

## İTERSTİYEL AKCİĞER HASTALIĞINDA YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE MEKANİK VENTİLASYON

### MECHANICAL VENTILATION OF PATIENTS WITH INTERSTITIAL LUNG DISEASE IN ICU

**Fatma ÇİFTÇİ Ahmet Onur DAŞTAN Serhat EROL**  
**Aydın ÇİLEDAĞ Akın KAYA**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları, Ankara, Türkiye

**Anahtar sözcükler:** İnterstiyel akciğer hastalığı, akut solunum yetersizliği, non-invaziv ventilasyon, invaziv mekanik ventilasyon

**Keywords:** Interstitial lung disease, acute respiratory failure, non-invasive ventilation, invasive mechanical ventilation

Geliş tarihi: 05 / 11 / 2018

Kabul tarihi: 27 / 11 / 2018

#### ÖZ

**Amaç:** İnterstiyel akciğer hastalığı (İAH) olan ve akut solunum yetersizliği nedeniyle yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) tedavi edilen hastaların prognozu hakkında veriler kısıtlıdır. YBÜ'nde mekanik ventilatör ile solunum destek tedavisi alan İAH olgularının özellikleri ve mortaliteyi etkileyen risk faktörleri değerlendirildi.

**Yöntem ve Gereç:** Tek merkezli, prospektif araştırmaya Ocak 2013- Ağustos 2017 tarihleri arasında 65 hasta (29 K, 36 E) dahil edildi. Olguların YBÜ'ne alındıklarındaki klinik bulguları, takiplerinde ventilasyon destek tedavilerinin (NIV, IMV) mortalite üzerindeki etkileri incelendi.

**Bulgular:** Tanıları 34 hastada IPF, 13 kollajen doku hastalığı, 10 akut interstiyel pnömoni, 3 Wegener granulomatozu, 2 sarkoidoz, 1 kronik hipersensitivite pnömonisi, 1 ilaca bağlı akciğer hastalığı, 1 hastada plöroparankimal fibroelastozis bulundu. 43 (%66,1) hasta YBÜ'nde ex oldu. YBÜ takibi sonunda yaşayan ve yaşamayan hasta grupları karşılaştırıldığında PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranı ve GKS yaşayan grupta anlamlı yüksek bulundu. Tek

#### ABSTRACT

**Aim:** A limited number of studies have investigated the prognosis of patients with interstitial lung disease (ILD) who are treated for acute respiratory failure in the intensive care unit. This study aimed to evaluate the outcome of patients with ILD in ICU.

**Material and Methods:** A total of 65 patients with ILD (29 females, 36 males) were enrolled in this single-center study between January 2013 and August 2017. Survivor and non-survivor groups were compared according to characteristics and treatment needs (NIV and IMV) during their follow up in the ICU. Baseline characteristics and effects of ventilatory supports (NIV,IMV) on mortality were evaluated.

**Results:** The type of ILD was IPF in 34 patients, collagen tissue disease in 13, interstitial pneumonia in 10, Wegener granulomatosis in 3, sarcoidosis in 2, chronic hypersensitivity pneumonitis in 1, drug-induced ILD in 1 and pleuroparenchymal fibroelastosis in 1. Forty-three (66.1%) patients died during their treatment in the ICU setting and were grouped as non-survivors. PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> rate and GCS

değişkenli Cox regresyon analizinde GKS (HR 1,225; 95% CI: [0,783-1,550];  $p=0,052$ ), APACHE II (HR 2,845; 95% CI: [1,431-3,751];  $p=0,006$ ),  $PaO_2/FiO_2$  (HR 1,753; 95% CI: [1,169-1,932];  $p=0,012$ ), sPAP (HR 1,601; 95% CI: [0,263-1,710];  $p=0,031$ ), ve IMV ihtiyacının (HR 8,441; 95% CI: [3,225-12,632];  $p<0,001$ ) YBÜ'nde mortalite riskini arttırdığı görüldü. Çok değişkenli analiz sonuçlarına göre  $PaO_2/FiO_2$  (HR 1,224; 95% CI: [0,832-1,705];  $p=0,015$ ), APACHE II (HR 1,956; 95% CI: [1,031-4,216];  $p=0,010$ ), ve IMV ihtiyacı (HR 7,473; 95% CI: [3,028-9,243];  $p<0,001$ ) mortalitenin bağımsız risk faktörleriydi.

**Sonuç:** İAH bağlı akut solunum yetersizliği nedeniyle YBÜ'ne alınan hastalarda mortalite yüksektir ve  $PaO_2/FiO_2$ , APACHE II ve IMV ihtiyacı mortalitenin en önemli risk faktörleridir

### GİRİŞ

İnterstisyel akciğer hastalığı (İAH) olgularında pnömoni, pulmoner emboli gibi araya giren tetikleyici olaylara veya primer hastalığın alevlenmesine bağlı olarak klinikte akut bozulma ve solunum yetersizliği gelişebilir (1). Bu olgularda yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) non-invaziv mekanik ventilasyon (NIV) veya invaziv mekanik ventilasyon (IMV) ile solunum destek tedavileri uygulanır. Ancak bu tedavi modalitelerinin yeri ve faydaları halen tartışmalıdır. Çok sayıda küçük olgu serilerinin sonuçlarına dayanarak İAH olgularında mekanik ventilasyonun tedavide başarılı olmadığı fikri benimsenmiştir (2,3). NIV biraz daha ümit verici olabilir ancak araştırma verileri yetersizdir (4,5). Bu araştırmalar genellikle idiyopatik pulmoner fibrozis (İPF) hastalarıyla yapılmıştır. 2011 Amerikan Toraks Derneği (ATS) rehberi de düşük kanıt düzeyinde mekanik ventilasyonu küçük ve seçilmiş bir İPF grubunda önerir (6). NIV akut alevlenme ve hiperkapnik solunum yetersizliğinde ve seçilmiş hastalarda hipoksemik solunum yetersizliğinde endotrakeal entübasyonu önlemek amacıyla kullanılabilir. Bu hastaların çoğunluğu immünsüpresif tedavi aldığı için endotrakeal entübasyon ile ventilatör ilişkili pnömoni riski de artmaktadır (7). İAH olgularında akut solunum yetersizliği varlığında NIV tedavisi kararı vermek ve basınç düzenlemeleri

olmaları ve NIV başarısız olan grubun sonuçlarının kötü olması nedeniyle güç olabilir (5,8). Ancak son dönemde daha da önem kazanan akciğer koruyucu ventilasyon yaklaşımları ve ventilatör ayarlarındaki gelişmeler YBÜ'nde kısa dönem mortalite oranlarında azalma olacağını düşündürmektedir. Özellikle akciğer transplantasyonu için uygun olan hastalarda kısa dönem mortalite oranlarının azaltılması önemlidir. Bu araştırmada akut solunum yetersizliği nedeniyle YBÜ'ne alınan İAH'nın özelliklerini, YBÜ'nde prognozlarını ve mortaliteyi etkileyen faktörleri incelendi.

