

## Akut respiratuar distres sendromu

Ayşe Tana Aslan<sup>1</sup>, Deniz Doğru<sup>2</sup>, Uğur Özçelik<sup>3</sup>

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi <sup>1</sup>Pediyatri Uzmanı, <sup>2</sup>Pediyatri Doçenti, <sup>3</sup>Pediyatri Profesörü

**SUMMARY:** Aslan AT, Doğru D, Özçelik U. (Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey). Acute respiratory distress syndrome. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2004; 47: 209-221.

The acute respiratory distress syndrome (ARDS) is a severe lung injury in patients with sepsis and other acute inflammatory insults, characterized by injury to the alveolar epithelial and endothelial barriers of the lung, acute inflammation, and protein rich pulmonary edema. Profound hypoxemia, noncardiogenic pulmonary edema, and poor lung compliance are seen. ARDS carries high morbidity and mortality rates. Considerable attention has been paid to ARDS over the last 20-30 years, not only in pathogenesis but also in many different therapy strategies. The goals of treatment of ARDS are to: (1) reverse the underlying condition leading to ARDS, (2) minimize acute lung injury, (3) maintain adequate tissue delivery of oxygen, and (4) avoid iatrogenic pulmonary complications. A substantial number of new therapies have been suggested and examined in recent years, many of which remain controversial. Physiologic, clinical, and radiologic manifestations and therapy options are outlined in this article.

**Key words:** ARDS, pathogenesis, management.

**ÖZET:** Akut respiratuar distres sendromu, sepsis ve diğer enflamatuar nedenlerden kaynaklanan alveol epitel ve endotel engellerinde zedelenme, akut enflamasyon ve proteinden zengin pulmoner ödem ile karakterize ciddi akciğer zedelenmesini ifade etmektedir. Derin hipoksemi, kardiyojenik olmayan pulmoner ödem ve bozulmuş akciğer kompliyansı görülür. Yüksek morbidite ve mortalite oranlarına sahiptir. Patogenez ve değişik tedavi stratejileri üzerindeki çalışmalar son 20-30 yıldır sürmektedir. ARDS tedavisinde amaçlar altta yatan hastalığın tedavisi, akut akciğer zedelenmesini en aza indirebilmek, dokuların oksijen ihtiyacının karşılanması ve iatrojenik akciğer zedelenmesinden kaçınmak olmalıdır. Birçok tedavi yöntemi önerilmiş ve denenmişse de çoğu halen tartışmalıdır. Bu makalede akut respiratuar distres sendromunun patogenezi, klinik ve radyolojik bulguları ile tedavi seçenekleri gözden geçirilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** akut respiratuar distres sendromu, patogenez, tedavi.

Akut respiratuar distres sendromu (ARDS); alveol epitel ve epitel engellerinde zedelenme, akut enflamasyon ve proteinden zengin pulmoner ödemin neden olduğu akut solunum yetmezliğidir<sup>1</sup>. Ashbaugh 1967'de ilk kez ARDS olarak takipne, oksijen tedavisine dirençli hipoksemi, yaygın alveolar infiltratlar, pulmoner kompliyansa azalma gözlenen, pozitif basınçlı mekanik ventilasyon ihtiyacı olan 12 hastada tanımlamıştır. Pediatrik yaş grubunda ise ilk kez 1968'de bildirilmiştir<sup>2</sup>. Güncel tanımlama 1994'de NAECC (North American European Consensus Conference)'ında yapılmış, erişkin (adult) tanımı akut tanımı ile değiştirilerek ARDS ve Akut Akciğer Hasarı (AAH) için tanı kriterleri kabul edilmiştir (Tablo I)<sup>3</sup>.

Akut respiratuar distres sendromunun gerçek insidansı bilinmemektedir. Erişkin yaş grubunda yılda 1.5-13.5:100000 arasında değişen oranlardan söz edilmektedir. Pediatrik yaş grubu için insidans verileri olmamakla beraber pediatrik yoğun bakım ünitelerinde izlenen hastaların %0.6-7.2'sini ARDS'li hastalar oluşturmaktadır<sup>4</sup>.

### Patogenez

Akut respiratuar distres sendromunun akciğerlerde artmış abartılı enflamatuar yanıt olduğu düşünülebilir. ARDS, pnömoni, aspirasyon, inhalasyon, emboli, sepsis, yaygın damar içi pıhtılaşma gibi etkenlerin akciğerde enflamatuar

**Tablo I.** NAECC ARDS tanı Kriterleri

Başlangıç şekli	Akut başlangıçlı ve inatçı seyirli
Oksijenizasyon	AAH'de $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ ARDS'de $PaO_2/FiO_2 \leq 200$
Dışlama ölçütleri	PAOP $\geq 18$ mm Hg Sol atriyal hipertansiyon klinik bulguları
Radyolojik bulgular	Pulmoner ödemle uyumlu bilateral opasiteler

NAECC North American European Concensus Conference, AAH akut akciğer hasarı, PAOP pulmoner arter oklüzyon basıncı

**Tablo II.** ARDS gelişimi ile ilişkilendirilen durumlar

Doğrudan	Sık	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aspirasyon pnömonisi</li> <li>• Pnömoni</li> </ul>
	Seyrek	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Toksik gaz inhalasyonu</li> <li>• Pulmoner kontüzyon</li> <li>• Yağ embolisi</li> <li>• Reperfüzyon zedelenmesi</li> </ul>
Dolaylı	Sık	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sepsis</li> <li>• Multipl transfüzyon</li> <li>• Multipl travma</li> </ul>
	Seyrek	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Akut pankreatit</li> <li>• Yaygın damar içi pıhtılaşma</li> <li>• Yanık</li> <li>• Kafa travması</li> </ul>

yanıtı başlatması ile oluşmaktadır (Tablo II). ARDS gelişimi ile ilişkilendirilen bu klinik durumlarda akciğerlere nötrofillerin artmış göçü ve enflamatuar mediyatörlerin aktivasyonu oluşur. Nötrofiller serbest radikaller, enflamatuar mediyatörler, proteazlar (elastaz, kollojenaz, reaktif oksijen türleri), tümör nekrozis faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) gibi sitokinler salgılayarak hücre zedelenmesine yol açarlar<sup>5</sup>. Bu enflamatuar zedelenme anti-enflamatuar yanıt ile durdurulmaya çalışılır. Proenflamatuar moleküller, hücreler ve potansiyel anti enflamatuar moleküller Tablo III'de; sitokinlerin köken ve işlevleri Tablo IV'de gösterilmiştir<sup>6</sup>. Proenflamatuar sitokinlerin yapımı ve salınımı endotoksin dahil birçok ilişkili mediyatörle stimüle edilir. Nükleer faktör kappa B (NF-kB) sitokinlerin esas düzenleyicisidir. TNF- $\alpha$ , interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8) ve ARDS gelişimindeki diğer proteinler için düzenleyici transkripsiyon faktörüdür. TNF ve IL-1 de NF-kB'yi aktive etmektedir<sup>7,8</sup>. IL-8 ve özellikle IL-6 mortalite ve

