

# Akut solunum sıkıntısı sendromu ve mekanik ventilasyon stratejileri

*By* Neriman Aksu



<p>9</p> <p><b>Acute respiratory distress syndrome and mechanical ventilation strategies</b></p>	<p>9</p> <p><b>Akut solunum sıkıntısı sendromu ve mekanik ventilasyon stratejileri</b></p>
<p>Neriman Temel Aksu<sup>1</sup> Abdullah Erdoğan<sup>2</sup></p>	
<p>1 <b>Abstract</b> Acute respiratory distress syndrome is the greatest cause of acute respiratory failure. Progression of the syndrome causes short and long term complications such as increase in mortality rate, physical and cognitive impairment. Therefore, It is very important to recognize this syndrome earlier and start therapeutic applications. Despite the fact that pathophysiology is largely known, a well-accepted and definitive method of treatment is still undefined. The positive results of low tidal volume ventilation have been proven. In this article; current concepts for ARDS are defined. In particular, new definitions of ARDS, risk factors and recent validated ventilation strategies have been discussed.</p> <p>6 <b>Keywords:</b> acute lung injury; acute respiratory distress syndrome; mechanical ventilation; positive end-expiratory pressure; tidal volume (Extended English abstract is at the end of this document)</p>	<p>Özet Akut solunum sıkıntısı sendromu akut solunum bozukluğunun en büyük nedenidir. Sendromun ilerlemesi mortalite hızında artışa, fiziksel ve kognitif bozukluk gibi kısa ve uzun dönem komplikasyonlara neden olmaktadır. Buyüzden bu sendromun erken tanınması ve tedavi edici uygulamalara başvurmak oldukça önemlidir. Patofizyoloji büyük oranda bilinmesine rağmen kabul görmüş kesin bir tedavi yöntemi hala tanımlanamamıştır. Düşük tidal volüm ventilasyon uygulamasının olumlu sonuçları kanıtlanmıştır. Bu derlemede; ARDS için yapılan güncel kavramlar tanımlanmıştır. Özellikle ARDS'nin yeni tanımları, risk faktörleri ve son geçerli kabul görmüş ventilasyon uygulamaları tartışılmıştır.</p> <p>12 <b>Anahtar Kelimeler:</b> akut akciğer hasarı; akut solunum sıkıntısı sendromu; mekanik ventilasyon; pozitif ekspiratuar sonu basıncı, tidal volüm</p>

2 Akut solunum sıkıntısı sendromu (Acute Respiratory Distress Syndrome) (ARDS) ciddi enflamasyon, artmış pulmoner vasküler permeabilite ve akciğer dokusunun havalanma azlığı ile karakterize diffüz ve akut akciğer hasarının bir tipidir (Carlucci ve ark., 2014).

4 <sup>1</sup> Research Assistant, Akdeniz University, Physical Therapy and Rehabilitation, [nerimantemelaksu@akdeniz.edu.tr](mailto:nerimantemelaksu@akdeniz.edu.tr)  
<sup>2</sup> Prof., Akdeniz University, Faculty of Medicine, Thoracic Surgery, [abdullaherdogan@akdeniz.edu.tr](mailto:abdullaherdogan@akdeniz.edu.tr)

ARDS yoğun bakımlarda oldukça fazla görülen, mekanik ventilasyon desteği gerektiren, ölüm oranı yüksek olan bir sendromdur (Ware & Matthay, 2000). ARDS kaynaklı mortalite oranı % 26-58 arasında olduğu tahmin edilmektedir (MacCallum & Evans, 2005). Hasta bakımdaki gelişmelerle mortalite oranlarında gelişme görülmektedir (Suchyta, Orme & Morris, 2003).

Yapılan araştırmalar yoğun bakımda tedavi edilen hastaların % 10-15'i, mekanik ventilatöre bağlı olanlarda ise % 20'sinde ARDS tanısı alabildiklerini göstermektedir (Frutos-Vivar, Nin & Esteban, 2004) (Zaccardelli and Pattishall, 1996) (Estaban ve ark., 2002). Amerika'da tahmin edilen insidans yılda 190,000 vakadır (Rubenfeld ve ark., 2005).

ARDS ilk olarak 1967'de tanımlanmıştır (Ashbaugh ve ark., 1967).

Daha önceleri ARDS ve **8 Akut Akciğer Hasarı (AAH) (Acute Lung Injury - ALI)** olarak adlandırılan durum, hızlı başlayan solunumsal bozuklukla karakterizydi. 1988'de göğüs radyografisini, parsiyel arteriyel oksijen basıncı ve inspire edilen oksijen fraksiyonunun oranını ( $PaO_2/FiO_2$ ), total solunum sistemi kompliyansını, pozitif ekspiratuar sonu basıncını (PEEP) içeren akciğer hasar skorlaması yapılmıştır. Fakat bu skorlama kardiyojenik ve non kardiyojenik ödem arası farkı belirlemede yetersizdi (Murray ve ark., 1988).

1992 yılında Amerika-Avrupa Konsensus Konferansı (AECC) ARDS'yi tam olarak açıklamak için sadece yetişkinlerde değil, yeni doğanlarda da görülmesi nedeniyle, "adult" yerine "akut" terimi konularak ismi ARDS şeklinde tekrar değiştirmiş ve AAH tanımlanmıştır. AAH açıklanamayan fizyolojik, radyolojik ve klinik bulguların eşlik ettiği, artmış permeabilite ve inflamasyon sendromu olarak tanımlanarak ARDS, AAH'nın çok ağır bir şekli olarak tanımlanmıştır (Ware & Matthay, 2000).

1994'te AECC ARDS'yi tekrar tanımlamış ve ARDS ve AAH için spesifik klinik kriterler belirlenmiştir.

### **Akut Akciğer Hasarı (AAH)**

- 1) Arterial oksijen basıncının oksijen fraksiyonuna oranının ( $PaO_2/FiO_2$ ) 200-300 arasında olması,
- 2) Akut pulmoner ödemle alakalı göğüs radyografisinde bilateral infiltrasyonlar,
- 3) Pulmoner arter katerizasyonla ölçülen pulmoner arter oklüzyon basıncının 18 mm Hg'dan düşük olması,
- 4) Sol atriyal hipertansiyon klinik belirtilerinin olmaması ( Bernard ve ark., 1994).