**Conclusion:**  $PaO_2/FiO_2$ , APACHE II, and IMV need are the most important risk factors for mortality among patients with ILD and ARF who are admitted to ICU.

yapmak İAH'nın akciğer mekaniklerinin farklı olması ve NIV başarısız olan grubun sonuçlarının kötü olması nedeniyle güç olabilir (5,8). Ancak son dönemde daha da önem kazanan akciğer koruyucu ventilasyon yaklaşımları ve ventilatör ayarlarındaki gelişmeler YBÜ'nde kısa dönem mortalite oranlarında azalma olacağını düşündürmektedir. Özellikle akciğer transplantasyonu için uygun olan hastalarda kısa dönem mortalite oranlarının azaltılması önemlidir. Bu araştırmada akut solunum yetersizliği nedeniyle YBÜ'ne alınan İAH'nın özelliklerini, YBÜ'nde prognozlarını ve mortaliteyi etkileyen faktörleri incelendi.

### GEREÇ ve YÖNTEM

Tek merkezli, prospektif, klinik araştırmaya Ocak 2013-Ağustos 2017 tarihleri arasında üçüncü basamak göğüs hastalıkları YBÜ'ne interstisyel akciğer hastalığına bağlı akut solunum yetersizliği tanısı ile alınan hastalar dahil edildi. Araştırmaya dahil olan tüm hastaların İAH radyolojik bulguları ile uyumlu akciğer bilgisayarlı tomografisi vardı. İPF tanısı ATS-ERS kriterlerine göre konuldu (6). Kollajen doku hastalığı ve akciğer tutulumu olanlar romatoloji ile göğüs hastalıkları kliniği izleminde ve kesin tanısı olan olgulardı. Akciğer enfeksiyonu tanısı enfeksiyon semptomları (ateş,

balgam), akciğer grafisinde yeni infiltrasyonun görülmesi, balgam kültüründe anlamlı sayıda bakteriyel üreme olması ile konuldu. Ateşi olan tüm hastaların solunum yolu viral paneli de değerlendirildi. İAH aktivasyonu ise yeni başlayan veya yeni artan dispne, buzlu cam opasitelerinin görülmesi veya varolan retiküler opasitelere veya bal peteği görünümüne eklenmesi, enfeksiyon presipitan faktörün bulunmaması ve diğer ayırıcı tanılarının olmaması (örneğin kalp yetersizliği, pulmoner emboli, pnömotoraks) ile konuldu.

Olguların demografik özellikleri, komorbid hastalıkları, son bir yıl içinde en son yapılan solunum fonksiyon testi sonuçları, uzun süreli oksijen tedavisi öyküsü, kortikosteroid, immünsüpresif ve antifibrotik tedavileri, akciğer transplantasyonu için bekleme listesinde olmaları, YBÜ' ne ilk alındıklarında arter kan gazı analizi, Glasgow koma skalası (GKS), APACHE II skoru, ekokardiyografi ile ölçülen pulmoner arter basıncı (sPAP) ve laboratuvar sonuçları hazırlanan formlara kaydedildi. YBÜ' nde takibinde uygulanan solunum destek tedavileri (yüksek akım oksijen, MV (NIV-IMV)), bu tedavilerin süresi, mortalite, mortaliteye kadar geçen zaman (gün) ve YBÜ' nde kalış süresi (gün) formlara kaydedildi.

Akut solunum yetersizliği tanısı ATS-ERS kriterlerine göre konuldu (9). NIV tedavisi için V60 (Philips Respironics Inc., USA) cihazıyla Hans Rudolph 6600 V2 oronazal maske (Hans Rudolph Inc., USA) ile verildi. BPAP ile destek basıncı (6-8 cm H<sub>2</sub>O) ile başlandı ve ideal kiloya göre 6-8 mL/kg tidal hacmi oluşturacak basınç değeri ayarlandı. EPAP 5 cm H<sub>2</sub>O ile başlandı ve hipoksemiye düzeltmek gerektiğinde artırıldı. Pulse oksimetre ile %90 ve üzerinde oksijen saturasyonunu sağlamak için FiO<sub>2</sub> ayarlandı. Akut hipoksemik solunum yetersizliğinde CPAP kullanıldı. CPAP ile PEEP 5-8 cm H<sub>2</sub>O ve FiO<sub>2</sub> 35-100% arasında başlandı (10).

En az 48 saattir spontan solurken veya düşük FiO<sub>2</sub> (<%30) ile pH değeri 7.35' in üzerinde,

genel durumunun kötüleştiğini düşündüren nörolojik bir bulgu yoksa; solunum sayısı 24 soluk/dakika'nın altında; kalp hızı 90 atım/dakika'nın altında; ve hastanın bilinci açık olduğunda NIV başarılı kabul edildi.

Entübasyon ve invaziv mekanik ventilasyon ile solunum desteği kriterleri ise: 1) pH <7.20, (2) pH: 7.20-7.25 (bir saat arayla bakılan iki arter kan gazında), (3) hiperkapnik koma (GKS <8 ve PaCO<sub>2</sub> >60 mm Hg) (4), PaO<sub>2</sub> < 45 mm Hg maksimum FiO<sub>2</sub>'e rağmen, ve (5) kardiyorespiratuar arrest kabul edildi.

İnvaziv mekanik ventilasyon basınç kontrollü modda ideal kiloya göre 6-8 mL/kg tidal hacmi oluşturacak destek basınç ve PEEP 5-8 cm H<sub>2</sub>O ayarlandı. IV desteği alan hastalara dormicum, fentanil ve propofol ile yeterli sedasyon sağlandı.

