandemisi ile birlikte dünyadaki viral enfeksiyonların sıklığı ve oluşturdukları klinik enfeksiyon tablosu da değişmiştir. Gerek maske kullanımı gerek sosyal izolasyon, covid 19 aşıları dışında diğer grip aşılarını olma oranlarındaki değişiklikler insanların ve toplumların diğer viral etkenlerle karşılaşma riskini azaltmış, bu da sistem cevabının değişimine antikorlarının azalmasına sebep olmuş olabilir.

Tablo 1. Ağır viral pnömoni risk faktörleri.

İmmünsüpresyon*
Obezite
İleri Yaş
Bakımevinde yaşıyor olmak
Hamilelik **
Komorbiditeler
• Konjestif kalp yetmezliği
• Kronik akciğer hastalığı
• Orak hücreli anemi
• Kronik böbrek hastalığı
• Diayebetes mellitus
Yıllık influenza aşısı olmuş, grip benzeri semptomlar?
Yakın zamanlı seyahat öyküsü
Kreşe giden çocukla temas
Değişik kıtalardan gelen kişi
Kanser

* En çok tanımlanan risk faktörüdür.
** Şiddetli influenza pnömonisi geçirmek için risk faktörü olarak tanımlanmıştır.

Enfeksiyon nedenli ciddi solunum sıkıntısı ile YBÜ'ye yatırılan hastaların %11-55'ini virüsler oluşturmaktadır (12,15). Yapılan bir çalışmada, YBÜ'ye yatırılan toplum kökenli pnömoni olan hastalarda %54 oranında solunum virüsü tespit edilmiş, tespit edilen en sık etkenler influenza A ve rinovirüs olmuştur (16). Bağışıklığı baskılanan, hematopoietik kök hücre nakli, hematolojik malignitesi ve solid organ nakli olanlarda rinovirüs, adenovirüs, RSV ile ilişkili şiddeti enfeksiyonlara yatkınlık vardır (12). TKP nedeniyle yoğun bakım ünitesine yatırılması gereken şiddetli pnömonisi olan hastalarda yapılan çalışmalarda rinovirüs %31-36 oranlarında tespit edilmiştir (17,18). Rinovirüs ayrıca hastane kökenli pnömonilerde (HKP)'de önemli bir etkendir. Yapılan çalışmalarda yoğun bakım ünitesine yatırılması gereken HKP'li hastalarda %6-11 oranında rinovirüs pozitifliği bulunmuştur (12,19). Yaşlı hastalar, kalp ve akciğer hastalığı olanlarda RSV, pnömoninin önemli bir nedenidir. RSV enfeksiyonuna bağlı ölümlerin %75'inden fazlasının 65 yaş üzerindeki hastalarda meydana geldiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (20).

Bakteriyel süperenfeksiyonlar, şiddetli viral pnömonilerin yaygın bir komplikasyonudur, *Streptococcus pneumoniae* ve *Staphylococcus aureus* gibi mikroorganizmalar neden olur. Kritik hastalarda *Streptococcus pyogenes, Haemophilus influenzae* ve gram-negatif basiller gibi başka mikroorganizmalar da örneklerden izole edilen etkenlerdir (21). Bakteriyel süperenfeksiyonlar, viral enfeksiyonlardan genellikle yedi gün sonra gelişir; morbidite ve mortalite artışına neden olur (22). Klinik şüphe durumunda bakteri kültürü ve ampirik antibiyotik tedavisi düşünülmelidir.

Net olarak tanımlanmış olmasa da influenza A ile bakteriler arasındaki sinerjinin nedeni düzensiz immün cevaba bağlı olabilir. Nötrofil aktivasyonundaki

artış, interlökin üretimindeki artış, alveolar makrofaj aktivasyonununun azalması ve NK hücre yanıtının bozulması bağışıklık sisteminin zayıflamasına yönelik öne sürülen mekanizmalar arasındadır (21,23).

HASTA YÖNETİMİ

Pnömonilerin ilk değerlendirilmesinde gerek tedaviyi şekillendirirken gerekse de prognozun belirlenmesinde öncelikli yapılması gereken yatış yerinin belirlenmesidir. Yoğun bakım ihtiyacının belirlenmesi için önerilen IDSA/ATS yoğun bakım yatış kriterleridir (Tablo 2).

Daha öncesinde birçok çalışmada IDSA/ATS'nin bu kriterleri değerlendirilmiş olup, bu parametreler kötü prognostik faktör olarak bildirilmiştir. Bunların içinde vazopressör gerektiren septik şok durumu, mekanik ventilasyon gerektiren solunum desteği en önemli faktörlerdir. Bunların yanı sıra organ disfonksiyonuna ait bulgular yatış yerinin ve mortalitenin belirlenmesinde önemlidir. Bu nedenle pnömoni hastalarında rutin olarak biyokimyasal ve tam kan parametrelerinin gönderilmesi önerilir.

Yaygın bilateral infiltrasyonun izlendiği hastalarda hızla ilerleyen hipoksi ortaya çıkabilir. Bu hastaların önemli bir kısmında hipoksemi, nazal oksijen desteği ile düzelmez. Oksijen ihtiyacının yüksek, $PaO_2/FiO_2 \leq 250$ olan hastaların yoğun bakım ünitesinde takip edilmesi önerilir. Hızlı ilerleyen ve refrakter hipoksemi, ARDS'ye gidişin habercisidir. Hastaların başvuru anında takipnesinin olması ilerleyen dönemlerde solunum yetmezliğine sebep olacağından, solunum saysının ≥ 30'un üzerinde olması halinde yakın takip edilmesi önerilir.

Tablo 2. IDSA/ATS yoğun bakım yatış kriterleri.

Majör kriterler:*
Mekanik ventilasyon desteği gereksinimi
Vazopresör tedavi gerektiren septik şok tablosu
Minör kriterler:*
Solunum hızı ≥ 30/dakikada
$PaO_2/FiO_2 \leq 250$
Akciğer radyogramında multilober infiltratlar
Konfüzyon/dezoryantasyon
Üremi (BUN ≥ 20 mg/dL)
Lökopeni (Lökosit < 4000 / mm^3)
Trombositopeni (Trombosit < 100.000 /mm^3)
Hipotermi (< 36°C)
Sıvı yüklemesi gerektiren hipotansiyon

* Bir majör veya üç minör kriterin varlığı yoğun bakım ihtiyacı lehinedir.

Ağır viral pnömoni nedeniyle yoğun bakım ünitesine yatırılan solunum yetmezliği hastalarının yönetimi diğer solunum yetmezlikli hastalarla benzerdir. Viral enfeksiyonu olan yoğun bakım hastalarına yaklaşımı değerlendirilen az sayıda literatür bilgisi bulunmaktadır. Bu nedenle, ARDS gelişen hastalarda standart tedavi koruyucu mekanik ventilasyon olmalıdır. Viral enfeksiyona bağlı septik şok vakaları azdır, diğer septik şok hastalarına yaklaşım ile benzerdir, ancak steroidlerin dikkatli kullanılması önerilmektedir (24). Transplantasyon hastalarında durum daha karışıktır. Uygun antiviral tedavi başlanmalı ve immünsüpresif tedavilerin geçici olarak kesilmesi değerlendirilmelidir (25). Erken oksijenizasyonun değerlendirilmesi, viral pnömonilerde hastalık şiddetini erken tanınmasına olanak sağlamaktadır (26).

FARMAKOLOJİK TEDAVİ

Ağır viral pnömonilerde etkin bir tedavi bulunmamaktadır ve tedavinin temelini solunum destek tedavileri oluşturmaktadır. Ağır enfeksiyon durumlarında birkaç antiviral seceneği mevcuttur. Asiklovir, Herpes simpleks virüs 1-2, chickenpox ve Epstein-Barr virüs de dahil olmak üzere herpesvirüs ailesinin çoğu üyesine etkilidir. Sitomegalovirüste birinci basamak tedavide gansiklovir parenteral yolla veya valgansiklovir enteral yolla tercih edilir, ikinci basamak tedavide ise foscarnet yer alır (27).