### **2 Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (Acute Respiratory Distress Syndrome) (ARDS)**

AECC **tanımı** terapötik klinik deneylerde ARDS'li hastaları belirlemede yaygın olarak kullanılmıştır. Fakat tanımlamada bazı sıkıntılar ortaya çıkmıştır. Birincisi göğüs radyografisini okumanın güvenilirliği tartışmalıydı. İkincisi tanımlama "akut" için belirli zaman aralığını tam olarak açıklamıyordu. Üçüncüsü ventilasyon sırasında değerlendirilen

PEEP seviyesi tanımlamaya dahil edilmemişti. Son olarak, pulmoner arter kateter kullanımı son birkaç yıl içinde azalmaya başlamıştır ve pulmoner arter oklüzyon basıncı ölçümü önlenmiştir (Wheeler & Bernard, 2007) (Papazian ve ark., 2010).

2011'de "European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)" 4. Kongresinde ARDS'nin tekrar tanımı yapılmış ve başlama zamanı belirtilerek ARDS'nin seviyeleri tanımlanmıştır:

**Zamanlama:** 1 hafta içinde veya yeni bilinen bir klinik kötüleşme veya kötüleşen solunum semptomlarının olması,

**Görüntüleme:** Göğüs radyografisinde veya bilgisayarlı tomografide efüzyon, akciğer kollapsı ya da nodülleriyle tam olarak açıklanamayan bilateral opasitelerin olması,

**Ödem kaynağı:** Kardiyak bozukluk ya da aşırı sıvı yüküyle açıklanamayan solunum bozukluğunun olması; hiçbir risk faktörü bulunmuyorsa hidrostatik ödemi dışlamak için ekokardiyografi gibi objektif bir değerlendirme gerekmektedir.

**Oksijenizasyon:** Hafif, orta ve ciddi olarak ayrılmaktadır. Arteriyal parsiyel oksijen basıncının oksijen fraksiyonuna oranı ( $PaO_2/FiO_2$ ) baz alınarak derecelendirme yapılmıştır. Bu oranın 200-300 arasında olması **hafif derecede** ARDS'yi, 100-200 arasında olması **orta derecede** ARDS'yi, 100 ve altında olması **ciddi derecede** ARDS'yi tanımlamaktadır. Sırasıyla kategorilerin mortalite oranları; % 27, % 32, % 45'dir. AAH'nın elimine edilmesi oldukça önemli konulardan birisidir (Ranieri ve ark., 2012).

## **AKUT SOLUNUM SIKINTISI SENDROMU PATOFİZYOLOJİSİ**

ARDS'nin patofizyolojisinin anlaşılması hastalar için en uygun mekanik ventilasyon modunun seçimini kolaylaştırır (Tremblay & Slutsky, 2006).

ARDS'nin patofizyolojik süreci 3 faza ayrılır:

- 1) Akut eksüdatif,
- 2) Fibroproliferatif,
- 3) Rezolüsyon.

ARDS'de alveolar kapiller membran geçirgen hale gelir, protein ve kan hücrelerinin intersiyel alana girmesine izin verir. Böylece onkotik basıncının artmasına bağlı kapillere daha az sıvı çekilir (Carlucci ve ark., 2014). Sonuç olarak non kardiyojenik pulmoner ödem ARDS'li hastaların bir numaralı bulgusudur. Ayrıca akciğerlerde hiyalin membran formasyonunda artış, fibroblastlarda gelişme, alveolar tip 2 hücrelerinin sayısında önceye göre artış, pulmoner sürfaktanun inaktivasyonu vardır. İntersiyel fibrozis gelişebilmektedir. Bu faktörler gaz değişimini kötüleştirmekte, akciğer kompliyansını azaltmakta ve normal dokuya bitişik atelektazik alanlar oluşturmaktadır. Böylece solunum iş yükü artmaktadır (York & Kane, 2012).

## **RİSK FAKTÖRLERİ**

ARDS'nin birçok sebebi olabilmektedir (York and Kane, 2012).

### **Akut Solunum Sıkıntısı Sendromunun Yaygın Risk Faktörleri**

#### **Direk**

- Akut bakteriyel pnömoni
- Mide İçeriğinin aspirasyonu
- Akciğer kontüzyonu
- Pulmoner vaskulit
- Boğulma
- Nörojenik pulmoner ödem
- Toksik inhalasyon
- Üst havayolu obstrüksiyonu

#### **İndirek**

- Akut pankreatitis
- Yanıklar
- Kardiyopulmoner bypass
- İlaç reaksiyonu
- Aşırı doz ilaç alımı
- Kırıklar (multiple ve uzun kemikler)
- Üst havayolu obstrüksiyonları
- Sepsis ve septik şok
- Aşırı kanama
- Transplantasyon (kemik veya akciğer)
- Non kardiyojenik şok
- Travma
- Multiple transfüzyon veya transfüzyon bağlı akut akciğer hasarı

% 46 oranında pulmoner kaynaklı olarak ortaya çıkan sepsis en yaygın ARDS nedenidir. Mortalite sebebe göre değişmektedir. Ciddi hasarların (hasarın ciddiyet skoru>15) sebep

olduğu ARDS’de mortalite oranı % 24,1 iken akciğer kaynaklı ciddi sepsisin neden olduğu ARDS’de bu oran % 40,6’dır (Rubenfeld ve ark., 2005).

Özellikle, hastaya bağlı bazı faktörler ARDS riskiyle ve mortaliteyle bağlantılıdır. Bu risk faktörleri; yaşı, erkek cinsiyet, Afrikalı Amerikanlar ırkı ve alkol kullanım öyküsüdür (Ely & Wheeler, 2002). (Moss ve ark., 1996).

Ayrıca aktif veya pasif sigara içiciliği ARDS insidansını arttırmaktadır (Calfee ve ark., 2011). Yüksek vücut kitle indeksli hastalar artmış ARDS insidansına sahiptir. Fakat mortaliteyle ilişkisi tam olarak açıklanamamaktadır. Diabetes mellitus ve yatış öncesi antiplatelet terapisi birlikte ARDS’nin gelişiminde koruyucu bir etkiye sahip olduğu görülür (Honiden & Gong, 2009) ( Erlich ve ark., 2011).

Akut akciğer hasarı epidemiyolojik doğrulaması (Acute Lung Injury Verification of Epidemiology) (ALIVE) çalışması diğer sebeplerden dolayı mekanik ventilasyona bağlı ALI ortaya çıkmış % 16,1 hasta bildirmiştir (Brun-Buisson ve ark., 2004).

Birçok grup ARDS tahmini için çeşitli metod bulmuştur. Özellikle Gajic ve arkadaşları 5584 hastada prospektif kohort çalışmayla akciğer hasar tahmin skorunu (AHS) (Lung Injury Prediction Score) (LIPS) tanımlamışlardır. AHS 4’ün üzerindeyse ortalama 2 gün içerisinde ARDS gelişme riskiyle ilişkilidir. Skor sensitivitesi % 69’dur ve spesifitesi % 78’dir. Ayrıca pozitif prediktif değeri %18, negatif prediktif değeri ise % 97’dir (Gajic ve ark., 2011).

