

# Comparison of the effects of corticosteroid therapy on pulmonary and extrapulmonary ARDS patients

## Pulmoner ve ekstrapulmoner kaynaklı ARDS hastalarında kortikosteroid tedavisinin etkilerinin karşılaştırılması

Tuğba BİNGÖL TANRIVERDİ<sup>1</sup>, Emine Nursen KOLTKA<sup>2</sup>, Hafize Gülşah ÖZCAN<sup>3</sup>, Esin ERDEM<sup>4</sup>, Melek GÜRA ÇELİK<sup>2</sup>

### ABSTRACT

Previous studies have shown that low-dose and long-term corticosteroid therapy is associated with good clinical outcomes in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS). However, there is no study investigating the efficacy of corticosteroids in these patients according to ARDS types. The aim of our study is to compare the clinical parameters and in-hospital outcomes of pulmonary and extrapulmonary ARDS patients who were treated with corticosteroids in addition to conventional treatments. The data of 22 patients, who were followed up in intensive care unit, diagnosed as ARDS and underwent low-dose and long-term methylprednisolone treatment between January 2008 and December 2012 were retrospectively investigated. Patients were divided into two main groups as pulmonary ARDS (14 patients) and extrapulmonary ARDS (8 patients), and comparisons were made. There was no significant difference between pulmonary ARDS and extrapulmonary ARDS groups in terms of age, gender, weight, length of stay in intensive care unit, onset day of ARDS development, and duration of mechanical ventilation (MV). However, the weaning from MV and in-hospital survival rate was significantly lower in extrapulmonary ARDS group. In multivariate analysis, extrapulmonary ARDS was detected as an independent predictor of in-hospital mortality. In conclusion, although previous studies have shown an increased survival rate in ARDS patients who received methylprednisolone therapy, in our study it was found that survival rate was lower in extrapulmonary ARDS compared to pulmonary ARDS. Therefore, it is concluded that more detailed studies are required to demonstrate the benefit of corticosteroids in the treatment of extrapulmonary cases of ARDS.

**Keywords:** ARDS types, methylprednisolone therapy, survival

### ÖZ

Daha önceki çalışmalarda, düşük doz ve uzun süreli kortikosteroid tedavisinin akut solunum sıkıntısı sendromlu (ARDS) hastalarda iyi klinik sonuçlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak, bu hastalarda ARDS tiplerine göre kortikosteroidlerin etkinliğini inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızın amacı, konvansiyonel tedavilere ek olarak kortikosteroid tedavisi uygulanan pulmoner ve ekstrapulmoner kaynaklı ARDS hastalarının klinik parametreleri ve hastane içi sonuçlarını karşılaştırmaktır. Ocak 2008 - Aralık 2012 tarihleri arasında yoğun bakım ünitesinde takip edilen, ARDS tanısı alan ve düşük doz-uzun süreli metilprednizolon tedavisi uygulanan 22 hastanın verileri geriye dönük olarak incelendi. Hastalar, pulmoner kaynaklı ARDS (14 hasta) ve ekstrapulmoner kaynaklı ARDS (8 hasta) olarak iki ana gruba ayrıldı ve karşılaştırmalar yapıldı. Tüm hastalara konvansiyonel tedavilere ek olarak metilprednizolon tedavisi uygulandı. Pulmoner ARDS ve ekstrapulmoner ARDS grupları arasında yaş, cinsiyet, ağırlık, yoğun bakımda kalış süresi, ARDS gelişen gün ve mekanik ventilatörde (MV) kalma süresi açısından anlamlı bir farklılık belirlenmedi. Ancak, ekstrapulmoner kaynaklı ARDS grubunda MV'den ayrılma oranı ve hastane içi sağkalım oranı anlamlı olarak daha az idi. Çok değişkenli analizde, ekstrapulmoner kaynaklı ARDS hastane içi ölümün bağımsız öngördürücüsü olarak belirlendi. Sonuç olarak, önceki çalışmalarda metilprednizolon tedavisi uygulanan ARDS hastalarında sağkalım oranının artmış olduğu gösterilmiş olmasına rağmen, çalışmamızda ekstrapulmoner kaynaklı olgularda sağkalım oranının pulmoner kaynaklı olgulara oranla daha düşük olduğu gözlemlendi. Bu nedenle ekstrapulmoner kaynaklı ARDS olgularında kortikosteroidlerin faydasını göstermek için daha kapsamlı çalışmalara gereksinim olduğu sonucuna varıldı.