Ribavirin, bir nükleozid inhibitörüdür; viral RNA metabolizmasını bloke ederek viral replikasyonu engelleyen guanozin analoğudur. Respiratuar sinsityal virüs (RSV) pnömonisinde kullanılır. Para-influenza virüsüne ve adenovirüse karşı da etkilidir. İmmünsüprese, ağır RSV pnömonili hastalarda ribavirin ile birlikte immünoterapi de kullanılmıştır. Standart intravenöz immünoglobulin (IVIG) ile karşılaştırıldığında RSV spesifik intravenöz immünglobülin (IVIG) beş kat daha fazla nötralize edici titre içermesine rağmen, üretimi durdurulmuştur. Palivizumab, RSVnin F glikoproteinine karşı geliştirilmiş RSV spesifik monoklonal antikordur. Şiddetli RSV enfeksiyonu ve hematopoietik kök hücre nakli olan hastalarda yapılan bir çalışmada, tek başına ribavirin tedavisiyle, IVIG veya palivizumab kombinasyon tedavisine kıyasla daha iyi sonuçlar elde edilmiştir (28).

Nöraminidaz inhibitörleri, influenza virüs (A ve B) tedavisinde kullanılan ilaçlardır. Birinci basamak tedavide enteral Oseltamivir, ikinci basamak tedavide inhaler zanamivir tercih edilir. YBÜ hastalarında oseltamivir 75 mg günde iki defa kullanımı önerilir

(29). İnfluenza A tedavisinde beş gün boyunca kullanımı önerilmektedir. İmmünyetmezlikli ve daha önceden oseltamivir kullanmış hastalarda antiviral rezistansı riski yüksektir. Refrakter enfeksiyon varlığında Zanamivir başlanabilir. İnfluenza A testi pozitif olan hastada solunum yetmezliği devam etmesi durumunda oseltamivir duyarlılığına bakılmalıdır.

Amantadin ve Rimantadin, Adamantanes antiviral ailesine ait ilaçlardır. İnfluenza A'ya karşı yüksek dirence sahiplerdir ve influenza B virüsüne karşı ise etkili değillerdir. Bu nedenle influenza pnömonisinde önerilmemektedir (27). Şiddetli koronavirüs pnömonisinde halen etkin bir antiviral ilaç bulunmamaktadır ve destek tedavisi önerilmektedir. Sistemik steroidler, şiddetli viral pnömonide sitokin üretiminin artmasıyla oluşan inflamatuvar yanıtı düzenlemedeki potansiyel rolü nedeniyle bir seçenek olarak değerlendirilmelidir (30).

Viral pnömonilerde spesifik antiviral ajan yokluğunda destek tedavisi, tedavinin temelini oluşturur. Rutin antibiyoterapi tartışmalıdır. Ancak mukozal bariyerlerin viral enfeksiyonlar nedeniyle bozulmuş olması bakteriyel enfeksiyonlar açısından konakçıyı savunmasız hale getirir. Bu durum bakteriyel enfeksiyonların eklenmesi ile sonuçlanabilir ve süperenfeksiyon olarak adlandırılır. Özellikle yoğun bakımda yatan, ileri yaş ve komorbiditesi fazla olan hastalarda kliniği ağırlaştıran önemli bir sorundur. Bu durumda tedaviye antibakteriyellerin eklenmesi önerilir.

ÖNLEME

Son dönemlerde artan viral enfeksiyonlar hastanelere artan başvuru ve yoğun bakımlarda mortalite artışına sebep olmuştur. Sağlık bakımında ve tedavi protokollerinde sağlanan gelişmelere rağmen yoğun bakım ihtiyacı olan pnömonilerde özellikle sepsis varlığında mortalite % 50'ye ulaşmaktadır. Mortalite ve morbiditesi bu kadar yüksek olan pnömonide, hastalıktan korunmak en etkili yöntemdir. Özellikle solunum yolu ile bulaşan hastalıklarda bulaşın engellenmesi önemli bir halk sağlığı sorunudur. Maske-eldiven kullanımı ve el hijyeni, bulaşı engelleyen en önemli korunma yöntemleridir. Hastalığın klinik fazı boyunca hastaların izolasyonu da bulaşı ve böylece insidansı azaltır. Ayrıca, aşı ile bağışıklama tüm enfeksiyon hastalıkları için önemlidir. COVID-19 salgınında da gördük ki, hastalığı kesin olarak engellemese bile kritik hastalık tablosunun oluşmasını engelleyeceği açıktır. Ancak ne yazık ki tüm virüsler için aşı mevcut değildir.

SONUÇ

Yoğun bakımda yatan ağır viral pnömonilerde morbidite ve mortaliteyi azaltmak için ilk adım erken teşhis ve tedavidir. Solunum yetmezliği olan, öyküsü ve risk faktörleri varlığında viral enfeksiyonların dışlanması için testler yapılmalıdır. PCR ve diğer tanı testlerindeki ilerlemeler, solunum yolu viral patojenlerinin tespitini önemli ölçüde iyileştirmiştir. Ancak tanı yöntemlerindeki bu gelişmelere rağmen, toplum kökenli şiddetli solunum yolu enfeksiyonu olan hastaların büyük bir kısmında etken patojen hala saptanamamaktadır. Ağır viral pnömonilerde etkin bir tedavi bulunmamaktadır, bazı etkenlere yönelik antiviral tedaviler mevcuttur. Bu hasta grubunu daha iyi tanımlamak için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. *Yang Y, Zhong Y. Impact of frailty on pneumonia outcomes in older patients: a systematic review and meta-analysis. Eur Geriatr Med 2024;15(4):881-891.*
2. *Khalid I, Alraddadi BM, Dairi Y, et al. Acute management and long-term survival among subjects with severe middle-east respiratory syndrome coronavirus pneumonia and ARDS. Respir Care 2016;61(3):340-348.*
3. *Cameron MJ, Ran L, Xu L, et al. Interferon-mediated immunopathological events are associated with atypical innate and adaptive immune responses in patients with severe acute respiratory syndrome. J Virol 2007;81(16):8692-8706.*
4. *Tang NL, Chan PK, Wong CK, et al. Early enhanced expression of interferon-inducible protein-10 (CXCL-10) and other chemokines predicts adverse outcome in severe acute respiratory syndrome. Clin Chem 2005;51(12):2333-2340.*
5. *Reghunathan R, Jayapal M, Hsu L-Y, et al. Expression profile of immune response genes in patients with severe acute respiratory syndrome. BMC Immunol 2005;6:2.*
6. *Jiang Y, Xu J, Zhou C, et al. Characterization of cytokine/chemokine profiles of severe acute respiratory syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171(8):850-857.*
7. *Tsushima K, King LS, Aggarwal NR, et al. Acute lung injury review. Intern Med 2009;48(9):621-630.*
8. *Graham RL, Donaldson EF, Baric RS. A decade after SARS: strategies for controlling emerging coronaviruses. Nat Rev Microbiol 2013;11(12):836-848.*
9. *Ruuskanen O, Lahti E, Jennings LC, et al. Viral pneumonia. Lancet 2011; 377(9773):1264-75.*
10. *Jain S, Self WH, Wunderink RG, et al. Community-acquired pneumonia Requiring hospitalization among U.S. adults. N Engl J Med 2015;373(5):415-27.*
11. *Mahony JB, Petrich A, Smieja M. Molecular diagnosis of respiratory virus infections. Crit Rev Clin Lab Sci 2011;48(5-6):217-49.*

12. *Choi S.H., Hong S.B., Ko G.B., Lee Y., Park H.J., Park S.Y. Viral infection in patients with severe pneumonia requiring intensive care unit admission. Am. J. Respir. Crit. Care Med 2012;186:325-332.*

