

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE TAKİP EDİLEN AKUT RESPIRATUAR DİSTRESS SENDROMU HASTALARINDA YATIŞ ÖNCESİ KULLANILAN ANTİENFLAMATUVAR İLAÇ VE ASPİRİNİN MORTALİTE VE MORBİDİTEYE ETKİSİ

İD Ayça Sultan Şahin¹, İD Abdurrahim Derbent², İD Ece Salihoğlu³

¹SBÜ Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Bilim Dalı, İzmir

³Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyovasküler Cerrahi Bilim Dalı, İstanbul

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, hastane öncesi kullanılan aspirin ve antienflamatuvarların kritik hastalarda Akut Respiratuar Distress Sendromu (ARDS) ile ilişkili mortalite üzerine etkilerini belirlemek için, yoğun bakımda takip ve tedavi edilen ARDS hastaları retrospektif olarak incelendi.

Materyal ve Metot: Ocak 2016-Ocak 2017 tarihleri arasında takip edilen ARDS hastalarının dosyalarından demografik verileri, yoğun bakım yatış süresi, ek hastalıkları, yoğun bakım ünitesi Apache-II skoru, komorbidite ve mortalite varlığı, prokalsitonin ve C Reaktif Protein (CRP) değerleri, nötrofil/lenfosit (N/L) oranları, Berlin Kriterleri, aspirin ve antienflamatuvar ilaç kullanımları, enfeksiyon bulgularının varlığı kaydedildi.

Bulgular: Dosyası taranan 43 ARDS hastasının 40'ı çalışmaya dahil edildi. On sekiz hastada (%90)

ilk haftada kötüleşme, 14 hastada (%70) akciğer grafisinde patoloji, 15 hastada (%75) pulmoner ödem, 12 hastada (%60) oksijen ihtiyacı tespit edildi. Taranan Berlin Kriterleri'nde istatistik olarak anlamlı fark tespit edildi ($p<0,05$). İlaç kullanan ve kullanmayanlar arasında çıkış prokalsitonin değerleri, yatış ve çıkıştaki CRP değerleri, N/L oranları, yatış süreleri ve APACHE II skorları arasında anlamlı fark gözlemlendi ($p<0,05$). Gruplar arasında yatış ve çıkış lökositleri arasında anlamlı farklılık gözlenmedi ($p\geq 0,05$).

Sonuç: Hastane öncesi kullanılan aspirin ve antienflamatuvar ilaçların yoğun bakımda ARDS hastalarında Berlin Kriterleri açısından incelendiğinde morbiditeyi azalttığı gösterilse de mortalite açısından anlamlı fark gösterilememiştir. Ancak sonuçların doğrulanması için ek araştırmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Akut respiratuar distres sendromu, aspirin, antienflamatuvar ilaç.

C	İLETİŞİM İÇİN: Ayça Sultan Şahin SBÜ Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye aycasultan@gmail.com
ORCID	ASŞ https://orcid.org/0000-0002-7765-5297
ORCID	AD https://orcid.org/0000-0002-0453-3897
ORCID	ES https://orcid.org/0000-0002-7170-7877
✓	GÖNDERİLDİĞİ TARİH: 13 / 08 / 2018 • KABUL TARİHİ: 21 / 12 / 2018

EFFECTIVENESS OF USING PRE-HOSPITAL ASPIRIN AND ANTI-INFLAMMATORY DRUGS ON MORTALITY AND MORBIDITY IN ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME PATIENTS

ABSTRACT

Objective: In this study, we aimed to investigate the efficacy of pre-hospital use of aspirin and anti-inflammatory agents in patients with Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) and mortality in critically ill patients, by retrospectively screening ARDS patients treated in intensive care unit (ICU).

Material and Method: Demographic data, duration time of ICU, intensive care unit Apache-II score, presence of comorbidity and mortality, procalcitonin and C-Reactive Protein (CRP) levels, neutrophil/lymphocyte (N/L) rates, Berlin Criteria, the use of aspirin and anti-inflammatory drugs, and the presence of infection findings from the files of ARDS patients followed from January 2016 to January 2017.

Results: Forty of the 43 ARDS patients were included in the study. Eighteen patients (90%) had worsening in the first week, 14 (70%) had chest X-ray pathology, 15 had (75%) pulmonary edema and 12 had (60%) needed oxygen. Statistically significant difference was found in these Berlin Criteria ($p<0.05$). There were significant differences between last procalcitonin values, the first and last CRP, N/L ratios values, hospitalization times and APACHE II scores ($p<0.05$). There were no statistically significant differences between first and last leukocyte levels ($p\geq 0.05$).