**Anahtar kelimeler:** ARDS tipleri, metilprednizolon tedavisi, sağkalım

Received: 25.10.2017

Accepted: 05.12.2017

<sup>1</sup>Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği, Şanlıurfa, Türkiye

<sup>2</sup>Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye

<sup>3</sup>Özel Koşuyolu Medipol Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye

<sup>4</sup>Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye

**Yazışma adresi:** Tuğba Bingöl Tanrıverdi, Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anestezi ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye  
e-mail: tugba\_bingol1182@hotmail.com

Bu çalışma İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniğinde yapılmıştır.

## GİRİŞ

Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), oksijen tedavisine yanıt vermeyen ve her iki akciğerde non-kardiyojenik özellikte diffüz infiltrasyon ile karakterize olan akut bir solunum yetmezliği tablosudur<sup>1,2</sup>. Amerika-Avrupa Konsensüs Konferansı Komitesinin 1994 yılında ARDS tanısı için belirlediği ortak kriterler şu şekildedir: (I) akut solunum sıkıntısı, (II) PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>'nin ≤ 200 (27 kPa) olması, (III) akciğer grafisinde bilateral konsolidasyon, (IV) sol atriyal hipertansiyonun klinik bulgusunun olmaması veya pulmoner kapiller oklüzyon basıncının ≤ 18 mmHg olması<sup>3</sup>. Yoğun bakımda sık karşılaşılan bu hastalığın özel bir tedavisi yoktur, çoğunlukla mekanik ventilasyon (MV) desteği gerektirir ve hastane içi mortalitesi yüksektir<sup>4</sup>.

ARDS'ye yol açan nedenler, pulmoner ve ekstrapulmoner nedenler olarak iki ana grupta incelenebilir<sup>5</sup>. Pulmoner ARDS'de doğrudan akciğer hasarı, ekstrapulmoner ARDS'de ise sistemik inflamatuvar süreç sonrası dolaylı akciğer hasarı söz konusudur. İster pulmoner olsun, ister ekstrapulmoner olsun, her iki ARDS tipinde de akciğerde oluşan patofizyolojik değişiklikler farklılık göstermez<sup>6</sup>. Yapılan çalışmalarda, ARDS'de yoğun bir inflamatuvar sürecin tetiklendiği gösterilmiş ve ARDS patogenezindeki temel mekanizmanın, akut ve yoğun bir inflamasyona bağlı gelişen alveoler epitel ve/veya vasküler endotel hasarı olduğu belirtilmiştir<sup>7</sup>. Ancak, bu alanda yapılan birçok araştırmaya rağmen, ARDS'de etkinliği net olarak gösterilmiş tedavi seçenekleri sınırlıdır<sup>8</sup>. Yoğun bir inflamasyonun tetiklenmesi nedeniyle, araştırmacılar özellikle sistemik inflamasyonu kontrol altına alacak tedavi seçenekleri üzerine odaklanmışlardır.

Kortikosteroidler güçlü bir anti-inflamatuvar etkinlik gösterirler<sup>9</sup>. Bugüne kadar birçok çalışmada, steroidlerin ARDS'li hastalardaki etkinliği araştırılmıştır, ancak elde edilen sonuçlar birbirleri ile çelişkilidir<sup>10</sup>. Meduri ve ark.'nın<sup>11</sup> 2007 yılında yapmış oldukları çalışmada ise, erken ciddi ARDS'li hastalara daha düşük dozda metilprednizolon ile tedaviye başlanmasının sistemik inflamasyonu baskıladığı, mekanik ventilasyon süresini kısalttığı ve yoğun bakım kalış sürelerini azalttığı bildirilmiştir. Bu nedenle, günümüzde erken