13. *Ginocchio C, McAdam A. Current best practices for respiratory virus testing. J Clin Microbiol 2011;49(9):44-48.*

14. *Kelesidis T, Mastoris I, Metsini A, et al. How to approach and treat viral infections in ICU patients. BMC Infect Dis 2014;14:321.*

15. *Jain S., Self W.H., Wunderink R.G., CDC EPIC Study Team Community-acquired pneumonia requiring hospitalization. N. Engl. J. Med 2015;373:415-427.*

16. *Piralla A, Mariani B, Rovida F, Baldanti F. Frequency of respiratory viruses among patients admitted to 26 Intensive Care Units in seven consecutive winter-spring seasons (2009-2016) in Northern Italy. J Clin Virol 2017;92:48-51.*

17. *Wiemken T, Peyrani P, Bryant K, et al. Incidence of respiratory viruses in patients with community-acquired pneumonia admitted to the intensive care unit: results from the severe influenza pneumonia surveillance (SIPS) project. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2013;32(5):705-10.*

18. *Karhu J, Ala-Kokko TI, Vuorinen T, et al. Lower respiratory tract virus findings in mechanically ventilated patients with severe community-acquired pneumonia. Clin Infect Dis 2014;59(1):62-70.*

19. *Shorr AF, Zilberberg MD, Micek ST, et al. Viruses are prevalent in non-ventilated hospital-acquired pneumonia. Respir Med 2017;122:76-80.*

20. *Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. JAMA 2003;289(2):179-86.*

21. *Rynda-Apple A, Robinson KM, Alcorn JF. Influenza and bacterial super-infection: illuminating the immunologic mechanisms of disease. Infect Immun 2015;83(10):3764-3770.*

22. *Martin-Loeches I, Sanchez-Corral A, Diaz E, et al. Community-acquired respiratory coinfection in critically ill patients with pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus. Chest 2011;139:555-562.*

23. *Small CL, Shaler CR, McCormick S, et al. Influenza infection leads to increased susceptibility to subsequent bacterial super-infection by impairing NK cell responses in the lung. J Immunol 2010;184(4):2048-2056.*

24. *Kelesidis T, Mastoris I, Metsini A, et al. How to approach and treat viral infections in ICU patients. BMC Infect Dis 2014;14:321.*

25. *Seo S, Waghmare A, Scott EM, et al. Human rhinovirus detection in the lower respiratory tract of hematopoietic cell transplant recipients: association with mortality. Haematologica. 2017;102:1120-1130.*

26. *Blot SI, Rodriguez A, Solé-Violán J, et al. Effects of delayed oxygenation assessment on time to antibiotic delivery and mortality in patients with severe community-acquired pneumonia. Crit Care Med 2007;35(11):2509-2514.*

27. *Gattarello S, Rello J. Severe viral pneumonia in adults: What is important for the ICU physician? Hospital Practice 2017;45:131-4.*

28. *Shah JN, Chemaly RF. Management of RSV infections in adult recipients of hematopoietic stem cell transplantation. Blood 2011;117:2755-63.*

29. *Ariano RE, Sitar DS, Zelenitsky SA, et al. Enteric absorption and pharmacokinetics of oseltamivir in critically ill patients with pandemic (H1N1) influenza. Cmaj 2010;182:357-63.*

30. *Povoa P, Salluh JI. What is the role of steroids in pneumonia therapy? Curr Opin Infect Dis 2012;25(2):199-204.*

16. Ventilatör İlişkili Pnömoni Yönetimi

Prof. Dr. Gökhan METAN

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Ventilatör İlişkili pnömoni (VİP) sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlar içinde fetalitesi ve morbiditesi en yüksek olan enfeksiyondur. Erken tanı ve uygun antibiyotik tedavisi fetaliteyi önlemek için büyük öneme sahiptir. Klinik bulgular, radyoloji ve mikrobiyolojik bulgular beraber değerlendirilerek tanı konulmalıdır. Artan antibiyotik direnci nedeniyle tedavi büyük oranda zorlaşmıştır. En az tanı ve tedavi kadar korunma önlemleri üzerinde de titizlikle durulmalıdır. Yoğun bakım, göğüs hastalıkları, enfeksiyon hastalıkları, mikrobiyoloji ve enfeksiyon kontrol uzmanlarının ortak geliştireceği stratejiler VİP 'in hem önlenmesinde hem de tedavisinde önemli katkı sağlayacaktır.

GİRİŞ

Mekanik ventilatör kullanımı solunum yetmezliği gelişen hastaların tedavisinde kritik öneme sahiptir. Ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) ise mekanik ventilatör kullanımı sırasında ortaya çıkan en önemli komplikasyonlardan biridir. Yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'nün türü, izlenen hasta popülasyonunun özellikleri, korunma önlemlerine uyum ve kullanılan sürveyans kriterlerine göre rapor edilen VİP hızları farklılık göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1000 ventilatör gününde 2.5, Avrupa'da ise 1000 ventilatör gününde 18 olarak bildirilmiştir (1,2). Ülkemizde Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Ağı (USHİESA) raporlarına göre VİP hızı 1000 ventilatör gününde 1.2-10 arasında değişmektedir (3). VİP hızı sürveyansa dahil edilen hasta popülasyona göre büyük ölçüde değişmektedir. Örneğin, kanser hastalarında 1000 ventilatör gününde 24.5 gibi yüksek VİP oranları bildirilmiştir (4). Benzer şekilde travma hastalarında da VİP hızı yüksek bulunmuştur. Toplam 511 travma hastasının izlendiği bir seride hastaların %17.8'inde VİP saptanmıştır (5).

İleri yaş, değişen bilinç düzeyi, kronik akciğer hastalığı varlığı, kronik böbrek hastalığı, ağır travma, yetersiz beslenme, aspirasyon, uzun süreli cerrahi prosedürler (torasik/üst abdominal), glukokortikoid kullanımı, opioid ve nöromusküler bloke edici ajanların kullanımı, stres ülseri profilaksisi ve akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) VİP gelişmesinde en önemli risk faktörleri içinde yer almaktadır (6). Otuzaltı ülkeden 374 YBÜ'de 174,987 hastada toplam 436,592 mekanik ventilatör gününün izlendiği prospektif çalışmada ventilatör ilişkili durum gelişen hastalarda mortalite oranı %42.32, ortalama yatış süresi ise 21.60 gün olarak bulunmuştur (7). VİP'in oluşturduğu yüksek mortalite ve morbiditeye engel olmak için öncelikle VİP gelişmesinin önlenmesi; önlenemediği durumda ise etkin ve doğru tedavisi büyük önem taşımaktadır.

TANI

Klinik Bulgular

Ventilatöre bağlandığında akciğer enfeksiyonu bulguları olmayan bir hastada en az 48 saatlik ventilatör tedavisi sonrası pnömoni gelişmesi VİP olarak tanımlanır. Akciğer grafisinde yeni gelişen infiltrasyon ile beraber ateş (vücut ısısı > 38°C), hipotermi (< 35°C), lökositoz (> 12,000 hücre/mm^3), lökopeni (< 4,000 hücre/mm^3), oksijenizasyonda bozulma ve solunum sekresyonlarında artış bulgularından en az birinin bulunması VİP'i akla getirmelidir (6).

Akciğer Radyolojisi

Akciğer grafisi tanının ayrılmaz bir parçasıdır. Fakat yatak başı grafilerinin özgünlüğü ve duyarlılığının sınırlı olması tanıdaki etkinliklerini kısıtlamaktadır. Akciğer grafilerinin tanıda yeterli olmadığı durumlarda düşük doz toraks bilgisayarlı tomografi kullanılması önerilmektedir (8). Akciğer ultrasonografisi VİP tanısında kullanılan bir diğer önemli yöntemdir (9).

