

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE
PEDİATRİK AKUT RESPIRATUAR DİSTRESS
SENDROMU TANISI ALAN HASTALARDA
SERUM SYNDECAN DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Zeynep KARKIN

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2021

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE
PEDİATRİK AKUT RESPIRATUAR DİSTRESS
SENDROMU TANISI ALAN HASTALARDA
SERUM SYNDECAN DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Zeynep KARKIN

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI
PROF. DR. ENER ÇAĞRI DİNLEYİCİ

ESKİŞEHİR

2021

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Zeynep KARKIN'a ait "Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde Pediatrik Akut Respiratuar Distress Sendromu Tanısı Alan Hastalarda Serum Syndecan Düzeylerinin Değerlendirilmesi" adlı çalışma, jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Ener Çağrı DİNLEYİCİ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye

Dr. Öğr. Üyesi Gürkan BOZAN

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye

Prof. Dr. Şirin GÜVEN

Sağlık Bak. İstanbul İl Sağ.Müd. Sancaktepe

Şehit Prof. Dr. İlhan VARANK Eğt. ve Arş.Hst

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun
..... Tarih veSayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. İ. Özkan

ALATAŞ

Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren sayın hocalarıma, her türlü yardım ve desteğini esirgemeyen ve tezimin hazırlanması sırasındaki emek ve katkılarından dolayı tez danışman hocam Prof. Dr. Ener Çağrı DİNLEYİCİ'ye sonsuz teşekkür ederim. Tezimin hazırlanmasındaki emek ve katkılarından dolayı Çocuk Yoğun Bakım yandal Araştırma Görevlisi Dr. Ebru KAÇMAZ'a ve asistanlığın bu zorlu sürecini eğlenceli hale getiren eş kıdemlilerime teşekkür ederim. Hayatımın her aşamasında sabır, sevgi ve fedakarlıkla tüm kararlarımı destekleyip bana yol gösteren canım Anneme, biricik Kardeşime, hoşgörü ve sevgisini esirgemeyip her zaman yanımda olan bana huzur veren Eşime en içten duygularıyla teşekkür ederim.

ÖZET

Karkın, Z. Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde Pediatrik Akut Respiratuar Distress Sendromu Tanısı Alan Hastalarda Serum Syndecan Düzeylerinin Değerlendirilmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2021. Pediatrik ARDS'ye özgü bir biyobelirteç halen bulunamamaktadır. Bu prospektif çalışmada pediatrik yaş grubunda pARDS olgularında serum syndecan-1 düzeylerinin değerlendirilmesi, sepsis, pnömoni ve sağlıklı çocuklar ile karşılaştırılması planlandı. Bütün hastaların başvuru anındaki yaş, cinsiyet, altta yatan hastalık varlığı ve yatış tanısı kaydedildi. Tanı anında; tam kan sayımı, biyokimya, inflamasyon biyobelirteçleri not edildi ve tüm hastalarda PRISM 3, PIM2, PELOD-2 ve pSOFA skorları hesaplandı. Hastalardan tanı anında ve 72. Saatinde serum Syndecan-1 düzeyleri ELISA yöntemi ile çalışıldı. Çalışmaya Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde takip edilen pARDS (n=21), sepsis (n=28) ve pnömoni tanısı (n=21) alan 1 ay – 17 yaş arası çocuk hastalar ve hasta grubu ile yaş olarak benzer sağlıklı çocuklar (n=20) kontrol grubu olarak dahil edildi. PARDS grubunda başvuru anında ve 3. günde serum syndecan-1 düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek olarak saptandı (her ikisi için de $p<0.001$). Sepsis hastalarında tanı anında ve 72. saatte ise serum syndecan-1 düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek olarak saptandı (her ikisi için de $p<0.001$). Serum syndecan-1 düzeyleri ARDS ve sepsis grubunda, sağlıklı çocuklara göre yüksek olmakla birlikte, ARDS grubu ile sepsis grubu ve ARDS grubu ile pnömoni grubu arasında fark saptanmadı. ARDS ve sepsis grubunda, serum syndecan 1 düzeyleri ile yoğun bakım skorlama sistemleri arasında ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Serum syndecan-1 düzeyleri ile serum albumin düzeyleri arasında negative korelasyon saptandı ($p<0.05$). Çalışmamızda PARDS ve sepsis grubunda olan çocuklarda serum syndecan-1 düzeyi yüksek olarak saptanmış olup, hastalık şiddeti ve prognoz ile ilişki saptanmamıştır. PARDS ve sepsis olgularında daha geniş çalışmalar ile değerlendirilmesi uygun olacaktır.

Anahtar Kelimeler: ARDS, sepsis, pnömoni, syndecan-1, çocuk

ABSTRACT

Karkin, Z. Evaluation of Serum Syndecan Levels in Patients Diagnosed with Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome in the Pediatric Intensive Care Unit. Eskişehir Osmangazi Faculty of Medicine, Department of Pediatrics Master Thesis, Eskişehir, 2021. A specific biomarker for pediatric ARDS is still not found available. In this prospective study, we planned to evaluate serum syndecan-1 levels in pARDS cases in the pediatric age group and to compare them with sepsis, pneumonia and healthy children. Age, gender, underlying disease and hospitalization diagnosis of all patients were recorded. At the time of diagnosis; complete blood count, biochemistry, inflammation biomarkers were noted and PRISM 3, PIM2, PELOD-2 and pSOFA scores were calculated. Serum Syndecan-1 levels were studied by ELISA method at the time of diagnosis and at the 72nd hour. Children aged between one month and 17 years of age, diagnosed with pARDS (n=21), sepsis (n=28) and pneumonia (n=21), followed in the Pediatric Intensive Care Unit of Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, have been enrolled. Previously healthy age-matched children(n=20) with the patient group served as the control group. Serum syndecan-1 levels were higher in the ARDS group at the time of admission and on the 3rd day compared to the control group ($p<0.001$,both). Serum syndecan-1 levels were found to be statistically higher in patients with sepsis at the time of diagnosis and at the 72nd hour compared to the control group ($p<0.001$,both). Although serum syndecan-1 levels were higher in ARDS and sepsis groups compared to healthy children, no difference was found between ARDS and sepsis group, and ARDS and pneumonia group. No correlation was found between serum syndecan-1 levels and intensive care scoring systems in ARDS and sepsis groups ($p>0.05$). A negative correlation was found between serum syndecan-1 levels and albumin levels ($p<0.05$). In our study, serum syndecan-1 level was found to be high in children in the pARDS and sepsis group, and no correlation was found with disease severity and prognosis. It would be appropriate to evaluate it with larger studies in pARDS and sepsis cases.

Key Words: ARDS, sepsis, pneumonia, syndecan-1, child

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ	xiii
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1. Akut Respiratuar Distres Sendromu	4
2.1.1. Tanım	4
2.1.2. Epidemiyoloji	7
2.1.3. Risk Faktörleri ve Etiyoloji	7
2.1.4. Patogenez	10
2.1.5. Patofizyoloji	13
2.1.6. Klinik ve Laboratuar Bulguları	14
2.1.7. Tanı	16
2.1.8. Tedavi	18
2.2.1. Syndecan	37
3.GEREÇ VE YÖNTEM	42

	Sayfa
3.1. Araştırmanın Türü ve Amacı	42
3.2. Etik Kurul Onayı	42
3.3. Araştırmanın Yeri ve Zamanı	42
3.4. Hastaların çalışmaya alınması ve verilerin toplanması	42
3.5. Tanımlar	48
3.6. Serum örneklerinde Syndecan-1 düzeyinin çalışılması	50
3.7. İstatistiksel Yöntem	50
4. BULGULAR	51
5. TARTIŞMA	63
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	70
KAYNAKLAR	74

SİMGELER VE KISALTMALAR

AKI	Akut Böbrek Hasarı
ALI	Akut akciğer hasarı
ALT	Alanin Aminotransferaz
APRV	Hava Yolu Basıncı Tahliye Ventilasyonu
ARDS	Akut Respiratuar Distres Sendromu
AST	Aspartat Aminotransferaz
BT	Bilgisayarlı Tomografi
BUN	Kan Üre Azotu
CO2	Karbondioksit
CPAP	Sürekli Pozitif Hava Yolu Basıncı
CRRT	Sürekli Renal Replasman Tedavisi
ECMO	Ekstrakorporyal Yaşam Tedavisi
ESL	Endotel Yüzey Tabakası
F	Frekans
FiO2	Solunan oksijen fraksiyonunu
GAG	Glikozaminoglikan
GKS	Glasgow Koma Skalası
HFOV	Yüksek Frekanslı Salımlı Ventilasyon
HSPG	Heparan Bağımlı Proteoglikan

I: E oranı	İnspiryum-Ekspiryum Oranı
ICAM	İnterselüler Adherans Molekülü
IT	İnspirasyon Süresi
iNO	Nitrik Oksit
KTA	Kalp Tepe Atımı
LIPS	Akciğer Hasarı Tahmin Skoru
LPS	Lipopolisakkarid
LV	Likid Ventilasyon
MAP	Ortalama Hava Yolu Basıncı
MODS	Multiorgan Disfonksiyonu
MPaw	Ortalama Hava Yolu Basıncı
OI	Oksijenizasyon İndeksi
OSI	Oksijenasyon Doygunluk İndeksi
PaCO ₂	Parsiyel Karbondioksit Basıncı
PALICC	Pediyatrik Akut Akciğer Hasarı Konsensus Konferansı
PaO ₂	Alveoler oksijen basıncı
PARDS	Pediyatrik ARDS
PAWP	Pulmoner Arter Wedge Basıncı
PCV	Basıncı Kontrollü Ventilasyon
PEEP	Ekspiryum sonu akciğer volümü düzeyi

PELOD	Pediatric Logistic Organ Dysfunction
PEMVECC	Pediatric Mekanik Ventilasyon Konsensüs Konferansı
PFC	Perflurokarbonlar
PG	Proteoglikan
PIM	Pediatric Index of Mortality
PIP	Tepe İspiratuar Basıncı
PRISM	Pediatric Risk of Mortality
PRVC	Basınç Ayarlı Hacim Kontrolü
pSOFA	Pediatric Sequential Organ Failure Assessment
SIRS	Sistemik Yanıt Sendromu
SpO2	Kan Oksijen Doygunluğu
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
USCIIT	ABD Critical Illness and Injury Trials Group
V/Q oranı	Ventilasyon/ Perfüzyon Oranı
VCV	Hacim Kontrollü Ventilasyon
VILI	Ventilatörün İndüklediği Akciğer Hasarı
Vt	Tidal Volüm

ŞEKİLLER

	Sayfa
4.1. Serum Syndecan-1 düzeyinin gruplar arası 1.gün değerlerinin karşılaştırılması	61
4.2. Serum Syndecan-1 düzeyinin gruplar arası 3.gün değerlerinin karşılaştırılması	62

TABLULAR

	Sayfa
2.1. Murray Skorlama Sistemi	5
2.2. ALI ve ARDS tanı kriterleri	6
2.3 ALI/ARDS' nin etiyolojisi ve risk faktörleri	9
2.4. PARDS Tanı Kriterler	17
3.1. PRISM 3 Skoru parametreleri ve skorlama	44
3.2. PIM 2 skorlama sistemi ve parametreleri	45
3.3. PELOD 2 skorlama sistemi ve parametreleri	46
3.4. pSOFA skorlaması	47
3.5. PARDS tanı kriterleri	49
4.1. PARDS grubundaki hastaların PRISM 3, PIM2, PELOD-2 ve pSOFA değerleri	52
4.2. PARDS ve kontrol grubunda hastaların tam kan sayımı ve biyokimya değerleri karşılaştırması	54
4.3. PARDS ve kontrol grubunun serum syndecan-1 düzeyleri	55
4.4. Sepsis grubundaki hastaların PRISM 3, PIM2, PELOD-2 ve pSOFA değerleri	56
4.5. Sepsis ve kontrol grubunda hastaların tam kan sayımı ve biyokimya değerleri karşılaştırması	57
4.6. Sepsis grubu serum syndecan-1 düzeyleri	58
4.7. Pnömoni ve kontrol grubunda tam kan sayımı ve biyokimya değerleri karşılaştırması	59
4.8. Pnömoni grubu serum syndecan-1 düzeyleri	60
4.9. Serum syndecan-1 düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması	60

1.

GİRİŞ

Akut respiratuar distress sendromu (ARDS) alveolo-kapiller permeabilitenin geçirgenliğindeki artış sonucu ortaya çıkan, akut akciğer hasarı tablosudur [1]. Önceleri ARDS'nin heterojen doğası, özellikle net bir tanımının yokluğu, gerçek insidansını ve sonuçlarını belirlemede büyük zorluklar yaratmıştır [2]. ARDS'nin etyolojisi ve patogenezi ile ilgili son dönemlerde yapılan çeşitli çalışmalarla güncel bilgilerimizde artış olmaktadır. ARDS'nin nedenlerine bakıldığında çocuk ve erişkin yaş grubunda farklılıklar gösterdiği görülmüştür. Çocuk hastalarda ARDS sıklıkla pnömoni, sepsis, aspirasyon ve travma nedenli gelişmektedir [3]. ARDS tablosunun ilk tanımlanmasında, ortak özellikler oksijen tedavisine rağmen dirençli hipoksemi, takipne, pulmoner kompliansta azalma, yaygın alveoler infiltrasyonlar ve mekanik ventilasyon ihtiyacı olması veya bu ihtiyaçta artış olması olarak tanımlanmıştır [4]. ARDS'nin tanımlanması ve tanı kriterlerine yönelik olarak yapılan sınıflandırmaların bir çoğu erişkinlerde yapılmış olup, pediatrik yaş grubunda ARDS hastaları için çalışmalar kısıtlıdır.

İlk kez 2015 yılında Pediatrik Akut Akciğer Hasarı Konsensus Konferansı (PALICC 2015) sırasında Pediatrik ARDS (pARDS) tanımı yapılmıştır. Buna göre pARDS, perinatal dönemle ilişkili akciğer hastalığı olmayan hastalarda bilinen klinik hasarı takiben 7 gün içinde gelişen, akciğer görüntülemesinde parankiminde yeni tutulum bulguları olmasına ve bu tutulumun kalp yetmezliği ve aşırı sıvı yüklenmesiyle tam açıklanamamasına denir [3]. Hipoksemi için erişkinlerden farklı olarak Alveoler oksijen basıncı (P_{aO_2}) /Solunan oksijen fraksiyonu (FiO_2) (P/F) oranı yerine ciddiyeti sınıflandırmak için oksijenasyon indeksi (OI) veya oksijenasyon doygunluk indeksi (OSI) kullanılır. Non-invazif basınç desteği verilen hastalarda P_{aO_2}/FiO_2 bakılmadığından dolayı kan oksijen doygunluğu (SpO_2) / Solunan oksijen fraksiyonu (FiO_2) (S/F) değeri kullanılabilir. ARDS, pediatrik yoğun bakım ünitelerinde mekanik olarak ventile edilen çocukların % 10'unu etkiler [5] ve modern kohortlarda ölüm oranı %20'dir [6, 7]. ARDS'li çocukların çoğu, ARDS'nin belirleyici özelliği olan hipoksemiden ziyade multiorgan yetmezliği ve kötü nörolojik prognoz veya altta yatan komorbiditeler nedeniyle ölür [6].

Pediatric yaş grubu için henüz insidans verileri net olarak bilinmemesine rağmen ARDS'nin dünya genelinde 3-8/100.000 olarak görüldüğü bildirilmektedir [8].

Bugüne kadar yayınlanan "ARDS" biyobelirteçlerinin çoğunun ARDS'ye özgü olmaması pediatrik ARDS'de mortalitenin çok daha düşük olmasından kaynaklanmaktadır. Pediatrik ARDS'de pulmoner süreçle ilişkiden ziyade şiddetli inflamasyon veya spesifik olmayan doku hasarı ile ilişkili ölüm risklerinden bahsedilmektedir. Bu nedenle, pediatrik ARDS'ye özgü bir biyobelirteç halen bulunamamaktadır ve tanı ve prognoz için klinik kriterlere güvenmeye devam etmekteyiz [3].

Endotelial glikokaliks, endoteliumun lümen yüzeyini kaplayan glikoprotein, proteoglikan ve glikozaminoglikan tabakalarından oluşan bir yapıdır. Glikozaminoglikanlar, vasküler geçirgenliğin sınırlandırılmasında ve lökosit adezyonunun düzenlenmesinde anahtar rol oynayan kalın ve sert bir endotel yüzey tabakası oluşturur [9]. Endotel yüzey tabakasının atılması, çeşitli olaylara yanıt olarak meydana gelir ve aşırı geçirgenlik, uygunsuz lökosit adezyonu ve kapiller otoregülasyon kaybıyla sonuçlanır [10]. Ana endotel hücre yüzey proteoglikanları, heparan sülfat bağımlı proteoglikanlar olan syndecanlardır. Syndecan-1, endotel yüzey katmanında bol miktarda bulunur ve dolaşımdaki syndecan, endotelial glikokaliks degradasyonunun bir belirteçidir [11]. Farelerde yapılan bir çalışmada, plazma Syndecan-1 seviyelerinin endotel yüzey tabakasının kalınlığı ile negatif korelasyon gösterdiği ve mikrovasküler geçirgenlikle de pozitif korelasyon gösterdiği görülmüştür [12]. Glikokaliks disfonksiyonu ve syndecan-1 dökülmesi; sepsis, hemorajik şok, ateroskleroz, akut koroner sendrom, böbrek hastalığı, diyabet ve hipervolemide tanımlanmıştır. Ayrıca, yüksek plazma syndecan-1 seviyeleri travma ve sepsisli erişkin hastalarda artmış mortalite ile ilişkilendirilmiştir [13, 14]. Bununla birlikte, endotel hasarı ve aktivasyonunun ARDS patogenezindeki bilinen rolüne rağmen [15, 16] syndecan-1 ile ARDS gelişimi veya sepsiste diğer organ disfonksiyonu arasında çalışmalar kısıtlıdır.

Pediatric yaş grubundaki ARDS ile ilgili tanımlamalar ve çalışmalar erişkinlere göre kısıtlıdır. Bu çalışmada, prospektif olarak çocuk yoğun bakım ünitesinde başta pARDS gelişen hastalarda olmak üzere, sepsis, pnömoni tanısı alan hastalarda; serum syndecan-1 düzeylerini çalışmak; laboratuvar değerlerini belirleyerek serum syndecan düzeyi ile bu faktörleri kıyaslamak, aynı zamanda pediatrik yaş grubunda serum sydecan düzeyleri bilinmediğinden sağlam çocuk grubunda serum sydecan düzeyini belirlemek ve gruplar arasında düzeyini karşılaştırmak, böylece serum syndecan düzeyini tanı ve/veya tedavide marker olarak kullanabilmeyi amaçladık.

2.

GENEL BİLGİLER

2.1. Akut Respiratuar Distres Sendromu

2.1.1. Tanım

Akut respiratuar distress sendromu, alveolo-kapiller permeabilite geçirgenliğinin artması nedeniyle ortaya çıkan akut akciğer hasarı tablosudur. ARDS patogenezinde akciğer epitel ve mikrovasküler hasar nedenli gelişen alveolokapiller membran hasarı, bunun sonucunda meydana gelen enflamasyon, diffüz alveoler hasar ve sürfaktan disfonksiyonu vardır. Alveolokapiller membran hasarı direkt (alveolar hasar) veya indirekt (endotel hasarı) olarak meydana gelebilir. Epitel ve endotel hasarına bağlı mikrovasküler kapiller hasarı ile alveol içine geçen sıvı ve protein artışı ile non-kardiyak pulmoner ödem meydana gelir. Alveolo-kapiller membrane hasarı sonucu pulmoner gaz değişim bozukluğu gelişir. ARDS tablosunda akciğer tutulumu heterojendir [17].

ARDS'nin muhtemel ilk tanımı “İdiyopatik Akciğer Ödemi” olarak Laennec tarafından 1821'de yapılmıştır [18]. Ashbaugh ve arkadaşları [4]; 1967 yılında, solunum sıkıntısı nedeni ile takip edilen bir grup erişkin hasta ile yaptıkları çalışmada, yenidoğan döneminde görülen solunum sıkıntısına benzer klinik tablo gösteren 12 kişi saptamışlardır. Bu hastalarda hipoksemi sonucu takipne geliştiğini, akciğer kompliyansında düşme olduğunu ve akciğer görüntülemesinde her iki akciğerde de infiltrasyonlar olduğunu kaydetmişlerdir. Ölen hastaların otopsilerini incelediklerinde akciğerlerin atelektazi alanlarının olduğunu, pulmoner interstisyumda ve alveol içinde ödem ve hiyalen membranlar meydana geldiğini saptamışlardır. Bu çalışma ile ARDS tıp literatüründe tanımlanmıştır. Her ne kadar başlarda ARDS, ‘Adult (erişkin) Respiratuar Distress Sendromu’ olarak adlandırılrsa da pediatrik yaş grubunda da görülmesi nedeniyle ‘Adult’ kelimesi ‘Akut’ olarak değiştirilmiştir[19]. Daha sonra ARDS’ nin etyopatogenezi, mekanizmaları ve tedavi yaklaşımlarının daha iyi anlaşılabilmesi için bir çok çalışma yapılmıştır.

Murray ve arkadaşları tarafından 1988 yılında akut akciğer hasarı (ALI) /ARDS kriterlerini de içeren klinikte hastaların tanımlanmasında da kullanılan bir skor

geliştirilmiştir [20]. Murray skorlaması, akciğer grafisi, hipoksi düzeyi, ekspiryum sonu akciğer volümü (PEEP) ve kompliyans değerlerini kapsar. Bu skorlama sistemi akciğer hasarının ciddiyetini belirler ve prognozunu öngörür (**Tablo 2. 1**). Murray skoru 3.5’den fazla ise yaşama oranı %18, 2.5-3.5 arası ise %30, 1.1-2.4 arası %59 ve 1.1’in altında ise %66’dır [21].

Tablo 2. 2. Murray Skorlama Sistemi [20]

	0	1	2	3	4
Akciğer grafisi	İnfiltrasyon yok	1 kadranda	2 kadranda	3 kadranda	4 kadranda
PaO₂/FiO₂	>300	225-299	172-224	100-174	<100
PEEP (cmH₂O)	5	6-8	9-11	12-14	15
Statik komplians (ml/cmH₂O)	80	60-79	40-59	20-39	19

*Toplam puan kullanılan komponent sayısına bölünür. 0.1-2.4: Akut akciğer hasarı (ALI);>2.5: Ağır ARDS

1994 yılında Amerika-Avrupa ARDS Konsensus Konferansında ‘Adult’ terimi, ‘Akut’ ile değiştirilerek ARDS ve Akut akciğer hasarı (ALI) için yeni tanı kriterleri belirlenmiştir [19]. Bu tanımda, ALI ve onun daha ciddi formu olan ARDS, akut olarak başlayan; çok farklı nedenlere bağlı akciğer üzerinde direkt veya indirekt hasar oluşturan bir tablodur. Sonuçta akciğerlerde inflamasyon, proliferasyon ve fibrozisinde dahil olduğu ciddi yapısal değişiklikler oluşturarak; oksijene dirençli hipoksemi, kompliyans azalması, akciğer grafisinde diffüz infiltrasyonların varlığı ile karakterize olan; pulmoner ödem tablosu oluşur. Amerika-Avrupa Konsensus Konferansı’nda ARDS’nin akut akciğer hasarının şiddetli formu olduğu kabul edilmiştir. Bu raporda ALI/ARDS tanımlanırken, akut akciğer hasarına sol atrium veya pulmoner basınçlardaki yükselmenin neden olmadığı, bu basınç yükselmesi ile oluşan inflamasyon ve permeabilite artışı ile

karakterize olduğu bildirilmiş olup ARDS'nin ise bu tablonun daha da ağır şekli olduğu belirlenmiştir [8]. Aynı konferans raporunda ALI ve ARDS için klinik kullanımı daha kolay olan tanı kriterleride belirlenmiştir [8, 19] (**Tablo 2.2**).

Tablo 2. 3. ALI ve ARDS tanı kriterleri

Klinik Değişken	ALI	ARDS
Başlangıç	Akut	Akut
Oksijenizasyon	$PaO_2 / FiO_2 \leq 300$ mmHg	$PaO_2 / FiO_2 \leq 200$ mmHg
Akciğer Grafisi	Bilateral akciğer ödemi	Bilateral akciğer ödemi
Pulmoner Arter Wedge Basıncı (PAWP)	<18 veya sol atrial hipertansiyonun klinik kanıtı yok	<18 veya sol atrial hipertansiyonun klinik kanıtı yok

Bütün bu tanımlamalar yetişkin akciğer hasarına odaklanmıştır ve çocuklara uygulandığında belirli sınırlamaları vardır. Bu endişeler Pediatrik Akut Akciğer Hasarı Konsensüs Konferansı'nın (PALICC) düzenlenmiş; pediatrik ARDS tanı ve değerlendirme kriterleri tanımlanmıştır [3]. Buna göre pARDS, perinatal dönemle ilişkili akciğer hastalığı olmayan hastalarda herhangi bir yaşta, bilinen klinik hasar sonrası 7 gün içinde meydana gelen, kalp yetmezliği ve aşırı sıvı yüklenmesiyle tam olarak açıklanamayan görüntüleme yöntemlerinde akciğer parenkiminde yeni infiltrasyon bulguları olmasına denir. Hipoksemi için erişkinlerden farklı olarak pediatrik hastalarda arter kan gazı ölçümü mümkün olmadığından PaO_2/FiO_2 (PF) oranı yerine ciddiyeti sınıflandırmak için oksijenasyon indeksi (OI) veya oksijenasyon doygunluk indeksi (OSI) kullanılır. Non-invazif basınç desteği uygulanan hastalarda SpO_2/FiO_2 (S/F) değeri PaO_2/FiO_2 (P/F) yerine kullanılabilir [3].

2.1.2. Epidemiyoloji

Pediyatrik yaş grubu için ARDS insidans verileri net olarak bilinmemekle birlikte ARDS'nin dünya genelinde görülme sıklığı 3-8/100.000 olarak bildirilmektedir [8]. ABD'de erişkinlerde yapılan tek merkezli bir değerlendirmede ALI insidansı 79/100.000, mortalite % 38,5 olarak tanımlanmıştır [22]. On Avrupa ülkesindeki 78 yoğun bakım ünitesinde ALI/ARDS'nin epidemiyolojisini değerlendirmek amacıyla yapılan ALIVE çalışmasında, incelenen 6522 hastanın 463'ünde (%7.1) ALI olduğu görülmüş, bu 463 hastanın 401'inde ARDS, 62'sinde ise hafif ALI tespit edilmiştir. ARDS'nin yoğun bakım ve hastane mortalitesi sırayla %49.4 ve %57.9'dur. Hafif ALI ile başvuran hastaların yoğun bakım ve hastane mortaliteleri ise sırayla %22.6 ve %32.7'dir [23]. 2020 yılından itibaren tüm dünyayı etkisi altına alan COVID-19, erişkinlerde önemli bir ARDS nedeni oluşturmaktadır ve yoğun bakım gereksinimine neden olmaktadır. COVID-19 döneminde tüm dünyada COVID-19 ilişkili ARDS sıklığı ciddi bir hasta yükü oluşturmaktadır, ancak diğer solunum yolu etkenlerinin sıklığı azaldığından, genel ARDS insidansı hakkında fikir yürütmek güçtür.

2.1.3. Risk Faktörleri ve Etiyoloji

Risk faktörlerinin belirlenmesi ve hangi hastaların ARDS geliştirme riski altında olduğunun anlaşılması, önleyici ve erken müdahalelerin geliştirilebilmesi için önemlidir. ARDS risk faktörleri belirlenmesi ve prognozla ilişkisinin değerlendirilmesi için bir çok çalışma yapılmıştır. Prognostik risk faktörleri; daha yüksek ARDS riski taşıyan hasta alt gruplarıyla ilişkili faktörleri tanımlarken, prediktif risk faktörleri; altta yatan patofizyolojik farklılıklara dayalı olarak belirli tedavi stratejilerine yanıt verme olasılığı daha yüksek / daha düşük olan hasta alt gruplarını tanımlamaktadır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde "*Critical Illness and Injury Trials Group*" (USCIIT) 2013 yılında akut akciğer hasarı gelişimi açısından yüksek risk taşıyan hastaları belirlemek için bir Akciğer Hasarı Tahmin Skoru (LIPS) geliştirmiştir [24]. Bu skorlama sisteminin oluşturulmasında; yatkınlık yaratan koşullar (örneğin, yüksek riskli travma,

yüksek riskli cerrahi, aspirasyon, sepsis, şok ve pnömoni) asidoz, takipne ve 0,35'ten büyük FiO_2 (Solunan oksijen fraksiyonu) gibi risk değiştiricilerle birleştirilmiştir [24]. Benzer şekilde, noninvaziv mekanik ventilasyon kullanımının artmasıyla birlikte, hem klinisyenler hem de araştırmacılar, ARDS patofizyolojisinin invazif mekanik ventilasyonun başlangıcından önce başlayabileceğini ve bu hastaların şiddetli hipoksemi gelişmeden önce tanımlanmasının iyileşmiş sağkalımla ilişkili olabileceğini belirtilmiştir [25, 26]. Benzer şekilde pediatrik hastaların daha erken tanımlama önemine dikkat çekerek pARDS "riski altındaki" hastalar için bir tanım geliştirmiştir. Bu tanıma göre "bilinen bir klinik durumdan" sonraki yedi gün içinde akciğer radyografisinde yeni pulmoner infiltrasyonlar olması ve invaziv veya noninvaziv bir mekanizma yoluyla sağlanan tamamlayıcı oksijen tedavisi gereksinimi olması ARDS açısından riskli grup olarak kabul edilmiştir [3].