**Tablo III.** ARDS'de potansiyel mediyatörler

<p><i>Proenflamatuar moleküller ve hücreler</i></p> <p>Polimorfonükleer lökositler Doku makrofajları ve monositleri Trombositler Araşidonik asit metabolitleri Prostaglandinler, prostasiklin ve tromboksan Lökotrienler Sitokinler (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-15, TNF, G-CSF) "Soluble" adhezyon molekülleri PAF (trombosit aktivan faktör) Kompleman ve kompleman kaskat aktivasyonu Çeşitli kininler (örneğin bradikinin) Endorfinler Histamin ve serotonin Proteolitik enzimler Elastaz ve lizozomal enzimler Protein kinaz and tirozin kinaz Toksik oksijen metabolitleri Süperoksit, hidroksil radikal, hidrojen peroksit, peroksinitrit Endotoksin ve diğer bakteriyel ve mikrobiyal toksinleri Koagülasyon kaskad aktivasyonu Neopterin Plasminojen aktivatör inhibitör-1 CD-14 Vazoaktif nöropeptidler Monosit kemoatraktan protein-1 ve 2</p> <p><i>ARDS'de anti-enflamatuar yanıt oluşturan moleküller</i></p> <p>IL-1 reseptör antagonist Tip II IL-1 reseptör IL-4 IL-10 IL-13 Transforming growth factor-<math>\alpha</math> Epinefrin "Soluble" TNF reseptör Lökotrien B4 reseptör antagonist "Soluble" CD-14 Lipopolisakkarid bağlayan protein</p>
---

Tablo IV. ARDS'de rol alan sitokinlerin köken ve işlevleri

Sitokin	Köken	İşlev
IL-1	Monosit, makrofaj, endotel ve epitel hücreleri	Hücre aktivasyonu ve proliferasyonu
IL-2	Lenfosit	Lenfosit proliferasyonu
IL-3	T-hücreleri, miyelomonositik hücreler	Hücre proliferasyonu
IL-4	T-hücreleri, mast hücreleri	B-hücre stimülasyonu ve proliferasyonu
IL-5	T-hücreleri	Eozinofil proliferasyon ve B-hücre proliferasyon stimülasyonu
IL-6	İmmün ve non-immün hücreler	Akut faz reaksiyonları
IL-7	Stromal hücreler, timus	B-hücre stimülasyon ve proliferasyonu
IL-8	İmmün hücreler, fibroblastlar, akciğer epitel hücreleri	Kemotaksis ve anjiogenez
IL-10	İmmün hücreler, akciğer epitel hücreleri	İmmünoregulator
IL-12	Makrofajlar	İmmünoregulator
IL-16	Mononükleer hücreler	İmmünoregulator
MCP-1	Endotelial hücreler, epitelial fibroblastlar	Kemotaksis
TNF	Monosit, makrofaj, lenfosit	İmmünoregulator

morbiditeyi gösteren prediktif sitokinlerdir. Buna karşın anti enflamatuar sitokinlerden IL-1 reseptör antagonisti (IL-1ra) ve interlökin-10 (IL-10)'un düşük düzeyleri ARDS'deki mortalite ile korelasyon gösterir. Nötrofillerin ARDS gelişimindeki önemleri bilinmekle beraber nötropeniklerde de ARDS gelişebilmektedir<sup>7</sup>. ARDS'de bu enflamatuar süreç yaygın alveol zedelenmesine neden olur. İnterstisyel ve alveoler alanda protein ve enflamatuar hücrelerden zengin hemorajik ödem ve hyalin membran oluşumu gözlenir. Alveolar tip II hücrelerin zedelenmesi ve kaybı surfaktanın azalmasına yol açar. Alveoler tip II hücreler proliferer olur ve tip I alveoler hücrelere dönüşür. Fibroblastlar önce interstisyel daha sonra alveoler alanda birikir. Biriken fibrin yerini kollajen fibrillerine bırakır. İnter-alveoler alanda ve daha az interstisyel alanda olmak üzere fibrozis gözlenir. Alveol zedelenmesi ve interstisyel kalınlaşma ile gaz değişimini azaltır. Bu durum ARDS'deki hipoksi ve ventilatör bağımlılığına katkıda bulunur<sup>5</sup>.

ARDS'de orta derecede pulmoner arteriyel hipertansiyon tabloya eşlik eder. Pulmoner vazomotor tonus üzerinde normal tonusun ortadan kalkması ile oluşmaktadır. Nitrik oksit (NO)'ın pulmoner vasküler tonusun düzenlenmesinde önemli rolü vardır. Mekanizması tam bilinmemekle beraber bakteriyel endotoksinin, siklooksijenaz-2 (COX-2) ve nitrik

oksit sentaz (NOS) ekspresyonlarını pulmoner damarlarda artırarak NO artışına yol açtığı, endotelin-1, tromboksan B2 ve mikro-tromboembolizmin de pulmoner hipertansiyona katkıda bulunduğu sanılmaktadır<sup>5</sup>.

ARDS'de uygulanan tedavi de akciğer zedelenmesine katkıda bulunabilir. Yüksek konsantrasyonda oksijen; akciğer zedelenmesi, alveolit ve pulmoner ödeme; pozitif basınçlı mekanik ventilasyon, surfaktan oluşumunda, alveolar tip I hücreler arası sıkı bağlantılarda bozulmaya ve eksüdatif pulmoner ödemde artışa; agresif sıvı tedavisi, akciğerlerde sıvı birikimi ile zedelenmeye katkıda bulunmaktadır<sup>9,10</sup>.

ARDS'de zedelenmiş akciğer dokusunda iyileşme sağlam epitel bazal lamina gerektirir. Epitel bazal lamina epitel engelini tekrar oluşturur ve ödemin ortadan kaldırılmasını sağlar. Sodyum transportunu sağlayan iyon pompaları, katekolaminler ve akciğer lenfatik sistemi de akciğer ödeminin ortadan kaldırmaya çalışır. İyileşme sürecinde apoptozis ile ortamda biriken enflamatuar hücreler ortadan kaldırılmaya çalışılırken, fibroproliferatif yanıtın sonlanması ve biriken mezenkimal hücrelerin temizlenmesi gözlenir<sup>5</sup>.

### Histopatoloji

Histopatolojik olarak akciğer dokusu incelendiğinde, semptomların başlamasından sonraki

ilk haftada görülen hyalen membranlar, ödem ve alveol zedelenmesinin gözlemlendiği *eksudatif dönem* yaklaşık olarak ikinci haftada miyo-fibroblast infiltrasyonu, alveolar tip II hücre ve proliferasyonun izlendiği *proliferatif dönem* ve onuncu günden sonra matriks organizasyonu, fibrozis ve amfizematöz değişikliklerin görüldüğü *fibrotik dönem* izler. Ancak bu dönemlerin örtüşebildiği, aynı zamanda birkaç dönemin bulgularının beraber görülebildiği bilinmektedir. Fibroproliferatif yanıt ilk 24 saatte başlayabilmektedir. ARDS'nin histopatolojik dönemleri Tablo V'de özetlenmiştir<sup>5</sup>.