Mikrobiyolojik Yöntemler

Mikrobiyolojik etiyolojinin belirlenmesinde geleneksel olarak solunum yolu örneklerinin kültürü halen önemini korumaktadır. Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları ve Toraks Dernekleri'nin liderlik ettiği VİP tanı ve tedavi rehberinde VİP tanısı için bronkoskopi yapılarak alınan bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısının kantitatif kültürlerindense invaziv olmayan örnekleme ve yarı kantitatif kültürlerin tanıda kullanılması önerilmektedir. Eğer invaziv kantitatif kültürler yapılırsa, kültür sonuçları VİP için tanı eşiğinin altında (korunmuş akciğer fırçalaması mL'de 1000 koloni oluşturan birimden az bakteri üremesi ve BAL sıvısında mililitrede 10.000 koloni oluşturan birimden az bakteri üremesi) olan VİP şüpheli hastalarda antibiyotik tedavisi başlandı ise kesilmesini önermektedir (10).

Avrupa Rehberi'nde ise VİP şüphesi olan stabil hastalarda geniş kapsamlı antibiyotik kullanımını azaltmak ve pnömoni tanısını doğrulayabilmek için alt solunum yolu örneklerinin mikrobiyolojik incelemesinin ihmal edilmemesi önerilmektedir (8).

BAL veya korunmuş akciğer fırçalaması ile alınan solunum yolu örneği kültürünün tedavi kalitesini artırdığına dair güçlü kanıtlar mevcut değildir. Bu yöntemler kolonizasyon ile enfeksiyonu birbirinden ayırt edebilmek için daha etkili sonuç verse de kritik durumdaki hastalarda invaziv tanı yöntemi uygulamak için tedavi geciktirilmemelidir. Dolayısı ile yarı kantitatif derin trakeal aspirat sıvısı kültürleri tedaviye yol göstermek açısından oldukça etkilidir (8,10).

Günümüzde moleküler mikrobiyolojiye dayalı yöntemler süratle gelişirken solunum yolu örneklerinin gram boyamasına dayalı tanı, hala önemli bir tanı yöntemi olmaya devam etmektedir. Kısa süre önce yayınlanan bir randomize kontrollü çalışmada gram-boyamaya dayalı tedavinin rehber önerilerine dayalı tedavi ile benzer etkinlikte olduğu gösterilmiştir (11).

Kan kültürleri VİP şüphesi olan tüm hastalardan alınmalıdır (12). Ayrı iki venden en az iki set kan kültürü alınmalı, santral venöz kateteri olan hastalarda bir set kateterden alınmalı, kan kültürü alınırken aseptik koşulların korunmasına özen gösterilmelidir (13).

Gerçek zamanlı otomatize polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) testleri mikrobiyolojik tanının etkinliğini artırmak için umut vaat etmektedir. BAL sıvısı veya trakeal aspirat PZR için kullanılabilir. Etken bakterinin yanı sıra antibiyotik direnç genleri de tanımlanabilir. Sonuç süresi genelde dört-beş saat arasındadır. Çok merkezli çalışmalarda duyarlılık %75-90, özgüllük ise %80-95 arasında bulunmuştur. Antibiyotik kullanma süresi ve anti-bakteriyel etki kapsamı üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir. Yüksek maliyet, sosyal güvenlik kurumları tarafından testlerin maliyetlerinin karşılanması konusundaki sorunlar, genomun aşırı ifadesi sonucu etken olmayan mikroorganizmaların genetik kalıntılarının veya fonksiyonel olmayan direnç genlerinin saptanması sonucu gereksiz geniş kapsamlı tedavi verilmesi en sık bildirilen olumsuzluklardır (14).

Klinik Pulmoner Skorlama İndeksi

Birden fazla tanısal kriterin bir araya getirilerek hesaplanan skora göre VİP olup olmadığının ayırt edilmesi amacı ile geliştirilmiştir (Tablo 1). Histopatolojik bulgularla karşılaştırıldığı meta-analizde skorun > 6 olması durumunda duyarlılığı %73.8, özgüllüğü ise %66.4 saptanmıştır (15). Hem Avrupa hem de Amerikan rehberinde tedaviye başlamama kararı için kullanılmaması önerilmektedir (8,10).

Biyolojik Belirteçler

Tanı yöntemlerinin doğruluğunu artırmak için prokalsitonin, C-reaktif protein (CRP), miyeloid hücrelerde eksprese edilen çözünür tetikleyici reseptör tip 1 (sTREM-1) ve pro-adrenomedullinin orta bölge fragmanı (MR pro-ADM) gibi pek çok biyolojik belirteç üzerinde çalışılmıştır (6). Bunlarda en sık kullanılan CRP ve prokalsitonindir. Bu testlerin hiçbiri VİP tanısı koymak veya ekarte etmek için yeterli değildir. En önemli kullanım alanları tedavi yanıtının izlenmesidir.

Tablo 1. Klinik pulmoner skorlama indeksi.

	0 puan	1 puan	2 puan
Vücut ısısı °C	≥ 36.1, < 38.4	≥ 38.5, < 38.9	< 36, ≥ 39
Lökosit sayısı u/L	≥ 4000, < 11.000	< 4000, > 11.000	
Sekresyon	Yok	Var, pürülan değil	Var, pürülan
PaO_2/FiO_2	> 240 veya ARDS	-	< 240 ve ARDS'ye ait kanıt yok
Akciğer grafisi	İnfiltrasyon yok	Diffüz veya yamalı infiltrat	Lokalize infiltrat
Solunum yolu sekresyonu kültürü	Üreme yok veya hafif üreme var	Orta yoğunlukta veya yoğun üreme var *Gram boymada görülen morfoloji ile uyumlu üreme olursa 1 puan daha eklenir	Üreme var

ARDS: Akut solunumsal yetmezlik sendromu.

Prokalsitonin hızlı yarılanma ömrü nedeniyle kritik hastalarda bakteriyel enfeksiyon varlığını değerlendirmek amacıyla yoğun olarak araştırılmıştır. Tablo 2'de YBÜ'de tedavi gören kritik hastada prokalsitonin sınır değerine göre nasıl kullanılabileceği konusunda bir uzman raporunun sonuçları özetlenmiştir (16).

Ultrasonografi ve prokalsitonin kullanımındaki artış yeni skorlamaların araştırılmasını kolaylaştırmıştır. "Chest Echography and Procalcitonin Pulmonary Infection Score" (CEPPIS)'de lökosit sayısı yerine prokalsitonin akciğer grafisi yerine toraks ultrasonografisi kullanılmıştır (Tablo 3). CEPSIS'in 5'in üzerinde olmasının pnömoni tanısındaki duyarlılığı %80.5, özgüllüğü ise %82.5 bulunmuştur (17). Benzer skorlamalar üzerindeki çalışmalar devam etmektedir (18).

VİP tanısında kullanılan yöntemlerin histopatolojik bulgularla karşılaştırıldığı çalışmaların meta-analizinde fizik muayene bulgularının havuzlanmış duyarlılığı ve özgüllüğü ateş için %66.4 ve %53.9, pürülan sekresyon varlığı için ise duyarlılığı ve özgüllüğü %77 ve %39 olarak rapor edilmiştir. Aynı çalışmada akciğer grafisindeki herhangi bir infiltrat saptanmasının duyarlılığı %88.9 ve özgüllüğü %26.1; endotrakeal aspirat kültürünün duyarlılığı %75.7 ve özgüllüğü %67.9 saptanmıştır. Bronkoskopik örnekleme yöntemleri arasında korunmuş fırçalama için duyarlılık %61.4 özgüllük %76.5; BAL sıvısı kültürü için duyarlılık %71.1 özgüllük %79.6 olarak belirlenmiştir (15). Görüldüğü gibi VİP tanısını koymakta hiçbir yöntem tek başına yeterli duyarlılık ve özgüllüğe sahip değildir. Solunumsal bir şikâyet, ateş, hipotermi, lökopeni

Tablo 2. Ventilatör ilişkil pnömoniden şüphelenilen yoğun bakım hastasında prokalsitonin değerine göre klinik yaklaşım (16).