### **İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics 20 (SPSS Inc., Chicago, IL, US, 2011) yazılımı kullanılarak yapıldı. Normal dağılım sayısal veriler ortalama ± standart sapma, normal dağılmayan sayısal veriler ortanca ve range, nominal veriler sayı ve yüzde olarak verildi. Bağımsız iki veri grubunun karşılaştırmasında kategorik değişkenler için Ki-kare, sayısal ve normal dağılım değişkenler için independent sample t-test, sayısal ve normal dağılmayan değişkenler için Mann-Whitney U test kullanıldı. İki den fazla bağımsız grup analizinde ise parametrik yöntem olarak ANOVA (tek yönlü değişkenlik analizi) ve parametrik olmayan yöntem olarak Kruskal-Wallis testi kullanıldı. YBÜ'nde mortaliteyi etkileyen faktörler ayrı ayrı tek değişkenli analiz ile incelendi. Anlamlı bulunan aday faktörler çok değişkenli regresyon analizine dahil edilerek mortalitenin bağımsız belirteçlerinin belirlenmesi amaçlandı. P değeri 0.05'in altında olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### **BULGULAR**

Araştırmaya yaş ortalaması 65.63±15.44 olan 65 (29 K, 36E) hasta dahil edildi. Araştırma grubunun özellikleri Tablo 1' de verildi.

## İTERSTİYEL AKCİĞER HASTALIĞINDA YOĞUN BAKIM

**Tablo 1.** YBÜ'ne akut solunum yetersizliği nedeniyle alınan interstiyel akciğer hastalığı olgularının özellikleri, bu özelliklere göre yaşayan ve yaşamayan grupların karşılaştırılması

	Tüm grup n=65	Yaşayan n=22	Yaşamayan n=43	p
Yaş, yıl	65.63±15.44	66,95±16,88	64,9±14,77	AD
Cinsiyet, Kadın	29 (44,6)	13 (59,1)	16 (37,2)	AD
Siğara, paket-yıl	22.20±20.06	23.50±22.00	19.23±22.53	AD
Tanı				
İPF	34 (52,3)	10 (45,4)	24 (55,8)	AD
İPF dışı	31 (47,7)	12 (54,5)	19 (44,2)	
Romatoid artrit	10 (15,4)	4 (18,2)	6 (13,9)	AD
Sistemik skleroz	3 (4,6)	2 (9,1)	1 (2,3)	
Akut interstiyel pnömoni	10 (15,4)	2 (9,1)	8 (18,6)	
Sarkoidoz	2 (3,1)	1 (4,5)	1 (2,3)	
Kronik HSP	1 (1,5)	1 (4,5)	-	
Wegener granülomatozu	3 (4,6)	1 (4,5)	2 (4,6)	
İlacı bağılı akciğer hastalığı	1 (1,5)	-	1 (2,3)	
İdiyopatik plöroparankimal fibroelastozis	1 (1,5)	1 (4,5)	-	
YBÜ'ne alınma nedeni				
Hastalık aktivasyonu	45 (69,2)	17 (77,3)	28 (65,1)	AD
Akciğer enfeksiyonu	20 (30,8)	8 (36,4)	12 (27,9)	
Komorbidite				
HT	25 (38,5)	7 (31,8)	18 (41,9)	AD
DM	11 (16,9)	5 (22,7)	6 (13,9)	
KAH	12 (18,5)	4 (18,2)	8 (18,6)	
Aritmi	3 (4,6)	1 (4,5)	2 (4,6)	
Kalp yetersizliği	4 (6,1)	1 (4,5)	3 (7)	
Böbrek yetersizliği	1 (1,5)	1 (4,5)	-	
Tedavi				
Kortikosteroid	42 (64,6)	14 (63,6)	28 (65,1)	AD
Pirfenidon	5 (7,7)	2 (9,1)	3 (7)	
Azatiopurin	11 (16,9)	6 (27,3)	5 (11,6)	
Siklofosamid	3 (4,6)	1 (4,5)	2 (4,6)	
Mikofenolat mofetil	2 (3,1)	1 (4,5)	1 (2,3)	
USOT	35 (56)	19 (86,4)	26 (60,5)	AD
Akciğer Nakli Listesinde	2 (3,2)	1 (4,5)	1 (2,3)	AD
pH	7.36±0.11	7.39±0.12	7.35±0.11	0.054
PaCO <sub>2</sub>	48.01±22.47	47.59±26.79	48.24±20.15	AD
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	106±77.59	137.96±81.89	89.63±70.66	<b>0.032</b>
FVC, % pred.	59.04±18.48	58.67±24.31	59.23±15.42	AD
FEV1, % pred.	60.85±18.21	60.00±22.09	61.29±16.54	AD
FEV1/FVC	81.85±11.13	81.20±13.85	82.23±9.65	AD
DLCO, % pred.	28.82±14.62	22.95±9.11	33.09±16.70	AD
sPAP, mmH <sub>2</sub> O	55.38±23.23	49.00±25.51	59.37±21.28	<b>0.028</b>
CRP	109.27±101.25	89.63±111.61	119.93±95.13	AD
Prokalsitonin	0.77±2.21	0.2±0.2	1.15±2.84	AD
BNP	298.49±430.39	83.94±83.54	96.01±491.52	AD
GKS	14.03±3.29	15	13.5±4.02	<b>0.046</b>
APACHE II	18.17±9.8	12.33±3.51	24±11.27	<b>0.022</b>
İPF, idiyopatik pulmoner fibrozis ; CRP, C-reaktif protein; BNP, beyin natriüretik peptid; GKS, Glasgow koma skoru; sPAP, sistolik pulmoner arter basıncı; APACHE II, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi)				