ARDS'de fibroproliferatif yanıt gelişiminde TNF- $\alpha$ , interlökin-1 beta (IL-1 $\beta$ ), interlökin-4 (IL-4), interlökin-13 (IL-13), fibrin, trombin, faktör Xa rol oynamaktadır. ARDS rezolüsyonu apoptozis süreci ile gerçekleşmektedir. İyileşme, lökositlerin temizlenmesi, fibroproliferatif yanıtın sonlanması, fazla mezenşimal hücrelerin temizlenmesi ile oluşur. ARDS'de başlangıçta depolanan kırılmaya duyarlı tip II kollajen yerine daha kalın ve dayanıklı tip I kollajen oluşur. ARDS rezolüsyonunda makrofaj ve nötrofillerden salınan matriks metalloproteazları (MMP) ve jelatinazların önemi bilinmektedir. MMP-2, MMP-9 ARDS'li hastalarda akciğerde artmaktadır<sup>5,8</sup>.

### Genetik yatkınlık

ARDS gelişimi ile ilişkilendirilen durumlara yanıt kişisel olarak değişebilmektedir. Bazı hastalarda ARDS gelişirken bazılarında AAH gelişmekte, kimi hastada ise akciğerlerle ilgili

herhangi bir semptom gözlenmemektedir. Bu kişisel duyarlılığın nedeni bilinmemekle birlikte genetik yatkınlığın rolü olabileceği düşünülmektedir. TNF gen polimorfizmi sonucunda artmış TNF yapımı morbidite ile ilişkisi birçok ciddi enfeksiyonda meningokokal hastalık ve sıtma da bildirilmiştir. ARDS'de TNF gen polimorfizminin patogeneze rol oynayabileceği düşünülmektedir. Benzer şekilde IL-1, IL-10, IL-1ra gibi ilişkili sitokinlerin gen polimorfizminin de AAH ve ARDS gelişimine yatkınlığı artırdığı düşünülmektedir. Lipopolisakkarit (LPS) yanıtının genetik determinantlarının ARDS gelişimindeki önemi araştırılmaktadır. TLR (Toll-like reseptör) proteinleri LPS yolağını uyaran anahtar elementlerdir. Bugüne kadar beş TLR tanımlanmıştır. Bunlardan TLR-2 ve TLR-4'ün kişide ARDS gelişimine yatkınlık oluşturduğu düşünülmektedir. LPS'nin doğrudan TLR-2 ye bağlanarak NF-kB aracılığı ile sitokinlerin ve diğer moleküllerin salınımını artırdığı düşünülmektedir. Sürfaktan protein-B (SP-B)'nin genetik polimorfizmi de ARDS ile ilişkilendirilmiştir<sup>7</sup>.

ARDS olan HLA B-51 ve HLA B-52 pozitif kişilerde G-CSF (granülosit-koloni stimulan faktör) verilmesinden sonra bu HLA grupların sahip olmayan ARDS'li kişilere göre TNF- $\alpha$  ve IL-8 düzeylerinde artış gösterilmiştir<sup>10</sup>.

### Klinik bulgular

Başlangıç klinik bulguları olan dispne, takipne ve hipoksemi predispozisyon yaratan etkenden sonra 1-2 saat sonra gibi erken bir dönemde bile

Tablo V. ARDS'nin histopatolojik dönemleri

	Eksudatif dönem	Proliferatif dönem	Fibrotik dönem
Makroskopik	Ağır, sert, koyu renkli	Ağır, gri	Kaldırım taşı görünümü
Mikroskopik	Hyalen membranlar Ödem Nötrofiller Alveolar zedelenme	Engellerde bozulma Ödem Alveolar tip II hücre proliferasyonu Miyofibroblast infiltrasyonu Nötrofiller Alveolar kollaps Epitelial apoptozis Fibroproliferasyon	Fibrozis Makrofajlar Lenfositler Matriks organizasyonu Asiner yapıda bozulma Amfizematöz değişiklikler
Vasküler yapı	Lokal trombüs	Kapiller kaybı Pulmoner hipertansiyon	Miyointimal kalınlaşma Damarlarda şekil bozukluğu

ortaya çıkabilir. Ancak genellikle ilk 12-24 saat içinde görülür. İlk 24-72 saatte akciğer kompliyansı azalır, dispne ve hipoksemi belirginleşir<sup>1</sup>.

Erken ARDS'de artmış şant fraksiyonu ve düşük ventilasyon/perfüzyon oranlı alanlar nedeniyle gaz değişim anomalileri ortaya çıkar. Yaygın pulmoner vasküler tromboz pulmoner ödem, subplevral enfarktüs ve pulmoner hipertansiyona neden olur. ARDS'nin fibroproliferatif döneminde pulmoner ödemden daha çok pulmoner fibrozis nedeniyle akciğer kompliyansı azalır. Pulmoner tromboz, kapiller yüzey alanını daraltarak fizyolojik ölü alanı, dakika ventilasyonunu, kronik pulmoner hipertansiyonu artırır. Hipoksemi azalmış akciğer alanları ve akciğer fibrozisi nedeniyle devamlıdır<sup>1,11</sup>.

ARDS'de düzelme farklılıklar gösterebilmektedir. Bazı hastalarda bir yılda düzelme olabilirken, bazılarında pulmoner fibrozis tam olarak çözülmeyebilir ve iyileşme döneminde ya da yoğun bakım ünitesinden çıkarıldıktan sonra kalıcı sorunlara yol açabilir<sup>5</sup>. Akciğer mekaniklerinde, semptomlarda, radyografik bulgularda düzelme genellikle ilk altı ayda gözlenir. Hem çocukluk hem de erişkin yaş grubunda hastaların %40'ından fazlasında tam iyileşme görülmektedir<sup>12</sup>. Erişkinlerde en sık kalıcı semptom efor dispnesidir. Öksürük, balgam ve hırıltı görülebilmektedir. Genellikle ARDS'nin akut dönemindeki kalıcı alveolar kapiller yüzey kaybı nedeni ile akciğer difüzyon kapasitesi azalabilir. Daha seyrek olmakla beraber hava yolu obstrüksiyonu ve hava yolu hiperaktivitesi görülebilir. Egzersiz sırasında hipoksemi iyileşme döneminde görülebilir. İstirahat hipoksemisi seyrekir. Azalmış akciğer hacimlerinde bir miktar düşüklük minimal kalıcı restriktif anomalileri düşündürmektedir<sup>1</sup>.

### Laboratuvar bulguları

Serumda von Willebrand faktör (vWF) ve faktör VIII antijen yüksekliği saptanmaktadır. vWF'deki artış akciğer zedelenmesi için prediktif bulunmuştur. Lökopeni saptanabilmektedir. Bronkoalveolar lavaj sıvısında lökositoz, IL-8, nötrofil aktive eden peptid 2, lökotrien C4 (LTC4), lökotrien D4 (LTD4), polimorfonükleer lökosit kaynaklı elastaz, kollajenaz, prokoagulan aktivite, fibrin yıkım

ürünleri (FYÜ), prokollajen III peptid, C5a ve C3a, kompleman faktörleri, kallikrein ve prekallikrein benzer aktivite ve polimorfonükleer lökosit spesifik kemoattractan aktivitede artış saptanabilmektedir. Erken dönem bronkoalveolar lavaj sıvısında prokollajen III peptid düzeyleri pulmoner fibrozis gelişimi için prediktif bulunmuştur<sup>1,13</sup>.