ARDS ile ilişkili komorbiditeler; immün yetmezlik, obezite, çevresel ve genetik faktörler, yaş, ırk, cinsiyet farklılığı gibi nedenlerden oluşur. İmmün yetmezliği olanlar hem ARDS gelişimi hem de kötü klinik gidiş açısından yüksek risk altındadır [27]. Yetişkinlerde yapılan en büyük ARDS epidemiyolojik çalışmasında, ARDS'li hastaların % 20,8'inde immün sistemi baskılayan bir durum olduğu gösterilmiştir. Bu hastalarda, ARDS'nin etyolojisinde enfeksiyonun daha fazla rol oynadığı, yoğun bakım yatışı ve mortalitenin de daha yüksek olduğu gözlenmiştir [28]. Artan vücut kitle indeksinin bağımsız olarak artmış ARDS gelişme riski ile ilişkili olduğu gösterilmiş olup ARDS'li düşük kilolu yetişkinler yüksek ölüm oranlarına sahipken, obez bireyler, özellikle ARDS'li olanlar, daha uzun yoğun bakım ünitesi ve hastanede kalışlar gerektirir, ancak hastanede ölüm riski en düşük olanıdır [29].

Pediatrik hastalarda ARDS'nin yetişkinlerde görülenden daha sık doğrudan akciğer hasarı ile ilişkili olduğuna dair veriler bulunmaktadır. Pediatrik hasta grubunda yapılan bir çalışmada pARDS hastaları arasında en yaygın risk faktörü pnömoni veya alt solunum yolu enfeksiyonu (% 63) olup, bunu ikinci sırada takip eden sepsis (% 19) aspirasyon (% 8), travma (% 4), diğer (% 3), boğulma (1 %) ve septik olmayan şok (% 1)

olarak saptanmıştır. ARDS ve pARDS tanımları farklı olsa da, epidemiyolojik çalışmaların sonuçları, bu iki hastalığın etyolojilerinin varsayıldığı kadar farklı olmayabileceğini güçlü bir şekilde göstermektedir [2]. ARDS ve pARDS tanımlarının çoğu, etyolojiyi doğrudan ve dolaylı nedenlere ayırır. ARDS ve ALI' nin altta yatan nedeni direkt akciğer hasarına bağlı geliyorsa primer (pulmoner ARDS) olarak, sistemik bir hastalığa bağlı geliyorsa sekonder (ekstrapulmoner ARDS) veya indirekt ALI/ARDS olarak tanımlanmıştır (**Tablo 2.3**).

Tablo 2. 4. ALI/ARDS' nin etiyolojisi ve risk faktörleri

Direkt (Primer akciğer hasarı)	Aspirasyon pnömonisi Yağ embolisi Pnömoni İnhalasyon hasarı Suda boğulma Pulmoner kontüzyon Pulmoner embolektomi
İndirekt (Sekonder akciğer hasarı)	Sepsis Yanık Ciddi travma Kafa Travması Akut pankreatit Kardiyopulmoner by-pass Kan ürünleri transfüzyonu Yaygın Damar İçi Pıhtılaşma

Primer ve sekonder ALI/ARDS arasında klinik bulgular, prognoz ve sağkalım açısından farklılıklar mevcuttur [30]. Primer pulmoner enfeksiyonlar, PARDIE çalışmasında pARDS'nin en yaygın nedeni olarak saptanmış olup direkt PARDS vakaları, sepsis ve septik olmayan şok gibi indirekt nedenlere göre daha düşük mortaliteye sahip

olduğu gözlenmiştir [7]. Aspirasyon ise pARDS'nin en yaygın üçüncü etyolojisi olarak tanımlanmış olup insidansın % 8'in altında olduğu saptanmıştır. Aspirasyon en çok mide içeriğinin aspirasyonu olarak düşünülür, ancak aynı zamanda ev kimyasalları, kan ve diğer maddelerin aspirasyonundan da olabilir. Yutma disfonksiyonu veya değişen bilinç durumu, hastayı bu tür faringeal içeriklerin solunması riskiyle karşı karşıya bırakır. Midenin asidik içeriğinin doğrudan pulmoner epitel hasarı ve nötrofilik inflamasyona yol açarak kimyasal pnömoniye, sindirim sistemindeki bakterilerin de ikincil aspirasyon pnömonisine neden olabildiği görülmüştür [31]. Travmayı takiben ARDS gelişimi ise çok faktörlüdür ve ARDS'ye yol açan diğer mekanizmalardan farklı olarak gelişebilir [32]. Hem pulmoner kontüzyon dahil doğrudan torasik travmanın bir sonucu hem de majör travmadan sonra gelişen inflamasyon ve enfeksiyona sekonder olarak gelişebilir [32]. Travmada, ARDS geliştirme açısından en önemli faktörün yaralanma şiddeti olduğu görülmüştür [33]. ALI ve ARDS'nin altta yatan nedenleri içinde sepsis ortalama %40'lık bir oranla en yüksek riske sahiptir [34]. Şiddetli sepsisli hastalarında endotel aktivasyonu, sitokin aracılı inflamasyon, reaktif oksijen türleri ve normal koagülasyon kaskadlarının bozulması, yaygın alveolar hasarın gelişmesine yol açabilir [7]. Sepsisteki inflamasyonun ARDS'deki inflamasyonu ve hücre hasarını tetiklediği düşünüldüğünde, çalışmalar bu grubu özellikle antiinflamatuvar tedaviler için hedeflemeye çalışmıştır [35, 36].

2.1.4. Patogenez

Alveolar epitel ve pulmoner mikrovasküler endotelden oluşan alveolo-kapiller bariyer pulmoner morfolojinin bütünlüğünü sağlayarak gaz değişimi yerine getirir. ARDS'nin erken döneminde nötrofiller bronkoalveolar lavaj sıvısında birikir ve aktive olarak mikrovasküler hasara neden olur. Bu hasar sonrası pulmoner intertisyum ile alveolar boşluğa, plazma proteinleri ve beraberinde sıvı sızar. Nötrofillerde eksprese edilen integrinler ile intersellüler adherans molekülü (ICAM-1) arasında ilişki kurularak endotele sıkı yapışma sağlanır. İntegrin/ICAM-1 sıkı bağlanma oluştuktan sonra oluşan nötrofiller mikrovasküler kompartmandan pulmoner intertisyuma geçer ve bu önemli bir immunopatolojik olaydır. Mikrovasküler hasara neden olur. Sitokinler disfonksiyonel akciğer inflamasyonunu başlatırlar. ARDS'de bronkoalveolar lavaj sıvısında sitokin

düzeylerinde ne kadar artış olursa kötü prognozla o kadar ilişkili saptanmış ve hayatta kalanlarda akciğer disfonksiyonu ile ilişkili bulunmuştur [37].

Alveolar epitel-endotel bariyerinin bütünlüğü, alveolar epitelyumu kaplayan bir alveolar duvar sıvısı tabakasını gerektirir. Bu tabaka sürfaktanın dağılımı için gereklidir [38]. Fazla alveolar sıvı, tip II alveolar epitel hücreleri tarafından uzaklaştırılır [39]. Artan geçirgenlik plazma proteinlerinin hücreler arası kompartmana ve alveol boşlukları içine kaçmasına yol açar. Alveoller içerisinde biriken sıvının temizlenememesi sürfaktan üretiminin disfonksiyonuna, sıvı miktarında daha da artışa ve böylece akciğer de ödem meydana gelmesine yol açar. Ayrıca plazma proteinlerinin çoğu prokoagülan ve proinflamatuvar yolakları aktifleştirir. Bu değişiklikler, ARDS patofizyolojisinin temel özelliği olup, alveolar epitel hücre yaralanması sonucu pulmoner epitelyal-endotelyal bazal membranın açığa çıkmasına alveolar bariyer disfonksiyonuna neden olarak, inflamatuvar ve koagülasyon kaskadlarını aktive eder, disfonksiyonel lökositlerden proinflamatuvar sitokinlerin salınımına sebep olup, inflamatuvar yanıt oluşumuna neden olurlar, pulmoner vasküler direnci değiştirir ve multiorgan disfonksiyona yol açarlar [2].

ARDS; pulmoner ödem, atelektazi, sürfaktan disfonksiyonu ve akciğer kompliyansının azalması (göğüs duvarı ödemi, asit, peritonit gibi) nedeniyle oluşan restriktif bir akciğer hastalığıdır. ARDS'nin birincil patolojik tanımı, alveolar epitelyal-endotel bariyerinin yaygın bir bozulması yani diffüz alveolar hasar olarak tanımlanmaktadır ve bunun sonucunda kardiyojenik olmayan pulmoner ödem gelişir. Bu hasarın histolojik bulguları birbiri ile ilişkili üç fazdan oluşur [2];

- i) Eksudatif fazda ödem ve hemoraji,
- ii) Proliferatif fazda yenilenme ve yapılanma,
- iii) Fibrotik fazda son dönem fibroz hakimdir.

1. Eksudatif Faz

Solunum yetersizliğinin başlamadıktan sonraki ilk haftayı ifade eder (0-7gün). Bu fazda, alveolo-kapiller bariyerin bozulmasıyla pulmoner interstisyuma proteinden zengin ödem sıvısı sızar. Alveollerin bir kısmı sürfaktan disfonksiyonu ile kollaps olurken bir çoğu ödem sıvısı ile dolar. İnflamasyon ile koagülasyon sistemide aktive olarak fibrin tıkaçlar ve kapiller mikrotrombüsler meydana gelir ve bu faz süresince gözlenen trombositopeniye katkıda bulunur [40]. Akciğerler bu dönemde ışık mikroskopisinde değerlendirilse kapiller konjesyon, interstiyel ve alveolar ödem ve alveol içi hemoraji meydana geldiği gözlenir. Yaygın alveolar hasarın eksudatif fazında, endotelial hasarın bulguları olan endotel hücre şişmesi, hücreler arası bağlantılarda genişleme ve pinositik veziküllerde artış vardır [41]. Alveolar epitelyumda tip 1 ve tip 2 hücrelerde hasar vardır. Tip 1 hücrelerin alveolar yüzeyden dökülmesi, çıplak bazal membran oluşumuna neden olur.

2. Proliferatif Faz

Proliferatif fazda, (1-3 hafta) belirgin tip II pnomosit proliferasyonu gözlenir ayrıca pulmoner makrofajlar hyalen membranları fagosite eder. Proliferatif fazın histolojik olarak habercisi epitelyal hücre yenilenmesidir. Fibroblast ve miyofibroblastlar, çoğalarak alveolar bazal membranın hasarlanmış yerlerinden geçerek alveol içi eksudaya gelirler. Burda alveol içi eksudayı hücrel granülasyon dokusuna dönüştürürler ve kollajenin depolanmasıyla da fibröz doku geliştirirler. Fibröz doku gelişmesi ARDS'de akciğer yeniden yapılanmasının en önemli mekanizmasıdır [42]. Fibröz yeniden şekillenmede alveolar duvarda in situ kollajen depolanarak alveolar septumun genişlemesi ve alveolar kollaps indurasyonu gelişmesi olur. Böylece az sayıda ve daha büyük alveoller ve genişlemiş alveolar kanallar meydana gelir [43]. Eksudatif faz sonrası alveolar epitel hasarlanır ve kalınlığında azalma meydana gelse de hemen sonrasında epitelyal 2-3 kat artış gözlenir. Proliferatif fazda Tip 2 hücre proliferasyonu ve rejenerasyonu görülür. Eksudatif fazda başlayan azalmış kapillerlerin hacmindeki azalma proliferatif fazda da devam eder.

3. Fibrotik Faz

ARDS başlangıcından 3-4 hafta sonra hasara uğrayan akciğer alanlarında alveolar septa ve hava boşluk duvarları kalınlaşmış nadiren hücre içeren konnektif doku ile kaplanmıştır. Ayrıca sayısız hava kistleri oluşur ve süngerimsi bir doku gelişir. Akciğerler üzerinde ise çok sayıda kanama odakları bulunur, ağır, grimsi bir görünüm almıştır [44].

4. Pulmoner Vasküler Yeniden Şekillenme

ARDS'nin erken döneminde gelişen intertisyel ödem, tromboembolizm ile meydana gelen pulmoner vazokonstriksiyon sonucu pulmoner arter basıncını artırır. Başlangıcından birkaç hafta sonra fibröz obliterasyon ve arteriyel mikrosirkülasyonda artış meydana gelir ve bu durum kalıcı olarak pulmoner hipertansiyon gelişimine katkıda bulunur [45]. Tromboemboli hastaların % 95'inde gözlenen en sık vasküler lezyondur. Geç proliferatif ve fibrotik fazda pulmoner vasküler yatak yeniden yapılır. Düzensiz fibröz yapılanmalar ile arterlerin şekli bozularak akordeon benzeri bir görünüm oluştururlar.

2.1.5. Patofizyoloji

ARDS'de alveollerin içinde ödem sıvısı ve protein birikmesiyle, kan akımı sıvı ile dolu olan ya da kollaps gelişmiş alveollere daha fazla gelir akciğerlerde kompliyans azalmasına, inatçı hipoksemi görülmesine ve şantlaşma artışına neden olur [46-48]. ARDS'de, hipoksiye bağlı gelişen vazokonstriksiyon ve trombüslere bağlı tıkanan küçük damarlardan dolayı ortalama pulmoner vasküler direnç genellikle yüksek bulunur [49, 50]. Gelişen bu durum sağ ventrikül yükünü ve fonksiyonunu etkileyerek pulmoner hipertansiyona yol açar ve daha yüksek mortalitenin habercisi olur [51]. ARDS'de solunum kompliyansındaki azalma ile istirahat halindeki akciğer hacminde bir azalma olur. Havalanan akciğerin artmış elastik özellikleri, artmış alveol yüzey gerilimi ve interstisyel ödeme bağlı artmış doku sertliğinden kaynaklanır [52, 53]. ARDS'de akciğerlerin etkilenmiş alanları her tidal inflasyon süresince sıvı ile dolu olabilir ya da tam kollabe kalabilirler. Bunun bir sonucu olarak, heterojen sıvı ile dolu ve atelektatik akciğer

alanlarına iletilen tidal hacimler, akciğerin daha iyi havalandırılan bölgelerine şantlaşır [54, 55]. Kompliansta meydana gelen azalma, tipik olarak tepe ve plato hava yolu basınçlarında bir artış şeklinde gözlenir, fakat mekanik ventilatörde akciğerlerin havalandırılması sırasında elde edilen basınç- hacim (PV) eğrilerinde bir genişleme şeklinde de görülebilir. PV eğrisinin inspiratuar kolundaki eğimin azalması, belli bir basınç değişikliğinde, elde edilen hacimde oluşan azalmayı, yani komplianstaki azalmayı gösterir.

2.1.6. Klinik ve Laboratuvar Bulguları

Hastaların yaklaşık yarısında ALI ve ARDS gelişimi tetikleyici olaydan sonraki 24 saat içinde meydana gelmektedir. ALI ve ARDS hastalarının %85'inde klinik bulgular ilk 72 saat içinde ortaya çıkabilmektedir [20]. Aniden başlayan oksijen tedavisine cevap vermeyen progresif ilerleyen dispne ve ARDS'ye neden olan primer hastalık bulguları ilk ortaya çıkan semptomlardır. Eşlik eden bulgular olarak takipne, taşikardi ve siyanoz bulguları görülebilir. Sekonder organ yetmezliği bulgularının ortaya çıkması klinik tablonun daha da ağırlaştığını gösterir. Spesifik fizik muayene bulgusu bulunmama ile birlikte krepitan raller de duyulabilir.

ARDS için tipik laboratuvar bulguları olmama ile birlikte, arter kan gazında ciddi hipoksemi, takipneye bağlı erken dönemde akut respiratuar alkaloz ve alveolar oksijen gradientinde artma görülen bulgulardandır. Karakteristik laboratuvar bulguları olmayıp altta yatan hastalık bulguları görülebilir. Klinik tablonun ilerlemesi ile hipoksemi giderek artar, kollabe alveoller ile yetersiz akciğer perfüzyonu ve ventilasyonu meydana gelir. Böylece kan gazında hiperkarbi ve respiratuar asidoz olarak karşımıza çıkar. Kardiyovasküler yetersizlik de ilave olunca hipotansiyon ve yetersiz organ perfüzyonu ve bunlara bağlı laktik asidoz gelişir. Sonuç olarak kötüleşen hemodinamik durum ile kardiyak yük daha da artar.

Hipoksemi radyoloji ile korele değildir. Akciğer grafisinde tabloyu akciğer ödeminden ayırt etmek zor olmakla birlikte eşlik eden interstisyel, alveoler veya yama tarzında görünüm olabilir. Yapılan klinik deneysel çalışmalar ALI/ARDS'de akciğer

grafisindeki görünümün aksine akciğer bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülerinin homojen olmadığını, radyolojik olarak buzlu cam görünümü, konsolidasyon ve retiküler görünüm gibi çok çeşitli morfolojik paternler bulunduğunu göstermiştir. Bu görüntüler de ARDS'ye spesifik olmayıp birçok hastalıkta görülebilir. ARDS'de hastalığın evresine göre toraks BT görüntüleri değişiklikler göstermektedir [56].

1. Erken dönem (İlk hafta)

Erken ALI/ARDS'de heterojen akciğer değişiklikleri gözlenir. Bu dönemde akciğerler BT görünümüne göre 3 ayrı kompartmana ayrılabilirler.

1-Normal veya normale yakın bölgeler: Bunlar daha çok sırtüstü pozisyonda ventral bölgelerdir.

2-Orta akciğer bölgelerinde buzlu cam görünümü olur

3-Konsolidasyon: Sırtüstü pozisyonda dorsal bölgelerde konsolidasyon [57, 58]

2. Geç dönem (İkinci hafta ve sonrası)

ALI/ARDS, değişken bir seyir izleyen, bir hafta içinde çözümlenen veya daha uzun bir seyir izleyen dinamik bir süreçtir. Eksudatif fazda oluşan pulmoner sıvının reabsorbe edildiği organizasyon dönemi başlar [56]. Enfeksiyona, abseye veya volüm veya barotravmaya bağlı subplevral büller ve kistler oluşur.

3. Uzun süreli takip

Hayatta kalan ARDS'li hastaların akciğerlerinde özellikle mekanik ventilasyona maruz kalan bölgelerde ve mekanik ventilasyonun süresi ile korele olarak retiküler gölgeler ve kistik değişimlerin olduğu bildirilmiştir [56, 59]. Fibrozisin esas olarak mekanik ventilasyona daha fazla maruz kalan bölgelerde meydana geldiği düşünülmektedir [56].

ARDS'nin ilk iki haftası mortalitenin en yüksek olduğu dönemdir. Hastalığıdaki mortalite hastanın yaşına ve altta yatan risk faktörlerine bağlı olmakla birlikte, son yıllarda sepsis gibi altta yatan hastalıkların tedavisindeki ve ARDS'de destek tedavisindeki gelişmeler nedeniyle mortalite % 60'lı değerlerden % 40'a inmiştir [60].

2.1.7. Tanı

PARDS tanısı ve tedavisinde akciğer görüntülemesi ve değerlendirilmesi önemli kriterler arasında yer alır [7, 61]. Akciğer grafilerinin duyarlılığı, gözlemciler arası değişkenlikle birleşen pulmoner parankimal inflamasyonu ve ödemi saptamak için düşüktür ve bu durum PARDS'de akciğer grafisinin değerini düşürmektedir [62, 63]. Ancak akciğer grafisi, kısıtlılıklarına rağmen basitliği, nispeten düşük maliyeti ve yaygın bulunabilirliği nedeniyle PARDS yönetiminde önemli bir araç olmaya devam etmektedir. Yakın zamanda yapılan büyük bir uluslararası epidemiyolojik çalışma, bilateral infiltratları olan hastaların oranının artan PARDS şiddeti ile arttığını ve bunların tek taraflı infiltratlara kıyasla daha yüksek mortalite ile ilişkili olduğunu göstermektedir [7]. Toraks bilgisayarlı tomografi, PARDS tanısı ve yönetiminde önemli bir rol oynar. Toraks BT, PARDS akciğerinin zayıf havalandırılmış pulmoner bölgelerinin dağılımını ve hastalık dağılımı üzerindeki etkisini daha iyi gösterebilir. Pediatrik popülasyonda, sadece bir vaka serisi, toraks BT ile akciğer havalandırmasının değerlendirilmesinin fizibilitesini incelemiştir [64]; bu nedenle PARDS'de akciğer havalandırmasının değerlendirilmesinin klinik etkisi belirsizliğini korumaktadır. Toraks BT radyasyona maruz kalma ve kritik hastalığı olan bir hastayı tarayıcıya taşıma ihtiyacı gibi önemli riskler taşıdığından [65, 66], PARDS'de rutin olarak yapılmaz. Bütün bu nedenlerden dolayı PARDS tanısı için klinik bulgularımızla birlikte PARDS tanı kriterlerini kullanmaktayız (**Tablo 2.4**).

Tablo 2. 5. PARDS Tanı Kriterleri

Yaş	Perinatal dönemle ilişkili akciğer hastalığı olanlar dışlanır			
Başlangıç Zamanı	Bilinen klinik hasarı takiben 7 gün içinde gelişmesi			
Ödemin Kaynağı	Kalp yetmezliği ve aşırı sıvı yüklenmesiyle tam açıklanamayan solunum yetmezliği			
Görüntüleme Bulguları	Akciğer parenkiminde yeni tutulum bulgularının olması			
Oksijenizasyon	Noninvazif mekanik Ventilasyon	İnvazif Mekanik Ventilasyon		
	PARDS (Şiddet derecelendirilmez)	Hafif	Orta	Ağır
	Tam yüz maske BİPAP veya CPAP \geq 5cm H ₂ O PF oranı \leq 300 SF oranı \leq 264	4 \leq Oİ<8 5 \leq OSİ<7,5	8 \leq Oİ<16 7.5 \leq OSİ<12.3	Oİ \geq 16 OSİ \geq 12.3
Özel Popülasyonlar				
Siyanotik Kalp Hastalığı	Altta yatan kardiyak hastalık ile açıklanamayan ani oksijenasyon bozukluğu gelişen hastalarda yaş, başlangıç zamanı, ödemin kaynağı ve görüntüleme bulguları yukarıdaki kriterlere uyuyor ise PARDS tanısı konur			
Kronik Akciğer Hastalığı	Ani oksijenasyon bozukluğu gelişen hastalarda yaş, başlangıç zamanı, ödemin kaynağı yukarıdaki kriterlere uyuyor ise ve akciğer görüntülemesinde yeni tutulum bulguları varsa PARDS tanısı konur.			
Sol Ventriküler Disfonksiyon	Sol ventrikül disfonksiyonu ile açıklanamaya oksijenasyon bozukluğu ve akciğer grafisinde yeni infiltrasyon saptanan hastalarda yaş, başlangıç zamanı, ödemin kaynağı yukarıdaki kriterlere uyuyor ise PARDS tanısı konur			

2.1.8. Tedavi

ARDS ile ilgili yapılan çalışmalarda prognostik (yüksek riskli hastaları tanımlama) ve öngörücü faktörleri belirlemeyi (tedaviye yanıt verme olasılığı olan hastaları altta yatan patolojideki farklılıklara göre seçme) amaçlayan ve morbidite ve mortaliteyi azaltma olasılığı daha yüksek olan tedavi stratejilerin bulunması amaçlanmıştır. Tedavi nonfarmakolojik ve farmakolojik olmak üzere ikiye ayrılır.

Nonfarmakolojik Tedavi

1. Ventilasyon Tedavisi

ARDS hafif formları veya ALI noninvazif ventilasyondan yararlanabilse de özellikle ağır durumlarda invaziv mekanik ventilasyon gerektirir. Tedavide hem pediatrik solunum sisteminin fizyolojisinin hem de PARDS patofizyolojisinin dikkate alınmalıdır. Pediatrik mekanik ventilasyon önerileri de Pediatrik Mekanik Ventilasyon Konsensüs Konferansı (PEMVECC) aracılığıyla 2017 yılında Avrupa Pediatrik ve Yenidoğan Yoğun Bakım Derneği tarafından yapılmıştır [67].

ARDS'de mekanik ventilasyonun amacı akciğerler toparlanana kadar minimal komplikasyonla yeterli oksijenizasyonu sağlayarak destek tedavisi vermektir. Yapılan çalışmalara göre ARDS'li hastaların tedavisi esnasında iki tip akciğer zedelenmesi olduğu gösterilmiştir. Bunlardan birincisi mekanik ventilasyonla verilen volümün akciğerin sağlam alanlarına gitmesiyle buralarda aşırı havalanma ve gerilme ile volüt travma veya barotravma yapması sonucu doku inflamasyonu, ödem geliştirerek, inflamatuvar sitokinlerin de dolaşıma salgılanmasıyla [68, 69] biotravma gelişmesidir. İkincisi ise dorsaldeki atelektatik bölgelerin her solukta tekrar tekrar açılıp kapanması ile sağlıklı ve atelektatik akciğer alanları arasında oluşan atelektotravmadır. Bu nedenle ARDS'li hastalarda bu sekonder hasarı önlemek için mekanik ventilasyon tedavisinin iki hedefi vardır. İnspiryum ve ekspiryum döneminde atelektatik akciğer alanlarının tekrar tekrar açılıp kapanmalarını önleyecek ve sağlıklı alveollerin aşırı gerilmelerine neden olmayacak PEEP düzeyleri ayarlamaktır. İkincisi ise sağlıklı akciğer bölgelerinde aşırı gerilmeye

bağlı zedelenmeyi önlemek için genellikle 5-8 ml/kg tidal volüm vererek, plato basıncı 30-32 cmH₂O'yu geçmeyecek şekilde ayarlamaktır. Bu mekanik ventilasyon stratejilerine günümüzde akciğeri koruyucu mekanik ventilasyon stratejileri denilmektedir. Akciğerleri koruyucu mekanik ventilasyon stratejilerinin yapılan çalışmalarda mortaliteyi belirgin düzeyde azalttığı gösterilmiştir [68].

Dreyfuss ve arkadaşları mekanik ventilasyona bağlı gelişen ARDS'den ilk bahsedenler olmuşlardır [70]. ARDS'de meydana gelen alveolar mikroanatomideki bozulma, alveolar duvar gerilmesine ve ardından heterojen ventilasyona neden olur [2]. Mekanik ventilasyon ile heterojen yapıdaki akciğere uygulanan kuvvetler, akciğer dokusunda eşit olmayan strese neden olur ve ventilatör kaynaklı akciğer hasarının (VILI) birincil mekanizması olan artmış alveolar gerginlik karşımıza çıkar [71, 72]. Bununla birlikte yüksek tidal volume bağlı alveol ve kapiller yüzeylerinde meydana gelen yırtılmalar ile beraberinde inflamatuvar yanıtın geliştiği düşünülmüştür [73]. Ventilatör ile ilişkili akciğer hasarı olarak tanımlanan bu durumun yüksek tidal volüm (Vt) ile ventile olan hastalarda daha sıklıkla meydana geldiği ve mortaliteyi yükselttiği saptandı. ARDS'de mekanik ventilasyonun amacı; VILI'yi en aza indirmek, heterojen akciğer ventilasyonunu homojen akciğer ventilasyonuna dönüştürmektir. Şu anda, VILI için mevcut bir tedavi olmamakla birlikte daha fazla volüm ile ventilasyon yerine daha düşük volüm ile ventilasyon uygulanarak VILI'den korumayı içerir. Akciğerlerin açık tutulma stratejisi VILI oluşmasında alveollerin gerilmesi kadar tamamen kapanıp tekrar açılmasının da önemli rol oynadığının tespiti üzerine [74, 75] kabul görmüştür.