ARDS olgularında düşük doz ve uzun süreli metilprednizolon tedavisi de artık mantıklı bir yaklaşım olarak öne çıkmaktadır. Kortikosteroidlerin ARDS seyri üzerine olumlu etkileri gösterilmiş olmasına rağmen, ARDS tiplerine göre kortikosteroidlerin etkinliğini inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızın amacı, konvansiyonel tedavilere ek olarak kortikosteroid tedavisi de uygulanan pulmoner ve ekstrapulmoner kaynaklı ARDS hastalarının, klinik parametreleri ve hastane içi sonlanımlarını karşılaştırmaktır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

### Hasta seçimi

Çalışmamızda, Ocak 2008 - Aralık 2012 tarihleri arasında kliniğimizde Amerika-Avrupa Konsensüs Konferansı Komitesinin 1994 yılında ARDS tanısı için belirlediği ortak kriterlere göre ARDS tanısı alan ve düşük doz-uzun süreli metilprednizolon tedavisi uygulanan 22 hastanın verileri geriye dönük olarak incelendi. Belirtilen tarihler arasında, 18-80 yaş arasındaki tüm hastalar çalışmaya dahil edildi. ARDS tanısı, mevcut klavuzlardaki kriterlere dayanarak konuldu. ARDS tanısı alan tüm olgularda konvansiyonel tedavi olarak, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranı temel alınarak, PEEP titrasyonu, prone pozisyonu, ters orantılı ventilasyon, iyileştirme manevraları ve yüksek frekanslı ventilasyon tedavileri uygulanmıştır. Çalışmamız, hastanemizin Etik Kurul Başkanlığından alınan 24.01.2013 tarih ve 30/D no.lu onay numarası ile kliniğimizde gerçekleştirilmiştir.

### Değerlendirilen parametreler

Çalışmaya alınan tüm hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet, ağırlık), ARDS etiyolojisi (pulmoner/ekstrapulmoner), mekanik ventilasyondan ayrılma süresi, yoğun bakım ünitesine alınımının kaçınıcı günü ARDS geliştiği, ARDS'nin sonlanma günü, MV'den ayrılma günü, yoğun bakım ünitesinde kalış süresi ve sonuç (sağkalım/ölüm) kaydedildi. Pnömoni, mide içeriği aspirasyonu, suda boğulma, ağır göğüs travması, toksik gaz inhalasyonu, pulmoner emboli gibi doğrudan akciğer hasarı yapan hastalıklar pulmoner kaynaklı ARDS; sepsis, şok, ağır non-torasik travma, ilaç intoksikasyonu, yanık gibi hastalıklar ise ekstra-

pulmoner kaynaklı ARDS olarak tanımlandı.

### Metilprednizolon tedavi protokolü

Yapılan çalışmalarda, ARDS hastalarında düşük doz ve uzun süreli metilprednizolon tedavisinin ölümü azalttığı ve sonuçları iyileştirdiği gösterilmiştir. Bu nedenle kliniğimizde, 2010 yılından sonra ARDS hastalarına rutin bir şekilde düşük doz ve uzun süreli metilprednizolon tedavisi uygulanmaya başlandı. Çalışmalarda önerilen ve kliniğimizdeki ARDS tanılı hastalara da uygulanan düşük doz ve uzun süreli metilprednizolon tedavi protokolü aşağıdaki gibiydi:

- 1. gün: 2 mg/kg metilprednizolon intravenöz (i.v) yükleme dozu (30 dk.'da).
- 2-15. gün: Her 6 saatte bir 0,5 mg/kg metilprednizolon i.v, toplamda 2 mg/kg/gün.
- 16-22. gün: Her 6 saatte bir 0,25 mg/kg metilprednizolon i.v, toplamda 1 mg/kg/gün.

### İstatistiksel analiz

Bu çalışmadaki istatistiksel analizler SPSS 21.0 paket programı ile yapılmıştır. Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma, kategorik değişkenler ise sayı veya yüzde ile belirtildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Sürekli değişkenler ise Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Hastane içi ölümün bağımsız öngördürücülerini belirlemek amacıyla tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizleri kullanıldı. Tek değişkenli analizde düzeltilmemiş P değeri 0.1'den küçük olan değişkenler, potansiyel risk faktörleri olarak tanımlandı ve çok de-