### Radyolojik bulgular

ARDS'nin erken dönemlerinde normal olabilir. Hastalığın hızlı gidişi nedeniyle 12-24 saat içinde bilateral puslu simetrik homojen opasiteler bazen hava bronkogramları ile beraber görülebilirler. Bu görünüm proteinöz ve hemorajik ödem sıvısının alveol içine girişini yansıtır. Heterojen retiküler opasiteler ortaya çıkar. Pulmoner damarlar keskin sınırlarını kaybederler. Kardiyojenik pulmoner ödemden farklı olarak kardiyomegali veya plevral effüzyon genellikle görülmemektedir. Akciğerlerde fibroblastların arttığı kollojen formasyonunun olduğu hastalarda (yaklaşık %11) kalıcı kronik fibrozis oluşmaktadır. Diğer hastalarda değişik derecelerde radyografi bulguları normale döner (yaklaşık %80)<sup>1,13</sup>.

ARDS'de akciğer bilgisayarlı tomografi bulgusu olarak erken dönemlerde opasiteler ve periferde dağılmış homojen konsolidasyonlar görülür. Akciğerlerin ağırlığı kompresyona neden olur. Genellikle üst loblarda iyi havalanmış akciğer alanları görülürken, alt loblarda pasif kollapsa bağlı opak alanlar ve atelektaziler gözlenir. Hastaların yüzüstü pozisyona döndürülmesiyle opaklaşmada bir miktar geriye dönüş gözlenmiştir. Akciğer tomografisinde interstisyel ödemi gösteren heterojen opasiteler ve bül yapıları da görülebilmektedir<sup>1,13,14</sup>.

### Komplikasyonlar

Komplikasyonlar ve ARDS oluşumuna neden olan hastalığın ciddiyeti bu dönemdeki ölümlerin en sık nedenidir. ARDS'li hastalarda karaciğer disfonksiyonu, sepsis, organ transplantasyonu, HIV enfeksiyonu, aktif malignensi, sağ ventrikül disfonksiyonu, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranının 100'ün altında olması mortaliteyi artıran risk faktörleridir<sup>4</sup>.

Geç dönem ARDS'de en sık ölüm nedeni enfeksiyonlardır. Nazokomiyal pnömoni en sık ve en öldürücüdür. Endotrakeal entübasyon ve mekanik ventilasyon nazokomiyal pnömoni riskini artırmaktadır. ARDS'de pnömoni başlan-

gıç nedeni olarak %21'inde, komplikasyon olarak %53'ünde görülmektedir. Pnömoni ile komplike ARDS'de mortalite oranı %88 oranında bildirilmektedir<sup>15</sup>. Etkenler gram negatif mikro organizmaların gram pozitif mikroorganizmalardan daha çok olduğu polimikrobiyal etkenlerdir. *Pseudomonas aeruginosa* bir seride en çok bildirilmiştir. Nazokomiyal sepsis ve birlikteliğinde multi-organ yetmezliği, ARDS'de geç dönem ölümlerin en sık nedeni olarak bildirilmiştir<sup>15,16</sup>. ARDS'nin komplikasyonlarına ek olarak ventilatör tedavisi sırasında oluşan barotravma da akciğer hasarına katkıda bulunur. Hava kaçağı ile ilgili komplikasyonlar pnömotoraks, pnömomediastinum ve interstisyel amfizem çocukluk çağı ARDS'lerinin %45-67'sinde bildirilmektedir<sup>17</sup>. Ekspiryum sonu pozitif basınç (PEEP) 15 cmH<sub>2</sub>O'yu geçtiğinde hava kaçağı hastaların %70'inde görülmektedir. Bu kaçaklar ARDS'nin başlangıcından sonra en sık 6-7. günlerde görülmektedir<sup>18</sup>.

### Tedavi

ARDS patofizyolojisi konusunda çok yol kaydedilmiş olmasına karşın farmakoterapi ile halen çok başarılı sonuçlar elde edilememiştir. İyi deneysel modellerin oluşturulamaması nedeniyle klinik etki ve yan etkilerinin iyi değerlendirilemiyor olması, ARDS ve sepsisdeki enflamatuar kaskad nedeniyle tek bir ajanın karmaşık sürece etkili olamaması, hastaların çoğunluğunun multiorgan yetmezliği nedeni ile kaybedilmeleri tedavi başarısızlığının nedenleridir.

Teorik olarak ARDS tedavisindeki ideal farmakolojik ajan seçici olarak akciğerlerin ventile bölümlerini dilate etmeli, oksijenizasyonu arttırmalı, ventilasyon perfüzyon uyumsuzluğunu azaltmalı, en az yan etkilere sahip olmalı ve yaşam süresini arttırmalıdır<sup>19</sup>. Bu yazıda ARDS tedavisinde majör farmakolojik ve ventilatör stratejiler gözden geçirilmiştir.

#### I. Farmakolojik tedavi

**İntravenöz sıvı tedavisi:** İntravasküler hacmi yeterli kardiyak indeks ve arteriyel basıncı sağlayacak düzeyde tutmak amaçlanmalıdır<sup>1</sup>. Yeterli organ perfüzyonu sağlanırken pulmoner ödemde artış olası yan etkidir. Retrospektif çalışmalarda düşük akciğer ekstravasküler sıvısının daha iyi oksijenizasyon ve düşük mortaliteye eşlik ettiği gösterilmiştir<sup>20,21</sup>.

**Nitrik oksit:** NO, L-arjinin, NADPH ve oksijenden NOS aracılığı ile akciğerlerde yapılmaktadır. Endotelial hücrelerden salınan NO pulmoner vazodilatasyona yol açar. ARDS'de ventilasyon perfüzyon bozukluğunun yol açtığı arteriyel hipokseminin de neden olduğu endojen NO aktivitesinde bozukluk ortaya çıkar. ARDS'li hastalarda orta derecede pulmoner hipertansiyonun nedenlerinden biri de NO aktivitesindeki bu bozukluktur. Ekzojen NO, oksijenizasyonda düzelmeye ve vasküler düz kas gevşemesine neden olarak pulmoner vasküler rezistansı (PVR) azaltmaktadır. Hipoksi, hiperkarbi, tromboksan A2 ve anjiotensin II tarafından oluşturulan vazokonstriksiyon inhale NO ile kısmen geriye döndürülebilmektedir<sup>22</sup>. PVR'nin azaltılması ile sağ ventriküler fonksiyonlarda düzelmeye bazı hastalar yarar görebilmektedir. Ancak genellikle NO kalp debisini artıramamaktadır. ARDS'li hastaların yaklaşık %60'ında inhale NO PaO<sub>2</sub>'de %20'den daha fazla düzelmeye neden olabilmektedir. Bu etki 10 dakikadan kısa bir sürede ortaya çıkabilmekte ve etkisi birkaç saat sürebilmektedir<sup>23</sup>. İnkhale NO'in sistemik etkileri NO'in hemoglobin ile güçlü bir bağ oluşturarak methemoglobine dönüştürmesi nedeniyle oldukça azdır. Sonuçta nitrat oluşmakta ve methemoglobinemi nedeniyle oluşan fonksiyonel anemi ve dissosiyasyon eğrisindeki sola kayma nadiren klinik sorunlara yol açmaktadır. Uygun monitörizasyon ile 40 ppm altındaki NO dozları klinik probleme yol açmamaktadır<sup>24</sup>. Randomize kontrollü çalışmalarda genellikle inhale NO'in oksijenizasyonu düzelttiği ve pulmoner arter basıncını azalttığı, ancak mortaliteye etkisi olmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle inhale NO, ARDS'nin standart tedavisinde yer almamaktadır. Ancak hipoksemisi düzeltilemeyen ve pulmoner hipertansiyona sekonder sağ ventrikül fonksiyonlarında bozulma olan hastalarda inhale NO'den yarar sağlanabilmektedir<sup>25,26</sup>.