Uluslararası çok merkezli yapılan bir çalışmada, ARDS'li çocuklarda en sık kullanılan üç mod; basınç kontrollü ventilasyon (PCV), hacim kontrollü ventilasyon (VCV) ve basınç ayarlı hacim kontrollü ventilasyon (PRVC) idi. Pediatrik hastalarda sonuçları iyileştirmede hiçbir konvansiyonel ventilasyon modunun kesin olarak üstün olduğu gösterilmemiştir [3, 76]. Alternatif olarak, yüksek frekanslı salınımlı ventilasyon (HFOV) ve hava yolu basıncı tahliye ventilasyonu (APRV), en azından teorik olarak,

VILI'nin iki ana belirleyicisini hedefledikleri için akciğer koruyucu ventilasyon bağlamında kullanılabilir modlardır.

PARDS'nin patofizyolojisi hastaya özgüdür ve aynı hastada hastalık seyri sırasında bile değişebilir. Erişkin ve pediatrik popülasyonda yapılan çeşitli çalışmalarda artan sistemik oksijen saturasyonunun iyileştirilmiş sonuçlarla ilişkili olmadığı gösterilmiştir [77-79]. Ayrıca kritik hastalığı olan 434 erişkinde yapılan bir çalışmada, daha düşük bir SpO₂ hedefine randomize edilenlerde mortalite ve morbiditenin daha düşük olduğunu göstermiştir [80]. PALICC, kötüleşen ARDS de daha yüksek PEEP ve daha düşük sistemik oksijenasyon düzeylerini önermiştir [3]. PALICC kılavuzlarında, hafif ARDS için PEEP önerisi <10 cm H₂O'dur ve hedef sistemik oksijen saturasyonu %92-97'dir. Ayrıca daha şiddetli ARDS için %88-92'lik daha düşük hedef sistemik oksijen saturasyon seviyelerinin düşünülmesi önerilmiştir [3]. VILI riskini azaltabileceğinden dolayı permisif hipoksemi kavramı çekici gelmiş olsa da yeterli doku oksijenasyonu sağlama ihtiyacı ile dengelenmelidir. Bu nedenle PALICC, hastaya özel optimal oksijenasyon hedeflerinin belirlenmesine rehberlik etmek için santral venöz saturasyonun ve oksijen iletimi belirteçlerinin izlenmesini tavsiye etmiştir [3]. Ancak permisif hipoksemisinin uzun vadeli etkisi kesin olarak araştırılmamıştır potansiyel riskler açısından hasta bazında bireyselleştirilmelidir.

Prospektif çok merkezli gözlemsel bir çalışmada ise, ARDS tanısı almış 16 yaşın altındaki 103 çocuğu incelenerek genel mortalite hastaneye yatış sırasında %35 olarak bulundu. İlginç bir şekilde, daha yüksek tidal hacimler daha iyi sonuçlarla ilişkilendirildi. Tüm hastalar arasında ortalama maksimum Vt 9,3 mL/kg idi ve daha yüksek hacimler, daha düşük mortalite olasılığı ile anlamlı şekilde ilişkiliydi [27]. 18 yaş altı 198 çocuk ile yapılan başka bir çalışmada da benzer bulgular saptanmış olup, toplam ölüm oranı %20'ydı. Çalışmada daha az şiddetli akciğer hastalığı olan çocuklarda daha yüksek Vt daha fazla ventilatörsüz gün ile ilişkilendirilmiştir [81]. Bu gözlemsel pediatrik çalışmalar, yetişkin temelli Vt 6 mL/kg önerisiyle çelişiyor gibi görünmektedir [77]. PALICC, hastalığın şiddetine göre “hastaya özel” Vt kullanılmasını tavsiye etmiştir. Vt,

solunum sistemi kompliyansı zayıf olan hastalar için öngörülen vücut ağırlığı 3-6 mL/kg ve daha iyi korunmuş solunum sistemi kompliyansı olan hastalar için 5-8 mL/kg'lık fizyolojik aralığa daha yakın olmalıdır [3, 76].

Erişkinlerde yapılan bir uluslararası prospektif çalışma (LUNG SAFE), daha yüksek PIP'nin hafiften orta-şiddetli ARDS'ye kötüleşme ile ilişkili olduğunu göstermiştir [82]. Pediatrik veriler yetişkin literatürü ile uyumlu saptanmış olup yapılan pediatrik çalışmada daha yüksek PIP ile artan mortalite arasında doğrusal bir ilişki saptanmıştır [7, 27]. PALICC, plato basıncının 28 cmH₂O ile sınırlandırılmasını önermiştir.

ARDS'de atelektotravmayı önlemek için yeterli PEEP titrasyonu gereklidir. PEEP'in oksijenizasyonu düzeltme mekanizmaları atelektatik alveolleri açmak, ekspiryum sonunda akciğer volümlerini arttırmak, atelektatik alveollerin perfüzyonunu azaltmak, intrapulmoner şanti azaltmak ve ventilasyon/perfüzyon (V/Q) oranını düzeltmektir. PEEP'in ARDS akciğerinde meydana gelen esas etkisi atelektatik akciğerleri açmaktan çok açık olan alveolleri açık tutmaya devam etmektir. VILI'ye neden olabilecek ve sağ kalp dolumunu (ve ardından kalp debisini) azaltabilecek aşırı gerilmeyi önlerken, ekspirasyon sonunda alveolar kollapsı önlemek için optimal PEEP gereklidir. İlk olarak 1997'de basınç-volüm eğrisinin statik olarak çizimi ile ideal PEEP kavramı ortaya atılmıştır [83]. Yapılan son çalışmalarda daha şiddetli ARDS'de ($PaO_2/FiO_2 \leq 200$ mmHg olarak tanımlanır) daha yüksek PEEP seviyesinin daha düşük mortalite ile ilişkisi olduğu görülmüştür [84, 85]. Bununla birlikte, daha hafif ARDS'de benzer sonuçlar görülmemiştir. PALICC, pediatrik verilerin yeterli olmamasından dolayı, orta derecede yüksek PEEP'in (10–15 cm H₂O) şiddetli PARDS'de gözlenen oksijenasyon ve hemodinamik yanıtı göre titre edilmesini önerdi [3]. PEMVECC uzmanları ise, ağır hastalıkta hemodinami ve oksijenasyon arasında bir denge sağlayarak yüksek PEEP titrasyonunun gerekli olduğu konusunda anlaşmaya vardılar. Ancak unutulmamalıdır ki en iyi PEEP'yi [67] ayarlamak için tanımlanmış bir yöntem yoktur. PEEP titrasyon yöntemleri ile ilgili bir fikir birliği olmamasına rağmen, önceki çalışmalarda ARDS ortak çalışmaları tarafından önerilen PEEP/FiO₂ titrasyon tabloları kullanılmıştır [77, 86, 87].

Ancak hem pediatri hem de yetişkinlerdeki gözlemsel veriler, klinisyenlerin sıklıkla ARDS yönetiminde önerilen seviyelerden daha düşük PEEP kullandığını vurgulamaktadır [3, 77, 88]. Özetle, PARDS'de en iyi PEEP seviyelerini ve titrasyon yöntemini önerecek net veriler yoktur. PEEP arttırıldıkça oksijen iletimi, solunum sistemi uyumu ve kardiyovasküler durum belirteçlerinin yakından izlenmesi gerektiğini vurgulamak önemlidir.

ARDS'de solunum sistemi kompliansı, kalan fonksiyonel akciğer tarafından alınan hacmin güçlü bir belirleyicisidir. PEEP üstü basınç (ΔP), VT/solunum sistemi kompliansı (veya plato basıncı eksi PEEP) olarak tanımlanan daha yeni bir kavramdır; burada Vt, içsel olarak fonksiyonel akciğer boyutuna (sağlıklı kişilerde öngörülen akciğer boyutu yerine) normalleştirilir. Yakın zamandaki yetişkin verilerine göre, tek başına PIP, PEEP veya Vt'ye kıyasla PEEP üstü basınç ARDS mortalitesi ile daha yakın ilişkilidir [89]. Pediyatrik popülasyonda yeterli veri veya tavsiye bulunmamaktadır.

1. Basınç Kontrollü Ventilasyon Tedavisi

PCV'de, tepe inspiratuar basıncı (PIP) ayarlanır ve her nefes önceden ayarlanmış bir inspirasyon süresi (IT) üzerinden verilir. Bu nedenle tidal hacim, esas olarak hastanın solunum mekaniğine bağlı olarak değişken olacaktır. PIP'i hızlı bir şekilde elde etmek için, akış hızı başlangıçta yüksektir ve ardından nefes süresince PIP'i korumak için azalır (yavaşlar). VCV'ye kıyasla PCV'nin birkaç potansiyel avantajı vardır. Bazı çalışmalar, PCV'nin daha yüksek ortalama hava yolu basınçlarına yol açtığını ve dolayısıyla oksijenasyonu iyileştirdiğini göstermektedir [90, 91]. Aynı zamanda, PCV ile belirli bir tidal hacim için PIP daha düşüktür, bu da VILI riskini azaltabilir [92]. PCV ayrıca hasta için daha rahat olabilir ve solunum işini ve ventilatör uyumsuzluğunu azaltabilir [93, 94]. PCV'nin ana sınırlaması, tidal hacminin ve dolayısıyla dakika ventilasyonunun belirlenememesi ve hastanın solunum mekaniği ile değişebilmesidir. Bu, kompliansın azaldığı durumlarda, yetersiz ventilasyona veya gerçek tidal hacme dikkat edilmezse mekanikler iyileştikçe aşırı volütütravmaya yol açabilir. Bu mod havayollarında oluşan basıncın, belirlenmiş basınç seviyesini geçmemesini ve ekspirasyon sonunda da

belirlenmiş PEEP seviyesinin altına inmemesini sağlayarak havayollarına uygulanan akışın kontrol altında tutulmasını sağlar.

2. Volüm Kontrollü Ventilasyon Tedavisi

VCV ile ventilatördeki tidal hacim programlanır. Ventilatör, iletilecek doğru akışı belirlemek için öngörülen tidal hacmi ve öngörülen IT'yi kullanır. Akış, bazen "kare dalga" akış paterni olarak adlandırılan nefes süresi boyunca sabittir. Tidal hacim nefesler arasında tutarlı olurken, PIP akciğer mekaniğine bağlı olarak değişecektir [2]. VCV'nin teorik dezavantajları ise daha düşük ortalama hava yolu basıncı olması kötü oksijenasyona yol açar, daha yüksek PIP ise VILI'ye yol açar.

3. Basıncı Ayarlı Hacim Kontrollü Ventilasyon Tedavisi

PRVC'de klinisyen tidal hacmi ayarlar (VCV'de olduğu gibi), ancak her nefes yavaşlayan bir akış paterni ile iletilir (PCV'de olduğu gibi). Her nefeste ventilatör, önceden ayarlanmış bir tidal hacme ulaşmak için inspiratuar akış hızını ayarlar. İletilen tidal hacim düşükse ventilatör bir sonraki nefeste inspiratuar basıncı artırır. PRVC, PIP'i kontrol eder, hastada değişen solunum mekaniğine uyum sağlar ve etkili nefes yoluyla tidal hacim iletimine izin verir. Birçok klinisyen için PRVC, PARDS'li olanlar da dahil olmak üzere mekanik olarak ventile edilen çocuklarda varsayılan mod haline gelmiştir [2].

4. Havayolu Basıncı Serbest Bırakma Ventilasyon Tedavisi

Havayolu Basıncı Serbest Bırakma Ventilasyonu (APRV) ilk olarak 1987'de solunum döngüsü boyunca spontan solunuma izin verirken iki seviyeli sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) sağlayan bir mod olarak tanımlanmıştır [95]. Geleneksel CPAP'tan farklı olarak, APRV sırasında hem oksijenasyon hem de ventilasyon desteklenir. Hastaya sürekli yüksek bir akış iletilir, yalnızca ekspiratuar valfin aralıklı olarak açılmasıyla kesintiye uğrar, bu da gaz çıkışına izin veren devre basıncında bir azalmaya neden olur ve böylece akciğerlerden CO₂'nin daha iyi atılmasının yanı sıra anatomik ölü boşluğun boşaltılmasıyla sonuçlanır. APRV, ters inspiratuar-ekspiratuar orana sahip, zamanla

tetiklenen, basınçla sınırlı ve zaman döngülü aralıklı bir ventilasyon modu olarak kabul edilir. Çocuk yaş grubunda net veriler olmaması nedeniyle pediatrik literatür, PARDS'de rutin APRV kullanımını desteklememektedir [2].

2. Permisif hiperkapni

ARDS'li hastalarda akciğerleri koruyucu mekanik ventilasyon stratejileri ilk defa 1990 yılında yapılan bir çalışmada düşük tidal volüm, basınç sınırlı ventilasyon ve permisif hiperkapni uygulanarak yayınlanmıştır [96]. 1995 yılında ise yapılan bir çalışmadan alternatif bir seçenek geliştirilmiş ve açık akciğer modeli olarak adlandırılmıştır [97]. Açık akciğer modelinde akciğer açılması çok kısa süreli yüksek basınç uygulanarak sağlanarak, hemen sonrasında düşük tidal volüm uygulanarak volütravmadan korunma sağlanır. Ayrıca akciğer açıklığının devam ettirilmesi için de yüksek PEEP uygulanır. Ölü boşluk solunumu ARDS'li hastalarda zaten artmıştır, düşük tidal volüm ve yüksek PEEP uygulanması daha da arttırmakta ve hiperkapniye yol açmaktadır. Permisif hiperkapni parsiyel karbondioksit basınç (PaCO_2) değerinin <80 mmHg, pH değerinin 7.20-7.25'e kadar izin verilmesidir.

Hiperkapni vücudun karbondioksit üretimi ile ilişkili olduğundan amaç öncelikle CO_2 üretimini azaltmaktır. Artmış kafa içi basıncı, konvulziyon ve ciddi pulmoner hipertansiyonda permisif hiperkapni uygulamak kontrendikedir. VILI'yi en aza indirmek için orta-şiddetli ARDS'de PALICC tarafından permisif hiperkapni önerilir [3, 76]. PALICC, 7,15-7,30 arasında bir pH aralığı önermesine rağmen güvenli bir alt limit pH belirlemek için henüz yeterli veri bulunmamaktadır.

3. Akciğer hacim kazandırma (recruitment) manevraları

Recruitment manevraları düşük volümlerle mekanik ventilasyon sonrası atelektazilerin ve kollabe olan alveollerin açılması veya bunların oluşumunun önlenmesine yönelik yapılan akciğerleri koruyucu mekanik ventilasyon stratejilerinin önemli bir bölümüdür. Recruitment manevraları ilk kez 1995 yılında geliştirilmiştir [98].

Kollabe akciğer üniteleri recruitment manevrası esnasında transpulmoner basınç artırılarak açılmaya zorlanmaktadır.

ARDS'de atelektaziler içinde bir miktar hava olabilen kompresyon ve total kollabe olan absorpsiyon atelektazileri olmak üzere iki yolla oluşmaktadır. Recruitment manevralarının hacim kazandırma ve oksijenizasyonu artırma konusunda etkinliği gösterilmiştir; ancak akciğeri korumaya yönelik katkısı açık değildir. Bu manevrayla açılan akciğer ünitelerinin açık kalabilmesi için uygun PEEP kullanımı da gerekmektedir. Recruitment manevralarının PaO₂/FiO₂ oranı üzerinde etkili olabilmesi için 6-7 ml/kg Vt ile PEEP değerinin alt infleksiyon noktasının üzerinde ayarlandığı strateji ile ventile edilmesi gerekmektedir. ARDS hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada PaO₂/FiO₂ oranını arttırdığı [99] gösterilmiş olup havayolları basıncının geçici olarak yükseltilmesi veya yüksek basınçta bir süre beklenmesinin de bu oranın yükselmesini, yani oksijenlenmede artışı sağladığı kanıtlanmıştır [100, 101].

Erişkinlerde de sınırlı veri olmasına rağmen erişkinlerde korunmuş göğüs duvarı kompliansı olan hastalarda recruitment manevraları ile oksijenasyonda bir iyileşme olduğunu gösterilmiştir [102]. PALICC, dikkatli recruitment manevrası için PEEP'te kademeli artış veya azalma kullanılmasını tavsiye etmiştir.

4. Prone pozisyonu

ARDS, yaygın bağımlı atelektazi ile heterojen akciğer hastalığı ile karakterizedir. Akut hipoksemik solunum yetmezliği olan yetişkinleri yüzüstü pozisyona yerleştirmenin 1976 gibi erken bir tarihte oksijenasyonu iyileştirdiği bildirilmiştir [103]. Yüzüstü pozisyonun oksijenasyonu iyileştirdiği ilk kez 1994 yılında pediatrik ARDS'li bir çocuk vaka serisinde bildirilmiştir ve bu solutma yöntemine "Prone pozisyonu" denilmiştir [104]. Bu çalışmadaki çocuklar, yüzüstü pozisyonda sadece 30 dakika geçirdikten sonra oksijenlenmeyi iyileştirdiği saptanmıştır.

Sırtüstü pozisyondaki ARDS'li hastalarda akciğerlerin dorsal bölgelerinde ödemli akciğer alanları ve kalbin ağırlığı altında kaldıkları için atelektazi bu bölgelerde daha çok

görülür. Aynı zamanda sırtüstü pozisyonda göğüs duvarının ventral kısmının kompliyansı oldukça iyidir ve buna bağlı olarak tidal volümün büyük bir kısmı ventral bölgelere yönelir. Yüzüstü pozisyondaki hastalarda alveolar ventilasyon dağılımı ve pulmoner kan akışının yeniden dağılımı değişmiştir. Bu değişikliklerin net etkisi, düşük ventilasyon/perfüzyon oranına sahip bölgelerde lokal ventilasyon ve perfüzyonun daha iyi eşleşmesi ve azalmadır [2]. Prone pozisyonda ise dorsal bölgelerde kompliyans biraz daha düzelir ve göğüs duvarının ventral bölümünde ise kompliyans azalır, tidal volüm ise dorsal bölgelere yönelir. Sonuçta oksijenizasyon düzelir ve CO₂ atılımı artar. Kısmen uyumlu ön kaburgaların biraz sert hasta yatağı tarafından sıkıştırılması nedeniyle intratorasik basıncın homojenizasyonu da akciğer mekaniğini iyileştirir. Gaz değişimindeki fizyolojik değişikliklerin yanı sıra, büyük hava yollarının oryantasyonu değiştirilerek sekresyon klirensinin artırılması sağlanır [105].

Yapılan çalışmalara göre prone pozisyonunda akciğerlerin dorsal bölgelerinin daha iyi havalandığı ve oksijenizasyonun düzeldiği gösterilmiştir [106, 107]. 2000'lerin başında, yüzüstü pozisyon alma, PARDS için potansiyel bir tedavi olarak geniş çapta araştırılmıştır. Bu çalışmalarda çocuklar yüzüstü ve sırtüstü pozisyonlar arasında oksijenasyon belirteçleri karşılaştırılarak yüzüstü pozisyonun kullanımıyla oksijenasyonun iyileştiği saptanmıştır [108-111]. Bu çalışmalarda 8-12 saatlik döngüler boyunca yüzüstü pozisyonda tutulan çocuklar %78 ile %90 arasında değişen bir yanıt oranına sahip olduğu görüldü. Bu çalışmalarda bir başka tutarlı bulgu ise hastaları yüzüstü pozisyona yerleştirmede son derece düşük yan etki oranları göstermesiydi. Ek olarak, hiçbir özel ekipman veya ilaca ihtiyaç duyulmaması, yüzüstü pozisyonun kullanımının maliyet-fayda oranını oldukça uygun olduğunu göstermiştir. PALICC, yüzüstü pozisyona almanın "PARDS'de rutin tedavi olarak önerilmemesine rağmen şiddetli PARDS vakalarında bir seçenek olarak düşünülmesi gerektiğini" belirtmiştir [112].

5. Yüksek frekanslı ventilasyon

Ağır hipoksemik solunum yetmezliği olan hastalarda yüksek frekanslı ventilasyon (HFOV) başlamanın açık akciğer stratejisi uygulayarak en ideal yaklaşım olabileceği ileri

sürülmektedir. HFOV orijinal olarak neonatal respiratuar distres sendromunun tedavisi için geliştirilmiştir [113]. İlk olarak 1972 yılında konvansiyonel bir mekanik ventilatör ile 120 nefes /dakika uygulanarak yüksek frekanslı ventilasyon yapılmıştır [114]. HFOV'un en önemli iki özelliği, suprafizyolojik solunum sayıları ve anatomik ölü boşluktan daha düşük tidal hacim verebilmesidir. Cihaz, devreye yanlı akışın eklenmesi yoluyla, genellikle ortalama hava yolu basıncı (mPaw) olarak adlandırılan sürekli bir şişirme basıncı üretir. Bu şişirme basıncı atelektotravmayı azaltarak ekspirasyon sonu akciğer hacmini oluşturur ve korur. Basınç salınımları, bir piston membran aparatı tarafından 3-15 Hz'lik bir frekansta (F) verilir. Salınım basıncı amplitüdü (ΔP), endotrakeal tüp ve hava yolları üzerinde yüksek oranda zayıflatılır ve genellikle anatomik ölü boşluktan (1-2 mL/kg) daha düşük olan çok küçük bir V_t iletilmesiyle sonuçlanır. Devamlı hava akımı sayesinde karbondioksit (CO_2) atılır ve alveol düzeyinde istenen havayolu basıncı oluşturulur. Dolayısıyla, en azından teorik olarak ARDS'de akciğer koruyucu ventilasyon için ideal bir araçtır [2].

HFOV oksijenizasyonu sağlamak için konvansiyonel mekanik ventilasyona göre daha yüksek ortalama havayolu basıncı (MAP) kullanılır. MAP arttırıldıkça akciğer hacmi ve oksijenizasyon artar. MAP alveolleri açarak ventilasyon/ perfüzyon dengesizliğini düzeltir ve CO_2 eliminasyonunu arttırır. MAP yüksek olsa da distal havayollarındaki basınç aslında konvansiyonel mekanik ventilasyona göre daha düşüktür. HFOV, konvansiyonel mekanik ventilasyona kıyasla avantajları, kısa inspiratuar sürelerden kaynaklanan daha iyi bir ventilasyon dağılımı ve negatif basınçların oluşmasından kaynaklanan aktif bir ekspiratuar fazın varlığı ve böylece hava hapsi ve dinamik hiperinflasyonun önlenmesi sayılabilir [115]. Oksijenizasyon neredeyse tamamen FiO_2 ve MAP'daki değişikliklere bağlıdır, akciğer hacmi ile doğru orantılıdır. HFOV kullanımının oksijenizasyonu iyileştirdiği yapılan çalışmalarda belirlenmiştir [116, 117].

HFOV, alveol düzeyinde oluşturduğu basınç değişiklikleri ile akciğer ünitelerini açık tutarak, sağlam akciğer dokusunun hiperinflasyonunu önlemek suretiyle ventilasyon sağlar. Böylece ARDS tedavisi sırasında akciğerleri daha fazla hasardan koruyabilecek

özelliklere sahip gibi görülmektedir. Günümüzde HFOV endikasyonları olarak başta ARDS olmak üzere, pnömoni, restriktif akciğer hastalıkları, pulmoner ödem, sepsis, yenidoğan döneminde mekonyum aspirasyon sendromu, RDS ve persistan pulmoner hipertansiyon sayılabilmektedir [116, 118-121].

Hastanın HFOV'a bağlanması için kullanılan kriterler oksijenizasyon indexi (OI), OI >13-15 olması ve/veya PIP >32-35 ve PEEP >10-15 gibi olan yüksek ventilasyon ayarlarının gerekmesidir (Oksijenizasyon İndeksi (OI): $(MAP \times FiO_2) / PaO_2 \times 100$). Genel olarak, HFOV yalnızca konvansiyonel mekanik ventilasyon başarısız olduğunda bir kurtarma yaklaşımı olarak kabul edilir, ancak VILI'yi en aza indirmek ve zararlı ventilatör ayarlarına maruz kalmayı önlemek için PARDS yörüngesinde daha erken düşünülmesi gerektiği tartışılabilir.

6. Likit Ventilasyon

Perflurokarbonlar (PFC) renksiz, berrak, çok düşük yüzey gerilimine sahip olan kimyasal ve biyolojik olarak inert yapıda, suyun iki katı özgül ağırlığa sahip, flor ve karbon atomlarından oluşan radyoopak maddelerdir [122]. Oksijen ile karbondioksit perflurokarbonlarda iyi çözünür. PFC' lar düşük yüzey gerilimi ve yayılma özelliği ile surfaktan gibi de özellik gösterirler. Bir miktar emilseler de değişikliğe uğramadan vücuttan atılırlar. Oksijenli perflorokarbonlu sıvı ventilasyon, pulmoner hava/sıvı arayüzlerinden kaynaklanan yüzey gerilimini ortadan kaldırır ve surfaktan eksikliğinde pulmoner fonksiyonu ve gaz değişimini iyileştirir. Sıvı ventilasyonda, perflorokarbon oksijenlenir, CO₂'den arındırılır ve bir cihaz kullanılarak akciğerlere girip çıkar. Yeni bir yaklaşım olan perflorokarbonla ilişkili gaz değişimi ile geleneksel bir ventilatör kullanılır ve sıvı ventilasyon ile sürekli pozitif basınçlı solunumun özelliklerini birleştirir.

Ağır ARDS vakalarında düşük yüzey gerilimli oksijen taşıyabilen bir sıvı oldukları için kullanılmıştır [122]. Likid ventilasyon (LV) parsiyel ve total olmak üzere iki şekilde uygulanabilir. Parsiyel LV'da akciğerler tidal volüm kadar PFC ile doldurulur ve hasta konvansiyonel mekanik ventilatörlerle havalandırılır. Total LV'da ise akciğerler

tamamen PFC ile doldurulur ve hasta özel mekanik ventilatörlerle havalandırılır [123]. Yapılan iki çalışmada fizyolojik şantın azaldığı, statik akciğer kompliyansının düzeldiği gösterilmiştir [122, 124].

7. Ekstrakorporyal Yaşam Tedavisi (ECMO)

Son birkaç yıldaki ilerlemeye rağmen, PARDS'nin morbidite ve mortalitesi, %11 [125] ile %72 [126] arasında değişen bir ölüm oranıyla önemli olmaya devam etmektedir. Mortalitenin çoğu, komorbiditelerle ilgili olsa da, PARDS'li bazı çocuklar hala hipoksiden ölmektedir. ARDS yönetiminde son 50 yılda birincil terapötik ilerleme, daha küçük tidal hacimlerin daha büyük tidal hacimlerden daha az zararlı olduğunun anlaşılması olmuştur [77]. Ne yazık ki, bazı hastalar zarar vermeyen basınçlar veya hacimlerle yeterince desteklenemez ve bir noktada ventilatörden kaynaklanan akciğer hasarı, akciğer iyileşmesini potansiyel olarak geride bırakır. Toksik ventilatör ayarlarının kesilmesini sağlamak için ECMO'nun genel olarak düşünüldüğü nokta budur. Daha yüksek basınçların, hacimlerin veya farklı solunum modlarının denenebildiği solunum yetmezliğinin aksine, kardiyak destek için alternatif yöntemler genellikle tükenmiştir ve ECMO düşünüldüğünde ölüm neredeyse kesindir. Pediatrik solunum yetmezliğinde ise ECMO için bugüne kadar prospektif randomize çalışma yapılmamıştır. Solunum yetmezliğinde kullanılan ECMO'da amaç akciğeri istirahate alarak toparlanma döneminde oksijen temininin membran oksijenizasyonu ile sağlanmasıdır.

PARDS'de ECMO açısından takip çalışmalarına duyulan ihtiyaç, PALICC konferansında önemli bir eksiklik olarak tanımlanmıştır. PARDS'de ECMO'nun daha erken veya "daha agresif" kullanımına ilişkin bir argüman, zararlı pozitif basınçlı ventilasyon düzeylerinden kaçınarak daha iyi pulmoner sonuçların potansiyelidir. Çekici bir argüman olsa da, PARDS'li çocuklarda uzun süreli solunum fonksiyonu hakkında neredeyse hiç veri yoktur. Yapılan California Hasta Taburcu Veritabanının bir çalışmasında, ECMO'dan sağ kurtulan çocukların yüksek oranda hastaneye yeniden kabulü, nörolojik problemler/gelişimsel gecikme ve geç ölümler saptanmıştır [127]. Ne yazık ki, ventilatörün neden olduğu akciğer hasarının akciğer onarımını geride

bırakmasının muhtemel olduğu tespitine benzer şekilde, ECMO'nun uzun vadeli sağkalım için daha iyi bir şans sunduğuna karar verilmesi bir klinik yargı meselesidir.