ğişkenli lojistik regresyon modeline dâhil edildi. Çok değişkenli analizde P değeri 0.05'in altında saptanan değişkenler, hastane içi ölümün bağımsız öngördürücülerini olarak tanımlandı. P değerinin 0.05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

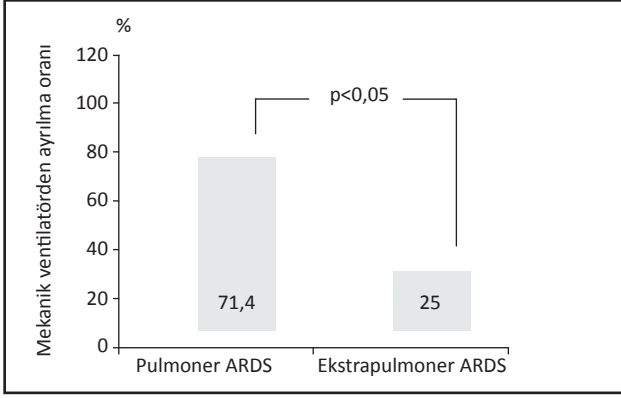
### BULGULAR

Çalışmamızda Ocak 2008 - Aralık 2012 tarihleri arasında yoğun bakım ünitesinde MV uygulanan ve düşük doz-uzun süreli metilprednizolon tedavisi verilen 22 ARDS'li hastanın verileri geriye dönük olarak incelendi. Hastaların ortalama yaşı  $44.8 \pm 17.2$ , yoğun bakımda ortalama takip süresi ise  $18.8 \pm 10.7$  idi.

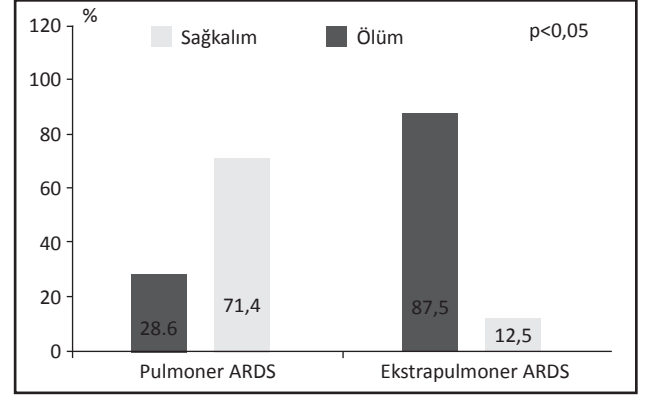
Hastalar ARDS tipine göre pulmoner ve ekstrapulmoner kaynaklı ARDS olarak iki ana guruba ayrıldı. On dört (%63.6) hastada pulmoner kaynaklı ARDS, 8 (%36.4) hastada ise ekstrapulmoner kaynaklı ARDS mevcuttu. Pulmoner ARDS ve ekstrapulmoner ARDS gurupları birbirleri ile karşılaştırıldıklarında, yaş ( $p=0.077$ ), cinsiyet ( $p=0.240$ ), ağırlık ( $p=0.671$ ), yoğun bakımda kalış süresi ( $p=0.150$ ), ARDS gelişen gün ( $p=0.186$ ) ve MV'de kalma süresi ( $p=0.914$ ) açısından anlamlı bir farklılık belirlenmedi (Tablo 1). Ancak, pulmoner kaynaklı ARDS hastaları ile karşılaştırıldığında, ekstrapulmoner kaynaklı ARDS hastalarında MV'den ayrılma oranı anlamlı olarak daha az (%25'e karşın %71.4,  $p<0.05$ ) olarak belirlendi (Figür 1). Ek olarak, ekstrapulmoner kaynaklı ARDS hastalarında hastane içi ölüm oranının da anlamlı olarak daha fazla (%87.5'e karşın %28,6,  $p<0,01$ ) olduğu görüldü (Figür 2).

Tablo 1. Pulmoner ve ekstrapulmoner ARDS guruplarının temel karakteristik özelliklerinin karşılaştırılması.