#### **Akciğer Hasarı Tahmin Skor (AHS) (Acute Lung Injury Predicyion Ascore) (LIPS) Hesaplama İşlem Tablosu**

<b>Predispozan durumlar</b>	<b>AHS puanları</b>
Şok	2
Aspirasyon	2
Sepsis	1
Pnömoni	1,5
<b>Yüksek riskli cerrahi <sup>1</sup></b>	
Ortopedik spinal	1
Akut karın	2
Kardiyak	2,5
Aortik vasküler	3,5
<b>Yüksek riskli travma</b>	
Travmatik beyin yaralanması	2
Duman inhalasyonu	2
Yarı-boğulma (Near-drowning)	2
Akciğer kontüzyonu	1,5
Multiple fraktür	1,5

### Risk faktörleri

Alkol alımı	1
Obezite (BMI >30)	1
Hiperalbuminemi	1
Kemoterapi	1
İnspire edilen oksijen fraksiyonu >0.35 (>4L/dk)	2
Takipne (solunum hızı >30/dk)	1,5
Oksijen saturasyonu <%95	1
Asidoz (pH<7.35)	1,5
Diabetes mellitus <sup>2</sup>	-1

<sup>1</sup> eğer acil cerrahi ise 1,5 puan ekle

<sup>2</sup> sadece sepsis durumunda

(Gajic ve ark., 2011).

### Ventilatör Kaynaklı Akciğer Hasarı Patofizyolojisi

Normal akciğer dokusu, yoğun konsolidasyon ve ekspirasyon sırasında kollaps olan bölge olmak üzere akciğer 3 yaygın alandan oluşmaktadır. (Gattinoni ve ark., 2001):

Bu alanları olan heterojen akciğer PEEP olmadan düşük tidal volümde havalanırsa akciğerlerde tekrarlayıcı şekilde açılıp kapanan havayolları ve akciğer kısımları oluşur. Bu tip hasara **atelekt travma** adı verilir (Slutsky ve ark., 1999).

Tam tersi, heterojen akciğerler yüksek tidal volümde havalanırsa, aşırı şişmiş alveoller oluşur ve pnömotoraks gibi komplikasyonları içeren **barotravmaya** neden olur (Boussarsar ve ark., 2002).

Ventilatör kaynaklı üçüncü tip akciğer hasarı akciğer sitokin (tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin-6, interleukin-8, matrix metalloproteinase 9, nuclear factor kappa-light-chain enhancer of activated B cells) salınım sonuçları gibi sistemik inflamatuvar yanıtları olan **biotravmadır** (Halbertsma ve ark., 2005). Biotravma akciğer hasarını arttırmakta ve multiorgan bozukluğuna neden olmaktadır (Imai ve ark., 2003).

ARDS akut solunum bozukluğunun major sebebidir. İlerlemesiyle yüksek mortalite, ayrıca fiziksel ve kognitif bozukluk gibi kısa ve uzun dönem komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır. Bu yüzden bu sendromun erken tanınması ve terapötik uygulamalara başvurmak önemlidir. ARDS yoğun bakımlarda sıkça karşılaşılmamasına rağmen etkin bir tedavisi hala gösterilememiştir. Ayırıcı tanısı için kardiyojenik pulmoner ödem dışlanmalıdır. Tedavisinde farklı mekanik ventilasyon teknikleri, inflamasyon için medikal tedaviler uygulanmaktadır (Modrykamien & Gupta, 2015)

### TEDAVİ UYGULAMALARI

ARDS'de geleneksel tedavi oksijenizasyonu optimize eden, altta yatan hastalık sürecinin ilerlemesi için ve akciğer dokusunun iyileşmesi için zaman tanıyan destek uygulamalarıdır (Wong & Vuylsteke, 2011). ARDS'de mortaliteyi önlemek için önerilen düşük tidal volüm, prone pozisyonlama, yüksek pozitif ekspirasyon sonu basıncı (Positif End Expiratory Pressure) (PEEP) nöromüsküler blokaj uygulamaları aynı zamanda mekanik akciğer hasarını da önlemektedir (ARDS Network, 2000).

Efektif bir farmakolojik tedavi yoktur (Williams, 2013). ARDS tedavisi çok yönlüdür ve ventilasyon parametrelerine, kullanılan medikasyona, hastayı pozisyonlamaya ve bunun gaz değişimi etkilerine, sıvı yönetimine ve beslenme desteğine bağlıdır. Başarılı bir yaklaşım, durumu ve eşlik eden faktörleri tedavi etmeyi amaçlayan bütüncül bir yaklaşıma bağlıdır (York & Kane, 2012).

Düşük tidal volümlü ventilasyonun dışında ARDS'nin kapsamlı ve kesin bir spesifik terapi şekli yoktur (Girard & Bernard, 2007). Hastanın yönetimi destek terapiye, komplikasyonlardan korumaya ve altta yatan sebebi belirlemeye odaklanmıştır. Düşük tidal volümlü ventilasyon alan hastalarda da mortalite hızı yüksek kalmıştır, dolayısıyla ARDS için ek tedavilere ihtiyaç vardır (Walkey ve ark., 2012).

### **Destek Tedavi**

ARDS hastalarında mortalitenin tek nedeni solunum yetmezliği değildir. Bu nedenle bu hastalar için destek tedavi oldukça önemlidir. Derin ven trombozunun önlenmesi, beslenme programı, glisemi kontrolü, gastro intestinal kanama riskinin azaltılması oldukça önemli olan konular arasındadır (Wheeler & Bernard, 2007).

### **Hipoksi Tedavisi**

ARDS hastalarında ciddi hipoksemi görülebilmektedir. Bu yüzden oksijenizasyon oldukça önemlidir. Bu yöntemler;

- 1) SaO<sub>2</sub>'yi % 90 üzerinde olacak şekilde en düşük düzeyde oksijen vermek (Santos ve ark., 2009).
- 2) Ateşin düşürülmesi, derin sedasyon sağlanması ve uygun analjezi kullanımıyla oksijen tüketiminin mümkün olan en az düzeye indirilmesi (Suzuki ve ark., 2004) (Gannier ve ark., 2004),
- 3) Hipotansiyon ve hemoglobin düzeyinin düşüşüne dikkat edilerek hipoperfüzyonun önlenmesi ve sonuçta dokulara yeterli oksijen gitmesini sağlamaktır (Hébert ve ark., 1999).