Farmakolojik Tedavi

1. Sürfaktan Tedavisi

Yenidoğan solunum sıkıntısı sendromunda eksojen sürfaktan kullanımı, erken doğan bebeklerin bakımında devrim yarattı. Bu gözlem nedeniyle, bu strateji ciddi hipoksik solunum yetmezliği olan daha büyük çocuklar için kullanılmaya çalışıldı. Neonatal respiratuar distres sendromu, olgunlaşmamış tip 2 alveolar hücreler tarafından üretilmemesi nedeniyle sürfaktan eksikliği ile karakterize iken, ARDS'de inflamatuvar patofizyoloji nedeniyle sürfaktanın kalitatif kusurları mevcuttur. Sürfaktan disfonksiyonu alveolokapiller membrane hasarı sonucu alveollere sızan plazma protein artışı ve proinflamatuvar mediyatörler sonucu meydana gelir. Sürfaktan tedavisinin amacı kompliyansı arttırmak, intrapulmoner şantı azaltmak ve kollabe akciğer alanlarını açarak morbidite ve mortaliteyi azaltmaktır. İnvaziv mekanik ventilasyon gerektiren bronşiyolitli çocuklarda sürfaktan kullanımına ilişkin iki çalışmada; oksijenasyonun arttığı, ventilatör sürelerini ve yoğun bakımda kalış sürelerinin kısaldığı gösterilmiştir [128, 129]. Yapılan prospektif bir çalışmada da sürfaktan kullanımının oksijenizasyon üzerinde iyileştirici etkileri gözlenmiş, ventilatör desteğinin azaldığı, sağkalımın arttığı, mortalitelerde anlamlı fark olmadığı saptanmıştır [117]. Sürfaktanın belki de PARDS için en kapsamlı şekilde çalışılan spesifik yardımcı pulmoner tedavi olmasına rağmen, rolü hala belirsizdir. Şimdilik, PARDS'de rutin kullanım için eksojen sürfaktan kullanımı önerilmemektedir [112].

2. Nitrik Oksit İnhalasyon Tedavisi

Solunan nitrik oksit (iNO), akciğerin iyi havalandırılan bölümlerindeki lokal etkisinden dolayı PARDS için kullanımda potansiyel olarak ideal bir pulmoner vazodilatör olarak kabul edilmiştir. Solunduğundan, akciğerin en iyi havalandırılan bölgelerinde maksimum etki gösterecek ve kötü havalandırılan bölgelerde çok az veya hiç

etkisi olmayacaktır. Bu, kanın zayıf havalandırılmış bölgelerden iyi havalandırılmış bölgelere kaymasına neden olacak ve sonuçta ventilasyon-perfüzyon eşleşmesini iyileştirecektir. Bunun net etkisi, genel olarak geliştirilmiş gaz değişimidir ve bu da daha iyi oksijenasyona yol açar. Bu nedenle, iNO, hastalığın sonucu üzerinde nihai olarak olumlu bir etkiye sahip olma umuduyla oksijenasyonu iyileştirmek için PARDS'de kullanılmıştır. Birkaç vaka serisinde, PARDS'li hastalarda iNO kullanımıyla oksijenasyonda hızlı iyileşmeler bildirildikten sonra, üç randomize kontrollü çalışmada, iNO'nun oksijenasyon üzerindeki yararlı etkisini doğrulandı, ancak mortalite açısından anlamlı farklılık göstermediği saptandı [130, 131]. 2011'de yayınlanan pediatrik ve erişkin hastaları içeren Cochrane meta-analizinde, sağkalım, mekanik ventilasyon süresi, yoğun bakım ünitesinde kalış süresi veya başka herhangi bir sonuçta gelişme olmadan, iNO ile oksijenasyonda iyileşme olduğu doğrulandı ve tedavi edilen hastalarda böbrek yetmezliği insidansının arttığına dair bulgu bulundu [132]. Oksijenasyondaki iyileşmeye rağmen, hasta sonuçlarında tutarlı bir iyileşme olmaması nedeniyle PARDS'li hastalarda iNO kullanımını destekleyecek kesin bir kanıt yoktur. Kanıt eksikliği nedeniyle, PALICC uzmanları, iNO'nun şiddetli PARDS'de ECMO'dan kurtarma veya ECMO'ya köprü olarak düşünülebileceği sonucuna varmıştır [133].

3. Kortikosteroid Tedavisi

Kortikosteroidlerin geniş spektrumlu antiinflamatuvar ilaçlar olarak PARDS'de kullanımları, hastalıkta mevcut olan inflamatuvar etki nedeniyle düşünülmüştür. Glukokortikoidlerin sistemik kullanımı, ARDS'li yetişkinlerde çocuklara göre daha fazla çalışılmıştır. Yüksek doz metilprednizolon kullanımının ARDS'nin erken döneminde herhangi bir yararlı etkisi gösterilememiştir. Ancak proliferative geç fazda (başlangıçtan 5-10 gün sonra) kullanılmasıyla sitokin aktivasyonunu inhibe eden proinflamatuvar sitokinlerin yapımını arttırarak morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir [133]. PARDS'de glukokortikoid kullanımı için tedavi etkisinin yanı sıra optimal doz stratejilerini ve hasta seçimini belirlemek için kesinlikle daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır ve bunların rutin kullanımı önerilmez [112]. Kullanılırsa, potansiyel en az yan etki ve en fazla fayda için

düşük doz (2 mg/kg/gün eşdeğeri metilprednizolon) ve kısa süre (doz azaltımı ile veya doz azaltımı olmadan toplam 7 günlük tedavi) kullanım yeterli olabilir.

4. Hemodinamik Destek Tedavisi

Sıvı uygulaması, kritik hastalarda etkili dolaşım hacmini yeniden sağlamak ve son organ perfüzyonunu sürdürmek için tıbbi tedavinin temel taşı olmaya devam etmektedir. Bununla birlikte, şu anda kullanılan idame sıvısı hesaplamaları sağlıklı çocuklardan elde edilmiştir ve muhtemelen kritik hastalar için geçerli değildir. Birçok yoğun bakım uzmanı orta düzeyde bir sıvı kısıtlama stratejisi yani namlendirilmiş devrelerde entübe edilen hastaların transpulmoner kayıplarının olmadığı mantığıyla “düzenli” idame sıvı hacminin sadece %75'ini benimsemiştir [2]. Sıvı birikiminin büyük kısmının yoğun bakım ünitesine kabulün ilk haftasında meydana geldiği iyi bilinmektedir. Olumsuz sonuçlar ve aşırı sıvı yüklenmesi arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışmada, sıvı yüklenmesindeki her %1'lik artışın %6'lık artan mortalite oranı ile ilişkili olduğu saptanmıştır [134]. Akut akciğer hasarlı pediatrik hastalarda kümülatif sıvı dengesi daha kötü oksijenasyon, bozulmuş pulmoner mekanik ve daha yüksek mortalite ile ilişkilendirilmiştir [135, 136]. Kritik hastalığı olan pediatrik hastalardan oluşan prospektif bir kohortta, ilk 24 saatte erken sıvı yüklenmesinin akut böbrek hasarı ile ilişkili olduğunu ve çalışma kohortunda hayatta kalanlara karşı hayatta kalamayanlarda daha yüksek bir sıvı dengesi olduğu saptanmıştır [137]. Akciğerin artan su tutması, muhtemelen akciğer ödeme neden olarak oksijenasyonun kötüleşmesinin bir açıklamasıdır. Solunum yetmezliği olan hastalara fazla sıvı verilmesi oksijenasyon, ventilasyon süresi ve yoğun bakım ünitesinde kalış üzerinde zararlı sonuçlarla sıvı birikimine yol açabilir. Bu nedenle sıvı maruziyeti konusunda daha fazla farkındalık gereklidir. Ne yazık ki, konservatif sıvı stratejisi önerilerine rağmen, yoğun bakım uzmanları pediatrik akut akciğer hasarında hala fazla miktarlarda sıvı uygulamaktadır [136]. Tersine, sıvı kısıtlaması da zararlı olabilir, çünkü özellikle endojen depoları ve glukoneogenez kapasitesi sınırlı olan daha küçük hastalarda hipoglisemiye yol açabilir, bu da onları ekzojen glukoz infüzyon hızlarına daha fazla bağımlı kılar hale getirebilir. Bu sebeplerden dolayı PALICC, hedefe yönelik yaklaşım kullanarak pozitif

sıvı dengesinden kaçınırken yeterli intravasküler hacmi sağlamak için yeterli hacmin uygulanmasını içerir [138]. Ne yazık ki, pediatriye sıvı uygulamasına rehberlik edecek objektif güvenilir değerler mevcut değildir. Optimal bir sıvı yönetimi yaklaşımı için pediatrik literatürün eksikliği göz önüne alındığında, katabolik hastada beslenme gereksinimlerine öncelik verirken, toplam sıvı alımına titizlikle dikkat ederek yanlışlıkla sıvı alımını en aza indirmeyi önermek en iyisi olabilir.

Son zamanlarda, hipotonik sıvı kullanımı ile hiponatremi prevalansının yüksek olduğunu bildiren gözlemsel çalışmalar nedeniyle, yoğun bakım ünitelerinde idame sıvısı uygulaması için sadece izotonik sıvının kullanılması yönünde bir uygulama kayması olmuştur [139]. En sık kullanılan izotonik sıvı, %0,9 sodyum klorür ("normal salin"), suprafizyolojik miktarlarda sodyum ve klorür içerdiğinden, aşırı sodyum yüklenmesi, sıvı birikimini kötüleştiren istenmeyen sonuçlara yol açabilir. Ayrıca, yüksek klorür seviyeleri, sepsis ve sürekli renal replasman tedavisi (CRRT) hastalarında daha kötü akut böbrek hasarı (AKI) ve daha kötü sonuçlar ile ilişkilendirilmiştir ve noniyonik metabolik asidozları kompanse etmek için dakika ventilasyonunu artırabilir [140, 141].

Sonuç olarak toplam sıvı maruziyetinin sürekli farkındalığı ile yeterli perfüzyon ve idrar çıkışını sürdürmek için sıvı alımının titrasyonu PARDS'de sıvı yönetiminin temel temeli olmaya devam etmektedir.

5. Beslenme

Kritik hastalık durumlarında sistemik metabolizma büyümeden akut faz proteinleri, enzimler ve glukoz üretimine doğru kayar. Kritik hastalık, normal büyümenin durmasıyla katabolik bir duruma neden olur. Bu süreç uzarsa, besin kaynaklarının giderek tükenmesi kas kaybına, azalan bağışıklık fonksiyonuna ve zayıf yara iyileşmesine yol açar. Çocuk yoğun bakım kabulünde %30'a varan oranda önceden var olan akut veya kronik malnütrisyon varken, taburculuğunda bu durum %58'e kadar çıkmaktadır [142, 143].

PARDS ortamında, yağsız vücut kütlesi kaybı, solunum kas fonksiyonunu etkileyebilir ve ventilatöre bağımlılığı uzatabilir. Enteral yoldan yeterli enerji ve protein uygulanması, PARDS'de daha düşük yoğun bakım mortalitesi ile ilişkilidir [144]. Mekanik olarak ventile edilen, hem obez hem de düşük kilolu çocuklar, normal kilolu çocuklara kıyasla kötü sonuçlar için daha yüksek risk altındadır [145]. Düşük karbonhidrat yüksek yağ oranı içeren bir enteral formülle kalori temini ile solunum yetmezliği olan hastalarda ventilasyon süresini kısaltabildiği gösterilmiştir [146].

Optimal beslenme, metabolik talepleri karşılamak, yağsız vücut kütlelerini ve fonksiyonel iyileşmeyi, nörobilişsel gelişimi ve bağırsak bariyer fonksiyonlarını sürdürmek veya mikrobiyom çeşitliliğini korumak için yeterli enteral kompozisyon olarak tanımlanabilir. Enteral beslenmenin PARDS'de önemli bir potansiyel terapötik hedef olan akciğere proinflatuar sinyallemede azalmaya neden olduğu unutulmamalıdır. Öncelik enteral nutrisyon tercih edilmesi kontrendikasyon olduğu takdirde parenteral nutrisyon verilmesi önerilmektedir.

6. Gastrointestinal Sistem ve Mikrobiyom Bağışıklık

Gastrointestinal sistem, vücudun tüm bağışıklık hücrelerinin %70'ini barındıran birincil bir lenfoid organdır. Bağırsak mikrobiyotası, sadece bebeklik döneminde bağışıklık sisteminin gelişiminde değil, aynı zamanda kritik hastalık sırasında sistemik ve pulmoner bağışıklık tepkilerinin şekillenmesinde de önemli bir rol oynar [147, 148]. Disbiyoz, artan nispi patojen bolluğu ve nispi kommensal (faydalı) bakteri bolluğu ile karakterize edilen bağırsak mikrobiyomunda dengesizliğe denir. Disbiyoz, ARDS'de ortaya çıkar ve antibiyotik kullanımı, değişmiş bağırsak pH'ı ve uzun süreli kritik hastalık gibi tedavi faktörleri tarafından daha da şiddetlenir [147, 149]. Bağırsak kommensal (faydalı) bakterileri, proinflatuar bakterilere doğrudan karşı koymak, genel inflamatuar “tonu” azaltmak ve bağırsak epitel bariyer fonksiyonunu korumak, inflamasyonu indükleyen bakteriyel bileşenlerin yer değiştirmesini önlemek için hareket eder [147, 148]. Bağırsak mikrobiyomu ve bağırsak epitel bariyeri üzerindeki etkiler yoluyla, spesifik besinler ve pre veya probiyotikler, PARDS ortamında akciğer ve sistemik

proinflamatuvar tonu ve nötrofil birikimini etkileyebilir [150, 151]. Yapılan bu çalışmalar ile ARDS'de sistemik ve pulmoner inflamasyon ve immün yanıtları şekillendirmede beslenme desteğinin ve bağırsak mikrobiyotasının rolünü gösterecek daha çok araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

7. ARDS'li hastalarda enfeksiyonların tedavisi

ARDS'li hastalarda etiyolojiye göre tedaviye yaklaşım değişkenlik gösterir. Primer ARDS olgularında nazokomiyal pnömoni tedavisi önem taşırken sekonder kaynaklı ARDS olgularında altta yatan nedenlere bağlı olarak gelişen enfeksiyonların tedavisi önemlidir. Yoğun bakımdaki yatışın uzaması ile aspirasyon, uzamış entübasyon, sedatif ve parolitik ajanların kullanımı gibi nedenlere bağlı gelişebilen ventilatör ilişkili pnömoniler mortaliteyi arttıran diğer önemli faktörlerdir. Ventilatör ilişkili pnömoni etkenleri *S. pneumonia*, *S. Aureus*, *P. Aeruginosa* gibi mikroorganizmaların yanı sıra yoğun bakımda sıklıkla karşılaşılan diğer Gram (-) bakterilerdir. Klinik olarak ateş, pürülan sekresyon, ventilasyon/perfüzyon oranında (V/Q) kötüleşmeve akciğer grafisinde yeni infiltrasyonlar uyarıcı olmalıdır. Uygun antibiyotik ile 8-15 günlük tedavi ventilatör ilişkili pnömoni tedavisinde etkindir. Mortalite bu hastalarda oldukça yüksek olup % 80 civarındadır.

2.2. Endotel Yapısı

Endotel, kan ve kan damarı fonksiyonlarının birçok yönünü düzenleyen tüm vasküler ağacı kaplayan sürekli bir hücre tabakasıdır. Endotel yüzey tabakası (ESL), apikal hücre dışı glikoprotein matrisinden, proteoglikanlardan ve glikozaminoglikanlardan (GAG'ler) oluşan bir glikokaliktir ve endotel hücre zarı ile kılcal lümen arasında organize halı benzeri bir tabaka oluşturur [152, 153]. ESL içinde bulunduğu veya temas halindeki hücreler tarafından salgılanmaktadır. ESL sekestrasyon yoluyla su tutarak yumuşak dokular için gerekli turgoru, mineralleri tutarak kemik dokusunun sertliğini sağlar. Ayrıca; hücre adezyonu ve göçü için substrat sağlayarak ve büyüme faktörleri için bir depo hizmeti görerek, içerisinde yer alan hücrelerin

proliferasyonunu, hareketini ve farklılaşmasını düzenler ve sürekli olarak yeniden biçimlenen matriksin sentezi ve yıkımı morfogeneze, yara iyileşmesine, kronik fibrozise ve tümör invazyon ve metastazına eşlik eder.

Endotelyal glikokaliks tabakası, mikrovasküler endotelyumun lümen yüzeyini kaplayan karmaşık bir glikoprotein, proteoglikan ve glikozaminoglikan tabakasıdır, endotel bariyerinin sıvı ve moleküler geçirgenliğine katkıda bulunur, vasküler kayma stresini dönüştürür ve lökosit-endotelyal yapışmasını ve trombosit aktivasyonunu düzenler [154, 155]. Endotelyal glikokaliks yüksek oranda hidratlanmıştır ve bunun için de moleküler geçirgenliği düzenler [156-158]. Dahası, glikokaliksin dinamik yapısı, bariyer boyunca modelleme akışını daha da karmaşık hale getirir [159].

Endotelyal glikokaliks tabakası, geleneksel olarak glikoaminglikanlar ve fibröz proteinler olarak sınıflandırılırlar. Glikoaminglikanlar da kendi içlerinde sülfatlanmış proteinler (kondroitin sülfat, keratan sülfat I ve II, heparin, heparan sülfat ve dermatan sülfat) ve sülfatlanmamış proteinler (hyalüronik asit) olmak üzere ikiye ayrılır. Fibröz proteinler ise yapıştırıcı (adhezyon) proteinler (fibronektin, laminin, tenaskin, vitronektin, integrin) ve yapısal proteinler (kollajen, elastin) olarak sınıflandırılırlar. Heparan sülfat, glikokalikste GAG'lardan biridir ve endotel bariyer disfonksiyonunun düzenlenmesine, kayma stresinin neden olduğu vazoreaktivitenin mekanotransdüksiyonuna ve lökosit yapışmasına katkıda bulunur [155]. Sepsis ve pankreatit nedeniyle akciğer hasarı olan yetişkin hastalarda yüksek plazma heparan sülfat seviyeleri gösterilmiş olup bakteriyel pnömonide gösterilememiştir [160]. Proteoglikanlar ekstrasellüler matrikse sertlik kazandıran O-glikozillenmiş proteinlerdir. Akciğerde ana proteoglikan aileleri, GAG kompozisyonu, moleküler ağırlık ve fonksiyona göre ayırt edilebilir: heparan sülfat içeren PG'ler (HS-PGs: Perlekan ve Glypikan), kondroitin sülfat içeren PG (CS-PG: Versikan), Kondroitin ve heparan sülfat içeren PG'ler (CS-HS-PGs: Syndekan) ve dermatansülfat içeren PG'ler (DS-PG: Dekorin).

Normal kan basıncı, laminer akım ve sabit büyüme faktör seviyeleri endotel hücrelerinin anti-trombotik yüzeylerini ve uygun vasküler düz kas tonusunu korumalarını

sağlayarak bazal endotel hücre durumunda kalmalarını sağlarlar. Zedelenme ya da belli medyatörlere maruz kalma endotel aktivasyonuna yol açar. Endotel aktive olduğunda, endotel hücreleri yapışkan ve pro-koagülan bir yüzey kazanır ve düz kas kontraksiyonu ve/veya proliferasyon ve matriks sentezine neden olan bir takım faktör salınımı yaparlar [161]. Yapılan bir çalışmada pediatrik migren hastalığında artan pentraksin-3 seviyeleri ile ataklar arasında da devam eden inflamasyon ve vasküler endotelyal disfonksiyonun çocuklarda migren patogenezinde rol oynayabileceğini desteklemektedir [162]. Pediatrik travma merkezinde yapılan bir çalışmaya göre endotelyal glikokaliks disfonksiyonunu göstermesi açısından hastaneye yatışta ve 24 saat sonra bakılan syndecan-1 ve anjiopoetin-2 düzeyindeki artışlarda korelasyon saptanmıştır [163]. Endotel hücrelerinin, aktivasyonu tetikleyen uyarılara yüksek miktardaki veya uzun süreli maruziyetleri endotel disfonksiyonuna neden olabilir. Bir sepsis akciğer hasarı modelinde, intraperitoneal lipopolisakkarid (LPS) ile tedavi edilen farelerde, 3 boyutlu glikokaliks yapısında bozulma, glikokaliks bileşenlerinin (syndecan-1) ve trombomodulinin pulmoner endotel hücrelerini geçerek plazma seviyelerinde artış, pulmoner kapillerlerin geçirgenliğinde artış ve aktif nötrofil bağlanması gösterilmiştir [164]. Bununla birlikte, glikokaliksin bozulmasına ilişkin tüm çalışmalar vasküler geçirgenlikteki değişikliklerle tutarlı değildir. Travmatik olmayan hemorajik şok deneysel bir sıçan modelinde, endotel degradasyonu ve glikokaliks atılımının, artmış vasküler bariyer geçirgenliği kanıtı olmadan meydana geldiği görülmüştür [165]. Pulmoner endotelyal glikokaliks hasarının, alveolar geçirgenliğin artmasında önemli bir mekanizma olması muhtemeldir ve glikokaliksin restorasyonu, pulmoner ödemin çözülmesi ile ilişkilidir [164]. Glikokaliks fragmanları, septik şoklu hastalarda bulunur ve artan kanıtlar, glikokaliksin bozulmasının sepsis patofizyolojisinin önemli bir aracı olduğunu desteklemektedir [154, 166].

2.2.1. Syndecan

Syndecan ailesi, her biri farklı genler tarafından kodlanan 4 üyeden oluşur. Syndecan-1, 1989'da bulunmuş olup [167] sırasıyla fare ve meme bezi epitel hücrelerinin ve sıçan hepatositlerinin plazma zarına birleştirilen bir heparan bağımlı proteoglikan (HSPG) olarak tanımlanmış ve ağırlıklı olarak epitel hücrelerinin bazolateral yüzeyinde

eksprese edildiği, kollajen I, III ve V, fibronektin ve trombospondin gibi hücre dışı matris (ECM) bileşenlerine bağlandığı ve aktin hücre iskeleti ile ilişkili olduğu bulunmuştur [168]. Ekstraselüler matriksi hücre içi iskeletine bağlayarak epitelyal dokuların morfolojisini stabilize eden bu HSPG syndecan olarak adlandırılmıştır.

Syndecan-1 ayrıca CD 138 antijeni olarak da bilinen bir transmembran (Tip 1) heparan sülfat proteoglikandır [169]. CD138, hücre-hücre ve hücre-matris etkileşimleri için önemlidir. İnsan dokularında, CD138 ağırlıklı olarak epitelyal hücrelerde ve plazmasitlerde eksprese edilir. Daha sonra, syndecan-2 (fibroglycan) [170], syndecan-3 (N-syndecan) [171] ve syndecan-4 (amphiglycan/ryudocan) [172] tanımlanmıştır. Syndecan-1, endotel yüzey tabakasında bol miktarda bulunur ve dolaşımdaki syndecan-1, endotelyal glikokaliks bozulmasının bir belirteçidir [14, 173]. Syndecan-2 tipik olarak endotelyal hücreler ve mezenkimal hücreler tarafından eksprese edilirken, syndecan-3 ekspresyonu çoğunlukla nöral krest türevli hücrelerle sınırlıdır. Syndecan-4 her yerde eksprese edilir, ancak herhangi bir hücre tipinde birlikte eksprese edilen diğer syndecanlardan daha düşük seviyelerde eksprese edilir [168].

Hücre yüzeyinde, syndecanlar öncelikle ligandlar ve bunların ilgili sinyal reseptörleri arasındaki karşılaşmayı katalize eden ko-reseptörler olarak işlev görür [174]. Syndecan'lar, tüm HS zincirleriyle dolu olan hücre dışı alanları olarak çözünür HSPG'ler olarak da işlev görebilir, ektodomain dökülmesi olarak bilinen bir işlemle hücre yüzeyinden proteolitik olarak salınabilir [175]. Syndecan dökülmesinin, hem hücre yüzeyi HS miktarını hızla azalttığı hem de otokrin veya parakrin efektörler olarak işlev görebilen çözünür syndecan ektodomainleri ürettiği için, syndecan fonksiyonlarını düzenleyen önemli bir translasyon sonrası mekanizma olduğu düşünülmektedir [168].

Çeşitli patojenler, syndecan-1 sitoplazmik alanın aracılık ettiği hücre içi sinyalleme uyararak hücre yüzeyi syndecan-1'i doğrudan giriş reseptörü olarak kullanabilir. Birkaç bakteriyel patojen, syndecan-1 dökülmesini indükler ve nötrofillerin ve antimikrobiyal peptitlerin antibakteriyel mekanizmalarını inhibe etmek için syndecan-1 ektodomainlerinin kapasitesinden yararlanır. Syndecan-1, β 2 integrin-ICAM-1

etkileşimini inhibe ederek, aktive edilmiş endotel hücrelere lökosit yapışmasını engeller. Syndecan-1'in inflamasyondaki birincil işlevlerinden biri, muhtemelen lökosit integrinleri ile endotel ICAM-1 ve VCAM-1 arasındaki etkileşimi inhibe ederek, lökosit yapışmasını ve göçünü negatif olarak düzenlemektir. Endotel syndecan-1 kemokine bağlanır ve lökositlerin transendotel göçünü kolaylaştıran bir kemokin gradyanı oluşturur. Hücre yüzey syndecan-1, hem bazal hem de apikal yüzeylerde gösterilir, çünkü syndecan-1'in bazolateral yüzey üzerindeki normal polarizasyon ekspresyonu yaralanma ile bozulur. Syndecan-1 dökülmesi, hücre yüzey syndecan-1'e bağlı kemokinleri çıkararak veya diğer HSPG'lere bağlı kemokinleri, bağlanmamış syndecan-1 ektodomainlerinin salınımı yoluyla değiştirerek kemokin gradyanlarını çözer [168]. Syndecan-1 ayrıca enflamatuar hastalıklarda da kemokin gradyanlarının oluşumunu ve aktivitesini de düzenler [168]. Çoğu kemokin, bir dizi pozitif yüklü amino asit içeren ayrı alanlar yoluyla HSPG'lere bağlanır [176]. Genellikle bu etkileşimin, enfeksiyon veya yaralanma bölgesinde kemokinlerin endotel hücre yüzeylerine bağlanmasında, zayıf bağlanmış lökositleri aktive etmede ve endotel üzerine sıkı yapışmalarını indüklemeye ve lökositlerin yönlü göçüne rehberlik eden bir kemokin gradyanı oluşturmada önemli olduğu düşünülmektedir.

Akut enflamatuar yanıt, dokuların normal işleyişi pahasına meydana gelir, çünkü lökositler dokuları iyileştirmenin yanı sıra onları yok etmeye de yardımcı olur. Bu nedenle, zararlı ajanlar çıkarıldıktan sonra enflamatuar yanıtı hızla durdurmak zorunludur. Çünkü çözülmeyen inflamasyon birçok hastalığın ana nedenidir [177]. Syndecan-1, enflamatuar yanıtta aracılık eden ve düzenleyen birçok faktöre bağlanır. Enflamatuar hastalıklarda syndecan-1 etkileşimlerinin önemi, syndecan-1'in ekspresyonu veya işlevi deneysel olarak değiştirilmiş hayvanların veya hücrelerin tepkisini inceleyen birkaç çalışmada vurgulanmıştır [178]. Kawasaki hastalığı nedeni bilinmeyen sitokinlerle ilişkili sistemik enflamatuar yanıt sendromudur [179]. Pediatrik yaş grubunda yapılan bir çalışmada enflamatuar sitokinlerin koroner arter anevrizması geliştirebileceği fikrinden yola çıkarak bakılan serum syndecan-1 düzeyleri Kawasaki hastalığında önemli ölçüde yüksek bulunmuş ve koroner arter hastalığı gelişenlerde gelişmeyenlere göre daha yüksek

seviyeler saptanması çözülmeyen inflamasyonun şiddetini gösterebileceğini düşündürmüştür [180]. Yapılan bir endotoksik şok fare modelinde, syndecan-1 dökülmesinin, sekestre edilmiş kemokinlerini HS'ye bağlı bir şekilde çıkararak nötrofil iltihabının çözümlenmesini kolaylaştırdığı ve syndecan-1 dökülmesinin inhibisyonu, birden fazla organda nötrofilik inflamasyonun çözümlenmesini engelleyerek daha ciddi hastalığa yol açtığı saptanmıştır [181].