	Pulmoner ARDS (n=14)	Ekstrapulmoner ARDS (n=8)	P
Yaş (yıl)	$39,9 \pm 17,2$	$53,4 \pm 14,4$	0,077
Ağırlık (kg)	$75,7 \pm 8,5$	$74,0 \pm 14,6$	0,730
Cinsiyet			0,240
Erkek (%)	13 (92,9)	6 (75)	
Kadın (%)	1 (7,1)	2 (25)	
Serum kreatinin (mg/dl)	$1,2 \pm 1,1$	$2,1 \pm 2,1$	0,209
Yoğun bakımda kalış süresi (gün)	$18,1 \pm 7,9$	$20,0 \pm 15,0$	0,743
ARDS gelişen gün	$2,9 \pm 2,7$	$6,6 \pm 9,8$	0,330
ARDS'de kaldığı süre (gün)	$12,1 \pm 7,3$	$14,4 \pm 9,4$	0,528
MV'de kalma süresi (gün)	$14,6 \pm 8,6$	$14,9 \pm 11,9$	0,946



Figür 1. Pulmoner ve ekstrapulmoner ARDS guruplarında mekanik ventilatörden ayrılma oranlarının karşılaştırılması.



Figür 2. Pulmoner ve ekstrapulmoner ARDS guruplarında sağkalım ve ölüm oranlarının karşılaştırılması.

Tablo 2. Tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile hastane içi ölümün bağımsız öngördürücülerinin belirlenmesi.

Değişkenler	Univariate			Multivariate		
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
Yaş	1,49	0,99 - 1,11	0,106			
Ağırlık	1,04	0,96 - 1,13	0,344			
Erkek cinsiyet	2,22	0,17 - 28,86	0,542			
Serum kreatinin	1,27	0,68 - 2,36	0,454			
Yoğun bakımda kalış süresi	1,06	0,97 - 1,17	0,211			
ARDS gelişen gün	1,67	0,97 - 2,87	0,064	0,55	0,29 - 1,08	0,082
MV'de kalma süresi	1,10	0,97 - 1,25	0,126			
Ekstrapulmoner ARDS	17,50	1,60 - 191,89	0,019	16,00	1,05 - 244,07	<0,05

Hastane içi ölümün bağımsız öngördürücülerini belirlemek amacıyla tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizleri yapıldı. Tek değişkenli analizde, ARDS gelişen gün ve ekstrapulmoner kaynaklı ARDS'nin hastane içi ölüm ile ilişkili olabileceği belirlendi. Ancak, çok değişkenli lojistik regresyon analizinde, ekstrapulmoner kaynaklı ARDS'nin hastane içi ölümüm tek bağımsız öngördürücüsü (OR: 16.0, 95% CI: 1.05-244.07,  $P<0,05$ ) olduğu görüldü (Figür 2).

## TARTIŞMA

Çalışmamızda, erken ARDS olgularında etkinliği ve mortalitenin azaltılmasında yararı gösterilmiş bir tedavi seçeneği olan kortikosteroidlerin uygulandığı ARDS hastalarının, ARDS alt tipine göre klinik sonuçları karşılaştırılmıştır. Çalışmamızın ana bulgusu kortikosteroid tedavisi uygulansa bile, ekstrapulmoner kaynaklı ARDS olgularında hastane içi ölüm oranının pulmoner kaynaklı ARDS'ye göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu oldu.

ARDS gelişiminden önce ve ARDS geliştikten sonra, kortikosteroidlerin etkinliğini inceleyen birçok çalışma vardır. Ciddi sepsis gibi yüksek riskli hastalarda, henüz ARDS gelişmeden önce, kortikosteroidlerin koruyucu etkinliklerinin değerlendirilmesi amacıyla yapılan çalışmalarda, kortikosteroidlerin herhangi bir koruyucu etkilerinin bulunmadığı, aksine mortaliteyi arttırdıkları gözlemlenmiştir<sup>12-14</sup>. Bu nedenle, kortikosteroidlerin ARDS gelişimini önlemek amacıyla profilaktik kullanımları önerilmemektedir. ARDS geliştikten sonra, geç evrede (7-14 gün sonra) kortikosteroidlerin etkinliklerinin değerlendirildiği diğer bazı çalışmalarda ise kortikosteroid kullanımının yine artmış mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir<sup>15,16</sup>. Bu sonuçlar, geç dönem ARDS tedavisinde de, kortikosteroid kullanımının uygun olmayacağını desteklemektedir. Ancak, yakın zamanda yapılan çalışmalarda, kortikosteroid tedavisinde en önemli faktörlerin, ilacın başlama süresi ve dozu olduğu belirtilmektedir. ARDS gelişmeden önce ve ARDS geliştikten sonraki geç dönemde, kortikosteroidlerin zararlı etkilerinin