Klinik	Prokalsitonin sınır değer	Yaklaşım
Akciğer grafisi ve klinik bulgular VİPi destekliyor	Önemli değil	• Prokalsitoninin sadece tedavi takibi için kullan. • 24 saat sonra pik seviyesini görmek için tekrarla. • Tedavi yanıtı için kontrol pik değerini gördükten 48-72 saat sonra.
Akciğer grafisi ve klinik bulgular ile VİP?	> 0.5 < 0.5	• Büyük olasıklıkla VİP var. Diğer olası enfeksiyon odakların da taranması ve antibiyotik tedavisi önerilir. • Bakteryel enfeksiyon olasılığı düşük, 6-12 saat içinde tekrar, ateş varsa diğer olası enfeksiyon odaklarını tara sepsis şüphesi varsa antibotik tedavisi ver.

VİP: Ventilatör ilişkili pnömoni.

Tablo 3. "Chest Echography and Procalcitonin Pulmonary Infection Score (CEPPIS)" (17).

	O puan	**1 puan**	**2 puan**
Vücut ısısı °C	≥ 36, < 38.4	≥ 38.5, < 38.9	< 36, ≥ 39
Prokalsitonin ng/mL	< 0.5	≥ 0.5, < 1	≥ 1
Sekresyon	Pürülan değil	-	Pürülan
PaO_2/FiO_2	> 240 veya ARDS	-	< 240 ve ARDS'ye ait kanıt yok
Toraks Ekokardiyografi	Yok	-	Var
Trakeal aspirat kültürü	Üreme yok		Üreme var

ARDS: Akut solunumsal yetmezlik sendromu.

ve lökositoz varlığında mümkün olan tüm yöntemlerin bir arada kullanılması doğru tanıya ulaşılması açısından çok önemlidir. Ülkemizden yapılan bir çalışmada YBÜ'de sepsis ve VİP tanısı ile ilgili YBÜ ekibine uygulamalar konusunda anlık geri bildirimlerde bulunulmasının tanı testlerinin doğru kullanımını arttırdığı gösterilmiştir (19). Solunum yolu çıkartılarının kültürlerinin VİP tanısında etkin bir şekilde kullanılmasını sağlamak için kültürün bir algoritmaya dayalı olarak kullanıldığı çalışmada solunum yolu sekresyonundan kültür sadece oksijenizasyonun bozulması ve akciğer grafisinde infiltrasyon varlığında istenmiştir. BAL sıvısı kültürü YBÜ ekibi tarafından bronkoskopi ile alınırken semi-kantitatif derin trakeal aspirat solunum terapistleri tarafından alınmış ve kültür sonucu sadece gram-boyamada nötrofil oranı %50'nin üzerinde olursa raporlanmıştır. Çalışma sonunda önceki döneme göre mortalite oranında bir değişiklik olmazken YBÜ hastalarında üreme rapor edilen kültür sayısında ve antibiyotik kullanımında azalma olduğu bildirilmiştir (20).

Etken Mikroorganizmalar

VİP gelişmesinden sorumlu bakterilerin epidemiyolojisi; mekanik ventilasyon süresi, varsa daha önceki hastane ve YBÜ kalış süreleri, antimikrobiyallere maruziyet, yerel ekoloji ve belirli bir YBÜ'de herhangi bir potansiyel bir salgının ortaya çıkması gibi birçok faktöre göre değişmektedir. VİP'te sık karşılaşılan Gram-negatif bakteriler *Acinetobacter baumannii, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa* ve *Escherichia coli*'dir. *Staphylococcus aureus* ise VİP'te en sık karşılaşılan başlıca gram-pozitif bakteridir (21). USHİESA raporuna göre ülkemizde YBÜ'lerde kültürde soyutlanan *A. baumannii*'nin %95'i, *K. pneumoniae* kökenlerinin ise yaklaşık %65'i karbapenemlere karşı dirençli bulunmuştur (3). "İleri düzeyde ilaca direnç" olarak tanımlanan bakterinin farklı gruplardan sadece iki veya daha az antibiyotiğe duyarlı olması durumu ülkemizde hasta güvenliği için önemli bir tehdit haline gelmiştir.

Mekanik ventilatör desteği alan hastalarda solunum yollarından en sık izole edilen mantar türü kandidalardır. *Candida* türleri bu hastalarda kolonizasyon olarak bulunurlar (22). Pnömoni etkeni olarak kabul edilmemelidirler.

Aspergillus türleri YBÜ'ye transfer edilen nötropenik kanser hastaları, kök hücre veya solid organ transplantasyonu yapılan hastalar, Gold Evre 3 veya 4 kronik obstruktif akciğer hastalığı olan hastalar, biyolojik ajan kullanan hastalar, influenza nedeniyle mekanik ventilatöre bağlanan hastalar ve özellikle solunum yetmezliği olan koronavirüs 19 hastalarında pnömoni etkeni olarak görülebilirler (23-25). Tedavi öncesi kolonizasyon enfeksiyon ayırımı dikkatli bir şekilde yapılmalıdır. Virüsler VİP'e neden olabilirler (26). Bu başlık ayrı bir bölümde tartışılmıştır.