ESL'nin dökülmesi, çeşitli olaylara yanıt olarak ortaya çıkar ve aşırı geçirgenlik, uygun olmayan lökosit adezyonu ve kapiller otoregülasyon kaybıyla sonuçlanır [182]. Glikokaliks disfonksiyonu ve syndecan-1 dökülmesi, çeşitli klinik patofizyolojik süreçlerde tanımlanmıştır, sepsis [183], hemorajik şok [184], ateroskleroz [185] akut koroner sendrom [186], böbrek hastalığı [187], diyabet [188] ve hipervolemi [189] gibi... Syndecan-1, endotelial glikokaliks hasarının bir biyolojik belirteci olduğu için yapılan bir pediatrik çalışmada postoperatif dönemden sonraki erken artışın, akut böbrek hasarı ile ilişkilendirilebileceği ve postoperatif syndecan-1 seviyelerinin ayrıca daha uzun yoğun bakım ünitesi ve hastanede kalış süresi ile bağımsız olarak ilişkili olduğu saptanmıştır [190]. Ayrıca, yüksek plazma syndecan-1 seviyeleri, travma ve sepsisli hastalarda da artmış mortalite ile ilişkilendirilmiştir [13, 14]. Yapılan bazı araştırmalarda, syndecan-1 düzeylerinin aynı zamanda hepatik, renal, koagülasyon ve kardiyovasküler sistem tutulumları ile ilişkili olabildiğini, aynı zamanda mortalite ile de ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Syndecan-1 sepsis olgularında, çoklu organ tutulumu ve mortalite gelişimini değerlendirmede iyi bir gösterge olduğu gösterilmiş olup, glikokaliks yapısını koruyan ve yeniden yapılandıran tedavi yöntemlerinde belirteç olarak kullanılabilirliği gösterilmiştir.

Endotel hasarı ve aktivasyonunun ARDS patogenezindeki bilinen rolüne rağmen [15, 16], syndecan-1 ile ARDS gelişimi veya sepsiste diğer organ disfonksiyonu arasındaki ilişki iyi anlaşılammıştır. Yapılan bir çalışmada farelerde, plazma syndecan-1 seviyeleri ESL kalınlığı ile negatif korelasyon gösterirken, mikrovasküler geçirgenlik ile pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir [12]. Deneysel çalışmalarda, akut akciğer

hasarına bağlı endotelyal glikokaliks yapısının bozulduğunu gösteren çalışmalar bulunmakla birlikte, insan çalışmaları kısıtlıdır. Endotelyal glikokaliks yapısının/bütünlüğünün bozulmasının değerlendirilmesinde syndecan-1 düzeylerinin kullanılabilceği düşünölmektedir.

Bugüne kadar yayınlanan “ARDS” biyobelirteçlerinin çoğunun ARDS'ye özgü olmaması pediatrik ARDS'de mortalitenin çok daha düşük olmasından kaynaklanmaktadır. PARDS'de pulmoner süreçle ilişkiden ziyade şiddetli inflamasyon veya spesifik olmayan doku hasarı ile ilişkili ölüm risklerinden bahsedilmektedir. Bu nedenle, pARDS'ye özgü bir biyobelirteç halen bulunmadığından tanı ve prognoz için klinik kriterlere güvenmeye devam etmekteyiz [3]. Bundan yola çıkarak bu çalışmada, prospektif olarak ocuk yoğun bakım ünitesinde başta PARDS gelişen hastalarda olmak üzere, sepsis, pnömoni tanısı alan hastalarda; serum syndecan-1 düzeylerini çalışmak; tanı aldıkları laboratuvar değerlerini belirleyerek serum syndecan-1 düzeyi ile bu faktörleri kıyaslamak, aynı zamanda pediatrik yaş grubunda serum sydecan düzeyleri bilinmediğinden sağlam ocuk grubunda serum sydecan düzeyini belirlemek ve gruplar arasında düzeyini karşılaştırmak, böylece serum syndecan düzeyini tanı ve/veya tedavide marker olarak kullanabilmeyi amaçladık.

3.

GEREÇ VE YÖNTEM**3.1. Araştırmanın Türü ve Amacı**

Bu prospektif çalışmada pediatrik yaş grubunda ARDS olgularında serum syndecan-1 düzeylerinin değerlendirilmesi, sepsis, pnömoni ve sağlıklı çocuklar ile karşılaştırılması planlandı.

3.2. Etik Kurul Onayı

Çalışma için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 31.03.2021 tarihli 39 sayılı karar ile onay alındı.

3.3. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde 2021 yılında gerçekleştirilmiştir.

3.4. Hastaların çalışmaya alınması ve verilerin toplanması

Çalışmada, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde takip edilen tüm sepsis veya başka nedenlerle gelişen PARDS, sepsis ve pnömoni tanısı alan 1 ay – 17 yaş arası çocuk hastalar dahil edildi. Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde takip edilen sepsis, pnömoni, PARDS tablosu gelişen hastalar ile yaş ve cinsiyet olarak benzer sağlıklı çocuklardan bir kontrol grubu oluşturuldu. Çalışma grubunda hematolojik/onkolojik maligniteler, kistik fibrozis, diyabet, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, kollajen bağ doku hastalığı tanıları olan çocuklar ile herhangi bir neden ile yüksek doz steroid tedavisi alan çocuk hastalar ve ilk 72 saat içinde kaybedilen hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma COVID-19 pandemisi döneminde yapılmış olmakla birlikte, hastalığın patofizyolojisi net olarak aydınlatılamadığından bu hasta grubu da çalışmaya dahil edilmedi.

Bütün hastaların başvuru anındaki yaş, cinsiyet, altta yatan hastalık varlığı ve yatış tanısı kaydedildi. Tanı anında; tam kan sayımı (hemoglobin, beyaz küre sayısı, absolü nötrofil sayısı, absolü lenfosit sayısı, trombosit sayısı), kan biyokimyası (üre azotu, kreatinin, bilirubinler, transaminazlar, albümin), inflamasyon biyobelirteçleri

(prokalsitonin, laktat), venöz kan gazı (pH, pCO₂, laktat, baz açığı), steril örneklerdeki kültür üreme verileri kaydedildi. Tüm hastalardan yoğun bakım gereksinimi anında PRISM-3, PIM2, PELOD-2 ve pSOFA skorları hesaplandı. Hastaların ventilatörde kalma süreleri, komplikasyonları ve prognozları not edildi. Skorlama sistemleri; Yoğun Bakım Ünitesi'ne kabul edilen hastaların tanımlanması, klinik gözlem ve verilerin kaydedilmesi, hastalar arasında ve farklı yoğun bakım üniteleri arasında kıyaslamalar yapılabilmesi, mortalite ve morbidite olasılıklarının belirlenmesi, uygulamaların kalitesinin takip edilmesi gibi amaçlarla geliştirilmiştir. Bu skorlama sistemleri temelde hastanın fizyolojik değişkenleriyle birlikte yaş, kronik hastalık, ventilatör ihtiyacı ve yatış nedeni olup olmadığını dikkate alarak morbidite ve mortalite riskini tahmin etmeye çalışırlar. Elde edilen skora göre yoğun bakımlar morbidite, mortalite, kalite ve performans yönünden karşılaştırılmakta, sonuçlar objektif olarak değerlendirilebilmekte, klinik çalışmalara veri tabanı oluşturulmaktadır. Çocuk Yoğun Bakım Ünite'lerinde kullanılan skorlama sistemleri, diğer yoğun bakım ünitelerinden farklı olup, kendine ait değerlendirme ölçütleri bulunmaktadır. Çocuk Yoğun Bakım Üniteleri'nde kullanılan skorlama sistemleri prognozu belirleme ya da tanımlayıcı olarak sınıflandırılabilir.

Çalışmamızın birincil amacı, pARDS tanısı alan hastalarda tanı anında ve 3. günde serum syndecan-1 düzeyinin değerlendirilmesidir. Çalışmamızın ikincil amacı ise sepsis, pnömoni ve sağlam çocuklarda syndecan-1 düzeylerinin ve gruplar arasındaki düzey farklılıklarının değerlendirilmesi, ARDS olgularında hastalık şiddeti ile Syndecan-1 düzeylerinin karşılaştırılması, hastalarda yoğun bakım takip skorlama sistemleri ve mortalite ile serum syndecan-1 düzeylerinin ilişkisinin değerlendirilmesidir.

Tablo 3. 1. PRISM 3 Skoru parametreleri ve skorlama [191]

DEĞİŞKENLER	BULGULAR	SKORLAR
Sistolik kan basıncı(mmHg)	Yenidoğan: >55, 40-55, <40; İnfant: >65, 45-60, <40; Çocukluk: >75, 55-75, <55 Adolesan: >85,65-85, <65	0-3-7
Kalp hızı (atım/dk)	Yenidoğan:<215,215-225, >225; İnfant: <215, 215-225, >225, Çocukluk: <185, 185-205, >205 Adolesan: <145,145-155, >155	0-3-4
Vücut ısısı (°C)	<33, 33-40, >40	3-0-3
Glasgow Koma Skalası (GKS)	≥8, <8	0-5
Pupiller cevap	Bilateral alınıyor Tek taraflı alınıyor Bilateral alınmıyor	0 7 11
Asidoz (mEq/L)	Ph > 7.28 ve pCO ₂ ≥ 17 pH 7.0-7.28 veya pCO ₂ 5-16.9 pH < 7.0 veya pCO ₂ < 5	0 2 6
pH	<7.48 7.48-7.55 >7.55	0 2 3
pCO ₂ (mmHg)	<50 50-75 >75	0 1 3
Total CO ₂ (mEq/L)	≤34, >34	0-4
pO ₂ (mmHg)	≥50 42-49.9 <42	0 3 6
Glukoz (mg/dl)	≤200 >200	0 2
Potasyum (mEq/L)	≤6,9 >6.9	0 3
Kreatinin (mg/dl)	Yenidoğan ≤0.85, >85; İnfant ≤0.90, >0.90 Çocukluk ≤0.90, >0.90; Adolesan ≤1,30, >1,30	0-2
Kan Üre Azotu (BUN) (mg/dl)	Yenidoğan ≤11.9, >11.9 Diğerleri ≤14.9, >14.9	0-3 0-3
Beyaz küre sayısı (mm ³)	≥3000 <3000	0 4
Trombosit sayısı (mm ³)	>200.000 100.000-200.000 50.000-99.999 <50.000	0 2 4 5
PT ve APTT (sn)	Yenidoğan PT≤22 ve PTT≤85sn Yenidoğan PT>22 ve PTT>85sn Diğerleri PT≤22 ve PTT≤57sn Diğerleri PT>22 ve PTT>57sn	0 3 0 3

Tablo 3. 2. PIM 2 skorlama sistemi ve parametreleri [192]

Sistolik kan basıncı , mmHg (bilinmeyen= 120)
Hastaların pupil reflekse cevabı , Her ikisi de> 3 mm ve her ikisi fiks dilate ise: 1, diğer: 0, bilinmiyor: 0
Arteriyel veya kapiler kandaki baz açığı , mmol / L (bilinmeyen: 0)
Yoğun bakım ünitesinde ilk saat içerisinde mekanik ventilasyon (Hayır: 0, Evet: 1)
Elektif yatış öyküsü (Hayır= 0, Evet = 1)
Cerrahi nedenle yatış öyküsü (Hayır= 0, evet= 1)
Kardiyak bypass nedenli yatış öyküsü
Yüksek Risk Faktörleri (0) Yok (1) Kardiyak arrest öyküsü (2) Şiddetli kombine immün yetmezlik (3) İlk indüksiyondan sonra lösemi veya lenfoma (4) Spontan beyin kanaması (5) Kardiyomiyopati veya miyokardit (6) Hipoplastik sol kalp sendromu (7) HIV enfeksiyonu (8) Karaciğer yetmezliği (9) Nörodejeneratif hastalık
Düşük Risk Faktörleri (0) Yok (1) Astım (2) Bronşiyolit (3) Krup (4) Obstrüktif uyku apnesi (5) Diyabetik ketoasidoz

Tablo 3. 3. PELOD 2 skorumlama sistemi ve parametreleri [193]

Değişkenler	Bulgular	Skorlamalar
Glasgow koma skalası	≥ 11 , 5-10, <5	0-1-4
Pupil refleksi	Bilateral alınıyor Bilateral alınmıyor	0 5
Laktat (mmol/L)	<5, 5-10,9, ≥ 11	0-1-4
Ortalama arteriyel basınç (mmHg)	0-1ay; ≥ 46 , 31-45, 17-30, ≤ 16 1-11ay; ≥ 55 , 39-54, 25-38, 24 12-23 ay; ≥ 60 , 44-59, 31-43, ≤ 30 24-59ay; ≥ 62 , 46-61, 32-44, ≤ 31 60-143ay; ≥ 65 , 49-64, 36-48, ≤ 35 >143ay; ≥ 68 , 52-66, 38-51, ≤ 37	0-2-3-6 0-2-3-6, 0-2-3-6 0-2-3-6 0-2-3-6 0-2-3-6
Kreatinin (mmol/l)	0-1ay; ≤ 69 , ≥ 70 1-11ay; ≤ 22 , ≥ 23 12-23ay; ≤ 34 , ≥ 35 24-59ay; ≤ 80 , ≥ 81 60-143ay; ≤ 88 , ≥ 89 >143ay; ≤ 92 , ≥ 93	0-2 0-2 0-2 0-2 0-2 0-2
PaO₂(mmHg)/fiO₂	≥ 61 , ≤ 60	0-2
PaCO₂ (mmHg)	≤ 58 , 59-94, ≥ 95	0-1-3
Mekanik Ventilasyon	Yok, Var	0-3
Beyaz küre sayısı	>2000, ≤ 2000	0-2
Trombosit sayısı	≥ 142.000 , 77.000-141.000, <77.000	0-1-2

Tablo 3. 4. pSOFA skorlaması [194]

Değişkenler	0	1	2	3	4
PaO₂/FiO₂	≥400	300-399	200-299	100-199	<100
SpO₂/FiO₂	≥292	264-291	221-263	148-220	<148
Trombosit (mm³)	≥150	100-149	50-99	20-49	<20
Bilirubin (mg/dl)	<1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6-11,9	>12
Ortalama arter basıncı ve inotrop ihtiyacı (mmHg)	<1 ay ≥46, 1-11 ay ≥55, 12-23ay ≥60, 24-59ay ≥62, 60-143ay ≥65, 144-216 ay ≥67, >216ay ≥70	<1 ay <46 1-11 ay <55 12-23ay <60, 24-59ay <62, 60-143ay <65, 144-216ay <67, >216ay <70	Dopamin veya dobutamin ≤5 mcg/kg/dk	Dopamin veya adrenalin veya noradrenalin <0.1 mcg/kg/dk	Dopamin >15 veya adrenalin veya noradrenalin >0.1 mcg/kg/dk
GKS	15	13-14	10-12	6-9	<6
Kreatinin (mg/dl)	<1 ay <0,8 1-11 ay <0,3 12-23ay <0,4 24-59ay <0,6 60-143ay <0,7 144-216ay <1,0 >216ay <1,2	<1 ay 0,8-0,9 1-11 ay: 0,3-0,4 12-23ay 0,4-0,5 24-59ay 0,6-0,8 60-143ay: 0,7-1 144-216ay: 1-1,6 >216 ay 1,2-1,9	<1 ay 1,0-1,1 1-11ay 0,5-0,7 12-23ay 0,6-1,0 24-59ay 0,9-1,5 60-143 ay 1.1-1.7 144-216 ay: 1,7-2,8 >216 ay 2 ,0-3,4	<1 ay: 1,2-1,5 1-11 ay:0,8-1,1 12-23ay: 1,1-1,4 24-59ay: 1,6-2,2 60-143ay: 1,8-2,5 144-216 ay:2,9-4,1 >216 ay: 3,5-4,9	<1 ay ≥1,6 1-11 ay ≥1,2 12-23ay ≥1,5 24-59ay ≥2,3 60-143ay ≥2,6 144-216ay ≥4,2 >216 ay ≥5

3.5. Tanımlar

ARDS tanısı için Çocuk Yoğun Bakım Derneği PARDS tanı kriterleri ile ARDS tanısı alan olgular dahil edildi [3]. Hesaplanan OSİ değerlerine göre ARDS şiddeti sınıflandırıldı. Buna göre PARDS tanı kriterleri Tablo 9'da gösterilmiştir.

Sepsis ve sistemik yanıt sendromu (SIRS) tanımlamasında Surviving Sepsis Campaign kriterlerine göre etken belirlenen ve belirlenemeyen sepsis hastaları dahil edildi [195]. Aşağıdaki dört kriterden en az ikisinin birlikte olması SIRS olarak tanımlandı. Bu kriterlerden en az birinin ateş veya lökosit sayısında değişiklik olması kaydıyla:

Rektal ateş: >38.5 °C veya <36 °

Taşikardi: Kalp tepe atımı (KTA) $>2SD$ (dış uyaran, kronik ilaç kullanımı veya ağrı uyarımı olmaksızın) veya $\frac{1}{2}$ - 4 saatlik zaman diliminde KTA'da açıklanamayan persistan artış olması veya **Bradikardi** (bir yaşından küçük çocukta): Dış vagal uyaranlar, β bloker kullanımı, konjenital kalp hastalığı olmaksızın KTA'nın yaşa göre <10 persentil olması veya $\frac{1}{2}$ saatlik zaman diliminde KTA'da açıklanamayan persistan düşüş olması

Solunum sayısının yaşa göre $>2SD$ olması veya altta yatan nöromusküler hastalığa veya genel anesteziye bağlı olmaksızın akut gelişen mekanik ventilasyon ihtiyacı olması

Lökosit sayısının yaşa göre yükselmiş veya düşmüş olması (kemoterapiye sekonder olmaksızın) veya immatür nötrofil sayısının $>10\%$ olması

SIRS ve kuvvetli olarak enfeksiyon odağının olması sepsis; sepsis ve kardiyovasküler disfonksiyon birlikteliği septik şok olarak tanımlandı. İki ve daha fazla organ yetmezliğinin beraber olması multiorgan disfonksiyonu (MODS) olarak tanımlandı.

Pnömoni; ateş, solunumsal belirtiler ve parankimal tutulumun fizik muayene ve/veya göğüs radyografi bulguları ile tanımlandığı klinik bir tablodur. Akciğer grafisinde infiltrasyonlara ek olarak aşağıdakilerden en az birinin olması *pnömoni* olarak tanımlandı: Pulmoner gaz değişiminde bozulma, Ateş $>38^{\circ}C$, Lökositoz (beyaz küre sayısı >12.000 mm^3) veya pozitif trakeal aspirat kültürü

Tablo 3. 5. PARDS tanı kriterleri [3]

Yaş	Perinatal dönemle ilişkili akciğer hastalığı olanlar dışlanır			
Başlangıç Zamanı	Bilinen klinik hasarı takiben 7 gün içinde gelişmesi			
Ödemin Kaynağı	Kalp yetmezliği ve aşırı sıvı yüklenmesiyle tam açıklanamayan solunum yetmezliği			
Görüntüleme Bulguları	Akciğer parenkiminde yeni tutulum bulgularının olması			
Oksijenizasyon	Noninvazif mekanik Ventilasyon	İnvazif Mekanik Ventilasyon		
	PARDS (Şiddet derecelendirilmez)	Hafif	Orta	Ağır
	Tam yüz maske BİPAP veya CPAP \geq 5cm H ₂ O PF oranı \leq 300 SF oranı \leq 264	$4 \leq OI < 8$ $5 \leq OSI < 7,5$	$8 \leq OI < 16$ $7.5 \leq OSI < 12.3$	$OI \geq 16$ $OSI \geq 12.3$
Özel Popülasyonlar				
Siyanotik Kalp Hastalığı	Altta yatan kardiyak hastalık ile açıklanamayan ani oksijenasyon bozukluğu gelişen hastalarda yaş, başlangıç zamanı, ödemin kaynağı ve görüntüleme bulguları yukarıdaki kriterlere uyuyor ise PARDS tanısı konur			
Kronik Akciğer Hastalığı	Ani oksijenasyon bozukluğu gelişen hastalarda yaş, başlangıç zamanı, ödemin kaynağı yukarıdaki kriterlere uyuyor ise ve akciğer görüntülemeye yeni tutulum bulguları varsa PARDS tanısı konur.			
Sol Ventriküler Disfonksiyon	Sol ventrikül disfonksiyonu ile açıklanamaya oksijenasyon bozukluğu ve akciğer grafisinde yeni infiltrasyon saptanan hastalarda yaş, başlangıç zamanı, ödemin kaynağı yukarıdaki kriterlere uyuyor ise PARDS tanısı konur			

3.6. Serum örneklerinde Syndecan-1 düzeyinin çalışılması

Hastalardan tanı anında ve 72. saatinde, 2 ml serum örneği alınarak ve santrifüj edilerek – 20 °C’de serum syndecan-1 düzeyleri çalışılıncaya kadar saklandı. Çalışma anında, serum örnekleri çözülerek ELISA yöntemi ile “Human SDC1 (Syndecan 1) ELISA” (ElabScience, Amerika Birleşik Devletleri) kiti kullanılarak çalışıldı.

3.7. İstatistiksel Yöntem

Çalışmada elde edilen bulguların değerlendirilmesinde istatistiksel analizler için *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) paket programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortanca, minimum-maksimum olarak verilmiştir) yanı sıra niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-Kare analizi kullanılmıştır. Veriler arasında korelasyon için Spearman korelasyon analiz yapılmıştır. $p < 0.05$ istatistiksel anlamlı kabul edilmiştir.

4.

BULGULAR

Bu çalışmaya Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde takip edilen tüm sepsis veya başka nedenlerle gelişen ARDS, sepsis ve pnömoni tanısı alan 1 ay – 17 yaş arası çocuk hastalar ve hasta grubu ile yaş olarak benzer sağlıklı çocuklar kontrol grubu olarak dahil edildi. ARDS grubunda 7'si kız, 14'ü erkek olmak üzere 21 hasta, sepsis grubunda 9'u kız, 19'u erkek olmak üzere 28 hasta, pnömoni grubunda 12'si kız, 9'u erkek olmak üzere 21 hasta ve 11'i kız, 9'u erkek olmak üzere 20 sağlıklı çocuk olacak çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya alınan PARDS'li hastaların yaşı ortanca 24 ay (minimum 2 ay, maksimum 175 ay) idi. Çocuk yoğun bakım ünitesinde PARDS tanısı ile takip edilen hastalara yoğun bakıma kabul edildikleri gün ve aynı gün değil ise PARDS tanısı aldıkları gün hastalığın şiddeti, kritiklik ve mortalite değerlendirmesi açısından PRISM 3, PIM2, PELOD-2, pSOFA olmak üzere skorlama sistemleri kullanıldı (**Tablo 4.1**). PARDS nedenli takip edilen 21 hastanın yatış anındaki PRISM 3 skoru ortanca 6.0 (0-136), PRISM 3 skorunun mortalite tahmini ortanca 2,80 (0.8-100) olarak hesaplandı. PARDS tanısı aldıkları gün PRISM 3 skoru ortanca 14.0 (6.0- 47.0), mortalite oranı ise ortanca 13.2 (2.80-99.3) olarak hesaplandı. Yine bu hastalara yoğun bakım ünitesine kabul edildikleri gün hesaplanan PIM2 değerinin ortanca 8.8 (0.6-94.9), tanı aldıkları gün hesaplanan PIM2 değerinin ortanca 17.8 (1.50-90.8) olduğu görüldü. Yatış anında hesaplanan PELOD-2 değerinin 11.0 (0-32.0), mortalite oranının 1.30 (0-87.7), tanı anındaki değerinin ortanca 12.0 (2-32), mortalite oranının ise 1.7 (0.1-87.7) olduğu görüldü. Yatış anında hesaplanan pSOFA değerinin ortanca 3.0 (1-10), tanı anındaki değerinin ise ortanca 7.0 (2-18) olduğu görüldü. Hesaplanan dört yoğun bakım skorlamasının yatış anı ve PARDS tanısı aldıkları gündeki değerleri karşılaştırıldığında hepsinin tanı aldığı anda daha yüksek skorlama değerlerine sahip olduğu gözlemlendi.

Tablo 4. 1. ARDS grubundaki hastaların PRISM 3, PIM2, PELOD-2 ve pSOFA değerleri

	YOĞUN BAKIM YATIŞ		ARDS 1. GÜN	
	Skor	Beklenen Mortalite	Skor	Beklenen Mortalite
PRISM 3	6.0 (0-136.0)	2.8 (0.80-100)	14.0 (60-47.0)	13.2 (2.8-99.3)
PIM2	8.8 (0.6-94.9)		17.8 (1.5-90.8)	
PELOD-2	11.0 (0-32)	1.30 (0-87.7)	12.0 (2-32)	1.7 (0.1-87.7)
pSOFA	3.0 (1-10)		7.0 (2.0-18.0)	

PARDS grubundaki hastaların çalışılan tetkiklerinde tam kan sayımı parametreleri incelendiğinde; beyaz küre sayısının ortanca $1500/\text{mm}^3$ ($40/\text{mm}^3$ - $42230/\text{mm}^3$), absolü nötrofil sayısının ortanca $9810/\text{mm}^3$ (0 - $35310/\text{mm}^3$), absolü lenfosit sayısı ortanca $2260/\text{mm}^3$ (0 - $16340/\text{mm}^3$), tromboist sayısı ortanca $196.000/\text{mm}^3$ (4000 - $575.000/\text{mm}^3$) olduğu görüldü. PARDS hastalarının çalışılan diğer parametrelerinde kan üre azotunun ortanca 13 mg/dl (4.3 - 44.2 mg/dl), kreatinin ortanca 0.34 mg/dl (0.15 - 2.38 mg/dl), albümin ortanca 2.7 g/dl (1.8 – 3.7 g/dl), AST ortanca 58 U/L (15 - 841 U/L), ALT ortanca 33 U/L (2 - 276 U/L), prokalsitonin ortanca 11.2 ng/ml (0.17 - 400 ng/ml), laktat düzeyinin ortanca değeri 1.8 mmol/L (0.60 - 6.80 mmol/L) olduğu görüldü. ARDS nedeniyle takip edilen 21 hastanın tanı anında OSİ değeri ortanca 13.95 (minimum 6.20 - maksimum 2000) olarak hesaplandı. Bu hastaların ventilatörde takip edilme süreleri ortanca 27 gün (1 - 250 gün) idi (**Tablo 4.2**).

PARDS tanısı ile takip edilen hastalar ile kontrol grubundaki hastaların tam kan sayımları karşılaştırıldığında beyaz küre sayısı, lenfosit sayısı açısından anlamlı bir fark saptanmamasına rağmen PARDS grubunda absolü nötrofil sayısındaki artışın ($p<0.05$) ve trombosit sayısındaki azalmanın ($p<0.05$) hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı. PARDS grubundaki hastalarda bu dönemde yüksek kan üre azotu değerleri gözlenmesine rağmen kontrol grubu ile karşılaştırıldığında bu durum istatistiksel olarak

anlamli saptanmadı. Ancak PARDS grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek kreatinin değerleri gözlenmiş olup istatistiksel olarak anlamli saptanmıştır ($p<0.05$). PARDS grubundaki hastalar ile kontrol grubundaki hastaların transaminaz değerleri karşılaştırıldığında PARDS döneminde daha yüksek transaminaz düzeyleri ile karşılaştıldığı ve bu durumun istatistiksel olarak anlamli olduğu saptandı ($p<0.001$). Kan gazı laktat parametresine bakıldığında PARDS döneminde daha yüksek kan laktat değerleri saptanmasına rağmen kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamli bir fark gözlenmedi ($p>0.05$). PARDS grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında PARDS döneminde daha düşük albümin düzeyleri gözlenmiş olup istatistiksel olarak da iki grup arasında anlamli bir farklılık olduğu saptandı ($p=0.001$).

PARDS hastalarında tanı anında serum syndecan-1 düzeyi ortanca 16.5 ng/mL (minimum 1.20- maksimum 51.0 ng/mL), 72. saatte ise ortanca 14.0 ng/mL (minimum 0.4- maksimum 53.6 ng/mL) olduğu saptandı (**Tablo 4.3**). ARDS grubu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında PARDS grubundaki hastalarda tanı anında ve 3. günde alınan serum örneklerinde kontrol grubuna göre daha yüksek serum syndecan-1 düzeyi saptandığı ve istatistiksel olarak bu durumun anlamli olduğu saptandı (her ikisi için de $p<0.01$).