**Kortikosteroidler:** Kortikosteroidler çok sayıda enflamatuar ve profibrotik mediatörün yapımını azaltmaktadırlar. Kısa süreli yüksek doz steroid tedavisi (metilprednizolon altı saatte bir 30 mg/kg bir, 24 saat kullanımları) sepsis, aspirasyon ya da travma sonucu gelişen erken dönem ARDS vakalarında mortalitede değişikliğe yol açmamıştır<sup>27,28</sup>. Sepsisli vakalarda ise yan etkileri nedeniyle önerilmemektedir. Bununla birlikte steroidlerin ARDS'nin geç dönem-

lerindeki (tanıdan sonraki 7-14 günlerde) kullanımları terk edilmemiştir. ARDS'nin fibroproliferatif döneminde kullanımları önerilmektedir<sup>29</sup>.

**Siklooksijenaz inhibitörleri:** Enflamasyon durumunda araşidonik asit siklooksijenaz yoluyla tromboksan ve prostaglandinlere metabolize olur. Bu ürünler ARDS'deki nötrofil kemotaksisi ve adezyonuna, bronkokonstrüksiyona, vasküler geçirgenlik artışına, trombosit agregasyonuna neden olurlar. Hayvan çalışmalarında siklooksijenaz inhibitörlerinin akciğer zedelenmesini azalttığı gösterilmiştir. Bir siklooksijenaz inhibitörü olan ibuprofen bifazik yanıtı açmaktadır. Düşük dozlarda nötrofilik alveolitisi artırırken, yüksek dozlarda enflamatuar yanıtı zayıflatmaktadır. İbuprofen aynı zamanda hayvan modellerinde sepsis başlangıcında verildiğinde pulmoner hipertansiyonu ve akciğer lenf akımını azaltmaktadır<sup>30</sup>. Bernard ve arkadaşlarının<sup>31</sup> 455 sepsisli vakasında intravenöz ibuprofen verildiğinde prostasiklin ve tromboksanın idrar düzeylerini, ateşi, kalp hızını, oksijen tüketimini ve laktik asidozu azaltmış, ancak şok ya da ARDS süresini kısaltmamış, mortalitede de anlamlı bir düşmeye yol açmamıştır.

**Tromboksan sentetaz ve 5-lipooksijenaz inhibitörleri:** Tromboksanlar ve lökotrienler ARDS'de görülen hipertansiyon ve hipokseminin sorumlularındandır. Tromboksan A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) nötrofil ve trombosit agregatları ile birlikte mikrovasküler trombozları başlatır. Oluşan tromboz akciğerdeki perfüzyon anomalilerine ve rekürren iskemi-reperfüzyon zedelenmesine neden olur. TXA<sub>2</sub>'nin vazokonstriktör etkisi de gaz değişim anomalilerine katkıda bulunur. Hayvan modellerinde tromboksan sentetaz inhibisyonu, pulmoner ödem oluşumunu ve mikroembolizmi engellemekte ancak pulmoner hipertansiyonda az miktarda düzelmeye neden olmaktadır<sup>32</sup>.

**Prostasiklin (PGI<sub>2</sub>):** Trombosit agregasyonunu ve nötrofil adezyonunu inhibe eden endotel kaynaklı prostaglandindir. Yarı ömrü iki üç dakikadır. İntravenöz olarak verildiğinde pulmoner damar direncini azaltmakta ancak aynı zamanda intrapulmoner şanti artırabilmekte ve sistemik hipotansiyona yol açabilmektedir. Bununla birlikte nebülize PGI<sub>2</sub> inhale NO'e eşit etki ve çok az sistemik yan etki oluşturmakta, trombosit disfonksiyonuna neden olmamaktadırlar. Ancak geniş randomize çalışma

olmaması ve pahalı olması nedeniyle standart tedavi protokolünde yer almamaktadır<sup>33</sup>.

**Prostaglandin E<sub>1</sub> (PGE<sub>1</sub>):** İntravenöz PGE<sub>1</sub> pulmoner ve sistemik vazodilatasyon oluşturur ve bazı kritik hastalarda kalp debisi ve oksijen alışverişini artırır. Pulmoner dolaşım üzerindeki etkisi nispeten azdır, ancak hipoksik durumda belirginleşir, nebülize şekli ventilasyon-perfüzyon dengesizliğini düzeltir. PGE<sub>1</sub> aynı zamanda trombosit agregasyonunu ve nötrofil adezyonunu inhibe eder. Sistemik vazodilatasyon oluşturması nedeniyle etkinliği kısıtlanmaktadır. Lipozom teknolojisi kullanılarak sistemik hipotansiyon yan etkisi azaltılarak verilebilmektedir. Lipozomun kendisi de nötrofil adezyon moleküllerini azaltarak immünomodülatör etki gösterir. Lipozomal PGE<sub>1</sub> kombinasyonu hayvan modellerinde başarılı olmuştur. İnsanlarda ise faz II ve faz III çalışmalarda PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranında hızlı bir düzelmeye neden olmuş, ancak yaşam süresi ve ventilatör tedavi süresi üzerinde olumlu etkileri gösterilememiştir<sup>34</sup>.

**Antisitokin ajanlar:** Sepsisli hayvan modellerinde anti-tümör nekrozis faktör alfa (TNF-α) antikor tedavisi ile mortalitede düşüş görülmüştür. Sepsisi başlatan etkenden hemen sonra verilen TNF-α antikorlarının koruyucu olduğu bulunmuştur. Benzer olarak "soluble" TNF-α reseptörleri TNF-α'ya bağlanarak endotoksemili hayvan modellerinde yaşam süresinde artışa yol açmıştır<sup>30</sup>. İnterlökin-1 reseptör antagonisti (IL-1ra) verilen sepsisli hayvan modellerinde de yaşam süresinde artış bulunmuştur. Anti-TNF-α antikorları, "soluble" TNF-α reseptörleri ve eksojen IL1ra insan deneylerinde test edilmiştir. Seksen septik hastada anti-TNF-α antikorları verilmiş ve iyi tolere edilmiştir. Ancak yaşam süresinde iyileşme gösterilememiştir<sup>35</sup>. Rekombinant IL-1ra ile yapılan açık etiketli faz II çalışmada yaşam süresinde farklılık gösterilmiştir. IL-6 düzeyleri yüksek olanlarda faydanın daha fazla olduğu görülmüş ancak bu sonuçlar geniş, kör, çokmerkezli faz III çalışmada doğrulanmamıştır<sup>36</sup>. Özetle antisitokin ajanlar henüz tam olarak yararları gösterilememiş olmakla beraber ARDS tedavisinde ümit veren ajanlardır. Ancak antisitokinlerin konakçının enfeksiyonlarla mücadele yetisinde bozulmaya yol açmaları potansiyel olumsuz yönleridir.