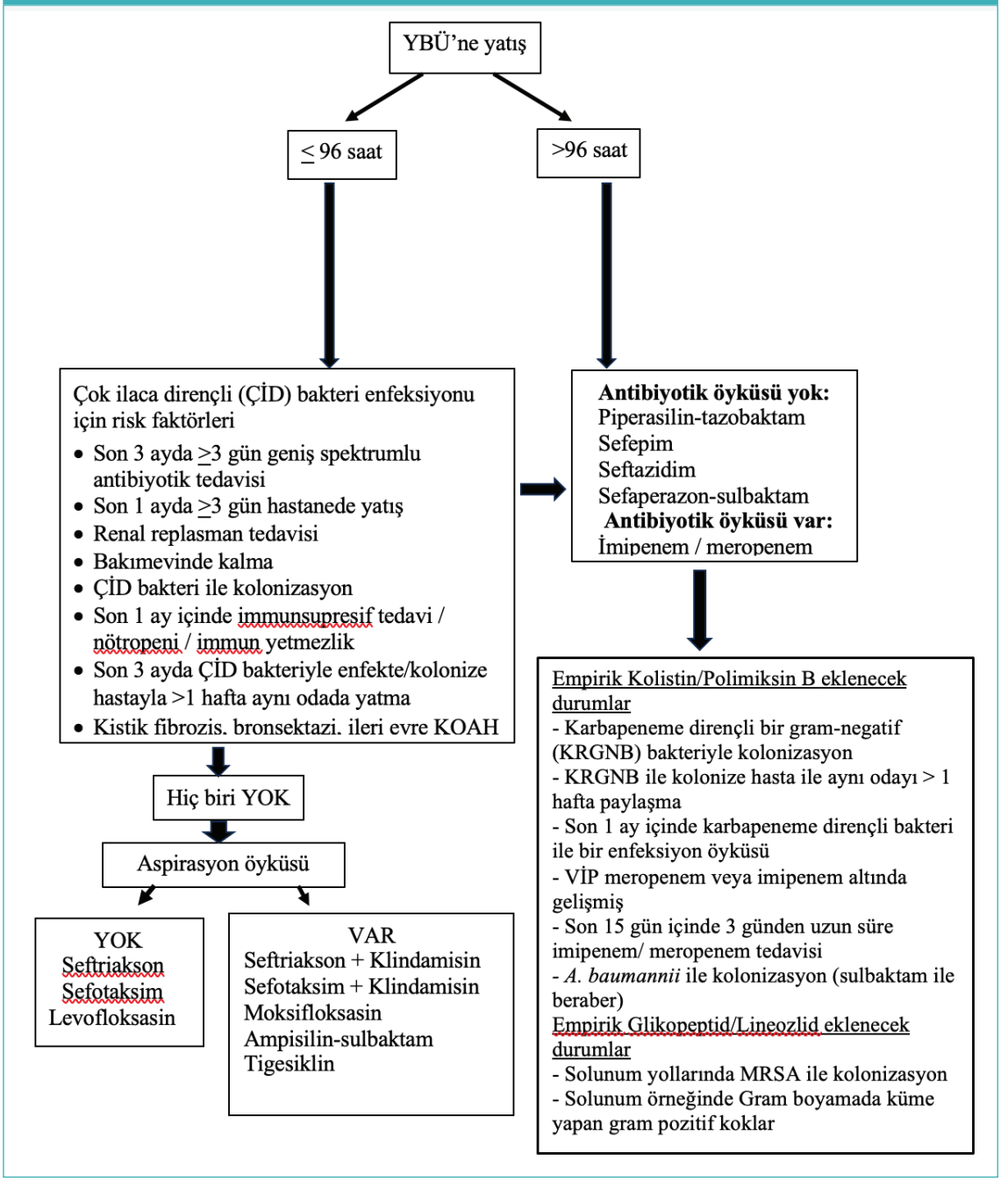
TEDAVİ

İntravenöz (IV) antimikrobiyal tedavi VİP tedavisinin temel taşıdır. Burada karşılaşılan en önemli sorun artan antibiyotik direnç oranları karşısında bir yandan etkin tedaviyi sağlamak bir yandan da gereksiz geniş kapsamlı antibiyotiklerden kaçınmaktır. Bu nedenle, VİP tedavisi iki aşamalı bir süreç olmalıdır. İlk aşama hastanın ve tedavi gördüğü ünitenin epidemiyolojik özellikleri gözetilerek empirik tedavinin seçilmesidir. İkinci aşama ise saptanan etkene yönelik olarak tedavi kapsamının hedefe özel düzenlenmesidir. Her iki süreçte de kullanılan ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri göz önüne alınmalıdır (21). Çok ilaca dirençli (ÇİD) bakteri enfeksiyonu olasılığı düşük olan hastalarda tedavide anti-pseudomonal olmayan üçüncü kuşak sefalosporinler ve ampisilin-sulbaktam kullanılabilir. ÇİD bakteri riskinde seftazidim, sefepim, piperasilin-tazobaktam ve karbapenemler tedavide birinci basamağı oluştururlar. Şekil 1'de Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Erişkin ve Onkoloji Hastanesi'nde VİP'de hasta özelliklerine göre bireyselleştirilmiş empirik antibiyotik tedavisi yaklaşımı yer almaktadır (27).

Etken Bakteri Tanımlandıktan Sonra Antibiyotik Tedavisi

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten Enterobacterales enfeksiyonlarında imipinem ve meropenem, karbapeneme dirençli *Enterobacterales* (KRE) enfeksiyonların tedavisinde seftazidim-avibaktam, karbapeneme dirençli *A. baumannii* (KRAB)'nin etken olduğu VİP'in tedavisinde polimiksin B/kolistin ile sulbaktam kombinasyonu ve çok ilaca dirençli *P. aeruginosa*'nın etken olduğu VİP'in tedavisinde seftalozan-tazobaktam birinci seçenek antibiyotikleri oluştururlar (28,29). Sefiderokol KRE ve KRAB enfeksiyonlarında, sulbaktam-durlobaktam ise KRAB enfeksiyonlarının tedavisinde gelecek için önemli umutlardır (30,31).

Şekil 1. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Erişkin ve Onkoloji Hastanesi'nde ventilatör ilişkili pnömonide de hasta özelliklerine göre bireyselleştirilmiş empirik antibiyotik tedavisi yaklaşımı.



Metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) pnömonilerinde birinci seçenek vankomisin veya linezolidtir (10). Linezolid alveoler epiteli çevreleyen sıvıda daha yüksek konsantrasyonda bulunur. MRSA pnömonisinde linezolid kullanana hastalarda vankomisin kullanılan hastalara göre mikrobiyolojik ve klinik kür oranları daha yüksek bulunurken, her iki grup arasında mortalite açısından fark bulunmamıştır (32). Tablo 4'te ÇİD bakteri enfeksiyonlarında önerilen antibiyotik tedavileri ve tedavide bazı ip uçları özetlenmiştir.

Etken ÇİD bakteri değilse hastanın böbrek ve karaciğer fonksiyonları, diğer ilaçlarla olan etkileşimleri, akciğer konsantrasyonu, yan etki profili ve tedavi maliyeti göz önüne alınarak mümkün olan en dar spektrumlu antibiyotik seçilmelidir (8,10). ÇİD bakteriler ile enfekte olmayan, parapnömonik efüzyon ve ampiyem gibi komplikasyonların bulunmadığı hastalarda yedi gün VİP tedavisi için yeterli kabul edilmektedir (33).

Kısa süre önce yayınlanan çok merkezli randomize kontrollü çalışma, etkenden bağımsız olarak VİP tedavisinde de ateş düştükten sonra 48 saat, ortalama altı günlük tedavinin ortalama 14 gün süren uzun tedaviler kadar etkin olduğunu ortaya koymuştur (34). *P. aeruginosa*'nın etken olduğu VİP'te kısa süreli tedavi ile uzun süreli tedaviyi karşılaştıran randomize kontrollü çalışmada kısa süreli tedavi verilen grupta daha yüksek oranda tekrarlayan VİP atakları görülmüştür (35). Fakat bu alanda birçok çalışmayı inceleyen bir uzman raporunda ise uzun süreli tedavilerin daha etkin olduğuna dair yeterli kanıt olmadığı bildirilmiştir (36). Hastanemizde klinik ve laboratuvar yanıtının alındığı hastalarda etkenin antibiyotik direnç profilinden bağımsız olarak 7-10 günlük tedavi tercih edilmektedir. Mekanik ventilatör ihtiyacı ortadan kalkan ve tedaviye ilk 48 saat içinde yanıt veren hastalarda genelde tedavi için maksimum yedi gün yeterli kabul edilmektedir. Merkezimizde MRSA pnö-

Tablo 4. Çok ilaca dirençli bazı bakterilerin yol açtığı ventilatör ilişkili pnömonide antibiyotik tedavisi yaklaşımları.

Etken bakteri	Önerilen tedavi	Ek öneri
Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*	Vankomisin Teikoplanin Linezoid	• Vankomisin minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değeri rapor edilmeli ve vankomisin kan düzeyi izlenmeli • Bir haftayı geçen linezolid tedavisinde kemik iliği baskılanmasına dikkat edilmeli, linezolid kan düzeyi yol gösterici olabilir
Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten *Enterobacterales*	Meropenem/İmipenem Piperasilin-tazobaktam* Siprofloksasin*	* MİK değerleri düşük ise klinik stabilizasyon sonrası de-eskalasyon seçeneği olabilirler
Karbapeneme dirençli *Enterobacterales*	Seftazidim-avibaktam (CAZ-AVI) CAZ-AVI dirençli ise Kolistin/ polimiksin B ve duyarlı olduğu bir ilaç	• Duyarlı olduğu başka ilaç yoksa sinerji sonuçları alınana kadar Meropenem ± ertapenem + kolistin/ Polimiksin B • Meropenem ve kolistin için böbrek fonksiyonlarından bağımsız olarak ilk 24 saat maksimum dozdan yükleme dozu uygulanır • Meropenem ilk doz bolus sonrasında uzamış infüzyon ile kullanılır
Karbapeneme dirençli *Acinetobacter baumannii*	Kolistin/Polimiksin B; başka bir antibiyotiğe daha duyarlı ise kombine Duyarlı olduğu başka antibiyotik yok ise yüksek doz sulbaktam ile kombinasyon	Randomize kontrollü çalışmalarda karbapenem ile kombinasyonunun üstünlüğünü gösterilemedi. Karbapenemler ile kombinasyonu önerilmez
Çok ilaca dirençli *Pseudomonas aeruginosa*	Duyarlı olduğu ve akciğerde etkin konsantrasyon oluşturan antibiyotik seçilmeli	Sadece tek bir beta-laktam bir antibiyotiğe duyarlı ise aminoglikozid kombinasyonu

monisinde uluslararası tedavi rehberlerinin önerilerine benzer şekilde minimum 10 günlük tedavi tercih edilmektedir (33).