Tablo 4. 2 PARDS ve kontrol grubunda hastaların tam kan sayımı ve biyokimya değerleri karşılaştırılması

	PARDS (n=21)	Kontrol (n=20)	p
Yaş (ay)	24 (2-175)	91.5 (6-204)	>0.05
Beyaz küre (mm³)	1500 (40-42230)	9500 (3510-24420)	>0.05
Absolü Nötrofil (mm³)	9810 (0-35310)	3805 (910-20650)	0.018
Absolü Lenfosit (mm³)	2260 (0-16340)	2435 (52-10480)	>0.05
Trombosit (mm³)	196.000 (4000-575000)	300.000 (173000-449000)	0.028
Kan Üre Azotu (mg/dL)	13 (4,3-44,2)	10,9 (4-17,6)	>0.05
Kreatinin (mg/dL)	0,34 (0,15-2,38)	0,53 (0,27-0,98)	0.028
Albumin (g/dL)	2,7 (1,8-3,7)	4,6 (3,93-5,15)	0.001
Aspartat Aminotransferaz (AST) (U/L)	58 (15-841)	26,5 (8-64)	0.001
Alanin Aminotransferaz (ALT) (U/L)	33 (2-76)	13,5 (6-41)	0.001
Laktat (mmol/L)	1,8 (0,60-6,80)	1,3 (0,90-3,30)	>0.05

Tablo 4. 3 PARDS ve kontrol grubunun serum syndecan-1 düzeyleri

	PARDS (n=21)	Kontrol (n=20)	<i>p</i>
Syndecan 1. gün (ng/mL)	16.5 (1.20-51.0)	7.15 (0.8-16.0)	0.003
Syndecan 3. gün (ng/mL)	14.0 (0.4-53.6)	7.15 (0.80-16.00)	0.009

Çalışmaya sepsis tanısı ile dahil edilen hastaların yaşı ortanca 24 ay (6-166 ay arasında) idi. Sepsis tanısı ile takip edilen hastalara yoğun bakıma kabul edildikleri gün ve sepsis tanısı aldıkları gün hastalığın şiddeti ve kritiklik açısından PRISM 3, PIM2, PELOD-2, pSOFA olmak üzere çocuk yoğun bakım skorları hesaplandı (**Tablo 4.4**). Sepsis nedeni ile takip edilen 28 hastanın yatış anındaki PRISM 3 skoru ortanca 6.0 (0-37), PRISM 3 skorunun mortalite oranı ortanca 2.8 (0.8-94.7), sepsis tanısı aldıkları gün PRISM 3 skoru ortanca 8.0 (0-37), mortalite oranı ise ortanca 4.2 (0.8-94.7) olarak hesaplandı. Yine bu hastalara yoğun bakım ünitesine kabul edildikleri gün hesaplanan PIM2 değerinin ortanca 4.0 (0.8-20.7), tanı aldıkları gün hesaplanan PIM2 değerinin ise ortanca 1.20 (1.5-20.7) olduğu görüldü. Yatış anında hesaplanan PELOD-2 değerinin 11.0 (0-23), mortalite oranının 1.30 (0-32.3), tanı anındaki değerinin ortanca 12.0 (1-41), mortalite oranının ise 1.70 (0.1-99.1) olduğu görüldü. Yatış anında pSOFA değerinin ortanca 4.0 (1-12), tanı anındaki değerinin ise ortanca 5.0 (2-12) olduğu görüldü. PARDS grubu ve sepsis grubu karşılaştırıldığında özellikle PRISM 3, PIM2 ve pSOFA yoğun bakım skorlamasının tanı anında hesaplanan ortalama skor değerlerinin PARDS grubunda daha yüksek olduğu gözlenirken ($p<0.05$), PELOD-2 skorlamasında bu durum gösterilememiştir.

Tablo 4. 4 Sepsis grubundaki hastaların PRISM 3, PIM2, PELOD-2 ve pSOFA değerleri

	YOĞUN BAKIM YATIŞ		SEPSİS 1.GÜN	
	Skor	Beklenen Mortalite	Skor	Beklenen Mortalite
PRISM 3	6.0 (0-37)	2.8 (0.8-94.7)	8.0 (0-37)	4.2 (0.8-94.7)
PIM2	4.0 (0.8-20.7)		1.20 (1.5-20.7)	
PELOD-2	11.0 (0-23),	1.30 (0-32.3),	12.0 (1-41)	1.70 (0.1-99.1)
pSOFA	4.0 (1-12),		5.0 (2-12)	

Sepsis grubundaki hastaların çalışılan tetkiklerinde tam kan sayımı parametreleri incelendiğinde; beyaz küre sayısının ortanca $1000/\text{mm}^3$ ($110\text{-}32360 \text{ mm}^3$), absolü nötrofil sayısının ortanca $7840/\text{mm}^3$ ($40\text{-}30690/\text{mm}^3$), absolü lenfosit sayısının ortanca $1630/\text{mm}^3$ ($40\text{-}8090/\text{mm}^3$), platelet sayısının ortanca $122.000/\text{mm}^3$ ($6000\text{-}681000/\text{mm}^3$) olduğu görüldü. Sepsis grubundaki hastalarının çalışılan diğer parametrelerinde kan üre azotunun ortanca 13.7 mg/dl ($3.9 \text{-}58.8 \text{ mg/dl}$), kreatinin değerinin ortanca $0,52 \text{ mg/dl}$ ($0.15\text{-}1.81 \text{ mg/dl}$), albümin değerinin ortanca 3.1 g/dl ($2\text{-}4.9 \text{ g/dL}$), AST değerinin ortanca 59 U/L (min 17- max 1203), ALT değerinin ortanca 33 U/L (min 8 U/L- max 441 U/L), prokalsitonin değerinin ortanca 51.12 ng/ml ($2.02\text{-}647 \text{ ng/ml}$), laktat düzeyinin ortanca değeri 2.3 mmol/L ($0.9\text{-}5.2 \text{ mmol/L}$) olduğu görüldü (**Tablo 4.5**). Bu hastaların ventilatörde takip edilme süreleri ortanca 10 gün ($0\text{-}720 \text{ gün}$) idi.

Sepsis grubundaki hastalar ile kontrol grubundaki hastaların tam kan sayımı değerleri karşılaştırıldığında beyaz küre sayısında anlamlı bir farklılık saptanmamakla birlikte, nötrofil ($p<0.05$), lenfosit ($p<0.05$) ve trombosit ($p<0.001$) değerleri arasındaki farklılığın anlamlı olduğu saptandı. Albumin düzeyindeki azalmanın tıpkı ARDS grubunda olduğu gibi sepsis grubunda da kontrol grubuna kıyasla anlamlı olduğu saptandı($p<0.001$). Kan gazındaki laktat düzeyinin sepsis döneminde arttığı ve bu durumun ARDS grubundan farklı olarak istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p=0.001$).

Tablo 4. 5. Sepsis ve kontrol grubunda hastaların tam kan sayımı ve biyokimya değerleri karşılaştırması

	SEPSİS (n=28)	KONTROL (n=20)	p
Yaş (ay)	24 (6-166)	91.5 (6-204)	>0.05
Beyaz küre (mm³)	1000 (110-32360)	9500 (3510-24420)	>0.05
Absolü Nötrofil (mm³)	7840 (40-30690)	3805 (910-20650)	0.024
Absolü Lenfosit (mm³)	1630 (40-8090)	2435 (52-10480)	0.041
Trombosit (mm³)	122.000 (6000-681.000)	300.000 (173.000-449.000)	<0.001
Kan Üre Azotu (mg/dL)	13.7 (3.9-58.8)	10.9 (4-17.6)	>0.05
Kreatinin (mg/dL)	0.52 (0.15-1.81)	0.53 (0.27-0.98)	>0.05
Albumin (g/dL)	3.1 (2-4.9)	4,6 (3.93-5.15)	<0.001
Aspartat Aminotransferaz (AST) (U/L)	59 (17-1203)	26,5 (8-64)	>0.05
Alanin Aminotransferaz (ALT) (U/L)	33 (8-441)	13.5 (6-41)	>0.05
Laktat (mmol/L)	2.3 (0.90-5.20)	1.3 (0.90-3.30)	0.001

Sepsis hastalarında tanı anında serum syndecan-1 düzeyi ortanca 15.4 ng/mL (minimum 3.20- maksimum 73.6 ng/mL), 72. saatte ise ortanca 22.8 ng/mL (minimum 6.50- maksimum 50.60 ng/mL) olduğu saptandı (**Tablo 4.6**). Sepsis grubu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında sepsis grubundaki hastalarda tanı anında ve 3. günde alınan serum örneklerinde kontrol grubuna göre daha yüksek serum syndecan-1 düzeyi saptandığı ve istatistiksel olarak bu durumun anlamlı olduğu saptandı (her ikisi için de $p<0.001$).

Tablo 4. 6. Sepsis grubu serum syndecan-1 düzeyleri

	SEPSİS (n=28)	Kontrol (n=20)	<i>p</i>
Syndecan 1. gün (ng/mL)	15.4 (3.2-73.6)	7.1 (0.8-16.0)	<0.001
Syndecan 3. gün (ng/mL)	22.8 (6.5-50.6)	7.15 (0.8-16.0)	<0.001

Pnömoni nedeniyle takibe alınan 19 hastanın yaşı ortanca 77.5 ay (6-204 ay) idi. Pnömoni grubundaki hastaların tam kan sayımı parametreleri incelendiğinde; beyaz küre sayısı ortanca 1210/mm³ (2440-23100/mm³), absolü nötrofil sayısı ortanca 7675/mm³ (1230-17770/mm³), absolü lenfosit sayısı ortanca 2360/mm³ (250-8130/mm³), trombosit sayısı ortanca 337.000/mm³ (23000-908.000/mm³) idi. Hastalarının kan üre azotu ortanca 9.4 mg/dl (3.6-24.5 mg/dl), kreatinin değeri ortanca 0.44 mg/dl (0.17-1.67 mg/dl), albümin değeri ortanca 3.55 g/dl (2.3-5.2 g/dl), AST değeri ortanca 36 U/L (14-296 U/L), ALT değerinin ortanca 16.5 U/L (5-249 249 U/L), laktat düzeyinin ortanca değeri 2.05 mmol/L (0.9-6.6 mmol/L) olduğu görüldü (**Tablo 4.7**).

Tablo 4. 7. Pnömoni grubu ve kontrol grubunda tam kan sayımı ve biyokimya değerleri karşılaştırması

	PNÖMONİ (n=21)	Kontrol (n=20)	p
Yaş (ay)	77,5 (6-204)	91,5 (6-204)	>0.05
Beyaz küre (mm³)	1210 (2440-23100)	9500 (3510-24420)	>0.05
Absolü Nötrofil (mm³)	7675 (1230-17770)	3805 (910-20650)	p<0.05
Absolü Lenfosit (mm³)	2360 (250-8130)	2435 (52-10480)	>0.05
Trombosit (mm³)	337.000 (23.000-908.000)	300.000 (173.000-449.000)	>0.05
Kan Üre Azotu (mg/dL)	9,4 (3,6-24,5)	10,9 (4-17,6)	>0.05
Kreatinin (mg/dL)	0,44 (0,17-1,67)	0,53 (0,27-0,98)	>0.05
Albumin (g/dL)	3,55 (2,3-5,2)	4,6 (3,93-5,15)	p<0.001
Aspartat Aminotransferaz (AST) (U/L)	36 (14-296)	26,5 (8-64)	p<0.05
Alanin Aminotransferaz (ALT) (U/L)	16,5 (5-249)	13,5 (6-41)	>0.05
Laktat (mmol/L)	2,05 (0,90-6,60)	1,3 (0,90-3,30)	>0.05

Çalışmaya dahil edilen pnömöni hastalarının tanı anında ve tedavi başlandıktan sonraki 72. saatinde serum syndecan-1 düzeyleri sırası ile 12.4 ng/mL (0.8-34.6 ng/mL) ve 10.3 ng/mL (1.1-18.1 ng/mL) olduğu saptandı (**Tablo 4.8**). Pnömoni grubunda, kontrol grubuna göre başvuru anı ve 72. saatte serum syndecan-1 düzeyleri istatistiksel olarak yüksek bulundu (her ikisi için de $p<0.05$).

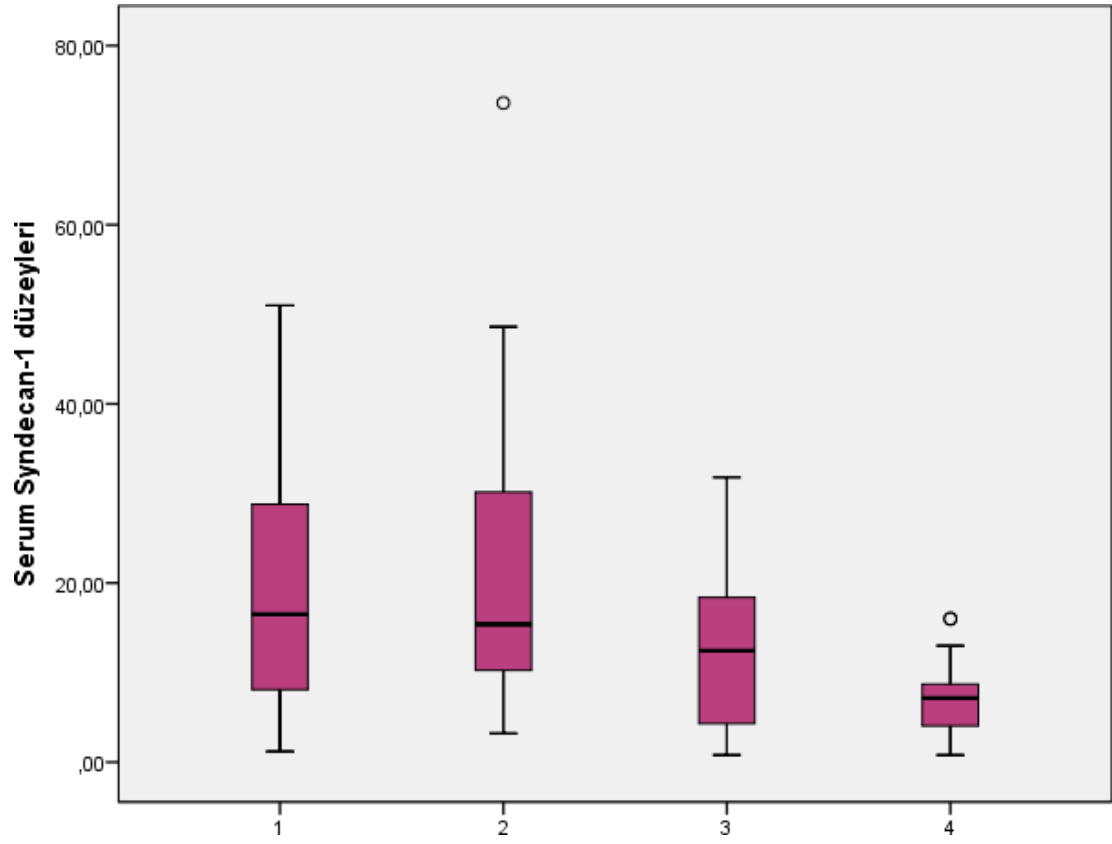
Tablo 4. 8 Pnömoni grubu serum syndecan-1 düzeyleri

	PNÖMONİ (n=21)	Kontrol (n=20)	<i>p</i>
Syndecan 1. gün (ng/mL)	12.4 (0.80-34.6)	7.1 (0.8-16.0)	<i>p<0.05</i>
Syndecan 3. gün (ng/mL)	10.30 (1.10-18.10)	7.15 (0.80-16.0)	<i>p<0.05</i>

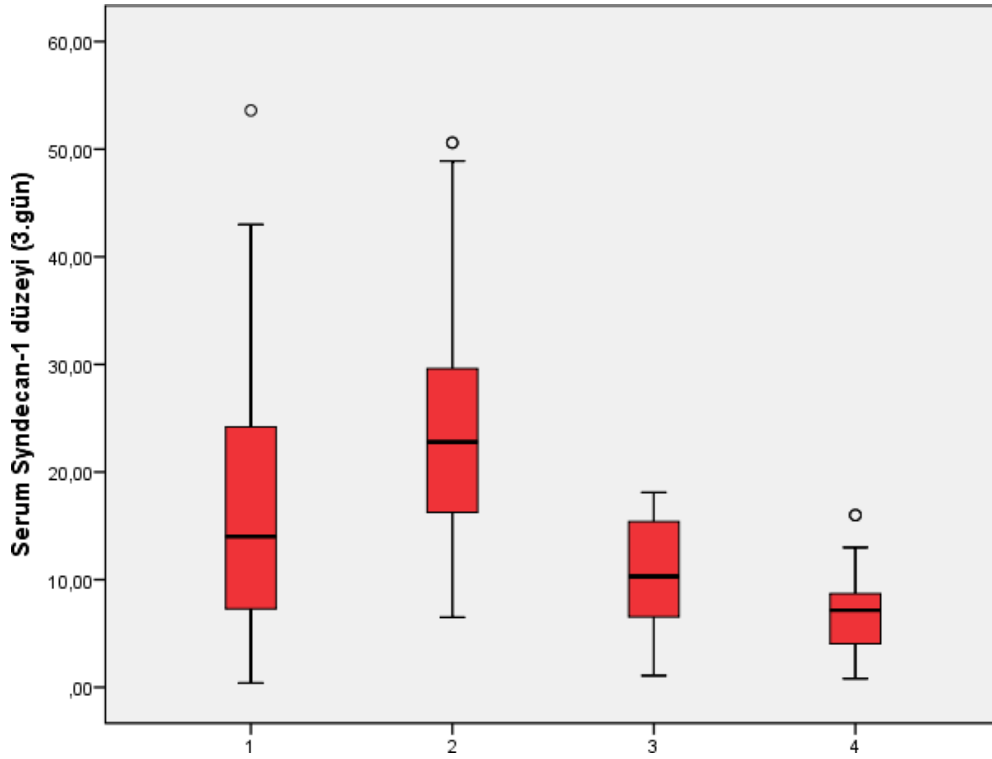
Serum syndecan-1 düzeyleri, PARDS ve sepsis gruplarında kontrol grubuna göre yüksek olmakla birlikte (**Şekil 1**), sepsis ve PARDS grupları arasında istatistiksel fark saptanmadı (**Tablo 18**) ($p>0.05$). 72.saatte, 24.saaate kıyasla PARDS grubunda serum syndecan-1 düzeylerinin düşerken, sepsis grubunda yükseldiği görüldü ($p<0.05$)(**Şekil 2**).

Tablo 4. 9 Serum syndecan-1 düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

	PARDS (n=21)	SEPSİS (n=28)	PNÖMONİ (n=21)	Kontrol (n=20)
Syndecan 1. gün (ng/mL)	16.5 (1.20-51.0)	15.4 (3.2-73.6)	13.5 (0.80-346.4)	7.15 (0.8-16.0)
Syndecan 3. gün (ng/mL)	14.0 (0.4-53.6)	22.8 (6.5-50.6)	10.30 (1.10-18.10)	7.15 (0.80-16.00)



Şekil 4. 1. Serum Syndecan-1 düzeyinin gruplar arası 1.gün değerlerinin karşılaştırılması
(1: PARDS, 2: Sepsis, 3: Pnömoni, 4: Sağlıklı çocuk grubu)



Şekil 4. 2. Serum Syndecan-1 düzeyinin gruplar arası 3. gün değerlerinin karşılaştırılması

(1: PARDS, 2: Sepsis, 3: Pnömoni, 4: Sağlıklı çocuk grubu)

Gruplar arasında 72. saatte, 24.saate kıyasla ARDS ve pnömoni grubunda serum syndecan-1 düzeyleri düşerken, sepsis grubunda yükseldiği görüldü ($p<0,05$).

Çalışma grubunda serum syndecan-1 düzeyleri ile serum albumin düzeyleri arasında negatif korelasyon saptandı ($p<0,05$). Sepsis grubunda serum syndecan-1 düzeyleri ile serum prokalsitonin düzeyleri arasında fark saptanmadı ($p>0,05$).

5. TARTIŞMA

Son yıllarda pediatrik ARDS hastalarında etyopatogenez, ilişkili mekanizmalar ve tedavi yaklaşımlarının daha iyi anlaşılmasına yönelik birçok çalışma yapılmaktadır. Çalışmamızda PARDS olgularının tanı anı ve hastalığın üçüncü gününde serum syndecan-1 düzeyleri ve ilişkili faktörler ile değerlendirilmesi planlandı. Çalışmamızda ARDS hastalarında tanı anında serum syndecan-1 düzeyi ortalama 16.5 ng/mL, 72. saatte ise ortalama 14.0 ng/mL olup, sağlıklı çocuklardan oluşan kontrol grubuna göre daha yüksek serum syndecan-1 düzeyleri saptandı. Çalışmamızda aynı zamanda sepsis olgularında da serum syndecan-1 düzeylerinin başvuru anında ve yatışın 3. gününde sağlıklı çocuklara göre daha yüksek olduğu saptandı. Literatür değerlendirmemize göre pediatrik ARDS olgularında serum syndecan-1 düzeylerinin değerlendirildiği çalışma bulunmamaktadır. Serum syndecan-1 düzeyi ile ilgili çalışmaların büyük bölümü erişkinlerde yapılmış olup, PARDS ile ilgili çalışmaları kısıtlıdır. Vasküler endotelial hücreleri üzerinde yer alan endotelial yüzey tabakası önemli fonksiyonları bulunmaktadır [196]. ESL, içinde bulunduğu veya temas halindeki hücreler tarafından salgılanır ve endotel bariyerinin sıvı ve moleküler geçirgenliğine katkıda bulunur. Herhangi bir zedelenme ya da belli medyatörlere maruz kalma endotel aktivasyonuna yol açarak endotel disfonksiyonuna neden olabilir. Grundmann ve ark. [173] 2012 yılında 25 erişkin hastada yaptıkları çalışmada; kardiyak arrest sonrası kaybedilen hastalarda, sağ kalanlara göre daha yüksek serum syndecan-1 düzeyi ölçümü saptamışlardır. Araştırmacılar bu durumun kardiyak arrest sonrası sendromunun patofizyolojik bir bileşeni olarak endotelial glikokaliks ile ilişkili olduğunu düşünmüşlerdir. Bu bilgiler ışığında Inagawa ve ark. [164] 2018 yılında yaptıkları bir sepsis akciğer hasarı modelinde, intraperitoneal lipopolisakkarid ile tedavi edilen farelerde, glikokaliks yapısında bozulma, glikokaliks bileşenlerinin (syndecan-1) plazma seviyelerinde artış, pulmoner kapillerlerin geçirgenliğinde artış olduğunu göstermiştir. Araştırmacılar bu hastalarda sepsis tablosunda olan akciğer hasarı ile glikokaliks yıkımı arasında ilişki olabileceğini göstermişlerdir. Çalışmamızda hem PARDS hem sepsis olgularında artmış serum syndecan-1 düzeylerinin, inflamasyon ile ilişkili endotelial glikokaliks degradasyonu ilişkili olabileceği düşünüldü. Çalışmamızda

pnömoni nedeni ile hastaneye yatırılan çocuklarda da, PARDS ve sepsis olgularında ki kadar olmasa da sağlıklı çocuklara göre artmış syndecan-1 düzeylerinin olması, enfeksiyon ilişkili inflamasyonun farklı evrelerinde endotelial glikokaliks fonksiyonları ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Endotelial glikokaliks hasarın, vasküler endotelial geçirgenlikte artışa ve protein ve sıvı geçirgenliği ile pulmoner ödeme yol açtığı birçok çalışma tarafından desteklenmiştir [197]. Yang ve ark. 2013 yılında yaptıkları çalışmada pulmoner ESL fonksiyonları olan nötrofil yapışması, fiziksel stresin endotelial transdüksiyonu ve NO sinyali gibi fonksiyonları ALI/ARDS patogenezinde bilinen aşamalar olarak değerlendirilmiş ve bu hastalıklarda ESL yapısının keşfedilmemiş terapötik potansiyelini vurgulamışlardır [9]. Bizim çalışmamızda da endotel glikokaliks disfonksiyonu göstergesi olarak değerlendirdiğimiz syndecan-1 düzeyinin ARDS grubunda artış göstermesi ve bu artışın istatistiksel olarak anlamlı saptanması, hasarlanmış endotelial glikokaliks ürünlerinin ALI/ARDS gelişimine katkıda bulunduğunu düşündürmektedir. Ayrıca çalışmamızda serum syndecan-1 düzeyinin sepsis grubunda da artışı ve çocuk yaş grubunda PARDS gelişimindeki nedenler arasında en çok sepsis olması, sepsis gibi sistemik inflamatuvar durumlar sırasında parçalanmış endotelial glikokaliks ürünlerinin pulmoner ödemi artırarak ARDS gelişimine katkıda bulunduğunu düşündürmektedir.

Serum syndecan-1 düzeyleri ile ilgili ARDS çalışmalarının tamamı erişkin hastalarda yapılmıştır. Benatti ve ark. [198] 2020 yılında 101 erişkin hastada yaptığı bir çalışmada viral enfeksiyon sonrası ARDS gelişen hastalarda ARDS gelişmeyenlere göre daha yüksek oranda syndecan-1 düzeyi saptamışlardır. Çalışmamızda hastaların ARDS etiyojisine göre ayrımı yapılmamakla birlikte, çalışmada diğer hasta grubumuz olan pnömoni olgularında da serum syndecan-1 düzeylerinde yükselme olması, solunum yolu enfeksiyonlarının seyri sırasında da syndecan-1 düzeylerinin yükseldiğini düşündürmektedir. Kajita ve ark. [199] 2021 yılında sepsis tanısıyla takip edilen 38 hastada plazma syndecan-1 düzeyinin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Ayrıca hastalarda yedi gün boyunca plazma syndecan-1 düzeyi izlemi yapılmış olup izlemde ARDS gelişen hastalarda ilk gün daha yüksek bir

syndecan-1 düzeyi gözlenmiş olup aynı zamanda ARDS'nin yedi gün boyunca yüksek syndecan-1 seviyelerine sahip hastalarda, ilk üç gün içinde yüksek tepe noktası olan hastalara göre daha sık olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da her ne kadar hem sepsis hem de PARDS grubunda syndecan-1 düzeyinde belirgin artış saptanmış olsa da PARDS grubunda tıpkı bu çalışmadaki gibi 1. gün syndecan-1 düzeyinin anlamlılık oranının 3. güne göre daha yüksek olduğu, sepsis grubunda ise tam tersi bir durum olduğu saptanmıştır. PARDS ve sepsis olgularında ilk gün ve 3. gün serum syndecan-1 düzeylerinin farklı olması, hastalıkların etyopatogenezi ve etkilenen sistem farklılıklarının yanında, farklı tedavi rejimleri ile de ilişkili olabilir. Serum syndecan-1 düzeylerini özellikle PARDS olgularında daha uzun süre izlendiği çalışmalar, tedavi ve uzun süreli prognoz ile serum syndecan-1 düzeyleri arasında ilişki konusunda fikir verecektir.

Pulmoner damarlardaki endotel yüzey tabakasının kalınlığının diğer vasküler yataklardan daha kalın olduğu düşünülmektedir [9]. 2012 yılında Schmidt ve ark. fareler üzerinde yaptıkları deneysel çalışmada pulmoner damarlardaki glikokaliks tabakasının diğer vasküler yataklara kıyasla daha kalın olduğunu ve bu glikokaliks tabakasının bozulmasının ardından pulmoner mikrovasküler bozulma ile yoğun bir nötrofilik hücre infiltrasyonunun olduğunu saptamışlardır. Bu nötrofilik infiltrasyonun sonucunda salınan birçok proteolitik enzim ile de syndecan-1 miktarının arttığı saptanmıştır [200]. Torres-Filho ve arkadaşlarının farelerde yaptıkları bir başka deneysel çalışmada plazma syndecan-1 seviyelerinin, ESL kalınlığı ile negatif, mikrovasküler geçirgenlik ile pozitif korelasyon gösterdiğini saptamıştır [12]. Çalışmamızda PARDS ve pnömoni hastalarında saptadığımız yüksek serum syndecan-1 düzeyleri, pulmoner endotelial glikokaliks oranının diğer vasküler yataklara oranla daha fazla olduğu fikrini destekler niteliktedir. Calfee ve arkadaşları [201] 2015 yılında yaptıkları bir çalışmada, ARDS'de patogenezi ve prognoz için bir plazma biyobelirteç paneli kullanarak akciğer epitelyal ve endotelial hasar ve inflamasyonu değerlendirmeyi planlamıştır. Pnömoni veya aspirasyona bağlı sepsisli hastalar, doğrudan akciğer hasarına sahip olarak kategorize edilirken pulmoner olmayan sepsisli hastalar indirekt akciğer hasarına sahip olarak kategorize edilerek

yapılan analizde doğrudan ARDS'li hastalarda, dolaylı ARDS'li hastalardan önemli ölçüde daha düşük inflamatuvar biyobelirteç seviyeleri (IL-6 ve IL-8) saptamışlardır [201]. Çalışmamızda pnömoni ve sepsis grubundaki serum sydecan-1 düzeylerinin sepsis grubunda, pnömoni grubuna göre yüksek olması, PARDS'ye ilerleyişte önemli bir faktör olabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu konu ile ilgili daha çok araştırma yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Endotelial glikokaliks hasarlanmasından yola çıkarak Rangarajan ve ark. 2020 yılında yaptıkları bir çalışmada glikokaliks hasarlanmasının vasküler fonksiyonda bozulmaya ve çoklu organ yetmezliğinin yayılmasına yol açabildiğini göstermişlerdir [202]. Murphy ve ark. 2017 yılında ARDS tanısı ile takip ettikleri erişkin hastalarda yaptıkları çalışmada plazma syndecan-1 seviyelerini karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği ve pıhtılaşma yetmezliği ile de anlamlı şekilde ilişkili saptamıştır [11]. Bizim çalışmamızda da PARDS grubundaki hastaların laboratuvar değerleri incelendiğinde trombositopeni, kreatinin yüksekliği, albumin düşüklüğü ve transaminaz yüksekliği olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olup, vasküler fonksiyon bozukluğu ile birlikte çoklu organ yetmezliği olabileceğini düşündürmektedir. Sallisalmi ve ark. 2012 yılında septik şok tanısı ile takip edilen mekanik ventilasyon tedavisi alan 20 yetişkin hasta ile yaptıkları prospektif bir gözlemsel çalışmada septik şok grubunda başlangıçta ve 72. saatte plazma syndecan-1 düzeyini, trombositler ve lökosit sayısı ölçülerek sağlıklı kontrollerle karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada syndecan-1 düzeyinin arttığı ve bu artışın trombosit sayısı ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır [14]. Bizim çalışmamızda da plazma syndecan-1 düzeyinin hem PARDS hem de sepsis grubunda arttığı ve bu artışa eş zamanlı trombosit düşüklüğünün eşlik ettiği gösterilmiştir. Ancak serum syndecan-1 düzeyleri ile ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda PARDS ve sepsis grubunda hipoalbuminemi gelişiminde vasküler etkilenmenin etkisi olabilir. Connolly-Andersen ve ark. 2014 yılında yaptığı Hanta virüsü enfeksiyonu çalışmasında, syndecan-1 düzeyi hastalığın ciddiyeti ve plazmadan albumin kaybı ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir [203]. Çalışmamızda serum syndecan-1 düzeyleri ile serum albumin düzeyleri arasında negatif korelasyon saptanması, syndecan-1 düzeyinin, negatif akut faz reaktanı olan albumin düzeyi ile ters yönde bir

inflamasyon göstergesi olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızda Murphy ve ark. nın [11] ARDS hastalarında olan gözlemine benzer biçimde plazma laktat seviyesi ile syndecan-1 arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır.