Tanılarının 34 (%52) hastada IPF, 13 (%20) kollajen doku hastalığı, 10 (%15,4) akut interstisyel pnömoni, 3 (%4,6) vaskülit (Wegener granulomatozu), 2 (%3,1) sarkoidoz, 1 (%1,5) kronik hipersensitivite pnömonisi, 1 (%1,5) ilaca bağlı (gemsitabin) akciğer hastalığı, 1 (%1,5) hastada plöroparankimal fibroelastozis olduğu görüldü. Kollajen doku hastalığı grubunda 10 (%15,4) hastanın etiyolojisi romatoid artrit (RA) ve 3 (%4,6) hastanın sistemik sklerozdu. Toraks BT'de 31 IPF hastasında olağan interstisyel pnömoni (OİP), RA hastalarının 7'sinde non-spesifik interstisyel pnömoni (NSIP), 3'ünde OİP, progresif sistemik skleroz hastalarının 2'sinde NSIP, 1'inde OİP, akut interstisyel pnömoni hastalarında difüz alveolar hasar (DAH), Wegener granulomatozisi hastalarında kaviter nodüller, buzlu cam ve konsolidasyon, sarkoidoz hastalarında üst lob fibrozisi, traksiyonel bronşektazi ve bal peteği görünümü, kronik hipersensitivite pnömonisi hastasında retiküler infiltrasyonlar, sentrilobüller nodüller ve bal peteği görünümü, ilaca bağlı (gemsitabin) İAH olgusunda DAH, idiopatik pöroparankimal fibroelastozis olgusunda ise üst zonlarda multipl bül, hava kisti, alt loblarda fibrokistik değişiklikler ve hacim kaybı izlendi.

Akut solunum yetersizliğinin sebebi 45 (%69) hastada hastalık aktivasyonu ve 20 (%30,8) hastada akciğer enfeksiyonu bulundu. YBÜ' ne alındığında başlangıçta ayırıcı tanıda akciğer enfeksiyonu düşünülen 50 (%76,9) hastaya parenteral geniş spektrumlu ampirik antibiyotik tedavisi başlandı. Klinik, radyoloji ve kültür üreme sonuçlarına göre antibiyotik tedavisi düzenlendi. Tüm gruba düşük moleküler ağırlıklı heparin tedavisi profilaksi dozunda verildi. Hastalık başlangıcından YBÜ' ne alınmasına kadar geçen ortalama süre  $3.1 \pm 2.4$  yıl bulundu. YBÜ'ne kabulünde alınan arter kan gazında ortalama pH  $7.36 \pm 0.11$  mmHg, PaCO<sub>2</sub>  $48.01 \pm 22.47$  mmHg ve PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranı  $106 \pm 77.59$  bulundu. Son bir yıl içinde yapılmış son spirometri testinde restriktif akım kısıtlanması (FVC, %pred  $59.04 \pm 18.48$ ; FEV1,

%pred  $60.85 \pm 18.21$ ; FEV1/FVC  $81.85 \pm 11.13$ ) difüzyon testinde ise difüzyon kapasitesinde ciddi azalma (DLCO, %pred  $28.82 \pm 14.62$ ) izlendi. YBÜ' nde ekokardiyografi ile ölçülen SPAP yüksek bulundu ( $55.38 \pm 23.23$  mmHg). YBÜ' nde takibinde 54 (%83,1) hastaya geniş spektrumlu antibiyotik, 11 (%16,9) pulse steroid, 4 (6,1) siklofosamid tedavisi verildi.

Akut hipoksemik solunum yetersizliği olan 15 hastaya CPAP tedavisi verildi. Akut hiperkapnik solunum yetersizliği olan 30 hasta ise BPAP tedavisi aldı. YBÜ' ne kabulünde 20 hastaya invaziv mekanik ventilatör ile solunum desteği sağlandı. CPAP tedavisine yanıt vermeyen 3 ve BPAP tedavisine yanıt vermeyen 7 hastaya ise takipte invaziv mekanik ventilatör ile solunum desteği sağlandı. Bu hastalar IV takibinde ex oldu. Bu hastalarla birlikte invaziv mekanik ventilatörde izlenen toplam 26 hasta öldü. İnvaziv mekanik ventilatör desteği almayan CPAP grubundan 6, BPAP grubundan ise 11 hasta takibinde akut kardiyak sorunlar nedeniyle öldü (Şekil 1).

Exitusun nedenlerinin 12 hastada hastada kardiyopulmoner arrest, 10 hastada sepsis, 8 çoklu organ yetmezliği, 6 MI, 5 aritmi ve 2 hastada serebrovasküler olay olduğu görüldü. Tüm grubun YBÜ' nde takip süresi  $7.8 \pm 5.4$  gündü ve mortalite oranı %66.1 (n=43) bulundu. Başlangıç solunum destek tedavilerine göre değerlendirildiğinde CPAP grubunda 9, BPAP grubunda 18, IMV grubunda 16 hastanın öldüğü görüldü (grup içi mortalite sırasıyla %60, %60 ve %80). Ayrıca başlangıçta verilen NIV destek tedavisine yanıt alınamayarak IMV tedavisi verilen hastaların (n=10) hepsinin takipte öldüğü saptandı. Araştırma boyunca IMV desteği alan 30 hastanın 26'sının öldüğü görüldü (mortalite oranı %86,7).

YBÜ'nde izlemi sonunda yaşayan ve yaşamayan hasta gruplarının özellikleri karşılaştırıldı. İki grubun demografik özellikleri, komorbiditeleri, aldıkları tedaviler, solunum fonksiyon test sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (Tablo 1). İki grubun te-

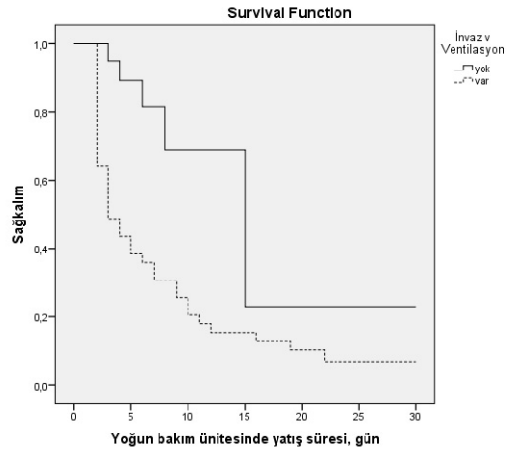
## İTERSTİYEL AKCİĞER HASTALIĞINDA YOĞUN BAKIM

davi başlangıcındaki ortalama  $PaO_2/FiO_2$  oranlarının ( $p=0.032$ ), sPAP değerinin ( $p=0.028$ ), GKS ( $p=0.046$ ) ve APACHE II skoru arasında ( $p=0.022$ ) anlamlı fark olduğu görüldü. Yaşayan ve yaşamayan grupların YBÜ'nde aldıkları medikal tedaviler ve solunum destek tedavileri karşılaştırıldığında IMV ile solunum desteği alanlarının mortalitesinin (%86,7) anlamlı yüksek olduğu saptandı ( $p<0.001$ ) (Tablo 2).