**Surfaktan:** Surfaktan alveolar yüzey gerilimini azaltmak ve akciğerde kollapsı önlemek dışında

antienflamatuar ve antimikrobiyal özelliklere de sahiptir. ARDS'de azalmış yapım, ventilasyon sırasındaki tekrar eden alveolar kollaps ve en önemlisi plazma proteinlerinin neden olduğu disfonksiyon nedeniyle surfaktan aktivitesi bozulmuştur. Surfaktan tedavisi ile gaz alışverişinde düzelme ve ventilatörün neden olduğu zedelenmeden korunma hedeflenmektedir. Tedavide değişik preparatlar, dozlar, uygulama rejimleri önerilmiştir. Sepsise bağlı ARDS'de günde 5 mg/kg dan az aerosolize fosfolipid preparatıyla yapılan faz III çalışmada oksijenizasyonda düzelme, ventilasyon süresinde ve yaşam süresinde farklılık gösterilememiştir<sup>37</sup>. Ancak başka bir çalışmada intratrakeal olarak verilen bovin surfaktan ile (100 mg/kg) oksijenizasyonda düzelme ve mortalitede azalma görülmüştür<sup>38</sup>. Halen en uygun süre, etkinlik, doz tartışmalıdır<sup>19</sup>.

**İmmünonütrisyon:** Yüksek yağ oranı olan, düşük karbonhidrat içeren diyetlerle CO<sub>2</sub> yapımının azaltılması hedeflenmektedir<sup>19</sup>. Glutamin ve arjinin ARDS ya da ARDS riski olan hastalarda önerilmektedir. Enterositler glutamini metabolize ederek intestinal mukozal bütünlüğü artırmakta, bakteri ve toksin geçişini azaltmaktadır. Glutamin ve arjinin lenfosit fonksiyonunu artırır. Yine arjinin monosit fonksiyonunu, NO yapımını, serbest radikal aracılı antibakteriyel savunmayı artırmaktadır. Eikazopentenoik asit, ansatüre linolenik asit gibi omega-3 yağ asitleri proenflamatuar sitokin ve eikazonoid yapımını azaltırlar. Poliansature yağ asitlerinin pulmoner vasküler direnci, akciğere nötrofil infiltrasyonunu, mikrovasküler geçirgenliği azaltarak gaz alışverişini düzelttiği gösterilmiştir<sup>39</sup>.

ARDS'li hastalarda antioksidanlar ile en az dört gün yapılan immünonütrisyon ile pulmoner nötrofil yükün azaldığı, oksijenizasyonun düzeldiği, mekanik ventilasyon süresinin kısaldığı ve diğer organ yetmezlikleri ile ilişkili morbiditenin azaldığı gösterilmiştir. Ancak tedavi ile kontrol grupları arasında mortalite farkı görülmemiştir<sup>40</sup>. Bu konuda çok merkezli, randomize, kontrollü, geniş çift kör çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

**Antioksidanlar:** Reaktif oksijen türleri ARDS patogenezinde katkıda bulunur. Glutasyon alt solunum yollarında normalde fizyolojik antioksidan koruma yapar. Bununla beraber ARDS'de bronkoalveolar lavaj sıvısında glutasyon

aktivitesi ve konsantrasyonu azalmıştır<sup>41</sup>. İntravenöz olarak glutasyon verilmesi glutasyon düzeylerinde yükselme oluşturmamakta, ancak glutasyon sentezi N-asetil sistein ve prosistein tarafından stimüle edilebilmektedir. Bu prekürsörlerin verilmesi ile plazma eritrosit, nötrofil ve BAL sıvısındaki glutasyon konsantrasyonu artmaktadır. N-asetil sistein tedavisi çalışmalarının erken sonuçları ümit vericidir. Ancak çalışmalarda mortalite, ventilatör tedavi süresi ve oksijenizasyonda farklılık saptanmamıştır<sup>42,43</sup>. Askorbik asit, tokoferol, flavonoidler gibi diyet antioksidanları da reaktif oksijen türlerinin zedelenmesinden koruyabilmektedir<sup>19</sup>.

**Fosfatidik asit inhibisyonu:** Lizofosfatidik asit açıl transferazın enflamatuar stimülasyonu ile fosfatidik asitler salınır. Fosfatidik asitler araşidonik asit gibi enflamatuar mediatör kaynaklarıdır. Pentoksifilin ve etkin metaboliti olan lisofilin, lizofosfatidik asit açıl transferaz inhibitörleridir. Deneysel modellerde pentoksifilin ve lisofilinin serum serbest yağ asitlerini azalttığı, sitokin yapımını, nötrofil aktivasyonunu, pulmoner nötrofil sekestrasyonunu engelleyerek akciğer zedelenmesinde koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir<sup>19</sup>.

## II. Ventilatör tedavisi

ARDS'de ventilatör tedavisinin amacı uygun gaz değişimini sağlamak ve ventilatörün yol açtığı akciğer zedelenmesinden kaçınmak olmalıdır. Hastanın doku oksijenizasyonunun değerlendirilmesinde arteriyel oksijen satürasyonu kullanılır. Oksijen satürasyonunun %90 civarındaki değerleri normal değer olarak kabul edilmiştir. Doğrudan hücresel toksisitesinden ve reabsorpsiyon atelektazilerinden kaçınmak için yüksek konsantrasyonda oksijen verilmesinden kaçınılmalıdır. Bu nedenle verilen havadaki oksijen fraksiyonu (FiO<sub>2</sub>) spesifik eşik düzeyi için klinik kanıt olmamakla beraber genellikle en kısa zamanda 0.6'nın altına düşürülmelidir<sup>44</sup>.

Ventilatörün neden olduğu akciğer zedelenmesini önlemek amacıyla tidal hacmin ve zirve basınçlarının kısıtlanması önerilmektedir. Ancak bu durum hiperkarbiye neden olabilmektedir. 1990'da CO<sub>2</sub> düzeyinin yükselmesine izin verilerek (kabul edilebilir hiperkarbi) ve tidal hacim ile hava yolu basıncını sınırlı tutarak daha düşük mortalite oranları bildirilmiştir<sup>45</sup>. Hiperkarbinin fizyolojik sonuçları respiratuar

asidoz, artmış kalp debisi ve pulmoner hipertansiyondur. Nörolojik olarak artmış serebral kan akımı, serebral ödem ve intrakranial kanama bildirilmiştir. Ciddi asidozda miyokardiyal depresyon, aritmiler, ekzojen inotropalara azalmış yanıt görülebilmektedir. Respiratuar asidoza renal kompensasyon geç ortaya çıkmaktadır. Ne yazık ki güvenilir respiratuar asidoz düzeyi bilinmemektedir. Son çalışmalarda hiperkarbiye bir miktar izin verilmesi akciğer koruyucu ventilatör protokollerinde yer almaktadır. Respiratuar asidoz tedavisinde hiperkarbi indüksiyonu önerilmemekle beraber eğer bikarbonat infüzyonu yapılacaksa CO<sub>2</sub> atılımını sağlamak ve intrasellüler asidozun kötüleşmesini önlemek için bikarbonat oldukça yavaş verilmelidir<sup>44,46</sup>. Tidal hacmi ve hava yolu basıncını arttırarak ya da CO<sub>2</sub> uzaklaştırılması gibi yollarla CO<sub>2</sub> atılımını arttırarak hiperkarbi ile mücadele edilebilir.