### **MEKANİK VENTİLASYON PRENSİPLERİ**

Mekanik ventilasyon altta yatan nedeni iyileşirken yeterli pulmoner gaz değişimi sağlamak için ana terapötik destek sunmaktadır. Çoğu hastanın ventilatör destek periyoduna gereksinimleri olmaktadır (Burns ve ark., 2011). Uygun olmayan mekanik ventilasyon ARDS gelişimine veya hastalığın şiddetlenmesine neden olabilmektedir (Ranieri ve ark., 2012). Bu



yüzden, mekanik ventilasyondaki hastanın bakımını üstlenen klinik tedavi uzmanının yeterli seviyede uzmanlık bilgisi ve yeteneği olmalıdır (Parissopoulos, Mpouzika, & Timmins, 2015).

Mekanik ventilasyon akciğer epitelyum ve endotel hücrelerinde, lokal enflamasyonu arttıran gerilme ve kesme kuvvetlerine neden olabilmektedir (Gattinoni ve ark., 2006) (Walkey ve ark., 2012).

ARDS hastalarında hasarı önlemek veya azaltmak için faydalı olabilecek çalışmaların önerdiği ventilasyon stratejileri şunlardır:

- 1) Limitli düşük tidal volüm,
- 2) Limitli plato basıncı,
- 3) Her ikisinde limitlendiği (ARDS Network, 2000).

Fakat bu çalışmalarda az gelişmiş mekanik ventilatör modelleri kullanılmıştır. Günümüzde mekanik ventilasyonlar daha hassas bir yolla, kritik hastalıkların erken döneminden itibaren hastalara çeşitli seviyede weaning desteği sunarak zorunlu ve spontan solunum desteği sağlayabilmektedir (Parissopoulos, Mpouzika, & Timmins, 2015).

ARDS'de optimal destek ventilatör stratejisi tam olarak tanımlanamamıştır. Çok sayıda ilişkili kardiyopulmoner fizyolojik faktörler (transpulmoner basınç, akciğer ve göğüs duvarı mekanikleri, hemodinamikler ve akciğer geri kazanımı) ventilatör stratejilerinin yararlarını ve risklerini etkileyebilir. Fizyolojik pH sağlanmada, uç organa oksijen ulaşımının sağlanması için yeterli oksijenizasyonun ve CO<sub>2</sub> atılımının sağlanması mekanik ventilasyonun en önemli konularındandır. Optimal ventilatör stratejisi yeterli gaz değişimi sağlarken mekanik akciğer hasarını önlemeye önem veren strateji olabilir (Berngard, Beitler & Malhotr, 2016).

Akciğer volümünü anlamlı derecede azalma ARDS ventilasyonu için uygundur (Oeckler & Hubmayr, 2007). Yoğun bakım çalışanları ARDS ve ARDS olmayan hastalarda mekanik ventilasyon sırasında oluşabilecek risk faktörlerinin farkında olmalıdır. Yüksek tidal volümle ventilasyonun potansiyel hasarlama etkileri bilinmesine rağmen bazı hastalar istenilen tidal volümden daha yüksek şekilde ventile edilmektedir (Rose, 2006).

### **Koruyucu Akciğer Ventilasyonu**

Son günlerde ARDS için asıl destek terapisi, yeterli oksijenizasyonu sağlamak için pozitif basınç mekanik ventilasyondur (Carlucci ve ark., 2014). Koruyucu akciğer ventilasyonu volüm kontrol veya hacim kontrol modunun birisiyle sağlanabilmektedir. Ayrıca düşük tidal volüm ventilasyon standart bakımında akciğer koruyucu ventilasyonda kullanılmaktadır (Esteban ve ark., 2013).

Tahmini hesaplanan vücut ağırlığına (predicted body weight) (PBW) göre, 10-12 mL/kg tidal volüm sağlanması eski pratik uygulamadır. Koruyucu akciğer ventilasyon amaçlı yaklaşımda başlangıçta önerilen seviye 6 mL/kg veya 5-8 mL/kg'dır (Dellinger ve ark., 2013) (Claesson ve ark., 2015).

Hasta sonuçlarındaki düzenli gelişmeyi açıklayan daha çok tanımlayıcı çalışmalara ihtiyaç olmasına rağmen diğer koruyucu akciğer ventilasyon stratejileri yüksek PEEP, yüksek frekanslı osilator ventilasyon (HFOV), ekstrakorporeal membran oksijenizasyon (ECMO) terapisi, prone pozisyonlama ve pulmoner vasodilatör inhalasyonudur (Claesson ve ark., 2015).

Düşük tidal volüm ventilasyonun ve limitli havayolu basıncı veya yüksek PEEP uygulamasının ARDS hastalarında sonuçlarını geliştirmedeki başarısının belirlenmesi için çalışmalar yapılmıştır. Sonuçta düşük tidal volümün rutin kullanımda faydalı olduğu kanısına varılmıştır (Putensen ve ark., 2009).

Mekanik ventilasyonun hafif formunun kısa dönemde mortaliteyi azaltmaktadır, fakat uzun dönemdeki etkileri bilinmemektedir (Petrucci & De Feo, 2013).

Yüksek tidal volüm, aşırı inflasyona ve normal akciğer dokusunda yaralanmalara neden olabilmektedir. ARDS'de mekanik ventilasyon amacı; alveolar basınç güvenliğini sağlamak, aşırı gerginlik yaralanmalarından korumak, kollaps olmuş alveolleri tekrar açmak ve daha fazla kollaps olmasını önlemek ve alveolün açılması sırasında makaslama kuvvetinin meydana getirdiği olabilecek atelektromadan korumaktır (Putensen ve ark., 2009).

Yapılan bir çalışmada, başlangıç tidal volüm değerini 1-2 saat içinde azaltarak düşük tidal volüm (ortalama 6 mL/kg PBW) hedefine ve inspirasyon sonu plato basıncının  $\leq 30$  cm H<sub>2</sub>O ulaşılması gerektiğini savunmaktadır. Plato basıncı ölçülmeli ve pasif havalanmış akciğer plato basıncının başlangıç üst limit hedefi  $\leq 30$  cm H<sub>2</sub>O olmalıdır. Plato basıncı tidal volümün 6 mL/kg PBW'ye düşmesinden sonra  $>30$  cm H<sub>2</sub>O ise, tidal volüm 4 mL/kg PBW'ye kadar düşürülmelidir (Dellinger ve ark., 2013).