Conclusion: Pre-hospital aspirin and anti-inflammatory drugs seemed to decrease morbidity in terms of Berlin Criteria but there were no significant differences between mortality in ARDS patients in intensive care unit. However, further research is needed to confirm the results.

Keywords: Acute respiratory distress syndrome, aspirin, anti-inflammatory drug.

GİRİŞ

Akut akciğer hasarı, morbidite, mortalite ve sağlık ile ilgili maliyetlerle ilişkili önemli ve ciddi bir durumdur. Pulmoner veya pulmoner olmayan sepsis akut respiratuar distress sendromunun (ARDS) en sık sebeplerinden birisidir.¹ ARDS, postoperatif pulmoner komplikasyonların da en önemlisidir.² ARDS kaynaklı mortalite, koruyucu akciğer ventilasyonuna rağmen yüksektir ve ARDS'yi tedavi edici spesifik farmakoterapi ajanları hala bulunmamaktadır. ARDS inflamatuvar kaskadın aktive olmasıyla karakterize hastalıklardandır. Ancak, inflamasyon regülasyon bozukluğu ve supresyonuna odaklanılmasına rağmen aktivasyonunun hemostatik sistemle ilişkisi yakın zamana kadar göz ardı edilmiştir. Trombosit aktivasyonunun agregasyon ve aktivasyondaki artan rolü inflamatuvar cevaba olan ilgiyi de artırmıştır.³

Aspirin, ARDS'de çoklu organ yetmezliği gelişmesinde rol oynayan çok sayıda patojenik mekanizmaları modüle etmektedir.⁴ Bu çalışmamızda, ARDS'de, daha önceden antienflamatuvar ilaç ve aspirin kullanımının ARDS gelişmesinde önleyici bir faktör olup olmadığı araştırılmıştır.

MATERYAL VE METOT

Bu çalışmada, Ocak 2016-Ocak 2017 tarihleri arasında hastanemiz Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği yoğun bakım ünitesinde takip edilen ARDS hastalarının dosya ve bilgisayar sistemi kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir. On sekiz yaşından büyük, yatış öncesi en az bir yıl aspirin ve antienflamatuvar ilaç kullanan

hastalar çalışmaya dahil edildi. Araştırmaya başlamadan önce etik kurulu onamı alınmıştır (etik kurul numarası 2016.26.31).

Hastaların demografik verileri, yoğun bakım yatış süreleri, ek hastalıkları, yoğun bakım ünitesi Apache-II skoru, komorbidite ve mortalite varlığı, yatış ve çıkıştaki prokalsitonin ve C Reaktif Protein (CRP) değerleri, nötrofil/lenfosit oranları, Berlin Kriterleri (Tablo 1), aspirin ve antienflamatuvar ilaç kullanımları, enfeksiyon bulgularının varlığı kaydedildi.⁵

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler, kesikli değişkenler için sayı ve yüzdeler, sürekli değişkenler için ortanca (en küçük-en büyük) olarak sunuldu. Sürekli değişkenler için ikili bağımsız grup karşılaştırmalarında normal dağılım varsayımı sağlandığı durumda bağımsız gruplarda t-testi sağlanmadığı durumda "Mann-Whitney U" testi kullanıldı. Kategorik değişkenler için ise "Ki-Kare" koşulu sağlandığı durumda çoklu ve ikili grup karşılaştırmalarında Ki-Kare test istatistiği kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p değerinin 0,05'ten küçük olması durumu olarak kabul edildi.

BULGULAR

Bu süreler arasında yoğun bakımımızda toplam 43 ARDS hastası tespit edildi, ancak 3 hastanın verilerine tam olarak ulaşılamadığı için 40 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 20'si erkek (%50), 20'si kadın (%50) ve ortanca yaş değeri 66 (28-96) idi. Kırk hastadan

YOĞUN BAKIM
ÜNİTESİNDE TAKİP EDİLEN
AKUT RESPIRATUAR
DİSTRESS SENDROMU
HASTALARINDA YATIŞ
ÖNCESİ KULLANILAN
ANTIENFLAMATUVAR İLAÇ
VE ASPIRİNİN MORTALİTE
VE MORBİDİTEYE ETKİSİ