Çocuklarda pnömoni ile serum syndecan-1 düzeyleri ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda pnömoni grubunda serum syndecan-1 düzeyinde artış saptanmıştır. Esposito ve ark. 2016 yılında toplum kökenli pnömoni tanısı ile takip edilen pediatrik hastalarda lipocalin-2 ve syndecan-4 düzeyini değerlendirmiş olup bakteriyel, viral ve etyolojiis belirli olmayan olgular arasında farklılık göstermediğini saptamışlardır [204]. Pnömoni kliniğinin yaş ve etyolojik faktörlere göre farklılık göstermesi (viral, bakteriyel vb.) bu konuda daha geniş çalışmalara gereksinim olduğunu düşündürmektedir.

De melo Bezerra Cavalcante ve ark. 2016 yılında kardiyak operasyon sonrası takip edilen pediatrik yaş grubundaki hastalarda yapılan bir çalışmada postoperatif dönemden sonraki erken syndecan-1 artışının, akut böbrek hasarı ile ilişkilendirilebileceği ve postoperatif syndecan-1 seviyelerinin ayrıca daha uzun yoğun bakım ünitesi ve hastanede kalış süresi ile bağımsız olarak ilişkili olduğu saptanmıştır [190]. Rangarajan ve ark. 2020 yılında yaptıkları çalışmalarında sepsis aracılı glomerüler ve glikokaliks hasarı olması ve glikokaliks hasarının bir belirteci olan syndecan-1'in bu nedenlerden dolayı olası böbrek yetmezliğini tahmin etmek için potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini düşünmüştür [202]. Çalışmamızda ARDS ve sepsis olgularında syndecan-1 düzeyi yüksek olmakla birlikte, böbrek fonksiyon parametreleri ile bir ilişki saptanamamıştır.

Serum syndcan-1 düzeyi ile ilgili erişkinlerde yapılan çalışmalarda, prognoz ve mortalite arasında ilişki de değerlendirilmiştir. Nelson ve ark. septik şok tablosunda olan erişkin hastalarda plazma syndecan-1 düzeyinin artmasını, yüksek anlamlılıkla sağkalım ile negatif korele göstermiştir [205]. Köhler ve ark. 2011 yılında sepsis tanısı ile takip ettikleri 37 erişkin hastada yaptıkları çalışmada plazma syndecan-1 düzeylerindeki artışın erişkin SOFA skorlaması ile pozitif korelasyon gösterdiği saptamışlardır [206]. Johansson ve ark. 2011 yılında 75 travma hastasında yaptığı bir çalışmada yüksek plazma syndecan-

1 seviyeleri olan hastaların mortalite oranlarının üç kat arttığını saptamışlardır [13]. Sallisalmi ve ark. 2012 yılında septik şok tanısı ile takip edilen 20 erişkin hasta ile yaptıkları prospektif çalışmada septik şok grubunda syndecan-1 düzeyi artışının, 1. gündeki erişkin SOFA skoru ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır [14]. Keyloun ve ark. 2021 yılında yanık sonrası takip ettikleri 74 erişkin hastada plazma syndecan-1 ve doku faktör plazminojen inhibitörünü ölçmüşler ve artmış syndecan-1 seviyesinin (> 34 ng/mL) mekanik ventilasyon gerektirme ve mortalite riskini artırdığı ile ilişkilendirmişlerdir [207]. Johansson ve ark. 2017 yılında septik şoka kadar değişen derecede enfeksiyöz hastalıkları içeren bir grup erişkin üzerinde yaptıkları bir çalışmada plazma syndecan-1 düzeyinin gruplar arasında enfeksiyon derecesi ile ilerleyici ve anlamlı bir şekilde arttığını ve erişkin SOFA skorlaması ile bu durumun önemli ölçüde ilişkili olduğunu saptamışlardır [208]. Pediatrik travma merkezinde yapılan bir çalışmada ise, travma sonrası dönemde hastaneye yatışta ve 24 saat sonra bakılan syndecan-1 düzeyindeki artışın hastane yatışı ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır [163]. Murphy ve ark. akciğer dışı sepsis nedeniyle gelişen ARDS' si olan hastalarda yüksek plazma syndecan-1 seviyelerinin mortaliteyi bağımsız olarak öngördüğünü gözlemlenmişlerdir [11]. De Melo Bezerra Cavalcante ve ark. 2016 yılında pediatrik hastalarda kardiyak cerrahi sonrası bakılan postoperatif syndecan-1 düzeyinin daha uzun yoğun bakım ünitesi ve hastanede kalış süresi ile bağımsız olarak ilişkili olduğunu gözlemlemiştir [190]. Bizim çalışmamızda, PARDS ve sepsis grubunda hesaplanan PRISM 3, PIM2, PELOD-2 ve pSOFA yoğun bakım skorlamaları ile serum syndecan-1 düzeyleri ile ilişki saptanmadı. Çalışmamızda yoğun bakım yatış anı dışında, PARDS ya da sepsis anında bu parametreler değerlendirilmiş olup, serum syndecan-1 düzeyleri arasında ilişki saptanmamıştır. Benzer şekilde serum syndecan-1 düzeyleri ile OSI indeksi ve yoğun bakım kalış süresi arasında da ilişki saptanmamıştır.

Glikokaliks koruması, yoğun bakım ünitesi hastalarında giderek artan bir şekilde resüsitasyon stratejilerinin bir hedefi haline gelmiştir. Becker ve ark. 2010 yılında yaptığı çalışmada insan albüminin glikokalikse yüksek afiniteye sahip olduğu ve deneysel modellerde glikokaliksin korunmasını sağladığı saptanmıştır [209]. Ayrıca Rangarajan ve

ark. 2020 yılında yaptıkları bir çalışmada heparanaz aktivitesinin syndecan-1 dökülmesini artırdığı ve bununda glomerüler hasara yol açtığını desteklemiştir [202]. Bu nedenle PARDS ve sepsis hastalarında yüksek saptanan serum syndecan-1 düzeyleri ile ilgili tedavi yanıtının değerlendirildiği çalışmalar yol gösterici olacaktır. Son yıllarda ARDS'nin etyolojisi ve patogenezi ile ilgili bilgilerimizde artış olmakla birlikte, özellikle pediatrik ARDS ile ilgili yapılan araştırmalar giderek artmaktadır. Bununla birlikte, endotel hasarı ve aktivasyonunun ARDS patogenezindeki bilinen rolüne rağmen syndecan-1 ile ARDS gelişimi veya sepsiste diğer organ disfonksiyonu arasındaki ilişkiyi değerlendiren daha çok çalışmaya gereksinim duyulmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmaya Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde takip edilen tüm sepsis veya başka nedenlerle gelişen ARDS, sepsis ve pnömoni tanısı alan 1 ay – 17 yaş arası çocuk hastalar dahil edildi. Bütün hastaların başvuru anındaki demografik özellikleri, predispozan faktörleri, kronik hastalıkları ve yatış tanısı kaydedildi. Hastalığın şiddeti ve kritiklik açısından PRISM 3, PIM2, PELOD-2, pSOFA yoğun bakım skorları hesaplandı.

1. PARDS grubunda 7'si kız, 14'ü erkek olmak üzere 21 hasta, sepsis grubunda 9'u kız, 19'u erkek olmak üzere 28 hasta, pnömoni grubunda 12'si kız, 9'u erkek olmak üzere 21 hasta ve 11'i kız, 9'u erkek olmak üzere 20 sağlıklı çocuk olacak çalışmaya dahil edildi.
2. PARDS nedenli takip edilen 21 hastanın yatış anındaki PRISM 3 skoru ortanca 6.0 (0-136), PRISM 3 skorunun mortalite tahmini ortanca 2,80 (0.8-100) olarak hesaplandı. PARDS tanısı aldıkları gün PRISM 3 skoru ortanca 14.0 (6.0- 47.0), mortalite oranı ise ortanca 13.2 (2.80-99.3) olarak hesaplandı. Yine bu hastalara yoğun bakım ünitesine kabul edildikleri gün hesaplanan PIM2 değerinin ortanca 8.8 (0.6-94.9), tanı aldıkları gün hesaplanan PIM2 değerinin ortanca 17.8 (1.50-90.8) olduğu görüldü. Yatış anında hesaplanan PELOD-2 değerinin 11.0 (0-32.0), mortalite oranının 1.30 (0-87.7), tanı anındaki değerinin ortanca 12.0 (2-32), mortalite oranının ise 1.7 (0.1-87.7) olduğu görüldü. Yatış anında hesaplanan pSOFA değerinin ortanca 3.0 (1-10), tanı anındaki değerinin ise ortanca 7.0 (2-18) olduğu görüldü. Hesaplanan dört yoğun bakım skorlamasının yatış anı ve PARDS tanısı aldıkları gündeki değerleri karşılaştırıldığında hepsinin tanı aldığı anda daha yüksek skorlama değerlerine sahip olduğu gözlemlendi.
3. PARDS nedeniyle takip edilen 21 hastanın tanı anında OSİ değeri ortanca 13.95 (minimum 6.20- maksimum 2000) olarak hesaplandı. Bu hastaların ventilatörde takip edilme süreleri ortanca 27 gün (1- 250 gün) idi.

4. PARDS tanısı ile takip edilen hastalar ile kontrol grubundaki hastaların tam kan sayımları karşılaştırıldığında beyaz küre sayısı, lenfosit sayısı açısından anlamlı bir fark saptanmamasına rağmen PARDS grubunda absölu nötrofil sayısındaki artışın ($p<0.05$) ve platelet sayısındaki azalmanın ($p<0.05$) hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı. PARDS grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek kreatinin değerleri gözlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p<0.05$). PARDS grubundaki hastalar ile kontrol grubundaki hastaların transaminaz değerleri karşılaştırıldığında PARDS döneminde daha yüksek transaminaz düzeyleri ile karşılaşıldığı ve bu durumun istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p<0.001$). PARDS grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında PARDS döneminde daha düşük albümin düzeyleri gözlenmiş olup istatistiksel olarak da iki grup arasında anlamlı bir farklılık olduğu saptandı ($p=0.001$).
5. PARDS hastalarında tanı anında serum syndecan-1 düzeyi ortanca 16.5 ng/mL (minimum 1.20- maksimum 51.0 ng/mL), 72. saatte ise ortanca 14.0 ng/mL (minimum 0.4- maksimum 53.6 ng/mL) olduğu saptandı. PARDS grubu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında PARDS grubundaki hastalarda tanı anında ve 3. günde alınan serum örneklerinde kontrol grubuna göre daha yüksek serum syndecan-1 düzeyi saptandığı ve istatistiksel olarak bu durumun anlamlı olduğu saptandı (her ikisi için de $p<0.01$).
6. Çalışmaya sepsis tanısı ile dahil edilen hastaların yaşı ortanca 24 ay (6-166 ay arasında) idi. Sepsis nedeniyle takip edilen 28 hastanın yatış anındaki PRISM 3 skoru ortanca 6.0 (0-37), PRISM 3 skorunun mortalite oranı ortanca 2.8 (0.8-94.7), sepsis tanısı aldıkları gün PRISM 3 skoru ortanca 8.0 (0-37), mortalite oranı ise ortanca 4.2 (0.8-94.7) olarak hesaplandı. Yine bu hastalara yoğun bakım ünitesine kabul edildikleri gün hesaplanan PIM2 değerinin ortanca 4.0 (0.8-20.7), tanı aldıkları gün hesaplanan PIM2 değerinin ise ortanca 1.20 (1.5-20.7) olduğu görüldü. Yatış anında hesaplanan PELOD-2 değerinin 11.0 (0-23), mortalite oranının 1.30 (0-32.3), tanı anındaki değerinin ortanca 12.0 (1-

41), mortalite oranının ise 1.70 (0.1-99.1) olduğu görüldü. Yatış anında pSOFA değerinin ortanca 4.0 (1-12), tanı anındaki değerinin ise ortanca 5.0 (2-12) olduğu görüldü.

7. PARDS grubu ve sepsis grubu karşılaştırıldığında özellikle PRISM 3, PIM2 ve pSOFA yoğun bakım skorlamasının tanı anında hesaplanan ortalama skor değerlerinin PARDS grubunda daha yüksek olduğu gözlenirken ($p<0.05$), PELOD-2 skorlamasında bu durum gösterilememiştir.
8. Sepsis grubundaki hastalar ile kontrol grubundaki hastaların tam kan sayımı değerleri karşılaştırıldığında beyaz küre sayısında anlamlı bir farklılık saptanmamakla birlikte, nötrofil ($p<0.05$), lenfosit ($p<0.05$) ve trombosit ($p<0.001$) değerleri arasındaki farklılığın anlamlı olduğu saptandı. Albumin düzeyindeki azalmanın tıpkı PARDS grubunda olduğu gibi sepsis grubunda da kontrol grubuna kıyasla anlamlı olduğu saptandı ($p<0.001$). Kan gazındaki laktat düzeyinin sepsis döneminde arttığı ve bu durumun PARDS grubundan farklı olarak istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p=0.001$).
9. Sepsis hastalarında tanı anında serum syndecan-1 düzeyi ortanca 15.4 ng/mL (minimum 3.20- maksimum 73.6 ng/mL), 72. saatte ise ortanca 22.8 ng/mL (minimum 6.50- maksimum 50.60 ng/mL) olduğu saptandı. Sepsis grubu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında sepsis grubundaki hastalarda tanı anında ve 3. günde alınan serum örneklerinde kontrol grubuna göre daha yüksek serum syndecan-1 düzeyi saptandığı ve istatistiksel olarak bu durumun anlamlı olduğu saptandı (her ikisi için de $p<0.001$).
10. Çalışmaya dahil edilen pnömoni hastalarında tanı anında ve tedavi başladıktan sonra 72. saatte serum syndecan-1 düzeyinin sırası ile 12.4 ng/mL (0.8-34.6 ng/mL) ve 10.3 ng/mL (1.1-18.1 ng/mL) olduğu saptandı. Pnömoni grubunda, kontrol grubuna göre serum syndecan-1 düzeyi başvuru anında ve 72. saatte istatistiksel olarak yüksek bulundu (her ikisi için de $p<0.05$).

11. Serum syndecan-1 düzeyleri, PARDS ve sepsis gruplarında kontrol grubuna göre yüksek olmakla birlikte, sepsis ve PARDS grupları arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$). 72.saatte, 24.saate kıyasla PARDS grubunda serum syndecan-1 düzeyleri düşerken, sepsis grubunda yükseldiği görüldü ($p<0.05$).
12. Çalışma grubunda serum syndecan-1 düzeyleri ile serum albumin düzeyleri arasında negative korelasyon saptandı ($p<0.05$). Sepsis grubunda serum syndecan-1 düzeyi ile serum prokalsitonin düzeyi arasında fark saptanmadı ($p>0.05$).
13. Sonuç olarak, endotelial glikokaliks bozulmasının kritik hastalık patofizyolojisine önemli bir katkı sağladığı giderek daha fazla kabul edilmektedir. Endotelial glikokaliksin vasküler bütünlüğü düzenlemedeki temel, ancak belki de nispeten gözden kaçan rolü ve sepsis patofizyolojisinin merkezinde yer alan işlevleri göz önüne alındığında, korumaya veya onarmaya yönelik müdahalelerin belirlenmesi umut verici bir terapötik hedef olduğunu kanıtlayabilir. Çalışmamızda sepsis hastalarında plazma syndecan-1 düzeyinde pediatrik yaş grubunda artış saptanmış olmakla birlikte, pediatrik PARDS grubunda da bu artışı saptayan ilk çalışmadır. Bu bulgular, dolaşımdaki glikozaminoglikan fragmanlarından olan syndecan-1 düzeyinin, akut solunum yetmezliği gibi kritik hastalıklarda hem tanısal hem de prognostik biyobelirteçler olarak daha geniş çalışmalar ile değerlendirilmesi gerektiğinin altını çizmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ashbaugh, D.G., et al., *Acute respiratory distress in adults*. Lancet, 1967. **2**(7511): p. 319-23.
2. Steven L. Shein, A.T.R., *Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome A Clinical Guide*. 2020.
3. *Pediatric acute respiratory distress syndrome: consensus recommendations from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference*. *Pediatr Crit Care Med*, 2015. **16**(5): p. 428-39.
4. Ashbaugh DG, B.D., Petty TL. , *Acute respiratory distress in adults*. *lancet* 2:319-23, 1967.
5. Yehya, N., S. Servaes, and N.J. Thomas, *Characterizing degree of lung injury in pediatric acute respiratory distress syndrome*. *Crit Care Med*, 2015. **43**(5): p. 937-46.
6. Dowell, J.C., et al., *Epidemiology of Cause of Death in Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome*. *Crit Care Med*, 2018. **46**(11): p. 1811-1819.
7. Khemani, R.G., et al., *Paediatric acute respiratory distress syndrome incidence and epidemiology (PARDIE): an international, observational study*. *Lancet Respir Med*, 2019. **7**(2): p. 115-128.
8. Artigas, A., et al., *The American-European Consensus Conference on ARDS, part 2: Ventilatory, pharmacologic, supportive therapy, study design strategies, and issues related to recovery and remodeling. Acute respiratory distress syndrome*. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998. **157**(4 Pt 1): p. 1332-47.
9. Yang, Y. and E.P. Schmidt, *The endothelial glycocalyx: an important regulator of the pulmonary vascular barrier*. *Tissue Barriers*, 2013. **1**(1).
10. Curry, F.E. and R.H. Adamson, *Endothelial glycocalyx: permeability barrier and mechanosensor*. *Ann Biomed Eng*, 2012. **40**(4): p. 828-39.

11. Murphy, L.S., et al., *Endothelial glycocalyx degradation is more severe in patients with non-pulmonary sepsis compared to pulmonary sepsis and associates with risk of ARDS and other organ dysfunction*. *Ann Intensive Care*, 2017. **7**(1): p. 102.
12. Torres Filho, I.P., et al., *Plasma syndecan-1 and heparan sulfate correlate with microvascular glycocalyx degradation in hemorrhaged rats after different resuscitation fluids*. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2016. **310**(11): p. H1468-78.
13. Johansson, P.I., et al., *A high admission syndecan-1 level, a marker of endothelial glycocalyx degradation, is associated with inflammation, protein C depletion, fibrinolysis, and increased mortality in trauma patients*. *Ann Surg*, 2011. **254**(2): p. 194-200.
14. Sallisalmi, M., et al., *Vascular adhesion protein-1 and syndecan-1 in septic shock*. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2012. **56**(3): p. 316-22.
15. Rinaldo, J.E. and R.M. Rogers, *Adult respiratory-distress syndrome: changing concepts of lung injury and repair*. *N Engl J Med*, 1982. **306**(15): p. 900-9.
16. Millar, F.R., et al., *The pulmonary endothelium in acute respiratory distress syndrome: insights and therapeutic opportunities*. *Thorax*, 2016. **71**(5): p. 462-73.
17. Huppert, L.A., M.A. Matthay, and L.B. Ware, *Pathogenesis of Acute Respiratory Distress Syndrome*. *Semin Respir Crit Care Med*, 2019. **40**(1): p. 31-39.
18. RT, L., *A treatise on the diseases of the chest, in which they are described according to their anatomical characters, and their diagnosis established on a new principle by means of acoustick instruments*. *Classics of Medicine Library*., 1979. **Birmingham**.
19. Bernard, G.R., 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 Pt 1): p. 818-24.

20. Murray, J.F., et al., *An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome*. *Am Rev Respir Dis*, 1988. **138**(3): p. 720-3.
21. Vasilyev, S., R.N. Schaap, and J.D. Mortensen, *Hospital survival rates of patients with acute respiratory failure in modern respiratory intensive care units. An international, multicenter, prospective survey*. *Chest*, 1995. **107**(4): p. 1083-8.
22. Rubenfeld, G.D., et al., *Incidence and outcomes of acute lung injury*. *N Engl J Med*, 2005. **353**(16): p. 1685-93.
23. Brun-Buisson, C., et al., *Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Results from the ALIVE study*. *Intensive Care Med*, 2004. **30**(1): p. 51-61.
24. Gajic, O., et al., *Early identification of patients at risk of acute lung injury: evaluation of lung injury prediction score in a multicenter cohort study*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011. **183**(4): p. 462-70.
25. Zinter, M.S., et al., *Incorporating Inflammation into Mortality Risk in Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome*. *Crit Care Med*, 2017. **45**(5): p. 858-866.
26. Flori, H.R., et al., *Pediatric acute lung injury: prospective evaluation of risk factors associated with mortality*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005. **171**(9): p. 995-1001.
27. Erickson, S., et al., *Acute lung injury in pediatric intensive care in Australia and New Zealand: a prospective, multicenter, observational study*. *Pediatr Crit Care Med*, 2007. **8**(4): p. 317-23.
28. Cortegiani, A., et al., *Immunocompromised patients with acute respiratory distress syndrome: secondary analysis of the LUNG SAFE database*. *Crit Care*, 2018. **22**(1): p. 157.
29. Gong, M.N., et al., *Body mass index is associated with the development of acute respiratory distress syndrome*. *Thorax*, 2010. **65**(1): p. 44-50.

30. Brunton, L.L., *Goodman & Hillman's's The Pharmacological Basis of THERAPEUTICS*. 1990.
31. Raghavendran, K., et al., *Aspiration-induced lung injury*. Crit Care Med, 2011. **39**(4): p. 818-26.
32. Pfeifer, R., et al., *Incidence of adult respiratory distress syndrome in trauma patients: A systematic review and meta-analysis over a period of three decades*. J Trauma Acute Care Surg, 2017. **83**(3): p. 496-506.
33. Killien, E.Y., et al., *Risk Factors on Hospital Arrival for Acute Respiratory Distress Syndrome Following Pediatric Trauma*. Crit Care Med, 2018. **46**(12): p. e1088-e1096.
34. Pepe, P.E., et al., *Clinical predictors of the adult respiratory distress syndrome*. Am J Surg, 1982. **144**(1): p. 124-30.
35. Truwit, J.D., et al., *Rosuvastatin for sepsis-associated acute respiratory distress syndrome*. N Engl J Med, 2014. **370**(23): p. 2191-200.
36. McKown, A.C., et al., *Preadmission Oral Corticosteroids Are Associated With Reduced Risk of Acute Respiratory Distress Syndrome in Critically Ill Adults With Sepsis*. Crit Care Med, 2017. **45**(5): p. 774-780.
37. Martin, T.R., *Lung cytokines and ARDS: Roger S. Mitchell Lecture*. Chest, 1999. **116**(1 Suppl): p. 2s-8s.
38. Qiao, R.L. and J. Bhattacharya, *Segmental barrier properties of the pulmonary microvascular bed*. J Appl Physiol (1985), 1991. **71**(6): p. 2152-9.
39. Berthiaume, Y. and M.A. Matthay, *Alveolar edema fluid clearance and acute lung injury*. Respir Physiol Neurobiol, 2007. **159**(3): p. 350-9.
40. Shapiro, B.A. and W.T. Peruzzi, *Changing practices in ventilator management: a review of the literature and suggested clinical correlations*. Surgery, 1995. **117**(2): p. 121-33.

41. Tomashefski, J.F., Jr., *Pulmonary pathology of acute respiratory distress syndrome*. Clin Chest Med, 2000. **21**(3): p. 435-66.
42. Ingbar, D.H., *Mechanisms of repair and remodeling following acute lung injury*. Clin Chest Med, 2000. **21**(3): p. 589-616.
43. Greene, K.E., et al., *Serial changes in surfactant-associated proteins in lung and serum before and after onset of ARDS*. Am J Respir Crit Care Med, 1999. **160**(6): p. 1843-50.
44. Martin's, F.a., *Fanfare and Martin's Neonatal-Prenatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant*. 2010: p. 1935.
45. Parsons, P.E., *Mediators and mechanisms of acute lung injury*. Clin Chest Med, 2000. **21**(3): p. 467-76.
46. Byrne, K., et al., *Pulmonary compliance: early assessment of evolving lung injury after onset of sepsis*. J Appl Physiol (1985), 1990. **69**(6): p. 2290-5.
47. Radermacher, P., et al., *Prostaglandin E1 and nitroglycerin reduce pulmonary capillary pressure but worsen ventilation-perfusion distributions in patients with adult respiratory distress syndrome*. Anesthesiology, 1989. **70**(4): p. 601-6.
48. Mélot, C., et al., *Prostaglandin E1 in the adult respiratory distress syndrome. Benefit for pulmonary hypertension and cost for pulmonary gas exchange*. Am Rev Respir Dis, 1989. **139**(1): p. 106-10.
49. Zapol, W.M. and R. Jones, *Vascular components of ARDS. Clinical pulmonary hemodynamics and morphology*. Am Rev Respir Dis, 1987. **136**(2): p. 471-4.
50. Villar, J., et al., *Pulmonary hypertension in acute respiratory failure*. Crit Care Med, 1989. **17**(6): p. 523-6.
51. Steltzer, H., et al., *Right ventricular function and oxygen transport patterns in patients with acute respiratory distress syndrome*. Anaesthesia, 1994. **49**(12): p. 1039-45.

52. Horie, T. and J. Hildebrandt, *Volume history, static equilibrium, and dynamic compliance of excised cat lung*. J Appl Physiol, 1972. **33**(1): p. 105-12.
53. Horie, T. and J. Hildebrandt, *Dynamic compliance, limit cycles, and static equilibria of excised cat lung*. J Appl Physiol, 1971. **31**(3): p. 423-30.
54. Hubmayr, R.D., *Perspective on lung injury and recruitment: a skeptical look at the opening and collapse story*. Am J Respir Crit Care Med, 2002. **165**(12): p. 1647-53.
55. Gattinoni, L., et al., *Effects of positive end-expiratory pressure on regional distribution of tidal volume and recruitment in adult respiratory distress syndrome*. Am J Respir Crit Care Med, 1995. **151**(6): p. 1807-14.
56. Gattinoni, L., et al., *What has computed tomography taught us about the acute respiratory distress syndrome?* Am J Respir Crit Care Med, 2001. **164**(9): p. 1701-11.
57. Gattinoni, L., et al., *Morphological response to positive end expiratory pressure in acute respiratory failure. Computerized tomography study*. Intensive Care Med, 1986. **12**(3): p. 137-42.
58. Maunder, R.J., et al., *Preservation of normal lung regions in the adult respiratory distress syndrome. Analysis by computed tomography*. Jama, 1986. **255**(18): p. 2463-5.
59. Desai, S.R., et al., *Acute respiratory distress syndrome: CT abnormalities at long-term follow-up*. Radiology, 1999. **210**(1): p. 29-35.
60. Steinberg, K.P. and L.D. Hudson, *Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. The clinical syndrome*. Clin Chest Med, 2000. **21**(3): p. 401-17, vii.
61. Pelosi, P., et al., *Vertical gradient of regional lung inflation in adult respiratory distress syndrome*. Am J Respir Crit Care Med, 1994. **149**(1): p. 8-13.