Plato basıncının  $\leq 30$  cm H<sub>2</sub>O olması şiddetle önerilmektedir (Claesson ve ark., 2015). Fakat plato havayolu basıncı, akciğer distansiyonunu tahmin etmede tek başına güvenilir değildir (Mead, Takishima & Leith, 1970). Özofajial manometre ile belirlenen pleural basınç ARDS hastaları arasında epey farklılık göstermektedir. Pleural basınç, solunum sistemi mekaniğine ve ventilatörlerle ölçülen havayolu basıncına önemli derecede katkısı olan göğüs duvarı mekaniklerini açıklamaktadır. Yapılan bir çalışmada özofajial basınç eşliğinde ventilasyonun oksijenizasyonu geliştirdiği ve hastalığın ciddiyetine göre sağkalımı geliştirdiğini kanıtlamıştır (Talmor ve ark., 2008). Sendrom ilerler ve akciğer dokusu daha çok zarar görürse senkorize yönetim gerekmektedir. FiO<sub>2</sub> > % 60 uzun süre kullanımı oksijen toksitesini arttıracığı için FiO<sub>2</sub> kullanımının iyi bir dengesi olmalıdır. Ayrıca ventilasyon perfüzyon uyumsuzluğu ve intrapulmonar şant olması ciddi hipoksiye neden olmaktadır. Tidal volümün azaltılması çoğu zaman gaz değişimi için yeterli dakika ventilasyonu sağlamak için solunum sayısının artmasıyla sonuçlanır (York & Kane, 2012).

Bu yüksek solunum hızlarıyla, hastalar intrinsik PEEP veya oto-PEEP ile sonuçlanan hava hapsolmesine yatkındırlar. İnspirasyon ekspirasyon oranı eşit veya inspirasyon süresi ekspirasyon süresinden uzun olması doğrudur. Oto-PEEP, düşük tidal volüm/yüksek solunum hızı tedavi modalitesinin başarısında anahtar rol oynayabilir (Durante ve ark., 2002).

Koruyucu akciğer ventilasyonu volüm veya basınç kontrollü ventilasyon ile uygulanabilir. Volüm kontrol ventilasyonda, ventilatör spesifik bir tidal volüm sağlar. Uygulayıcı çok yüksek bir basınca ulaşmaması için yüksek basınç limitini ayarlar. ARDS hastalarında basınç artıp 30 cm H<sub>2</sub>O plato basıncına ulaştığında veya geçtiğinde sağlık bakım ekibi basınç kontrol ventilasyon modunu kullanmayı düşünmelidirler (Sulemanji ve ark., 2009). Bu durumda, tidal volüm hastanın akciğer kompliyası ve havayolu direnci baz alınarak ayarlanırken, ventilatörler uygulayıcıya basınç ayarı sağlar. ön ayarlı sabit basınç kullanılırken, ekip ARDS hastasında güvenli plato basınçlarının devam ettiğinden emin olmalıdır. Ayrıca, basınç kontrollü ventilasyon peak inspirasyon basınç zararının düzenlenmesini sağlamaktadır. Fakat hiçbir çalışma basınç kontrol ventilasyonun düşük tidal volüm stratejisi ile volüm kontrole üstünlüğünü tanımlamamıştır (Dellinger ve ark., 2013) (Claesson ve ark., 2015).

Aşırı ventilasyon nedeniyle daha fazla akciğer hasarlanması durumunda (özellikle plato basıncının 30 cm H<sub>2</sub>O üzerine çıkması), karbondioksit seviyesindeki artışa izin verilirse permisif hiperkapni oluşmaktadır. Permisif hiperkapni ile PaCO<sub>2</sub><80 mm Hg, pH>7,2 ve PaO<sub>2</sub>>60 mm Hg seviyelerinin devamlılığını sağlanmalıdır (Laffey ve ark., 2009).

### **Düşük Tidal Volüm Stratejisi**

ARDS'de mekanik ventilasyonun amacı ve ventilatör kaynaklı akciğer hasarını riskini azaltarak oksijenizasyon ve ventilasyon sağlamaktır. Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü (National Heart, Lung, and Blood Institute) (NHLBI) ARDSNet çoklu merkez bir çalışması 861 ARDS'li hastayı düşük tidal volüm ventilasyonu (başlangıç tidal volümü 6 mL/kg) veya geleneksel mekanik ventilasyon (başlangıç tidal volümü 12 mL/kg) sağlanması için randomize olarak ayırmıştır. Tidal volümler plato basıncını (inspirasyon sonlandığı andaki alveolar basınç) geleneksel mekanik ventilasyon grubunda 50 cm H<sub>2</sub>O'dan, düşük tidal volümlü grupta 30 cm H<sub>2</sub>O'dan az olacak şekilde ayarlanmıştır. Düşük tidal volümlü grupta daha düşük mortalite oranı (% 31-40), daha çok ventilatörsüz gün (12-10 gün) olduğu görülmüştür (ARDS Network, 2000).

1149 hastayı içeren dört randomize çalışmanın metaanalizi hastane mortalite oranının %41'den %34,2'ye düştüğünü kanıtlamıştır (Putensen ve ark., 2009). 6 mL/kg tidal volümü içeren düşük tidal volüm stratejisi standart bakım olarak görülmektedir.

Bazı durumlarda tidal volüm inspiratuar plato basıncını 30 cm H<sub>2</sub>O'dan düşük tutmak için 4 mL/kg'a kadar düşürülebilir (ARDS Network, 2000). Randomize kontrollü çalışmalar ve metaanalizler düşük tidal volümün ARDS'li hastalarda mortaliteyi azalttığını göstermişlerdir (ARDS Network, 2000) (Fan, Needham & Stewart, 2005) (Petrucci & Iacovelli, 2007).

Fakat hastalar kanıta dayalı bu terapiyi, ARDS'nin zamanında teşhis edilmesi, düşük tidal volüme başlanması ve devam ettirilmesinde engellerden dolayı sürekli olarak alamayabilirler. Düşük tidal volüm ventilasyonuna başlamadaki gecikmenin potansiyel zararı tam olarak anlaşılammıştır (Needham ve ark., 2012) (Umoh ve ark., 2008) (Dennison ve ark., 2007) (Weinert, Gross & Marinelli, 2003).

ARDS hatalarında düşük tidal volüm ventilasyon mortaliteyi azaltan iyi desteklenmiş bir terapi yöntemidir. Fakat uygulamada zayıf kalmıştır. Yüksek tidal volümlerin zararlı olabileceği gösterilmiştir. (Weiss ve ark., 2016). ARDS'li hastalarda yapılan prospektif kohort çalışmasında ARDS başlamasından hemen sonra yüksek tidal volüm, yoğun bakım ünitesi mortalitesi açısından büyük risk taşımaktadır. Bu yüzden ARDS'nin zamanında tanınması ARDS'li hastanın yaşam süresini maksimal düzeyde geliştirmek için oldukça önemlidir (Needham ve ark., 2015).