gösterilmiş olması nedeniyle, araştırmacılar daha çok erken dönem ARDS'de kortikosteroid tedavisini uygulamak üzerine odaklanmışlardır. Erken dönem ARDS'de yüksek doz ve kısa süreli kortikosteroidlerin etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda da yine benzer şekilde net bir klinik yarar gösterilememiştir<sup>17,18</sup>.

Meduri ve ark.'nın<sup>11</sup> 2007 yılında 91 ARDS'li olgu üzerinde yaptıkları çalışmada, hastalar iki gruba ayrılmış ve bir grup kontrol grubu olarak değerlendirilirken diğer gruba ARDS tanısı aldıktan sonra erken dönemde metilprednizolon tedavisi başlanmıştır. Metilprednizolon birinci gün 1 mg/kg yükleme dozu olarak uygulandıktan sonra, 2-14. günlerde 1 mg/kg/gün, 15-21. günlerde 0,5 mg/kg/gün, 22-25. günlerde 0.25 mg/kg/gün ve 26-28. günlerde 0.125 mg/kg/gün intravenöz infüzyon olarak uygulanmıştır. Bu çalışmada, metilprednizolon tedavi grubunda enfeksiyon oranının, mekanik ventilasyona bağlı geçen sürenin, yoğun bakım yatış süresinin ve mortalite oranının kontrol grubuna göre anlamlı derecede az olduğu gözlenmiştir. Çalışmanın sonucunda, özellikle ARDS'nin erken dönemlerinde metilprednizolon infüzyon tedavisinin başlatılması ile sistemik inflamasyonun baskılandığı, buna bağlı olarak da pulmoner ve ekstrapulmoner organ fonksiyonlarında iyileşme, mekanik ventilasyonda kalış ve yoğun bakım yatış sürelerinde anlamlı kısalma sağlandığı kanısına varılmıştır. Bu olumlu etkileri nedeniyle, erken dönem ARDS tedavisinde, düşük doz ve uzun süreli kortikosteroid tedavisi önerilmektedir. Bu nedenle, biz de kliniğimizde erken dönem ARDS tedavisinde 2010 yılından beri düşük doz ve uzun süreli metilprednizolon tedavisi uygulamaktayız.

Kortikosteroidlerin ARDS seyri üzerine olumlu etkileri gösterilmiş olmasına rağmen, bugüne kadar yapılmış çalışmaların hiçbirinde metilprednizolon tedavisinin pulmoner ve ekstrapulmoner ARDS'deki etkisi ayrı ayrı olarak değerlendirilmemiştir. Çalışmamızda konvansiyonel tedavilere ek olarak metilprednizolon tedavisi uygulanan ARDS hastaları pulmoner ve ekstrapulmoner kaynaklı ARDS olarak iki ana gruba ayrılmış ve karşılaştırmalar yapılmıştır. Pulmoner ve ekstrapulmoner kaynaklı ARDS grupları arasında yaş, cinsiyet, serum kreatinini, ARDS gelişen gün ve yoğun bakımda kalış süresi gibi temel karakteristik özellikler

açısından farklılık saptanmadı. Ancak, ekstrapulmoner kaynaklı ARDS hastalarında MV'den ayrılma oranı anlamlı olarak daha az ve hastane içi ölüm oranını da daha fazla idi. Dahası, çok değişkenli analizde ekstrapulmoner kaynaklı ARDS hastane içi ölümün bağımsız öngördürücüsü olarak belirlendi. Bu bulgular, metilprednizolon tedavisi uygulansa bile, ekstrapulmoner kaynaklı ARDS olgularında kötü sonuçların daha fazla olacağını düşündürmektedir. Başka bir deyişle, bu hasta alt gurubunda kortikosteroidlerin yararının daha az olabileceği de söylenebilir. Bu konuyu daha ayrıntılı anlayabilmek için pulmoner ve ekstrapulmoner kaynaklı ARDS tiplerinde kortikosteroidlerin etkinliğinin karşılaştırılacağı, daha fazla hastanın dâhil edildiği ileriye dönük çalışmalara gereksinim vardır.