Tablo 1. Berlin kriterleri	
ARDS tanısında Berlin Kriterleri	
Zamanlama	İlk 1 hafta içinde ARDS gelişmesi
Akciğer Grafisi	Efüzyon, kollaps veya nodül ile açıklanamayan bilateral opasite
Ödem	Solunum sıkıntısının kalp yetmezliği veya hipervolemiye bağlı olmadığını EKO gibi objektif ölçütlerle gösterilmesi
Oksijenlenme	
Hafif	200<PaO ₂ /FIO ₂ oranı<300+PEEP veya CPAP≥5 cmH ₂ O
Orta	100<PaO ₂ /FIO ₂ oranı<200+PEEP≥5 cmH ₂ O
Ağır	PaO ₂ /FIO ₂ oranı≤100+PEEP≥5 cmH ₂ O
ARDS: Akut respiratuar distress sendromunu	

Tablo 2. Eşlik eden hastalıklar (sayı (n) ve yüzde (%) olarak)		
Morbidite	Sayı (n)	Yüzde (%)
Hipertansiyon	21	52,5
Astım+KOAİ	17	42,5
Konjestif Kalp Yetmezliği	15	37,5
Sigara Kullanımı	16	40
Diabetes Mellitus	12	30
Alkol Kullanımı	5	12,5
KOAİ: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı		

Tablo 3. Berlin kriterleri ile ilişkili sonuçlar				
		İlaç Kullanımı (n)		p
		Yok	Var	
İlk bir hafta içinde kötüleşme	yok	2	14	<0,01*
	var	18	6	
Akciğer grafisinde patoloji	yok	6	14	p=0,011*
	var	14	6	
Akciğer ödemi	yok	5	15	p=0,002*
	var	15	5	
Oksijen ihtiyacı	yok	8	15	p=0,025*
	var	12	5	
*İstatistiksel olarak anlamlı fark (p<0,05)				

12'sinin vefat ettiği (%30) ve vefat eden bu 12 hastadan 4'ünün aspirin/nonsteroid anti inflamatuvar ilaç (NSAİİ) kullandığı tespit edildi (%20). İlaç kullanımı ile ARDS nedeni mortalite arasında anlamlı bir ilişki yoktu (p=0,301). Eşlik eden hastalıklar Tablo 2'de gösterilmiştir.

İlaç kullanmayan 20 hastanın 18'inde (%90) ilk bir hafta içinde kötüleşme (p<0,01), 14'ünde (%70) akciğer grafisinde patoloji (p=0,011), 15'inde (%75) akciğer ödemi (p=0,002), 12'sinde (%60) oksijen ihtiyacı (p=0,025) tespit edildi. İlaç kullanan 20 hastanın 6'sında (%30) ilk bir hafta içinde kötüleşme, 6'sında (%30) akciğer grafisinde patoloji, 5'inde (%20)

akciğer ödemi, 5'inde (%20) oksijen ihtiyacı tespit edildi (Tablo 3). Taranan bu Berlin Kriterleri'nde Ki-Kare testi ile istatistik olarak anlamlı fark tespit edildi (p<0,05).

İlaç kullanan ve kullanmayanlar arasında çıkış prokalsitonin değerleri, yatış ve çıkıştaki CRP değerleri, nötrofil/lenfosit (N/L) oranları, yatış süreleri ve APACHE II skorları arasında anlamlı fark gözlemedi (p<0,05) (Tablo 4). Gruplar arasında yatış ve çıkış lökosit değerleri arasında anlamlı farklılık gözlemedi (p>0,05).

TARTIŞMA

Son yıllarda ARDS ve sepsis için çeşitli tedavi yöntemleri önerilmekte ancak tam anlamıyla farmakolojik yöntemler ortaya koyulamamaktadır. Bu çalışmanın primer amacı hastane yatışı öncesi aspirin veya antiinflamatuvar ilaç kullanan hastalarda, Berlin Kriterleri'nde de tanımlandığı gibi yoğun bakıma yatışından itibaren 7 gün içinde ARDS gelişip gelişmediğini incelemektir. İkincil amaç ise hastaların yatış süresi uzunluğu ve mortalite oranlarını karşılaştırmaktır. Boyle ve ark. yaptığı bir çalışmada hem hastane öncesi hem de yoğun bakımda yattığı süre boyunca aspirin kullanımının mortalite ile ilişkisini incelemişler ve bu çalışma ile benzer olarak yoğun bakım mortalitesini azalttığını bulmuşlar ve bunun nedeninin de ARDS'li hastalarda aspirinin potansiyel koruyucu bir rol gösterdiğini belirtmişlerdir.⁶