Acile gelen hastalar pmömoni, sepsis, travma ve multiple transfüzyon ihtiyacından dolayı ARDS riski taşımaktadırlar (Blankl & Napolitano, 2011). Yapılan bir çalışmada acil serviste entübe edilip daha sonrasında ARDS gelişen hastalarda başlangıç tidal volümünün ortalama 80 mL, yani tavsiye edilen 6 mL/kg'dan 1,5 mL/kg daha yüksek ayarlanıldığını bulmuştur (Allison ve ark., 2015).

### **Pozitif Ekspirasyon Sonu Basıncı**

Ventilatör kaynaklı akciğer hasarı meydana gelmesinde, alveollerin tam olarak kapanıp ardından açılmasının, yani kollaps meydana gelip tekrar recruit olmasının oldukça büyük etkisi vardır. Bu amaçla PEEP alveollerin tamamen kapanmasını engellemek amacıyla uygulanmaya başlanmıştır. Açma manevraları (recruitment maneuvers) alveolleri daha fazla açabilmek amacıyla birçok çalışmada uygulanmıştır (Povoa ve ark., 2004). Bu yüzden PEEP ve seviyesinin ayarlanması önemli diğer faktörler arasında görülmektedir. PEEP seviyesinin 5cm H<sub>2</sub>O üzerinde tutulması akciğer kollapsını önlemek için gereklidir (Gattinoni ve ark., 2006). Yüksek PEEP seviyesinin yaşam süresini arttırdığı kesin değildir (Mercat ve ark., 2008) (Meade ve ark., 2008).

Düşük tidal volüm ventilasyonla birlikte yüksek PEEP yaşamı tehdit eden hipoksemiye önlemesine rağmen hastane ölüm oranını geliştirmez (Putensen ve ark., 2009). PEEP alveolar kollapsı önlemek için (atelektavma) ve yüksek seviye PEEP sadece sepsisin neden olduğu orta ve ciddi ARDS durumlarında önerilmektedir (Dellinger ve ark., 2013) (Claesson ve ark., 2015). Optimal PEEP seviyesinin akciğer aşırı distansiyonuna neden olmadan belirlenmesi cevaplandırılmamıştır (Walkey ve ark., 2012). PEEP ayarlamada birkaç yaklaşım yayımlanmıştır:

- 1) PEEP/FiO<sub>2</sub> oranı kullanılarak (ARDS Network, 2000) (Meade ve ark., 2008).
- 2) Akciğer volüm-basınç eğrisi infleksiyon noktası kullanılarak (Amato ve ark., 1998).
- 3) 30 cm H<sub>2</sub>O maksimal plato basıncında PEEP ayarı yaparak (Mercat ve ark., 2008).

Fakat her hasta için optimal PEEP seviyesini belirleyen en iyi metod net değildir ve ileriki araştırmaların önemli bir alanıdır (Walkey ve ark., 2012). PEEP düzenlenmesi gaz değişimini ve akciğer fonksiyonunu çeşitli yollarla geliştirmektedir. PEEP oksijenizasyon ve akciğer kompliyansını geliştirerek kollaps olmuş akciğerleri iyileştirmekte, atelektavma ve biotravmayı azaltarak döngüsel atelettaziye azaltmaktadır. Bu faydalarına rağmen uygun PEEP dozu hala tartışmalıdır. ARDS Net çalışmasında 4 mL/kg tidal volüm kullanılan hastalar anlamlı derecede daha yüksek PEEP seviyesine ihtiyaç duymuşlardır (ARDS

Network, 2000). Bu yüzden bazıları çalışmanın pozitif sonuçlarının nedeninin bu olabileceği savunmaktadır. Fakat ARDS'li 549 hasta düşük veya yüksek PEEP seviyesi olarak randomize şekilde ayrılıp çoklu merkezli prospektif bir çalışma yapılmıştır (ALVEOLI). Çalışma sonunda hastalar arasında hiçbir fark görülmemiştir. ALVEOLI çalışmasının dizaynı çokça eleştirilmiş ve PEEP seviyesinin evrensel şekilde tüm hastalara aynı şekilde düzenlenemeyeceğini, akciğer mekanizmasına göre bireyselleştirilmesi gerektiği savunulmuştur (Brower ve ark.,2004).

Statik akciğer kompliyans eğrisini analiz etmedeki amaç PEEP ayarı yapmaktır. Bahsedilen eğrideki infleksiyon noktası ve stres indeks basınç-zaman eğrisinden hesaplanmaktadır. ARDS'de akciğer tek komponent olarak fonksiyon göstermez. Bu yüzden alt ve üst infleksiyon noktasına göre PEEP ayarlaması çok güvenli bir strateji değildir. Stres indeksin, PEEP seviyesini seçmede tercih edilir bir parametre olduğu savunulmaktadır. Bunu ölçmek için ventilatör sabit akım ve volüm limitli ventilasyon olarak ayarlanmalıdır. Stres indeks sabit akım periyodu sırasında havayolu açılma basıncının (Airway Opening Pressure) (Pawo) eğimini tanımlamaktadır. Bu değer 1'den küçükse akciğer inflasyonu sırasında elastikiyetinde devamlı bir azalma olduğunu belirtmektedir. Bu durum potansiyel geri döndürülebilirliğe uygundur ve PEEP artırılmalıdır. Değer 1'den büyükse akciğer elastikiyeti artmıştır ve akciğer hiperinflasyonu ile uyumludur. Bu durumlarda PEEP aşırı gerginliği önlemek için azaltılmalıdır. stres indeks ilginç fizyolojik konsept olarak görülmesine rağmen PEEP ayarlanmasında optimal bir teknik olarak doğrulamak için daha çok araştırmaya gerek vardır (Grasso ve ark., 2007).