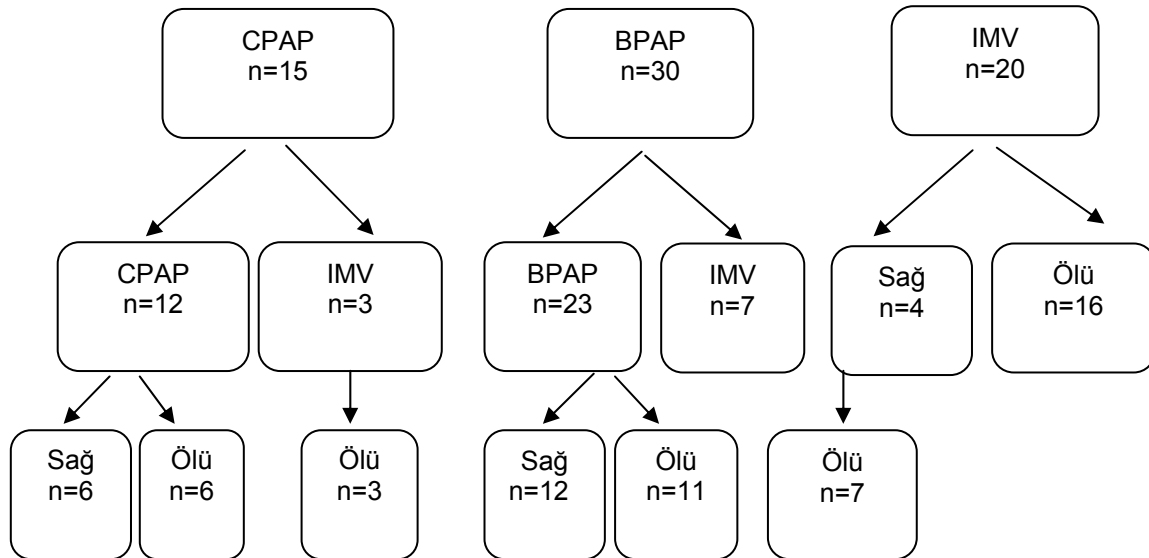
n ve almayan İAH hastalarının Kaplan Meier sağkalım grafiği Şekil 2' de görülebilir.

Yaşayan ve yaşamayan grupların istatistiksel değerlendirmesinde anlamlı bulunan değişkenler tek değişkenli cox regresyon analiz ile değerlendirildiğinde GKS (HR 1.225; 95% CI: [0.783-1.550];  $p=0.052$ ), APACHE II (HR 2.845; 95% CI: [1.431-3.751];  $p=0.006$ ),  $PaO_2/FiO_2$  (HR 1.753; 95% CI: [1.169-1.932];  $p=0.012$ ), sPAP (HR 1.601; 95% CI: [0.263-1.710];  $p=0.031$ ), ve IMV ihtiyacının (HR 8.441; 95% CI: [3.225-12.632];  $p<0.001$ ) YBÜ'nde mortalite riskini arttırdığı görüldü. Çok değişkenli analizde ise  $PaO_2/FiO_2$  (HR 1.224; 95% CI: [0.832-1.705];  $p=0.015$ ), APACHE II (HR 1.956; 95%

CI: [1.031-4.216];  $p=0.010$ ), ve IMV ihtiyacı (HR 7.473; 95% CI: [3.028-9.243];  $p<0.001$ ) mortalite riskini artıran bağımsız değişkenler olarak bulundu (Tablo 3).



**Şekil 2.** Yoğun bakım ünitesinde interstisyel akciğer hastalığına bağlı akut solunum yetersizliği tanısıyla takip edilen olguların invaziv mekanik ventilasyon desteğine bağlı Kaplan-Meier sağkalım grafiği



**Şekil 1.** Yoğun bakım ünitesinde solunum destek tedavileri ve mortalite akış şeması

**Tablo 2.** YBÜ'ne akut solunum yetersizliği nedeniyle alınan interstisyel akciğer hastalığı olgularının tedavilerinin karşılaştırılması

	Tüm grup n=65	Yaşayan n=22	Yaşamayan n=43	p
Antibiyotik	50 (76,9)	18 (81,8)	32 (74,4)	AD
Pulse steroid	11 (16,9)	3 (13,6)	8 (18,6)	AD
Siklofosamid	4 (6,1)	1 (4,5)	3 (7)	AD
NIV				
CPAP	15 (23,1)	6 (27,3)	9(20,9)	AD
BPAP	30 (46,1)	12 (54,5)	18 (41,9)	AD
IMV	20 (30,8)	4 (18,2)	16 (60,5)	<b>&lt;0.001</b>
YBÜ'nde takip süresi, gün	7.8±5.4	9.7±7.5	6.5±5.4	AD

IMV tedavisi ala

**Table 3.** YBÜ'ne akut solunum yetersizliği nedeniyle alınan interstisyel akciğer hastalığı olgularının mortalite için temel risk faktörlerini gösteren cox regresyon analizleri

	Tek değişkenli analiz			Çok değişkenli analiz		
	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p
GKS	1.225	0.783-1.550	<b>0.052</b>			
sPAP	1.601	0.263-1.710	<b>0.031</b>			
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	1.753	1.169-1.932	<b>0.012</b>	1.224	0.832-1.705	<b>0.015</b>
APACHE II	2.845	1.431-3.751	<b>0.006</b>	1.956	1.031-4.216	<b>0.010</b>
IMV tedavisi	8.441	3.225-12.632	<b>&lt;0.001</b>	7.473	3.028-9.243	<b>&lt;0.001</b>

## TARTIŞMA

Bu çalışmada akut solunum yetersizliği tanısıyla YBÜ'ne alınan ve solunum destek tedavisi verilen interstisyel akciğer hastalığı olgularının özellikleri, tedavileri ve mortaliteyi etkileyen faktörler incelenmiştir. Araştırmanın en önemli sonucu invaziv mekanik ventilatör desteğine gerek duyulmasının, ağır hipoksemi ve APACHE II ile belirlenen düşük sağlık göstergesinin mortalitenin en önemli ve bağımsız risk faktörleri olmasıdır.