Sepsis ve ARDS'deki patofizyolojide elde edilen ilerlemelere rağmen ARDS için etkili bir farmakolojik tedavi yöntemi bulunmamaktadır. ARDS'de trombositlerin oynadığı rol konusunda geniş çaplı çalışmalar yapılmıştır ve halen devam etmektedir.⁶ Aspirin, yüzyıllar boyunca analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar ilaç ve koroner arter hastalığından sekonder koruma için platelet agregasyonunun önleyicisi olarak kullanılmıştır. Nötrofiller ve trombositler alveolde inflamatuvar hasara neden olur ve antiplatelet tedavinin bu hasarı hafifletmede potansiyel bir yararı vardır. ARDS tedavisinde aspirinin faydalı olabileceği laboratuvarında in vitro çalışmalar, hayvan çalışmaları ve gözlemsel analiz yolu ile gösterilmiştir.⁴ Hayvan modelleri ARDS'de aspirinin kullanımını desteklemektedir.⁷ Çünkü aspirin tedavisi akciğerde trombosit sekestrasyonunu azaltmakta, akciğer vasküler geçirgenliğini ve ödemi azaltmakta ve sağkalımı artırmaktadır.⁷ Bu çalışmada enfeksiyon gelişimi ile ilişkili olarak, aspirin ve antiinflamatuvar ilaç kullanan hastalarda yatış ve çıkış prokalsitonin, CRP ve N/L oranlarında anlamlı farklılık görülmüştür. Devam eden randomize kontrollü çalışmaların sonuçları, sepsis ve ARDS tedavisinde aspirinin rolünü aydınlatmaya yardımcı olacaktır.

Kor ve ark'nın çok merkezli, randomize, kontrollü çalışmasında hastaların çalışmaya dahil edilmesinden sonraki ilk hafta boyunca erken aspirin uygulamasının ARDS oluşumunun azalmasına katkı sağlayıp sağlamadığına bakılmıştır.⁸ Çalışmalarının sonuçları negatif çıksa da Mezidi ve ark. ARDS'nin pnömoni, aspirasyon, akciğer kaynaklı olmayan sepsis ve travma gibi birçok faktöre bağlı olduğu, verilen dozun antienflamasyon oluşturamayacak kadar düşük olabileceği ve bunların da çalışmanın limitasyonları olduğu, ancak bu konuya dikkat çekmesi ve ileri araştırmaların yapılması için yol gösterici olması açısından değerli bir çalışma olduğunu ortaya koymuşlardır.⁹

Aspirin ve ARDS'yi içeren daha önceki gözlemsel çalışmalar aspirin kullanma ile risk altındaki gruplarda ARDS'nin önlenmesi arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir.⁷⁻⁹ Ancak ARDS tedavisi için aspirin kullanımı ile ilgili herhangi bir kanıt yoktur. ARDS'de, hastalığın seyri sırasında aspirin verildiğinde mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir.^{10,11}

Önceki çalışmalarda, yoğun bakım ünitesine kabul edilmeden önce aspirin alan hastalarda mortalitenin azaldığı gösterilmektedir.¹² Bu çalışmada da yatış öncesi aspirin ve antienflamatuvar ilaç kullananlarda anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Bir başka çalışmada ise aspirin ve statin tedavisinin kombine etkisinin daha önce ARDS insidansında azalma ile ilişkili olduğu bulunmuştur.³ Bu çalışmada da antienflamatuvar ilaç ve aspirin ile birlikteliğine bakıldığında anlamlı fark bulunmuştur.