ARDS tedavisinde optimal PEEP seviyesi başka çalışmalarla da değerlendirilmiştir. Lung Open Ventilation Study (LOVS) 983 hastayı içeren randomize çoklu merkezli çalışmadır. Kontrol grubunun düşük tidal volümle ventilasyonu sağlanmış, plato basınçları 30 cm H<sub>2</sub>O üzerine çıkarılmamıştır. Çalışma grubunda ise plato basıncı 40 cm H<sub>2</sub>O üzerine çıkmayacak şekilde düşük tidal volüm kullanılmıştır. Ayrıca, çalışma grubuna recruitment manevrası uygulanmıştır (40 cm H<sub>2</sub>O basınç altında 40 saniye nefesini tutma). Bu son strateji ısrarcı hipoksemi azaltmıştır ve hipoksemi için nitrik oksit (iNO) inhalasyonu, prone ventilasyon, ECMO, HFOV gibi kurtarıcı tekniklerinin kullanımını azaltmıştır (Meade ve ark., 2008). EXPRESS (The experimental strategy in the Expiratory Pressure Study) çalışması 37 yoğun bakım ünitesindeki 767 hastayı içeren randomize kontrollü çok merkezli bir çalışmadır. Hastalar minimal distansiyon (PEEP 5-9 cm H<sub>2</sub>O) ve maksimal distansiyon grubu (PEEP 28-30 cm H<sub>2</sub>O plato basıncına ulaşana kadar artırılır) olarak ayrılmıştır. Yüksek PEEP recruitment stratejisinin mortaliteye bir faydası yoktur, fakat daha iyi oksijenizasyon, yüksek kompliyans değerleri, ventilatörden bağımsız ve organ bozukluğu olmayan daha fazla gün sağlamaktadır (Mercat ve ark., 2008).

ALVEOLI, LOVS, EXPRESS çalışmaları yüksek PEEP değerlerinin ciddi ve orta şiddette ARDS'li hastaların yaşam süresini arttırdığını belirtmektedirler (Briel ve ark., 2010).

ARDS göğüs bilgisayarlı tomografisi ile kanıtlanmış kollaps olmuş veya sıvı dolu alanlarına bitişik iyi havalanmış alanlarıyla heterojen parankimal içerikle karakterizedir (Mead ve ark., 2007). Şiddetli yırtıcı kuvvetler normal akciğer ve normal olmayan akciğer yerinde meydana

gelebilir. Tamamen güvenli kabul edilmiş bir hava yolu basıncı yoktur. ARDS klasik bilgisayarlı tomografide; akciğerin bazı kısımları önden nispeten normal, bazı kısımları açılabilen kısmen kollaps olmuş ve arka kısmı daha çok kollaps olmuş veya sıvı dolmuş ve gaz alışverişine katılmayan bölüm olarak görülmektedir. Baby lung konsepti bu akciğer kısmının gaz alışverişine katılabilmesini açıklamada ortaya konmuştur ve düşük tidal volümün açıklamasıdır (Mead, Takishima, & Leith, 1970). Fakat bu baby lung ARDS hastalarında oldukça değişkendir ve demografik faktörlerle veya ideal vücut ağırlığı ile tahmin edilemez. Bu yüzden, baby lung boyutunun tanımlanmasındaki strateji optimal ventilatör ayarında yol gösterici olabilir (Beitler ve ark., 2016).

Bazı hastalarda, havayolu basıncını arttırmak artmış alveolar hacime (recruitment) neden olabilir. Fakat bazı hastalarda aynı artış aşırı distansiyona ve hemodinamik sekele neden olabilmektedir. Bu yüzden, akciğer açılabilirliğini değerlendirmek bireysel ventilatör ayarlarında yardımcı olabilir. Teorik olarak daha geniş baby lung daha küçük baby lunga göre yüksek tidal volümlerini daha iyi tolere edebilir (Gattinoni & Pesenti, 2012).

## **SONUÇ**

ARDS yüksek mortaliteyle ilişkili olarak devam etmektedir. Birçok randomize kontrollü çalışmaya rağmen, sadece akciğer koruyucu ventilasyon stratejileri ve pron ventilasyonun mortaliteyi azalttığı kanıtlanmıştır. Akciğer homojenitesini geliştirme için yüksek PEEP, recruitment manevrası (uzatmalı yüksek basınç inflasyonu) ve tecrübe heterojen alanlarda parankimal stresi azaltarak akciğer korunmasını geliştirebilmektedir.

Efektif bir farmakolojik tedavi yoktur. ARDS tedavisi çok yönlüdür ve ventilasyon parametrelerine, kullanılan medikasyona, hastayı pozisyonlamaya ve bunun gaz değişimi etkilerine, sıvı yönetimine ve beslenme desteğine bağlıdır. Başarılı bir yaklaşım, durumu ve eşlik eden faktörleri tedavi etmeyi amaçlayan bütüncül bir yaklaşıma bağlıdır. Düşük tidal volümlü ventilasyonun dışında ARDS'nin kapsamlı ve kesin bir spesifik terapi şekli yoktur.

ARDS yoğun bakımlarda sıkça karşılaşılmaya rağmen etkin bir tedavisi hala gösterilememiştir. Ayırıcı tanısı için kardiyojenik pulmoner ödem dışlanmalıdır. Tedavisinde farklı mekanik ventilasyon teknikleri, inflamasyon için medikal tedaviler uygulanmaktadır.

## Extended English abstract

Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) is a type of diffuse acute lung injury characterized by severe inflammation, increased pulmonary vascular permeability, and aeration of lung tissue. ARDS is a syndrome with high mortality rate, which is very common in intensive care and requires mechanical ventilation support. The mortality rate from ARDS is estimated to be between 26-58%. mortality rates are improving. Studies show that 10-15% of patients treated in intensive care unit and ARDS in 20% of those with mechanical ventilation can be diagnosed. The estimated incidence in the United States is 190,000 per year. ARDS was first defined in 1967. The situation, previously referred to as ARDS and Acute Lung Injury (ALI), was characterized by a rapid onset of respiratory disorder. In 1988, lung injury scoring including chest radiography, partial arterial oxygen pressure and ratio of inspired oxygen fraction (PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub>), total respiratory system compliance, positive expiratory pressure (PEEP) was performed. However, this scoring was insufficient to determine the difference between cardiogenic and noncardiogenic edema. In 1992, the American-European Consensus Conference (AECC) changed its name to ARDS in the form of "acute" instead of "adult" and described it as ARDS because it was seen not only in adults but also in newborns to fully explain ARDS. ARDS has been described as a very severe form of ADD, characterized by increased permeability and inflammation syndrome accompanied by unexplained physiological, radiological and clinical findings. In 1994, AECC ARDS was redefined and specific clinical criteria for ARDS and AAH were established. The AECC definition has been widely used to identify patients with ARDS in therapeutic clinical trials. But some difficulties have arisen in the definition. First, the reliability of reading chest radiography was controversial. Secondly, the definition did not fully describe the specific time interval for "acute". Third degree PEEP level assessed during ventilation was not included in the definition. Finally, the use of pulmonary artery catheters has begun to diminish over the last few years and measurement of pulmonary artery occlusion pressure has been avoided. Normal lung tissue, intense consolidation, and the area of collapse during expiration, the lung consists of 3 common areas. If the heterogeneous lungs with these areas are ventilated at low tidal volume without PEEP, repetitively opening and closing airways and lungs will form in the lungs. This type of injury is called an atelectrauma. Conversely, if heterogeneous lungs are taken up in a high tidal volume, over-swollen alveoli will form and cause barotrauma, including complications such as pneumothorax. Ventilator-derived third type lung injury is biotrauma with systemic inflammatory responses such as pulmonary cytokine release results (tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, interleukin-8, matrix metalloproteinase 9, nuclear factor kappa-light-chain enhancer of activated B cells). Biotrauma increases lung damage and causes multiorgan failure. ARDS is the major cause of acute respiratory distress. Progression leads to high mortality, as well as short and long term complications such as physical and cognitive impairment. It is therefore important to refer to this syndrome early on and to apply therapeutic practices. Although ARDS is frequently encountered in intensive care, effective treatment has not yet been demonstrated. Cardiogenic pulmonary edema should be excluded for differential diagnosis. Different mechanical ventilation techniques and medical treatments for inflammation are applied in the treatment. Traditional treatments in ARDS are supportive practices that optimize oxygenation, allow time for the progression of the underlying disease