İAH'da akut solunum yetersizliğinin ilk evresinde alveolar hipoventilasyon ve hiperkapni sık değildir, sebebinin akciğer patolojisi ile ilişkili solunum işinin artmasına solunum kaslarının adaptasyonu olduğu düşünülmektedir. Daha ileri evrede ise kas yorgunluğu gelişir ve karbondioksit retansiyonuna yol açar (11). Araştırmamızda hastalarda akut solunum yetersizliği, gaz değişim bozukluğu sonucu hastaların hepsinde ciddi hipoksemi ve çoğunluğunda karbondioksit retansiyonu sonucu pH'nın asidozise kayması ile karakterizedir.

Araştırmamızda IMV desteği alan İAH olgularının %86,7'si YBÜ'nde takibinde kaybedilmiştir. İnterstisyel akciğer hastalığı olan olgularda YBÜ' de IMV' nun yüksek mortalite riski ile ilişkisi daha önce de vurgulanmıştır (12). Mallick YBÜ'nde ventile edilen İPF hastalarının prognozunu inceleyen araştırmalarla yaptığı derlemede mekanik ventilasyonun çoğunlukla faydasız olduğunu belirtmiştir (13). Bu derlemeye 9 araştırmadan 135 İPF hastası dahil edilmiş ve kısa dönem (hastanede ve hastaneden taburcu olduktan sonraki ilk 3 ay içinde) mortalite oranı %94 bulunmuştur. Bu sebeple yeni İPF rehberleri küçük bir azınlıkta makul bir tedavi olsa da solunum yetersizliği olan İPF olgularının çoğunluğunda invaziv mekanik ventilasyon uygulanmasının faydalı olmadığını vurgular (6). Ancak son zamanlarda bu hasta grubunda umut vadeden araştırma sonuçlarına da rastlamaktayız. Gaydry ve ark. yayınladığı çalışmada İPF olgularının %22'si IMV'dan başarıyla ayrılmıştır. Amerika'da yapılan geniş seri ulusal bir kohort analizinde ise IMV ihtiyacı olan İPF hastalarında hastane içi

mortalite yaklaşık %50 bulunmuştur (14). IMV ile yeni araştırmalarda daha iyi sonuç elde etme trendi akut akciğer hasarının tedavisinde uygulanan modern yaklaşımlara yani akciğer koruyucu ventilasyon stratejilerine bağlı olabilir. Araştırmamızda da bu hasta grubuna non-invaziv ve invaziv ventilatör ile düşük tidal hacimli akciğer koruyucu ventilasyon uygulanmıştır. Mekanik ventilatör ile solunum desteği sağlanan İAH olgularında ventilasyon ayarları ile değerlendirildiğinde yüksek pozitif end-ekspiratuar basıncın kötü prognozla ilişkili olduğu, bunun muhtemel sebebinin de İAH' da çok fragil olan akciğerde ventilatöre bağlı akciğer hasarı gelişmesi olduğu bildirilmiştir (15). Akciğer kompliyansı düşük olan bu grup hastalarda ARDS' dekine benzer ventilasyon stratejileri uygulamak daha doğru olacaktır. Barotravma ve volutravma riskini azaltmak için İAH olgularında akut solunum yetersizliğinin tedavisinde düşük tidal hacimli akciğer koruyucu ventilasyon yapılması önerilir (3).

Mekanik ventilatör desteği alan İPF olgularının prognozunu değerlendiren bir araştırmada düşük tidal hacimli ventilasyon (6-8 mL/kg), yüksek tidal hacimli ventilasyon (8-13 mL/kg) karşılaştırıldığında mortalitede daha iyi sonuçlar elde edilmiştir (16). Ayrıca İAH olgularında İMV sırasında hasta ventilatör uyumsuzluğu ventilatör ilişkili akciğer hasarına sebep olabilir. Bu araştırmada IMV desteği alan hastalara yeterli sedasyon sağlandığı için asenkronizasyon yaşanmamıştır.

Nava ve ark. İPF'li 7 hastada IV sırasında solunum mekaniğini değerlendirmiş ve artmış elastans ve solunum sisteminin direncinin, mekanik ventilatör ile tedaviye kötü cevap vermesine katkıda bulunabileceğini belirtmiştir (17). Fernandez-Pérez ve ark. yüksek PEEP' in sağlam akciğer üniterlerinin hiperinflasyonuna sebep olduğunu ve fibrotik, rekrutman olmayan bölgelerde ventilasyon üzerinde bir katkısı olmadığını, İAH olgularında akciğer hasarını arttırdığı sonucuna varmıştır (15,18). Araştırmamızda akciğer hasarı ve pnömotoraks riskini arttıran yüksek PEEP'ten kaçınıldı ve PEEP 5-8 cm H<sub>2</sub>O ayarlandı.

İnterstiyel akciğer hastalığı olgularında akciğer mekaniklerinin farklı olması ve NIV başarisiz olan grubun prognozunun kötü olması nedeniyle NIV tedavisi kararı vermek ve basınç düzenlemesi yapmak güç olabilir (8,9). Araştırmamızda NIV hipoksemik ve hiperkapnik solunum yetersizliği olan seçilmiş hasta grubunda endotrakeal entübasyonu önlemek amacıyla kullanıldı. BPAP tedavisi alan grubun mortalite oranı IMV grubundan daha az bulundu. Ancak NIV'dan fayda görmeyerek IMV desteği sağlanan hastaların hepsi takibinde yaşamını yitirdi. IMV grubunda mortalitenin yüksek olmasının bir sebebi ventilatör ilişkili pnömoni riskinin yüksekliği ile açıklanabilir. Araştırmamızda İPF dışındaki İAH grubunda immunsupresif tedavi oranı yüksekti. İnvaziv mekanik ventilasyon ile İAH' da ventilatör ilişkili pnömoni riskinin artmasının bir sebebi de hastaların aldıkları immunsupresan tedavilerdir. Bu ilaçlar ile solunum sistemi enfeksiyonlarına duyarlılık artmaktadır (7). Bu grup hastada enfeksiyonu önlemede NIV' un daha avantajlı olduğu bildirilmiştir (19). IMV tedavisinde mortalitenin yüksek olmasının diğer bir sebebi ise IMV grubunun araştırmamızda olduğu gibi genel durumunun ve klinik bulgularının daha kötü olmasıdır. Araştırmamızda mental durumu gösteren GCS ve klinik sağlık durumunun göstergesi olan APACHE II skoru mortalite ile ilişkili bulunmuştur. NIV bazen de palyatif amaçla dispneyi azaltmak için verilebilir. Rajala ve ark. araştırmasında terminal dönemde İPF hastalarının yaklaşık üçte birinin NIV tedavisi aldığını bildirmiştir (20). Scleroderma Lung Study analizleri dispne şiddetinin yaşam kalitesinde bozulma ile yakın ilişkili olduğunu göstermiştir (21). İPF olgularında NIV tedavisi ile yaşam kalitesinin iyileştiği vurgulanmıştır (22). NIV'un bu hasta grubunda faydaları hakkında randomize kontrollü araştırma olmasa da etkinliğini gösteren araştırmalar vardır (9, 18). Ayrıca NIV' un erken uygulanması ve hastanın genel durumunun daha az bozuk olması sağ kalım ile pozitif ilişkili bulunmuştur (18,23).