ARDS'nin erken evresi yoğun bir inflamasyon ile karakterizedir. Bu nedenle daha önce yapılan çalışmalarda, özellikle ARDS'nin erken evresinde başlanan anti-inflamatuvar ilaçların hastalığın seyrini olumlu etkilediği gösterilmiştir<sup>10,19</sup>. Bu nedenle, çoğu kliniklerde ARDS tedavisinin erken evresinde artık kortikosteroidler rutin bir tedavi olarak uygulanmaya başlamıştır. Ancak, bu çalışmalarda kortikosteroidlerin yararlarının ARDS alt tipine göre incelenmemiş olması, bu alanda daha net bilgilere sahip olmamızı engellemektedir. Biz bu çalışmada ilk kez, kortikosteroidlerin ekstrapulmoner kaynaklı ARDS alt tiplerinde yararının kısıtlı olabileceğini gösterdik.

Lojistik regresyon analizinde test edilen değişken başına olay sayısının oranı azaldıkça analizde sorunlar meydana gelebileceği bildirilmektedir. Bazı kaynaklarda bağımsız değişken başına minimum 5-10, bazı kaynaklarda ise bağımsız değişken başına minimum 30 olay sayısının yeterli olacağı söylenmektedir. Bu nedenle, lojistik regresyonu analizinin yansız ve sapmasız istatistikler ortaya koyması için büyük örneklemeler ile çalışılması gerektiği gerekmektedir<sup>20</sup>. Yapılan çalışmalarda, bağımsız değişken başına olay sayısının düştüğü durumlarda, oluşturulan regresyon modelinin bazı sorunlara yol açabileceği raporlanmıştır<sup>21,22</sup>. Çalışmamızda oluşturulan lojistik regresyon örneğinin büyüklüğü yeterli olmayabilir ve p değerlerinin büyük çıkmasının arkasındaki neden de bu olabilir. Çalışmamızdaki bulguları desteklemek ve ekstrapul-



moner ARDS'nin mortalite üzerindeki etkisini daha iyi aydınlatılmak için daha büyük örneklemle ile yapılmış lojistik regresyon analizine gereksinim du- yulduğunu söyleyebiliriz.

### Kısıtlılıklar

Çalışmamızın en büyük kısıtlılığı, gruplardaki has- ta sayılarının az olması ve çalışmanın geriye dönük bir inceleme olmasıdır. İkinci en büyük kısıtlılık ise, uzun dönem takiplerinin yetersiz olmasıdır. Pulmo- ner ve ekstrapulmoner kaynaklı ARDS olgularında, kortikosteroidlerin etkinliklerinin daha iyi anlaşıl- bilmesi için ileri çalışmalara gereksinim olduğunu düşünmekteyiz.

### SONUÇ

Hem ekstrapulmoner kaynaklı ARDS'de hem de pul- moner kaynaklı ARDS'de akciğerde oluşan patofizyo- lojik değişiklikler farklılık göstermemesine rağmen, her iki ARDS tipinin kortikosteroidlere yanıtı farklılık gösterebilir. Çalışmamızda, metilprednizolon tedavisi uygulansa bile, ekstrapulmoner kaynaklı ARDS olgula- rında sağkalım oranının daha az olduğu belirlendi. Bu nedenle, kortikosteroidlerin ekstrapulmoner ARDS üzerindeki yararlarının, pulmoner ARDS'ye oranla daha az olabileceği düşünülebilir. Kortikosteroidlerin her iki ARDS tipi üzerindeki yararlarının daha iyi be- lirlenebilmesi için daha kapsamlı çalışmalara gereksi- nim duyulmaktadır.