44 process and improve lung tissue. The recommended low tidal volume, prone positioning,  
45 positive end expiratory pressure (PEEP) neuromuscular blockade to prevent mortality in  
46 ARDS also prevents mechanical lung injury. There is no effective pharmacological treatment.  
47 ARDS therapy is multifaceted and depends on ventilation parameters, medication used,  
48 patient positioning and its effects on gas exchange, fluid management and nutritional support.  
49 A successful approach depends on a holistic approach that aims to treat the condition and  
50 accompanying factors. Except for low tidal volume ventilation, there is no comprehensive and  
51 definitive specific therapy of ARDS. The hospital's management focus is on supportive  
52 therapies, protection from complications and determining the underlying cause. Patients  
53 receiving low tidal volume ventilation also have a high mortality rate, so additional treatments  
54 for ARDS are needed. Mechanical ventilation provides the main therapeutic support to ensure  
55 adequate pulmonary gas exchange while the underlying cause heals. Most patients have  
56 requirements for the ventilator support period. Improper mechanical ventilation can lead to  
57 the development of ARDS or the exacerbation of the disease. For this reason, the clinical  
58 practitioner undertaking the care of the patient in the mechanical ventilator should have expert  
59 knowledge and ability in the adequate level. Mechanical ventilation can cause stress and shear  
60 forces in the lung epithelium and endothelial cells, which increase local inflammation.  
61 Ventilation strategies proposed by studies that may be useful to prevent or reduce damage in  
62 ARDS patients; limited low tidal volume, limited plateau pressure, both limits. However,  
63 underdeveloped mechanical ventilator models have been used in these studies. Today  
64 mechanical ventilations can provide compulsory and spontaneous respiratory support in a  
65 more precise way, by providing weaning support at various levels of illness from the early  
66 stages of critical illnesses. ARDS continues to be associated with high mortality. Despite  
67 many randomized controlled trials, only lung protective ventilation strategies and pron  
68 ventilation have been proven to reduce mortality. High PEEP, recruitment maneuver  
69 (prolonged high pressure inflation) and experience to improve lung homogeneity can improve  
70 lung preservation by reducing parenchymal stress in heterogeneous areas. There is no  
71 effective pharmacological treatment. ARDS therapy is multifaceted and depends on  
72 ventilation parameters, medication used, patient positioning and its effects on gas exchange,  
73 fluid management and nutritional support. A successful approach depends on a holistic  
74 approach that aims to treat the condition and accompanying factors. Except for low tidal  
75 volume ventilation, there is no comprehensive and definitive specific therapy of ARDS.  
76 Although ARDS is frequently encountered in intensive care, effective treatment has not yet  
77 been demonstrated. Cardiogenic pulmonary edema should be excluded for differential  
78 diagnosis. Different mechanical ventilation techniques and medical treatments for  
79 inflammation are applied in the treatment.

80

81



# Akut solunum sıkıntısı sendromu ve mekanik ventilasyon stratejileri

ORIGINALITY REPORT

6%

SIMILARITY INDEX

## PRIMARY SOURCES

1	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov">www.ncbi.nlm.nih.gov</a> Internet	170 words — 3%
2	<a href="http://www.researchgate.net">www.researchgate.net</a> Internet	31 words — 1%
3	<a href="http://www.j-humansciences.com">www.j-humansciences.com</a> Internet	21 words — < 1%
4	AKAR, Yapıcı, Nuray, ANAFARTA, Nilgün and SARVAN, Fulya. "Causes, dimensions and organizational consequences of mobbing: an empirical study", TUBITAK, 2011. Publications	15 words — < 1%
5	Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2014, 2014. Crossref	14 words — < 1%
6	<a href="http://www.jourlib.org">www.jourlib.org</a> Internet	14 words — < 1%
7	<a href="http://istanbulsaglik.gov.tr">istanbulsaglik.gov.tr</a> Internet	13 words — < 1%
8	ARSLANTAŞ, Mustafa Kemal, CİNEL, İsmail and GÜNERLİ, Ali. "Sepsis ve Ekstrakorporal Membran Oksijenizasyonu", Galenos Yayınevi, 2013. Publications	12 words — < 1%
9	KUNTER, Erdoğan and İŞİTMANGİL, Turgut. "Akut solunum	

sıkıntısı sendromu", Türk Göğüs Kalp Damar  
Cerrahisi Derneği, 2010.

Publications

12 words — < 1%

10 ALTINTAŞ, Neriman, Defne and İSKİT, Arzu ,  
Topeli. "Akut solunum sıkıntısı sendromu tanısı ve  
tedavisinde güncel yaklaşımlar", Türk Tüberküloz ve Toraks  
Derneği, 2009.

Publications

9 words — < 1%

11 BODUR, Hakan Alp, SAYGILI, Fatih and DOĞANAY,  
Levent. "ARDS gelişen olgularda mekanik  
ventilasyon", Türk Toraks Derneği, 2007.

Publications

9 words — < 1%

12 [dbgogus.turkiyeklinikleri.com](http://dbgogus.turkiyeklinikleri.com)

Internet

9 words — < 1%

13 [www.elsevier.es](http://www.elsevier.es)

Internet

8 words — < 1%

EXCLUDE QUOTES ON

EXCLUDE MATCHES OFF

EXCLUDE BIBLIOGRAPHY OFF