İnhale Antibiyotikler

İnhale antibiyotiklerin VİP tedavisinde etkin olabileceğini bildiren veriler önemli oranda retrospektif analizlerden gelmektedir (37). Tobramisin, kolistin ve amikasin VİP tedavisinde inhale kullanımı araştırılan başlıca üç ilacı oluşturmaktadır. İnhale amikasin kullanılan randomize kontrollü çalışmalarda (çalışmalardan birinde inhale amikasin ve fosfomisin) sistemik tedaviye inhale antibiyotik eklenmesinin mortalite üzerine etkisi gösterilmemiştir (38-40). Jet ve ultrasonografik nebülizatörlerde akciğer parankimine yeterli miktarda antibiyotik ulaşması mümkün değildir. Bu araçlarla verilecek antibiyotiklerin tedavide en etkili olduğu alan sistemik enfeksiyon bulguları olmayan ventilatör ilişkili trakeobronşittir. VİP tedavisinde inhale antibiyotik kullanılması planlanıyorsa vibrasyon mesh nebülizatörler kullanılmalıdır. İnhale amikasin dozu üzerinde kesin görüş birliği sağlanmamıştır. Kolistin inhaler olarak kullanıldığında 12 saatte bir 75 mg dozunda kullanılabilir (41). Üç meta-analizin ÇİD bakteriler ile enfekte hastalarda intravenöz kolistin ile birlikte nebülize kolistin kullanımının, tek başına intravenöz kolistine kıyasla daha iyi sonuçlara yol açtığını ortaya koyması VİP tedavisinde inhale antibiyotiklerin kullanımı üzerindeki çalışmaların devam edeceğini işaret etmektedir (42-44).

KORUNMA

Günlük VİP riski mekanik ventilasyonun beş-dokuzuncu günleri arasında zirve yaparken, kümülatif insidans toplam mekanik ventilasyon süresi ile yakından ilişkilidir (45,46). Dolayısı ile mekanik ventilasyon süresi ne kadar kısa olursa VİP gelişme riski o oranda azaltılabilir. Sağlık çalışanlarında el hijyeni uyumunun artırılması (özellikle hastaya temas öncesi el hijyeninin sağlanması), günlük olarak "weaning" denemesi, kaf basıncının 20 cm su'yu aşmayacak şekilde ayarlanması, yatağın baş kısmını eğer bir kontrendikasyon yoksa 30-45°'ye kadar yükseltilmesi, diş fırçalama ile (klorheksidin olmadan) ağız bakımı sağlanması ve ventilatör devresinde su birikmesini önlenmesi VİP gelişmesini önlemekte etkinliği ispat edilmiş başlıca yaklaşımlardır. Bu yaklaşımların etkinliğini inceleyen 36 çalışmanın meta-analizinde bu önlemlerin topluca önlem paketleri şeklinde kullanılmasının VİP gelişme oranını azalttığı, mekanik ventilasyon süresini ve YBÜ'de yatış süresini de kısalttığı gösterilmiştir (47). Kısa süre önce yayınlanan 36 ülkeden 374 YBÜ'nün katıldığı çalışmada önlem paketlerinin uygulanması ile VİP hızı 1000 ventilator gününde 28.6'dan 9.68'e düşmüştür (48). Diş fırçalamanın hastane kökenli pnömoni ve VİP gelişmesini önlemek konusundaki etkinliğin araştırıldığı 15 çalışmanın meta-analizi ağız bakımının sadece pnömoni gelişmesini azaltmadığını aynı zamanda mortalitenin de azalmasında etkili olduğunu göstermiştir (49). Ülkemizden yapılan bir salgın kontrol çalışmasında el hijyenine ve izolasyon önlemlerine uyum, etkili çevre temizliği ve VİP önleme paketine uyum artırıldığında sadece karbapeneme ve kolistine dirençli A. baumannii salgının kontrol altına alınmamış; aynı zamanda VİP oranın %50'ye yakın azalma olduğu görülmüştür (50).

KAYNAKLAR

1. *Papazian, L.; Klompas, M.; Luyt, C.-E. Ventilator-associated pneumonia in adults: A narrative review. Intensiv Care Med 2020; 46: 888-906.*
2. *Koulenti, D.; Tsigou, E.; Rello, J. Nosocomial pneumonia in 27 ICUs in Europe: Perspectives from the EU-VAP/CAP study. Eur J Clin Microbiol Infect. Dis 2016; 36: 1999-2006.*
3. *https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/bulasici-hastaliklar-ve-erken-uyari-db/Dokumanlar/Raporlar/US-HIESA_OZET_RAPORU_2022.pdf*
4. *Stoclin A, Rotolo F, Hicheri Y, et al. Ventilator-associated pneumonia and bloodstream infections in intensive care unit cancer patients: a retrospective 12-year study on 3388 prospectively monitored patients. Support Care Cancer 2020; 28: 193–200.*
5. *Cook A, Norwood S, Berne J. Ventilator-associated pneumonia is more common and of less consequence in trauma patients compared with other critically ill patients. J Trauma 2010; 69:1083–109.*
6. *Miron M, Blaj M, Ristescu AI, Iosep G, et al. Hospital-Acquired Pneumonia and Ventilator-Associated Pneumonia: A Literature Review. Microorganisms 2024; 12(1): 213.*
7. *Rosenthal VD, Bat-Erdene I, Gupta D, Belkebir S, et al; International Nosocomial Infection Control Consortium. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 45 countries for 2012-2017: Device-associated module. Am J Infect Control 2020; 48: 423-32.*
8. *Torres A, Niederman, MS, Chastre J, Ewig S, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneu- monia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the Management of Hospital-Acquired Pneumonia (HAP)/Ventilator- Associated Pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). Eur Respir J 2017; 50, (3):1700582.*
9. *Bouhemad B, Dransart-Rayé O, Mojoli F, Mongodi S. Lung ultrasound for diagnosis and monitoring of ventilator-associated pneumonia. Ann Transl Med 2018; 6(21): 418.*