Tablo 4. Aspirin ve antienflamatuvar ilaç kullanma durumuna göre klinik değerlendirme			
	İlaç Yok	İlaç Var	p
Apache II	27,5 (7-77)	12,5 (6-43)	<0,001*
Yatış süresi	7,0 (1-41)	3,5 (1-19)	0,048*
İlk prokalsitonin	0,3 (0,01-12)	0,1 (0,01-1)	0,06
Son prokalsitonin	0,6 (0,03-17)	0,1 (0,01-7)	0,03*
İlk CRP	65,5 (1-314)	27,0 (1-113)	0,007*
Son CRP	62,5 (11-374)	26,5 (3-234)	0,01*
N/L	8,6 (2-28)	3,4 (1-19)	0,02*
İlk lökosit (x1000)	10,8 (2,1-21)	7,9 (3,5-17,7)	0,21
Son lökosit (x1000)	7,4 (1,3-25,3)	5,3 (2-14)	0,40
Mortalite	8 (%40)	4 (%20)	0,301

CRP: C Reaktif Protein N/L: Nötrofil Lenfosit oranı
Mortalite sayı (%) ve diğer değerler ortalanca (en küçük-en büyük değer) olarak tabloda belirtilmiştir.
* p<0,05: İstatistiksel olarak anlamlı fark

SONUÇ

Laboratuvar ve klinik araştırmaların meta-analizinin sistematik olarak gözden geçirilmesi ARDS önleme ve tedavisinde aspirin ve antienflamatuvar ilaçların bir rolü olduğunu düşündürmektedir. Bununla birlikte, mevcut veriler, ARDS'de aspirine ilişkin bir göstergesi haklı kalmak için yetersizdir. Bu çalışmada aspirin ve antienflamatuvar ilaç kullanımının ARDS'yi önleyebileceği gösterilmiştir. Akciğer hasarı modellerinde aspirin ve antienflamatuvar ilaçların etki mekanizmalarının prospektif randomize çalışmalar ile optimal zamanlama ve doza yönlendirilmesi için daha çok olgu üzerinde ek klinik araştırmaların yapılması gereklidir.

*Yazarlar herhangi bir çıkar ilişkisi içinde bulunmadıklarını bildirmiştir.



KAYNAKLAR

- Özyurt Y, Erkal H, Demirhan R, et al. Akut Respiratuvar Distres Sendromu (ARDS). Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg 2002; 10: 126-130.
- Kavalcı G, Arar C, Çolak A, et al. Postoperatif solunum Yetersizliği riskinin belirlenmesinde kullanılan risk indekslerinin karşılaştırılması. Nobel Med 2013; 9: 26-31.
- O'Neal HR, Koyama T, Koehler EAS, et al. Prehospital statin and aspirin use and the prevalence of severe sepsis and ALI/ARDS. Crit Care Med 2011; 39: 1343-1350.
- Toner P, McAuley DF, Shyamsundar M. Aspirin as a potential treatment in sepsis or acute respiratory distress syndrome. Critical Care 2015; 19: 374.
- Ferguson ND, Fan E, Camporota L, et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. Intensive Care Med 2012; 38: 1573-1582.
- Boyle AJ, Di Gangi S, Hamid UI, et al. Aspirin therapy in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS) is associated with reduced intensive care unit mortality: a prospective analysis. Crit Care 2015; 23: 19:109.

- Fitzgerald M, McAuley DF, Matthay M. Is there a need for emerging drugs for the acute respiratory distress syndrome? Expert Opin Emerg Drugs 2014; 19: 323-328.
- Kor DJ, Carter RE, Park PK, et al. Effect of aspirin on development of ARDS in at-risk patients presenting to the emergency department: The LIPS-A randomized clinical trial. JAMA 2016; 315: 2406-2414.
- Mezidi M, Guérin C. Aspirin for prevention of acute respiratory distress syndrome (ARDS): let's not throw the baby with the water! Ann Transl Med 2016; 4: 376.
- Harr JN, Moore EE, Johnson J, et al. Antiplatelet therapy is associated with decreased transfusion-associated risk of lung dysfunction multiple organ failure and mortality in trauma patients. Crit Care Med 2013; 41: 399-404.
- Erllich JM, Talmor DS, Cartin-Ceba R, et al. Prehospitalization antiplatelet therapy is associated with a reduced incidence of acute lung injury: a population-based cohort study. Chest 2011; 139: 289-295.
- Ahmed AHM, Litell JMD, Malinchoc MM, et al. The role of potentially preventable hospital exposures in the development of acute respiratory distress syndrome: A population-based study. Crit Care Med 2014; 42: 31-39

YOĞUN BAKIM
ÜNİTESİNDE TAKİP EDİLEN
AKUT RESPIRATUAR
DİSTRESS SENDROMU
HASTALARINDA YATIŞ
ÖNCESİ KULLANILAN
ANTIENFLAMATUVAR İLAÇ
VE ASPİRİNİN MORTALİTE
VE MORBİDİTEYE ETKİSİ