62. Angoulvant, F., et al., *Inter-observer variability in chest radiograph reading for diagnosing acute lung injury in children*. *Pediatr Pulmonol*, 2008. **43**(10): p. 987-91.
63. Rubenfeld, G.D., et al., *Interobserver variability in applying a radiographic definition for ARDS*. *Chest*, 1999. **116**(5): p. 1347-53.
64. Boriosi, J.P., et al., *Lung aeration changes after lung recruitment in children with acute lung injury: a feasibility study*. *Pediatr Pulmonol*, 2012. **47**(8): p. 771-9.
65. Solth, A., N. Mukerji, and R. Strachan, *Reducing the radiation exposure from CT scanning in children with shunts: a nationwide survey and a departmental CT protocol*. *Br J Neurosurg*, 2018. **32**(5): p. 558-562.
66. Mathews, J.D., et al., *Cancer risk in 680,000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million Australians*. *Bmj*, 2013. **346**: p. f2360.
67. Kneyber, M.C.J., et al., *Recommendations for mechanical ventilation of critically ill children from the Paediatric Mechanical Ventilation Consensus Conference (PEMVECC)*. *Intensive Care Med*, 2017. **43**(12): p. 1764-1780.
68. Stewart, T.E., et al., *Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome. Pressure- and Volume-Limited Ventilation Strategy Group*. *N Engl J Med*, 1998. **338**(6): p. 355-61.
69. Ranieri, V.M., et al., *Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial*. *Jama*, 1999. **282**(1): p. 54-61.
70. Dreyfuss, D., et al., *Intermittent positive-pressure hyperventilation with high inflation pressures produces pulmonary microvascular injury in rats*. *Am Rev Respir Dis*, 1985. **132**(4): p. 880-4.

71. Cressoni, M., et al., *Lung inhomogeneity in patients with acute respiratory distress syndrome*. Am J Respir Crit Care Med, 2014. **189**(2): p. 149-58.
72. Retamal, J., et al., *Non-lobar atelectasis generates inflammation and structural alveolar injury in the surrounding healthy tissue during mechanical ventilation*. Crit Care, 2014. **18**(5): p. 505.
73. Gillette, M.A. and D.R. Hess, *Ventilator-induced lung injury and the evolution of lung-protective strategies in acute respiratory distress syndrome*. Respir Care, 2001. **46**(2): p. 130-48.
74. Ranieri, V.M., et al., *Effects of positive end-expiratory pressure on alveolar recruitment and gas exchange in patients with the adult respiratory distress syndrome*. Am Rev Respir Dis, 1991. **144**(3 Pt 1): p. 544-51.
75. Farias, L.L., et al., *Positive end-expiratory pressure prevents lung mechanical stress caused by recruitment/derecruitment*. J Appl Physiol (1985), 2005. **98**(1): p. 53-61.
76. Rimensberger, P.C. and I.M. Cheifetz, *Ventilatory support in children with pediatric acute respiratory distress syndrome: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference*. Pediatr Crit Care Med, 2015. **16**(5 Suppl 1): p. S51-60.
77. Brower, R.G., 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**(18): p. 1301-8.
78. Curley, M.A., et al., *Effect of prone positioning on clinical outcomes in children with acute lung injury: a randomized controlled trial*. Jama, 2005. **294**(2): p. 229-37.
79. Dobyms, E.L., et al., *Interactive effects of high-frequency oscillatory ventilation and inhaled nitric oxide in acute hypoxemic respiratory failure in pediatrics*. Crit Care Med, 2002. **30**(11): p. 2425-9.

80. Girardis, M., et al., *Effect of Conservative vs Conventional Oxygen Therapy on Mortality Among Patients in an Intensive Care Unit: The Oxygen-ICU Randomized Clinical Trial*. *Jama*, 2016. **316**(15): p. 1583-1589.
81. Khemani, R.G., et al., *Effect of tidal volume in children with acute hypoxemic respiratory failure*. *Intensive Care Med*, 2009. **35**(8): p. 1428-37.
82. Pham, T., et al., *Outcomes of Patients Presenting with Mild Acute Respiratory Distress Syndrome: Insights from the LUNG SAFE Study*. *Anesthesiology*, 2019. **130**(2): p. 263-283.
83. Dambrosio, M., et al., *Effects of positive end-expiratory pressure and different tidal volumes on alveolar recruitment and hyperinflation*. *Anesthesiology*, 1997. **87**(3): p. 495-503.
84. Briel, M., et al., *Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis*. *Jama*, 2010. **303**(9): p. 865-73.
85. Phoenix, S.I., et al., *Does a higher positive end expiratory pressure decrease mortality in acute respiratory distress syndrome? A systematic review and meta-analysis*. *Anesthesiology*, 2009. **110**(5): p. 1098-105.
86. Brower, R.G., et al., *Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome*. *N Engl J Med*, 2004. **351**(4): p. 327-36.
87. Mercat, A., et al., *Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial*. *Jama*, 2008. **299**(6): p. 646-55.
88. Bellani, G., 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): p. 788-800.

89. Amato, M.B., et al., *Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome*. N Engl J Med, 2015. **372**(8): p. 747-55.
90. Al-Saady, N. and E.D. Bennett, *Decelerating inspiratory flow waveform improves lung mechanics and gas exchange in patients on intermittent positive-pressure ventilation*. Intensive Care Med, 1985. **11**(2): p. 68-75.
91. Davis, K., Jr., et al., *Comparison of volume control and pressure control ventilation: is flow waveform the difference?* J Trauma, 1996. **41**(5): p. 808-14.
92. Prella, M., F. Feihl, and G. Domenighetti, *Effects of short-term pressure-controlled ventilation on gas exchange, airway pressures, and gas distribution in patients with acute lung injury/ARDS: comparison with volume-controlled ventilation*. Chest, 2002. **122**(4): p. 1382-8.
93. MacIntyre, N.R. and C.N. Sessler, *Are there benefits or harm from pressure targeting during lung-protective ventilation?* Respir Care, 2010. **55**(2): p. 175-80; discussion 180-3.
94. Rittayamai, N., et al., *Pressure-Controlled vs Volume-Controlled Ventilation in Acute Respiratory Failure: A Physiology-Based Narrative and Systematic Review*. Chest, 2015. **148**(2): p. 340-355.
95. Downs, J.B. and M.C. Stock, *Airway pressure release ventilation: a new concept in ventilatory support*. Crit Care Med, 1987. **15**(5): p. 459-61.
96. Hickling, K.G., S.J. Henderson, and R. Jackson, *Low mortality associated with low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in severe adult respiratory distress syndrome*. Intensive Care Med, 1990. **16**(6): p. 372-7.
97. Amato, M.B., et al., *Beneficial effects of the "open lung approach" with low distending pressures in acute respiratory distress syndrome. A prospective randomized study on mechanical ventilation*. Am J Respir Crit Care Med, 1995. **152**(6 Pt 1): p. 1835-46.

98. Rothen, H.U., et al., *Reexpansion of atelectasis during general anaesthesia may have a prolonged effect*. Acta Anaesthesiol Scand, 1995. **39**(1): p. 118-25.
99. Pelosi, P., et al., *Sigh in acute respiratory distress syndrome*. Am J Respir Crit Care Med, 1999. **159**(3): p. 872-80.
100. Foti, G., et al., *Effects of periodic lung recruitment maneuvers on gas exchange and respiratory mechanics in mechanically ventilated acute respiratory distress syndrome (ARDS) patients*. Intensive Care Med, 2000. **26**(5): p. 501-7.
101. Lapinsky, S.E., et al., *Safety and efficacy of a sustained inflation for alveolar recruitment in adults with respiratory failure*. Intensive Care Med, 1999. **25**(11): p. 1297-301.
102. Grasso, S., et al., *Effects of recruiting maneuvers in patients with acute respiratory distress syndrome ventilated with protective ventilatory strategy*. Anesthesiology, 2002. **96**(4): p. 795-802.
103. Piehl, M.A. and R.S. Brown, *Use of extreme position changes in acute respiratory failure*. Crit Care Med, 1976. **4**(1): p. 13-4.
104. Turner, J.S., G. Smith, and D. Theunissen, *Prone position for ventilation in patients with severe adult respiratory distress syndrome*. S Afr Med J, 1994. **84**(11 Suppl): p. 803-6.
105. Johnson, N.J., A.M. Luks, and R.W. Glenny, *Gas Exchange in the Prone Posture*. Respir Care, 2017. **62**(8): p. 1097-1110.
106. Pelosi, P., L. Brazzi, and L. Gattinoni, *Prone position in acute respiratory distress syndrome*. Eur Respir J, 2002. **20**(4): p. 1017-28.
107. Guerin, C., et al., *Effects of systematic prone positioning in hypoxemic acute respiratory failure: a randomized controlled trial*. Jama, 2004. **292**(19): p. 2379-87.

108. Curley, M.A., J.E. Thompson, and J.H. Arnold, *The effects of early and repeated prone positioning in pediatric patients with acute lung injury*. Chest, 2000. **118**(1): p. 156-63.
109. Kornecki, A., et al., *4A randomized trial of prolonged prone positioning in children with acute respiratory failure*. Chest, 2001. **119**(1): p. 211-8.
110. Bruno, F., et al., *[Short-term effects of prone positioning on the oxygenation of pediatric patients submitted to mechanical ventilation]*. J Pediatr (Rio J), 2001. **77**(5): p. 361-8.
111. Casado-Flores, J., et al., *Pediatric ARDS: effect of supine-prone postural changes on oxygenation*. Intensive Care Med, 2002. **28**(12): p. 1792-6.
112. Tamburro, R.F. and M.C. Kneyber, *Pulmonary specific ancillary treatment for pediatric acute respiratory distress syndrome: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference*. Pediatr Crit Care Med, 2015. **16**(5 Suppl 1): p. S61-72.
113. Bryan, A.C., *The oscillations of HFO*. Am J Respir Crit Care Med, 2001. **163**(4): p. 816-7.
114. Heijman, K., et al., *High frequency positive pressure ventilation during anaesthesia and routine surgery in man*. Acta Anaesthesiol Scand, 1972. **16**(3): p. 176-87.
115. Tsuzaki, K., et al., *Regional lung mechanics and gas transport in lungs with inhomogeneous compliance*. J Appl Physiol (1985), 1993. **75**(1): p. 206-16.
116. Arnold, J.H., et al., *Prospective, randomized comparison of high-frequency oscillatory ventilation and conventional mechanical ventilation in pediatric respiratory failure*. Crit Care Med, 1994. **22**(10): p. 1530-9.
117. Yapicioğlu, H., et al., *The use of surfactant in children with acute respiratory distress syndrome: efficacy in terms of oxygenation, ventilation and mortality*. Pulm Pharmacol Ther, 2003. **16**(6): p. 327-33.

118. Arnold, J.H., et al., *High-frequency oscillatory ventilation in pediatric respiratory failure*. Crit Care Med, 1993. **21**(2): p. 272-8.
119. Moriette, G., et al., *Prospective randomized multicenter comparison of high-frequency oscillatory ventilation and conventional ventilation in preterm infants of less than 30 weeks with respiratory distress syndrome*. Pediatrics, 2001. **107**(2): p. 363-72.
120. Laubscher, B., et al., *Haemodynamic changes during high frequency oscillation for respiratory distress syndrome*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 1996. **74**(3): p. F172-6.
121. Hao, L.X. and F. Wang, *Effectiveness of high-frequency oscillatory ventilation for the treatment of neonatal meconium aspiration syndrome*. Medicine (Baltimore), 2019. **98**(43): p. e17622.
122. Fuhrman, B.P., P.R. Paczan, and M. DeFrancis, *Perfluorocarbon-associated gas exchange*. Crit Care Med, 1991. **19**(5): p. 712-22.
123. Hill, J.D., et al., *Prolonged extracorporeal oxygenation for acute post-traumatic respiratory failure (shock-lung syndrome). Use of the Bramson membrane lung*. N Engl J Med, 1972. **286**(12): p. 629-34.
124. Hirschl, R.B., et al., *Initial experience with partial liquid ventilation in adult patients with the acute respiratory distress syndrome*. Jama, 1996. **275**(5): p. 383-9.
125. Valentine, S.L., et al., *Fluid balance in critically ill children with acute lung injury*. Crit Care Med, 2012. **40**(10): p. 2883-9.
126. DeBruin, W., et al., *Acute hypoxemic respiratory failure in infants and children: clinical and pathologic characteristics*. Crit Care Med, 1992. **20**(9): p. 1223-34.
127. Jen, H.C. and S.B. Shew, *Hospital readmissions and survival after nonneonatal pediatric ECMO*. Pediatrics, 2010. **125**(6): p. 1217-23.

128. Luchetti, M., et al., *Porcine-derived surfactant treatment of severe bronchiolitis*. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1998. **42**(7): p. 805-10.
129. Luchetti, M., et al., *Multicenter, randomized, controlled study of porcine surfactant in severe respiratory syncytial virus-induced respiratory failure*. *Pediatr Crit Care Med*, 2002. **3**(3): p. 261-268.
130. Day, R.W., E.M. Allen, and M.K. Witte, *A randomized, controlled study of the 1-hour and 24-hour effects of inhaled nitric oxide therapy in children with acute hypoxemic respiratory failure*. *Chest*, 1997. **112**(5): p. 1324-31.
131. Dobyens, E.L., et al., *Multicenter randomized controlled trial of the effects of inhaled nitric oxide therapy on gas exchange in children with acute hypoxemic respiratory failure*. *J Pediatr*, 1999. **134**(4): p. 406-12.
132. Afshari, A., et al., *Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome and acute lung injury in adults and children: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis*. *Anesth Analg*, 2011. **112**(6): p. 1411-21.
133. Thomas, C.A. and K. Valentine, *Utility of routine methemoglobin laboratory assays in critically ill pediatric subjects receiving inhaled nitric oxide*. *J Crit Care*, 2018. **48**: p. 63-65.
134. Alobaidi, R., et al., *Association Between Fluid Balance and Outcomes in Critically Ill Children: A Systematic Review and Meta-analysis*. *JAMA Pediatr*, 2018. **172**(3): p. 257-268.
135. Arikan, A.A., et al., *Fluid overload is associated with impaired oxygenation and morbidity in critically ill children*. *Pediatr Crit Care Med*, 2012. **13**(3): p. 253-8.
136. Willson, D.F., et al., *The relationship of fluid administration to outcome in the pediatric calfactant in acute respiratory distress syndrome trial*. *Pediatr Crit Care Med*, 2013. **14**(7): p. 666-72.
137. Li, Y., et al., *Early fluid overload is associated with acute kidney injury and PICU mortality in critically ill children*. *Eur J Pediatr*, 2016. **175**(1): p. 39-48.

138. Valentine, S.L., V.M. Nadkarni, and M.A. Curley, *Nonpulmonary treatments for pediatric acute respiratory distress syndrome: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference*. *Pediatr Crit Care Med*, 2015. **16**(5 Suppl 1): p. S73-85.
139. Foster, B.A., D. Tom, and V. Hill, *Hypotonic versus isotonic fluids in hospitalized children: a systematic review and meta-analysis*. *J Pediatr*, 2014. **165**(1): p. 163-169.e2.
140. Barhight, M.F., et al., *Increase in chloride from baseline is independently associated with mortality in critically ill children*. *Intensive Care Med*, 2018. **44**(12): p. 2183-2191.
141. Barhight, M.F., et al., *Hyperchloremia is independently associated with mortality in critically ill children who ultimately require continuous renal replacement therapy*. *Pediatr Nephrol*, 2018. **33**(6): p. 1079-1085.
142. Mehta, N.M., et al., *Nutritional practices and their relationship to clinical outcomes in critically ill children--an international multicenter cohort study**. *Crit Care Med*, 2012. **40**(7): p. 2204-11.
143. Hulst, J., et al., *Malnutrition in critically ill children: from admission to 6 months after discharge*. *Clin Nutr*, 2004. **23**(2): p. 223-32.
144. Wong, J.J., et al., *Nutrition Delivery Affects Outcomes in Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome*. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2017. **41**(6): p. 1007-1013.
145. Bechard, L.J., et al., *Nutritional Status Based on Body Mass Index Is Associated With Morbidity and Mortality in Mechanically Ventilated Critically Ill Children in the PICU*. *Crit Care Med*, 2016. **44**(8): p. 1530-7.
146. al-Saady, N.M., C.M. Blackmore, and E.D. Bennett, *High fat, low carbohydrate, enteral feeding lowers PaCO₂ and reduces the period of ventilation in artificially ventilated patients*. *Intensive Care Med*, 1989. **15**(5): p. 290-5.

147. Samuelson, D.R., D.A. Welsh, and J.E. Shellito, *Regulation of lung immunity and host defense by the intestinal microbiota*. Front Microbiol, 2015. **6**: p. 1085.
148. Meng, M., N.J. Klingensmith, and C.M. Coopersmith, *New insights into the gut as the driver of critical illness and organ failure*. Curr Opin Crit Care, 2017. **23**(2): p. 143-148.
149. Rogers, M.B., et al., *Disruption of the microbiota across multiple body sites in critically ill children*. Microbiome, 2016. **4**(1): p. 66.
150. Seki, H., et al., *The anti-inflammatory and proresolving mediator resolvin E1 protects mice from bacterial pneumonia and acute lung injury*. J Immunol, 2010. **184**(2): p. 836-43.
151. Jacobs, B.R., et al., *Nutritional immunomodulation in critically ill children with acute lung injury: feasibility and impact on circulating biomarkers*. Pediatr Crit Care Med, 2013. **14**(1): p. e45-56.
152. Weinbaum, S., J.M. Tarbell, and E.R. Damiano, *The structure and function of the endothelial glycocalyx layer*. Annu Rev Biomed Eng, 2007. **9**: p. 121-67.
153. Ryan, U.S. and J.W. Ryan, *The ultrastructural basis of endothelial cell surface functions*. Biorheology, 1984. **21**(1-2): p. 155-70.
154. Iba, T. and J.H. Levy, *Derangement of the endothelial glycocalyx in sepsis*. J Thromb Haemost, 2019. **17**(2): p. 283-294.
155. LaRivière, W.B. and E.P. Schmidt, *The Pulmonary Endothelial Glycocalyx in ARDS: A Critical Role for Heparan Sulfate*. Curr Top Membr, 2018. **82**: p. 33-52.
156. Henry, C.B. and B.R. Duling, *Permeation of the luminal capillary glycocalyx is determined by hyaluronan*. Am J Physiol, 1999. **277**(2): p. H508-14.
157. Jacob, M. and D. Chappell, *Reappraising Starling: the physiology of the microcirculation*. Curr Opin Crit Care, 2013. **19**(4): p. 282-9.

158. Woodcock, T.E. and T.M. Woodcock, *Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy*. Br J Anaesth, 2012. **108**(3): p. 384-94.
159. Zhang, X., et al., *A 1-D model to explore the effects of tissue loading and tissue concentration gradients in the revised Starling principle*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2006. **291**(6): p. H2950-64.
160. Schmidt, E.P., et al., *The circulating glycosaminoglycan signature of respiratory failure in critically ill adults*. J Biol Chem, 2014. **289**(12): p. 8194-202.
161. Vinay Kumar, A.A., Jon Aster, *ROBBINS BASIC PATHOLOGY*. september 2013.
162. Polat, İ., et al., *Inflammation and endothelial dysfunction in pediatric migraine patients*. Pediatr Int, 2021.
163. Richter, R.P., et al., *Plasma Angiopoietin-2/-1 Ratio is Elevated and Angiopoietin-2 Levels Correlate With Plasma Syndecan-1 Following Pediatric Trauma*. Shock, 2019. **52**(3): p. 340-346.
164. Inagawa, R., et al., *Ultrastructural Alteration of Pulmonary Capillary Endothelial Glycocalyx During Endotoxemia*. Chest, 2018. **154**(2): p. 317-325.
165. Guerci, P., et al., *Glycocalyx Degradation Is Independent of Vascular Barrier Permeability Increase in Nontraumatic Hemorrhagic Shock in Rats*. Anesth Analg, 2019. **129**(2): p. 598-607.
166. Steppan, J., et al., *Sepsis and major abdominal surgery lead to flaking of the endothelial glycocalyx*. J Surg Res, 2011. **165**(1): p. 136-41.
167. Saunders, S., et al., *Molecular cloning of syndecan, an integral membrane proteoglycan*. J Cell Biol, 1989. **108**(4): p. 1547-56.
168. Teng, Y.H., R.S. Aquino, and P.W. Park, *Molecular functions of syndecan-1 in disease*. Matrix Biol, 2012. **31**(1): p. 3-16.

169. Palaiologou, M., I. Delladetsima, and D. Tiniakos, *CD138 (syndecan-1) expression in health and disease*. *Histol Histopathol*, 2014. **29**(2): p. 177-89.
170. Marynen, P., et al., *Partial primary structure of the 48- and 90-kilodalton core proteins of cell surface-associated heparan sulfate proteoglycans of lung fibroblasts. Prediction of an integral membrane domain and evidence for multiple distinct core proteins at the cell surface of human lung fibroblasts*. *J Biol Chem*, 1989. **264**(12): p. 7017-24.
171. Carey, D.J., et al., *Molecular cloning and characterization of N-syndecan, a novel transmembrane heparan sulfate proteoglycan*. *J Cell Biol*, 1992. **117**(1): p. 191-201.
172. David, G., et al., *Molecular cloning of amphiglycan, a novel integral membrane heparan sulfate proteoglycan expressed by epithelial and fibroblastic cells*. *J Cell Biol*, 1992. **118**(4): p. 961-9.
173. Grundmann, S., et al., *Perturbation of the endothelial glycocalyx in post cardiac arrest syndrome*. *Resuscitation*, 2012. **83**(6): p. 715-20.
174. Bernfield, M., et al., *Functions of cell surface heparan sulfate proteoglycans*. *Annu Rev Biochem*, 1999. **68**: p. 729-77.
175. Jalkanen, M., et al., *Cell surface proteoglycan of mouse mammary epithelial cells is shed by cleavage of its matrix-binding ectodomain from its membrane-associated domain*. *J Cell Biol*, 1987. **105**(6 Pt 2): p. 3087-96.
176. Lortat-Jacob, H., A. Grosdidier, and A. Imberty, *Structural diversity of heparan sulfate binding domains in chemokines*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002. **99**(3): p. 1229-34.
177. Serhan, C.N., *Resolution phase of inflammation: novel endogenous anti-inflammatory and proresolving lipid mediators and pathways*. *Annu Rev Immunol*, 2007. **25**: p. 101-37.

178. Bartlett, A.H., K. Hayashida, and P.W. Park, *Molecular and cellular mechanisms of syndecans in tissue injury and inflammation*. Mol Cells, 2007. **24**(2): p. 153-66.
179. McCrindle, B.W., et al., *Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association*. Circulation, 2017. **135**(17): p. e927-e999.
180. Luo, L., et al., *Serum Levels of Syndecan-1 in Patients With Kawasaki Disease*. Pediatr Infect Dis J, 2019. **38**(1): p. 89-94.
181. Hayashida, K., W.C. Parks, and P.W. Park, *Syndecan-1 shedding facilitates the resolution of neutrophilic inflammation by removing sequestered CXC chemokines*. Blood, 2009. **114**(14): p. 3033-43.
182. Florian, J.A., et al., *Heparan sulfate proteoglycan is a mechanosensor on endothelial cells*. Circ Res, 2003. **93**(10): p. e136-42.
183. Burke-Gaffney, A. and T.W. Evans, *Lest we forget the endothelial glycocalyx in sepsis*. Crit Care, 2012. **16**(2): p. 121.
184. Kozar, R.A., et al., *Plasma restoration of endothelial glycocalyx in a rodent model of hemorrhagic shock*. Anesth Analg, 2011. **112**(6): p. 1289-95.
185. Cancel, L.M., et al., *Endothelial glycocalyx, apoptosis and inflammation in an atherosclerotic mouse model*. Atherosclerosis, 2016. **252**: p. 136-146.
186. Miranda, C.H., et al., *Evaluation of the endothelial glycocalyx damage in patients with acute coronary syndrome*. Atherosclerosis, 2016. **247**: p. 184-8.
187. Padberg, J.S., et al., *Damage of the endothelial glycocalyx in chronic kidney disease*. Atherosclerosis, 2014. **234**(2): p. 335-43.
188. Nieuwdorp, M., et al., *Endothelial glycocalyx damage coincides with microalbuminuria in type 1 diabetes*. Diabetes, 2006. **55**(4): p. 1127-32.

189. Jacob, M., et al., *Physiological levels of A-, B- and C-type natriuretic peptide shed the endothelial glycocalyx and enhance vascular permeability*. Basic Res Cardiol, 2013. **108**(3): p. 347.
190. de Melo Bezerra Cavalcante, C.T., et al., *Syndecan-1 improves severe acute kidney injury prediction after pediatric cardiac surgery*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2016. **152**(1): p. 178-186.e2.
191. Pollack, M.M., K.M. Patel, and U.E. Ruttimann, *PRISM III: an updated Pediatric Risk of Mortality score*. Crit Care Med, 1996. **24**(5): p. 743-52.
192. Slater, A., F. Shann, and G. Pearson, *PIM2: a revised version of the Paediatric Index of Mortality*. Intensive Care Med, 2003. **29**(2): p. 278-85.
193. Leteurtre, S., et al., *PELOD-2: an update of the PEdiatric logistic organ dysfunction score*. Crit Care Med, 2013. **41**(7): p. 1761-73.
194. Matics, T.J. and L.N. Sanchez-Pinto, *Adaptation and Validation of a Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score and Evaluation of the Sepsis-3 Definitions in Critically Ill Children*. JAMA Pediatr, 2017. **171**(10): p. e172352.
195. Rhodes, A., et al., *Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016*. Intensive Care Med, 2017. **43**(3): p. 304-377.
196. Pries, A.R., T.W. Secomb, and P. Gaehtgens, *The endothelial surface layer*. Pflugers Arch, 2000. **440**(5): p. 653-66.
197. Adamson, R.H., *Permeability of frog mesenteric capillaries after partial pronase digestion of the endothelial glycocalyx*. J Physiol, 1990. **428**: p. 1-13.
198. Benatti, M.N., A.T. Fabro, and C.H. Miranda, *Endothelial glycocalyx shedding in the acute respiratory distress syndrome after flu syndrome*. J Intensive Care, 2020. **8**: p. 72.

199. Kajita, Y., et al., *A longitudinal change of syndecan-1 predicts risk of acute respiratory distress syndrome and cumulative fluid balance in patients with septic shock: a preliminary study.* J Intensive Care, 2021. **9**(1): p. 27.
200. Schmidt, E.P., et al., *The pulmonary endothelial glycocalyx regulates neutrophil adhesion and lung injury during experimental sepsis.* Nat Med, 2012. **18**(8): p. 1217-23.
201. Calfee, C.S., et al., *Distinct molecular phenotypes of direct vs indirect ARDS in single-center and multicenter studies.* Chest, 2015. **147**(6): p. 1539-1548.
202. Rangarajan, S., et al., *Heparanase-enhanced Shedding of Syndecan-1 and Its Role in Driving Disease Pathogenesis and Progression.* J Histochem Cytochem, 2020. **68**(12): p. 823-840.
203. Connolly-Andersen, A.M., T. Thunberg, and C. Ahlm, *Endothelial activation and repair during hantavirus infection: association with disease outcome.* Open Forum Infect Dis, 2014. **1**(1): p. ofu027.
204. Esposito, S., et al., *Measurement of lipocalin-2 and syndecan-4 levels to differentiate bacterial from viral infection in children with community-acquired pneumonia.* BMC Pulm Med, 2016. **16**(1): p. 103.
205. Nelson, A., et al., *Increased levels of glycosaminoglycans during septic shock: relation to mortality and the antibacterial actions of plasma.* Shock, 2008. **30**(6): p. 623-7.
206. Köhler, M., et al., *The endothelial glycocalyx degenerates with increasing sepsis severity.* Crit Care. 2011;15(Suppl 3):P22. doi: 10.1186/cc10391. Epub 2011 Oct 27.
207. Keyloun, J.W., et al., *Circulating Syndecan-1 and Tissue Factor Pathway Inhibitor, Biomarkers of Endothelial Dysfunction, Predict Mortality in Burn Patients.* Shock, 2021. **56**(2): p. 237-244.

208. Johansson, P.I., J. Stensballe, and S.R. Ostrowski, *Shock induced endotheliopathy (SHINE) in acute critical illness - a unifying pathophysiologic mechanism*. Crit Care, 2017. **21**(1): p. 25.
209. Becker, B.F., et al., *Therapeutic strategies targeting the endothelial glycocalyx: acute deficits, but great potential*. Cardiovasc Res, 2010. **87**(2): p. 300-10.