10. *Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of adults with hospital- acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America and the American thoracic society. Clin Infect Dis 2016; 63:e61–e111*
11. *Yoshimura J, Yamakawa K, Ohta Y, et al. Effect of Gram Stain-Guided Initial Antibiotic Therapy on Clinical Response in Patients With Ventilator-Associated Pneumonia: The GRACE-VAP Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open. 2022; 5(4): e226136.*
12. *Ferreira-Coimbra J, Ardanuy C, Diaz E, et al. Ventilator-associated pneumonia diagnosis: a prioritization exercise based on multi-criteria decision analysis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2020;39(2): 281-286.*
13. *https://www.klimud.org/content/158/kan-kulturu-uygulama-kilavuzu*
14. *Xu E, Pérez-Torres D, Fragkou PC, et al. Nosocomial Pneumonia in the Era of Multidrug-Resistance: Updates in Diagnosis and Management. Microorganisms 2021; 9(3): 534.*
15. *Fernando SM, Tran A, Cheng W, et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia in critically ill adult patients-a systematic review and meta-analysis. Intensive Care Med 2020; 46(6):1170-1179.*
16. *Schuetz P, Beishuizen A, Broyles M, et al. Procalcitonin (PCT)-guided antibiotic stewardship: an international experts consensus on optimized clinical use. Clin Chem Lab Med 2019; 57(9): 1308-1318.*
17. *Zagli G, Cozzolino M, Terreni A, et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a pilot, exploratory analysis of a new score based on procalcitonin and chest echography. Chest. 2014; 146(6): 1578-1585.*
18. *Zhou J, Song J, Gong S, et al. Lung Ultrasound Combined With Procalcitonin for a Diagnosis of Ventilator-Associated Pneumonia. Respir Care 2019;64(5):519-527.*
19. *Gursoy G, Uzun O, Metan G, et al. Do antimicrobial stewardship programs improve the quality of care in ICU patients diagnosed with infectious diseases following consultation? Experience in a tertiary care hospital. Int J Infect Dis 2022; 115: 201-207.*
20. *Albin OR, Troost JP, Saravolatz L 2nd, et al. A quasi-experimental study of a bundled diagnostic stewardship intervention for ventilator-associated pneumonia. Clin Microbiol Infect 2024; 30(4): 499-506.*
21. *Papazian L, Klompas M, Luyt CE. Ventilator-associated pneumonia in adults: a narrative review. Intensive Care Med 2020; 46(5): 888-906.*
22. *Delisle MS, Williamson DR, Albert M, Perreault MM, Jiang X, Day AG, Heyland DK. Impact of Candida species on clinical outcomes in patients with suspected ventilator-associated pneumonia. Can Respir J 2011; 18:131–136.*
23. *Chen F, Qasir D, Morris AC. Invasive Pulmonary Aspergillosis in Hospital and Ventilator-Associated Pneumonias. Semin Respir Crit Care Med 2022; 43(2): 234-242.*
24. *Er B, Er AG, Gülmez D, et al. A screening study for COVID-19-associated pulmonary aspergillosis in critically ill patients during the third wave of the pandemic. Mycoses 2022; 65(7):724-732.*
25. *Tutar N, Metan G, Koç AN, Yilmaz I, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Multidiscip Respir Med 2013; 8(1): 59.*
26. *Zilberbeg MD, Khan I, Shorr AF. Respiratory Viruses in Nosocomial Pneumonia: An Evolving Paradigm Viruses 2023; 15(8): 1676.*
27. *Hacettepe Üniversitesi Erişkin ve Onkoloji Hastanelerinde pnömonide empirik tedavi yaklaşımı https://enfeksiyon.hacettepe.edu.tr/tr/menu/2pnomoni_-81*
28. *Paul M, Carrara E, Retamar P, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine). Clin Microbiol Infect 2022;28(4):521-547.*
29. *Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, et al Infectious Diseases Society of America 2022 Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β-lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and Pseudomonas aeruginosa with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-P. aeruginosa). Clin Infect Dis 2022;75:187-212.*
30. *Viscardi S, Topola E, Sobieraj J, Duda-Madej A. Novel Siderophore Cephalosporin and Combinations of Cephalosporins with β-Lactamase Inhibitors as an Advancement in Treatment of Ventilator-Associated Pneumonia. Antibiotics (Basel) 2024;13(5):445*
31. *Franzone JP, Mackow NA, van Duin D. Current treatment options for pneumonia caused by carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii. Curr Opin Infect Dis 2024;37:137-43.*
32. *Kato H, Hagihara M, Asai N, Shibata Y, Koizumi Y, Yamagishi Y, Mikamo H. Meta-analysis of vancomycin versus linezolid in pneumonia with proven methicillin-resistant Staphylococcus aureus. J Glob Antimicrob Resist 2021;24:98-105.*
33. *Metersky ML, Kalil AC. Management of Ventilator-Associated Pneumonia: Guidelines. Infect Dis Clin North Am 2024;38(1):87-101.*
34. *Mo Y, Booraphun S, Li AY, et alç Individualised, short-course antibiotic treatment versus usual long-course treatment for ventilator-associated pneumonia (REGARD-VAP): a multicentre, individually randomised, open-label, non-inferiority trial. Lancet Respir Med 2024; 12(5): 399-408.*
35. *Bouglé A, Tuffet S, Federici L, et al; iDIAPASON Trial Investigators. Comparison of 8 versus 15 days of antibiotic therapy for Pseudomonas aeruginosa ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized, controlled, open-label trial. Intensive Care Med 2022; 48(7): 841-849.*
36. *Albin OR, Kaye KS, McCreary EK, Pogue JM. Less Is More? Antibiotic Treatment Duration in Pseudomonas aeruginosa Ventilator-Associated Pneumonia. Clin Infect Dis. 2023; 76(4): 745-749.*
37. *Boisson M, Bouglé A, Sole-Lleonart C, et al. European Investigator Network for Nebulized Antibiotics in Ventilator-Associated Pneumonia (ENAVAP). Nebulized Antibiotics for Healthcare- and Ventilator-Associated Pneumonia. Semin Respir Crit Care Med. 2022; 43(2): 255-270.*
38. *Niederman MS, Alder J, Bassetti M, et al. Inhaled amikacin adjunctive to intravenous standard-of-care antibiotics in mechanically ventilated patients with Gram-negative*

pneumonia (INHALE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3, superiority trial. Lancet Infect Dis 2020; 20(3): 330-340.

39. *Liu C, Zhang YT, Peng ZY, et al. Aerosolized Amikacin as Adjunctive Therapy of Ventilator-associated Pneumonia Caused by Multidrug-resistant Gram-negative Bacteria: A Single-center Randomized Controlled Trial. Chin Med J (Engl). 2017; 130(10): 1196-1201.*
40. *Kollef MH, Ricard JD, Roux D, et al. A Randomized Trial of the Amikacin Fosfomycin Inhalation System for the Adjunctive Therapy of Gram-Negative Ventilator-Associated Pneumonia: IASIS Trial. Chest 2017; 151(6): 1239-1246.*
41. *Myrianthefs P, Zakynthinos GE, Tsolaki V, Makris D. Aerosolized Antibiotics to Manage Ventilator-Associated Infections: A Comprehensive Review. Antibiotics (Basel) 2023;12(5):801.*
42. *Zampieri FG, Nassar AP Jr, Gusmao-Flores D, et al. Nebulized antibiotics for ventilator-associated pneu- monia: a systematic review and meta-analysis Crit Care 2015;19:150.*
43. *Liu D, Zhang J, Liu HX, et al. Intravenous combined with aerosolised polymyxin versus intravenous polymyxin alone in the treatment of pneumonia caused by multidrug-resistant patho- gens: a systematic review and meta-analysis. Int J Antimicrob Agents 2015; 46:603–609*
44. *Valachis A, Samonis G, Kofteridis DP. The role of aerosolized colistin in the treatment of ventilator-associated pneumonia: a systematic review and metaanalysis. Crit Care Med 2015; 43: 527–533.*
45. *Walter S, Cook R, Griffith L, et al. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. Ann Intern Med 1998; 129:433–440.*
46. *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: R65.*
47. *Martinez-Reviejo R, Tejada S, Jansson M, et al. Prevention of ventilator-associated pneumonia through care bundles: A systematic review and meta-analysis. J Intensive Med 2023; 3: 352-364.*
48. *Rosenthal VD, Jin Z, Yin R, et al. Assessing the impact of a multidimensional approach and an 8-component bundle in reducing incidences of ventilator-associated pneumonia across 35 countries in Latin America, Asia, the Middle East, and Eastern Europe. J Crit Care 2024;80:154500.*
49. *Ehrenzeller S, Klompas M. Association Between Daily Toothbrushing and Hospital-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-Analysis. JAMA Intern Med 2024; 184(2): 131-42.*
50. *Metan G, Zarakolu P, Otlu B, et al. Emergence of colistin and carbapenem-resistant Acinetobacter calcoaceticus-Acinetobacter baumannii (CCR-Acb) complex in a neurological intensive care unit followed by successful control of the outbreak. J Infect Public Health 2020; 13(4): 564-570.*