Araştırmamızda İPF ve diğer İAH' nın mortaliteleri arasında fark görülmedi. İPF akut alevlenmeleri mortalitesi en yüksek olan durum olarak bilinse de diğer İAH' da alevlenmeler de yüksek mortalite oranları ile karşımıza çıkmaktadır (24,25). Araştırmamızda İAH alevlenme sebebi hastalık aktivasyonu ve akciğer enfeksiyonu olan hastalar arasında mortalitede fark görülmedi. İAH'da bazal oksijenizasyonun kötü olması da prognostik bir faktördür (26). Bu araştırmada yaşamayan hasta grubunun ortalama PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> değeri düşük ve sPAP yüksektir. Azalmış difüzyon kapasitesi arter kanında parsiyel oksijen basıncının azalması ve pulmoner hipertansiyon, ileri parankimal hastalıkların majör komplikasyonudur. İnterstisyel akciğer hastalığında pulmoner hipertansiyon oranı yüksektir ve artmış mortalite ile ilişkilidir (27). Günümüzde halen İAH akut alevlenmeleri üzerine etkili medikal tedaviler konusunda yeterli veri yoktur. Klinik uygulamada yüksek doz sistemik steroid tedavisi uygulanmaktadır (28). Gözlemsel araştırmalarda pulse steroid tedavisi takrolimus (29) veya siklosporin ile kombine edildiğinde prognozun kortikosteroid monoterapiden daha iyi olduğu görülmüştür (30). Daha önce yapılan araştırmalara benzer şekilde bu araştırmada bazal klinik ve laboratuvar bulguları İAH akut alevlenmesinde prognoz tahmininde anlamlı değildi. Ayrıca bu araştırmada stabil dönemde yapılan solu-

num fonksiyon testlerinin ve radyolojik değerlendirmenin hastanın alevlenme döneminde prognozuyla ilişkisinin olmadığı bulunmuştur (18).

Bu araştırmada NIV başarısız olduğu ve IMV desteğine geçilen hastalar YBÜ takibinde öldü. Böylece bu grupta IMV desteğinin mortaliteye katkısı olmadığı görüldü. Bunun bir açıklaması invaziv ventilasyonun hastanın prognozuna ek bir katkısının olmadığıdır. İnvaziv ventilasyon kararının gecikmesinin de mortaliteyi arttırdığı düşünülebilir ancak başlangıçta IMV alan grupta da mortalite oranları oldukça yüksektir ve benzer araştırmalarda da bu grupta IMV ile mortalite sonuçlarının yüksek olduğunu görüyoruz. Bu sebeple birinci açıklama daha olasıdır.

Araştırmamızın kısıtlılıkları tek merkez olması, yoğun bakım sonrasında hastanede ve taburculuk sonrası erken dönem mortalite sonuçlarının olmamasıdır.

Sonuç olarak akut solunum yetersizliği nedeniyle YBÜ'ne alınan farklı etiyojilere bağlı İAH olgularında mortalite oranı yüksektir. Başlangıçta ciddi hipoksemi ve APACHE II ile belirlenen kötü sağlık durumu mortalite riskinde artışı gösterir. Ayrıca hastanın IMV tedavisi gereksinimi artmış mortalite için en önemli risk faktörüdür.

#### KAYNAKLAR

1. Hutchinson JP, McKeever TM, Fogarty AW, Navaratnam V, Hubbard RB. Increasing global mortality from idiopathic pulmonary fibrosis in the twenty first century. *Ann Am Thorac Soc* 2014;11:1176-85.
2. Luppi F, Cerri S, Taddei S, Ferrara G, Cottin V. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: a clinical review. *Intern Emerg Med* 2015; 10: 401-11.
3. Gaudry S, Vincent F, Rabbat A, Nunes H, Crestani B, Naccache JM, Wolff M, Thabut G, Valeyre D, Cohen Y, Mal H. Invasive mechanical ventilation in patients with fibrosing interstitial pneumonia. *J Thorac Cardiovasc Surg*; 2014; 147: 47-53.
4. Mollica C, Paone G, Conti V, Ceccarelli D, Schmid G, Mattia P, Perrone N, Petrianni A, Sebastiani A, Cecchini L, Orsetti R, Terzano C. Mechanical ventilation in patients with end-stage idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Int Rev Thorac Dis*. 2010; 79: 209-15.
5. Vianello A, Arcaro G, Battistella L, Pipitone E, Vio S, Concas A, Paladini L, Gallan F, Marchi MR, Tona F et al. Noninvasive ventilation in the event of acute respiratory failure in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Crit Care* 2014; 29: 562-7.
6. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, Colby TV, Cordier JF, Flaherty KR, Lasky JA et al. ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on

- Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 788–824.
7. Hilbert G, Gruson D, Vargas F, Valentino R, Gbikpi-Benissan G, Dupon M, Reiffers J, Cardinaud JP. Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 481–7.
  8. Yokoyama T, Kondoh Y, Taniguchi H, Kataoka K, Kato K, Nishiyama O, Kimura T, Hasegawa R, Kubo K. Noninvasive ventilation in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Intern Med* 2010; 49: 1509-14.
  9. Evans TW. International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: non-invasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. Organised jointly by the American Thoracic Society, the European Respiratory Society, the European Society of Intensive Care Medicine, and the Société de Réanimation de Langue Française, and approved by the ATS Board of Directors, December 2000. *Intensive Care Med* 2001; 27: 166-78.
  10. Delclaux C, L'Her E, Alberti C, Mancebo J, Abroug F, Conti G, Mancebo J, Abroug F, Conti G, Guérin C, Schortgen F, Lefort Y, Antonelli M, Lepage E, Lemaire F, Brochard L. Treatment of acute hypoxemic nonhypercapnic respiratory insufficiency with continuous positive airway pressure delivered by a face mask: A randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 284: 2352-60.
  11. Moua T, Westerly BD, Dulohery MM, Daniels CE, Ryu JH, Lim KG. Patients With Fibrotic Interstitial Lung Disease Hospitalized for Acute Respiratory Worsening: A Large Cohort Analysis. *Chest* 2016; 149: 1205-14.
  12. Blivet S, Philit F, Sab JM, Langevin B, Paret M, Guérin C, Robert D. Outcome of patients with idiopathic pulmonary fibrosis admitted to the ICU for respiratory failure. *Chest* 2001; 120: 209–12.
  13. Mallick S. Outcome of patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) ventilated in intensive care unit. *Respir Med* 2008; 102: 1355–9.
  14. Rush B, Wiskar K, Berger L, Griesdale D. The use of mechanical ventilation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis in the United States: a nationwide retrospective cohort analysis. *Respir Med* 2016; 111: 72–6.
  15. Fernández-Pérez ER, Yilmaz M, Jenad H, Daniels CE, Ryu JH, Hubmayr RD, Gajic O. Ventilator settings and outcome of respiratory failure in chronic interstitial lung disease. *Chest* 2008; 133: 1113–9.
  16. Blivet S, Philit F, Sab JM, Langevin B, Paret M, Guerin C, et al. Outcome of patients with idiopathic pulmonary fibrosis admitted to the ICU for respiratory failure. *Chest* 2001; 120: 209-12.
  17. Nava S, Rubini F. Lung and chest wall mechanics in ventilated patients with end stage idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 1999; 54: 390-5.
  18. Güngör G, Tatar D, Saltürk C, Çimen P, Karakurt Z, Kirakli C, Adıgüzel N, Ediboglu Ö, Yılmaz H, Moçin ÖY, Balcı M, Yılmaz A. Why do patients with interstitial lung diseases fail in the ICU? a 2-center cohort study. *Respir Care* 2013; 58: 525–31.
  19. Williams TJ, Wilson JW. Challenges in pulmonary fibrosis: 7--Novel therapies and lung transplantation. *Thorax* 2008; 63: 277-84.
  20. Rajala K, Lehto JT, Saarinen M, Sutinen E, Saarto T, Myllärniemi M. End-of-life care of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Palliat Care* 2016; 15: 85.
  21. Khanna D, Clements PJ, Furst DE, Chon Y, Elashoff R, Roth MD, Sterz MG, Chung J, FitzGerald JD, Seibold JR, Varga J, Theodore A, Wigley FM, Silver RM, Steen VD, Mayes MD, Connolly MK, Fessler BJ, Rothfield NF, Mubarak K, Molitor J, Tashkin DP; Scleroderma Lung Study Group. Correlation of the degree of dyspnea with health-related quality of life, functional abilities, and diffusing capacity for carbon monoxide in patients with systemic sclerosis and active alveolitis: results from the Scleroderma Lung Study. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 592-600.
  22. Nishiyama O, Taniguchi H, Kondoh Y, Kimura T, Kataoka K, Nishimura K, Ogawa T, Watanabe F, Arizono S, Tohda Y. Health-related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. What is the main contributing factor? *Respir Med* 2005; 99: 408–14.
  23. Yokoyama T, Tsushima K, Yamamoto H, Koizumi T, Kubo K. Potential benefits of early continuous positive pressure ventilation in patients with rapidly progressive interstitial pneumonia. *Respirology* 2012; 17: 315–21.
  24. Tachikawa R, Tomii K, Ueda H, Nagata K, Nanjo S, Sakurai A, Otsuka K, Kaji R, Hayashi M, Katakami N, Imai Y. Clinical features and outcome of acute exacerbation of interstitial pneumonia: collagen vascular diseases-related versus idiopathic. *Respiration* 2012; 83: 20–7.

25. Usui Y, Kaga A, Sakai F, Shiono A, Komiyama K, Hagiwara K, Kanazawa M. A cohort study of mortality predictors in patients with acute exacerbation of chronic fibrosing interstitial pneumonia. *BMJ Open* 2013; 3 (7). pii: e002971.
26. Simon-Blancal V, Freynet O, Nunes H, Bouvry D, Naggara N, Brillet PY, Denis D, Cohen Y, Vincent F, Valeyre D, Naccache JM. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: outcome and prognostic factors. *Respiration* 2012; 83: 28–35.
27. Mejía M, Carrillo G, Rojas-Serrano J, Estrada A, Suárez T, Alonso D, Barrientos E, Gaxiola M, Navarro C, Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema: decreased survival associated with severe pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2009; 136:10-5.
28. Suda T, Kaida Y, Nakamura Y, Enomoto N, Fujisawa T, Imokawa S, Hashizume H, Naito T, Hashimoto D, Takehara Y, Inui N, Nakamura H, Colby TV, Chida K. Acute exacerbation of interstitial pneumonia associated with collagen vascular diseases. *Respir Med* 2009;103:846–53.
29. Horita N, Akahane M, Okada Y, Kobayashi Y, Arai T, Amano I, Takezawa T, To M, To Y. Tacrolimus and steroid treatment for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Intern Med* 2011; 50: 189–95.
30. Sakamoto S, Homma S, Miyamoto A, Kurosaki A, Fujii T, Yoshimura K. Cyclosporin A in the treatment of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Intern Med* 2010; 49: 109–15.

**Yazışma Adresi:**

---

Dr. Fatma Çiftci  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs  
Hastalıkları, Ankara, Türkiye  
ciftcif@yahoo.com

---