CO<sub>2</sub> klerensini arttırmak için kullanılan yöntemlerden biri de trakeaya gaz verilmesi ile solunumun baskılanmasıdır. Trakeal gaz hem sadece ekspiryum hem de inspiryum-ekspiryum süresince uygulanabilmektedir. Ticari olarak kullanılan ventilatör bu teknik için uygun değilse ventilatör devrelerine ek gereklidir. Aksi takdirde intrensek PEEP (PEEPi) değerlerinde ve zirve hava yolu basınçlarında tehlikeli artışlar görülebilir. ARDS'li erişkin hastalarda basınç kontrollü ventilasyonu kullanarak verilen trakeal gaz, başlangıç arteriyel CO<sub>2</sub> basıncını arttırmaksızın inspiratuar basıncı 5 cmH<sub>2</sub>O düşürmektedir. Yine trakeal gaz kabul edilebilir hiperkarbinin kontraendike olduğu durumlarda yararlı olabilmektedir. Bununla beraber uygun ventilatör seti ve uygulanımı olmadığında iatrojenik zedelenme için potansiyel oluşturabilmektedir. Pratikte PaCO<sub>2</sub> akciğer koruyucu hacim ve basınç sınırlı ventilasyona izin verilecek kadar yükseltilebilir. PaCO<sub>2</sub> düzeyinin normal değerinden iki üç kat artışı uzun süre tolere edilebilmektedir. Respiratuar asidozun renal kompensasyonu birkaç günde ortaya çıkabilmektedir. Birçok hekim sodyum bikarbonat infüzyonunu, arteriyel PH 7.20'nin altına düşüşünde yavaş olarak yapmaktadır<sup>47</sup>.

*Ventilatöre bağlı akciğer zedelenmesinden kaçınmak:* Geleneksel mekanik ventilasyonda rutin genel anestezi uygulandığında, atelektaziyi önlemek için tidal hacim genellikle geniş bir aralıkta (10-15 ml/kg) tutulur. Ekspiryum sonu pozitif

basınç (PEEP) düzeyleri oksijenizasyonu sağlayacak düzeyde ayarlanır. Yüksek PEEP düzeylerinden, intratorasik basıncı arttırarak kardiyovasküler dengesizliğe yol açtığı için kaçınılır. PaCO<sub>2</sub> normal sınırlarda tutulmaya çalışılır. Ventilatörün indüklediği akciğer zedelenmesinin bu geleneksel mekanik ventilasyon ile yüksek tidal hacim ve düşük PEEP kullanılarak arttığı düşünülmektedir. Geniş çok merkezli "ARDS Net Çalışması"nda düşük tidal hacim (6 ml/kg), zirve inspirasyon basınçlarının (PIP) 30-35 cmH<sub>2</sub>O'da sınırlandırılması ve kabul edilebilir hiperkarbi ile akciğer koruyucu ventilasyon, oksijenizasyonda, respiratuar asidozda, ventilatörden ayrılma sürecinde düzelmeye neden olmuştur (Tablo VI)<sup>44,46</sup>.

**Tablo VI.** "ARDS Net Çalışması"nda önerilen koruyucu akciğer ventilasyonu protokolü

Ventilatör modu	Hacim- kontrol
Vt (ml/kg)	6 (plato basıncına göre ayarlanmış)
Pplat (cm H <sub>2</sub> O)	<30
Solunum sayısı/dakika	6-35
I:E oranı	1:1-1:3
PaO <sub>2</sub> (kPa)	7.3-10.7
O <sub>2</sub> saturasyonu	%88-95
PEEP (cm H <sub>2</sub> O)	5-24

Vt tidal hacim, Pplat inspiryum sonu plato basıncı, PEEP pozitif ekspiryum sonu basıncı

PEEP uygulaması, akciğerlerdeki sıvının alveollerden interstisyel bölgeye hareketine, küçük hava yollarında ve kollabe olmuş alveollerde düzelmeye ve fonksiyonel rezidüel kapasitede artışa yol açarak oksijenizasyonu düzeltir. Ek olarak alveollerde ekspiryumda oluşan kollaps önlenir<sup>48</sup>. "ARDS Net çalışması" halen optimal PEEP düzeyi üzerine yoğunlaşmıştır<sup>46</sup>. PEEP değerinin ARDS iyileşmesi üzerindeki etkisinin konsolidasyonun bölgesel dağılımına göre farklılık gösterdiği düşünülmektedir. Akciğer tomografi bulgularına göre konsolidasyonun dağılımı lobar, yaygın ya da yamalı olarak gruplandırıldığında PEEP'in lobar konsolidasyon üzerinde çok az etkisi olduğu, ancak yaygın akciğer tomografi bulguları olan havalanmayan akciğerli hastalarda en iyi düzelmeye yol açtığı gösterilmiştir<sup>49</sup>. Genellikle ARDS'li hastalarda PEEP değerinin 15 cmH<sub>2</sub>O düzeylerinde tutulması pratikte uygulanmaktadır.

İnspiriyum:ekspiryum (İ:E) oranının artırılarak inspirasyon süresinin uzatılması genellikle iyileştirme yöntemi olarak kullanılmaktadır. Böylece orta hava yolu basıncı artar. Ekspirasyon süresinin azalması havalanma artışına ve PEEPi oluşumuna yol açar. Basınç limitli ventilasyon sağlayarak PEEP daha fazla iyileşmeyi sağlayacak şekilde ayarlanabilir. Basınç sınırlaması olmayan ventilasyonun hacim kontrol modlarında PEEP düzeyleri akciğerde aşırı distansiyon oluşturacak hemodinamik bozukluğa yol açacak şekilde tehlikeli düzeylere yükselebilir. Spesifik olarak inspiratuar zaman ya da PEEP düzeyleri üzerine çalışma olmamakla beraber pratikte İ:E oranının 1:1 ya da 2:1'e arttırılması (ters oran ventilasyonu) PEEPi ve hemodinamiklerin yakın monitörizasyonu ile yapılmaktadır<sup>44</sup>.

*İyileştirme manevraları:* ARDS'de oksijenizasyonda düzelme ve ventilatör ayrılma süresini kısaltmayı amaçlayan girişimlerdir. İç çekme "sigh" fonksiyonu geniş tidal hacimli aralıklı nefes almayı ifade eder. Mekanik ventilatör ya da el ile yapılabilir. İç çekme fonksiyonu ARDS'li hastalarda 30 dakikadan daha kısa süren alveoler iyileşmeye yol açar. Bu fonksiyon sekonder ARDS'lilerde (pulmoner nedenden kaynaklanmayan ARDS), primer ARDS'ye göre daha iyi yanıt vermektedir<sup>50</sup>. Devamlı pozitif hava yolu basıncı (CPAP), başka bir iyileştirme manevrasıdır. İyileştirme manevraları düşük düzeyli PEEP ile solutulan hastalarda daha etkili olmaktadır. Tüm iyileştirme manevraları intratorasik basıncı arttırmaya yöneliktir ve bu nedenle barotravma ve kardiyovasküler dengesizlik riski taşır. İyileştirme manevraları üzerine etkinlik süresi konusunda randomize çalışmalar bulunmamaktadır<sup>44</sup>.