**Çıkar çatışması:** Bu çalışma ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

### KAYNAKLAR

- Özyurt Y, Erkal H, Demirhan R, et al. Akut respiratuar distres sendromu. *Türk Göğüs Kalp Damar.* 2002;10:126-30.
- Ragaller M, Richter T. Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *J Emerg Trauma Shock.* 2010;3:43-51. <https://doi.org/10.4103/0974-2700.58663>
- Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149:818-24. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.149.3.7509706>
- Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndro- me. *N Engl J Med.* 2000;342:1334-49. <https://doi.org/10.1056/NEJM200005043421806>
- Pelosi P, D'Onofrio D, Chiumello D, et al. Pulmonary and ext- rapulmonary acute respiratory distress syndrome are diffe- rent. *Eur Respir J Suppl.* 2003;42:48s-56s. <https://doi.org/10.1183/09031936.03.00420803>
- Altıntaş ND, İskit AT. Akut solunum sıkıntısı sendromu tanısı ve tedavisinde güncel yaklaşımlar. *Tüberküloz ve Toraks Der- gisi.* 2009;57:228-36.
- Crimi E, Slutsky AS. Inflammation and the acute respira- tory distress syndrome. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2004;18:477-92. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2003.12.007>
- Jain R, DalNogare A. Pharmacological therapy for acute respi- ratory distress syndrome. *Mayo Clin Proc.* 2006;81:205-12. <https://doi.org/10.4065/81.2.205>
- Barnes PJ, Adcock I. Anti-inflammatory actions of steroids: mo- lecular mechanisms. *Trends Pharmacol Sci.* 1993;14:436-41. [https://doi.org/10.1016/0165-6147\(93\)90184-L](https://doi.org/10.1016/0165-6147(93)90184-L)
- Khilnani GC, Hadda V. Corticosteroids and ARDS: A revi- ew of treatment and prevention evidence. *Lung India.* 2011;28:114-9. <https://doi.org/10.4103/0970-2113.80324>
- Meduri GU, Golden E, Freire AX, et al. Methylprednisolone infusion in early severe ARDS: results of a randomized cont- rolled trial. *Chest.* 2007;131:954-63. <https://doi.org/10.1378/chest.06-2100>
- Weigelt JA, Norcross JF, Borman KR, et al. Early steroid the- rapy for respiratory failure. *Arch Surg.* 1985;120:536-40. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1985.01390290018003>
- Bone RC, Fisher CJ, Jr, Clemmer TP, et al. Early methylpredni- solone treatment for septic syndrome and the adult respira- tory distress syndrome. *Chest.* 1987;92:1032-6. <https://doi.org/10.1378/chest.92.6.1032>
- Luce JM, Montgomery AB, Marks JD, et al. Ineffectiveness of high-dose methylprednisolone in preventing parenchymal lung injury and improving mortality in patients with septic shock. *Am Rev Respir Dis.* 1988;138:62-8. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/138.1.62>
- Meduri GU, Headley AS, Golden E, et al. Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial. *JAMA.* 1998;280:159-65. <https://doi.org/10.1001/jama.280.2.159>
- Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, et al. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory dist- ress syndrome. *N Engl J Med.* 2006;354:1671-84. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa051693>
- Bernard GR, Luce JM, Sprung CL, et al. High-dose corticoste- roids in patients with the adult respiratory distress syndro- me. *N Engl J Med.* 1987;317:1565-70. <https://doi.org/10.1056/NEJM198712173172504>
- Min KH, Rhee CK, Jung JY, et al. Characteristics of adverse effects when using high dose short term steroid regimen. *Ko- rean J Audiol.* 2012;16:65-70. <https://doi.org/10.7874/kja.2012.16.2.65>
- Teder P, Vandivier RW, Jiang D, et al. Resolution of lung inf- lammation by CD44. *Science.* 2002;296:155-8. <https://doi.org/10.1126/science.1069659>
- Çokluk Ö. Lojistik regresyon analizi: Kavram ve uygulama. *Ku- ram ve Uygulamada Eğitim Bilimleri.* 2010;10(3):1357-407.
- Vittinghoff E, McCulloch CE. Relaxing the rule of ten events per variable in logistic and Cox regression. *Am J Epidemiol.* 2007;165:710-8. <https://doi.org/10.1093/aje/kwk052>
- Peduzzi P, Concato J, Kemper E, et al. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol.* 1996;49:1373-9. [https://doi.org/10.1016/S0895-4356\(96\)00236-3](https://doi.org/10.1016/S0895-4356(96)00236-3)