*Pozitif basınçlı ventilasyon süresince spontan soluma (BIPAP, APRV):* Bifazik hava yolu basıncı (BIPAP) ve hava yolu basınç serbestleştirme ventilasyonu (APRV) ventilatör modları respiratuar döngünün herhangi bir döneminde spontan solumaya izin vermektedir. Bu ventilatör modları mekanik ventilasyon süresince intratorasik basıncı düşürmekte, ventilasyon perfüzyon bozukluğunu ve kalp debisini düzeltmektedir. Bu teorik yararlar nedeniyle İ:E oranı genişliği sağlayan BIPAP ve APRV modları yaygın olarak kullanılmaktadır<sup>51</sup>. Ancak sonuçları üzerine yeterince çalışma bulunmamaktadır.

*Yüzüstü ventilasyon:* Yüzüstü pozisyonda ventilasyonun ARDS'de oksijenizasyonu arttırdığı 1976'lardan beri bilinmektedir<sup>52</sup>. Hastanın yüzüstü pozisyona döndürülmesi ile oksijenizasyonda düzelme mekanizması tam bilinmemekle beraber hastaların üçte ikisinde görülmektedir. Bölgesel akciğer perfüzyonunun ağırlık nedeniyle altta kalan alanlarda bozulmuş olduğu tahmin edilmektedir. Gerçekte hastanın pozisyonu ne olursa olsun dorsal akciğer alanlarının perfüzyonu egemendir ve yerçekimi, sırtüstü ya da yüzüstü pozisyonda görülen perfüzyon heterojenitesinin yarısından azından sorumludur. Yüzüstü pozisyonun potansiyel problemleri, kafada artmış venöz basınç nedeniyle yüz ödemi, göz zedelenmesi (korneal zedelenme, retinal ve optik sinir iskemisi), endotrakeal tüpün ve intravasküler kateterlerin yerlerinden oynaması ve artmış intrabdominal basıncın artmasıdır. Yüzüstü pozisyon, ventilasyona yararı olan ve oksijenizasyonda düzelme oluşturan bir yöntem olmakla beraber klinik sonuçlar üzerine henüz bir yararı gösterilememiştir<sup>53</sup>.

*Yüksek frekanslı ventilasyon:* Son yıllarda yüksek frekanslı ventilasyon (hız >60/dk) yeniden gündeme gelmiştir. Ancak pratikteki uygulama güçlükleri ve konvansiyonel mekanik ventilasyona üstünlüğünü gösterilememesi nedeniyle ilk baştaki uygulama heyecanı yitirilmiştir. Çok düşük tidal hacimle (1-5 ml/kg) yapılan yüksek frekanslı ventilasyon akciğerde aşırı distansiyon riskini azaltmaktadır. Yoğun bakım ünitelerinde yüksek frekanslı jet ventilasyon (HFJV) ve yüksek frekanslı ossilatuar ventilasyon (HFOV) en sık kullanılan yüksek frekanslı ventilasyon yöntemleridir<sup>44</sup>.

*Likit ventilasyon:* ARDS'de surfaktan kaybı ile olması nedeniyle alveolar kollaps oluşmaktadır. Akciğerlerin sıvı ile doldurulması kollapsı önler. Perflorokarbonlar düşük yüzey gerilimleri, oksijen ve karbondioksitte çözünebilirlikleri nedeniyle bu amaçla kullanılmaktadırlar. Total likit ventilasyon oldukça zor ve pahalı bir teknik yardımıyla perflorokarbonu oksijenlendiren özel bir ventilatör yardımıyla tüm akciğerin likit ile doldurulması ile yapılır. Parsiyel likit ventilasyon daha pratik bir alternatiftir. Ancak randomize prospektif çalışmalar bulunmamaktadır<sup>54</sup>.

*Ekstrakorporeal gaz değişimi:* Ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu (ECMO) süresince venöz kan inferior vena kava ya da sağ atriuma

yerleştirilen bir kanül ile temizlenir, kalp akciğer makinasından geçirilerek sağ atriüme (veno-venöz bypass), veya aortaya (veno-arteriyel bypass) döner. Veno-venöz bypass'da pulmoner ve sistemik hemodinamikler hastanın kendi kardiyovasküler fonksiyonları ile sağlanır. Veno-arteriyel bypass sistemik hemodinamik desteğe ve gaz değişimine izin verir. ECMO'nun uygulanması ventilatörün neden olduğu akciğer zedelenmesinden korumak için ventilatör basınç ve hacimlerinin azaltılmasına olanak tanır. Ek olarak intratorasik basıncın düşüşü, hemodinamik instabilite riskini azaltmak için sıvının uzaklaştırılmasını da sağlar. Son zamanlarda arteriyovenöz kanülasyon kullanılarak yapılan ekstrakorporeal gaz değişiminin pompasız şekli tanımlanmıştır<sup>55</sup>. ECMO, neonatal ARDS'de mortalitede iyileşme sağlamıştır. Ancak daha büyüklerde etkinliğini gösteren çalışma yoktur<sup>44</sup>. Ekstrakorporeal CO<sub>2</sub> uzaklaştırılması (ECCOR) düşük kan akımlarında ekstrakorporeal venö-venöz dolaşımın uygulanmasıdır. Oksijenizasyon hastanın akciğerleri aracılığı ile sağlanmaktadır. Randomize prospektif bir çalışmada, ECCOR konvansiyonel destek ile karşılaştırılmıştır. ECCOR'un yaşam süresi üzerine belirgin bir üstünlüğü gösterilememiştir<sup>56</sup>.

Sonuç olarak; bugünkü bilgilerimizle, ARDS'de konvansiyonel ventilasyon olarak tanımlayabileceğimiz yüksek plato basıncı (30-35 cmH<sub>2</sub>O'den fazla) ile birlikte yüksek tidal hacimler (12 ml/kg) önerilmemektedir. Tidal hacmi 6 ml/kg'a düşüren ve plato basıncını 30 cmH<sub>2</sub>O'nun altında sınırlayarak aşırı distansiyonun önlenmesinin hedeflendiği ventilasyon stratejisi düşük mortalite sağlamaktadır. Buna ek olarak alveol kapanmasını önleyen PEEP ayarlamaları akciğer zedelenmesini önleyici olabilir. NAECC'in ARDS'li hastalarda ventilatör desteği önerileri Tablo VII'de gösterilmiştir. Bu konuyu aydınlatmak için halen çalışmalar sürmektedir. İyileştirme manevraları hastaya iyileşme sürecinde katkıda bulunabilmektedir. Yüksek frekanslı ventilasyon, iyileştirme protokolünde yer alır ve son zamanlarda akciğer koruyucu ventilasyonda önerilebilmektedir ancak ileri klinik çalışmalar gereklidir.

#### KAYNAKLAR

1. Redding GJ. ARDS in pediatric patient. In: Chernick V, Boat TF, Kendig EL (eds). Disorders of the Respiratory Tract in Children (6th ed). Philadelphia: WB Saunders, 1998: 641-653.

Tablo VII. NAECC (1994) ARDS'li hastalarda ventilatör desteği önerileri

- 
- Oksijenizasyon ve ventilasyonu sağlayabilecek bildiği bir ventilatör modunu seçmelidir.
  - Arteriyel oksijen saturasyonunu %90'ın üzerinde tutabilmelidir.
  - Alveolar aşırı distansiyon, inspirasyon sonu plato basıncının 35 cmH<sub>2</sub>O düzeyini geçtikten sonra gelişebilmektedir. Bu durumda tidal hacim 5 ml/kg'a kadar düşürmelidir.
  - Hedef inspirasyon sonu basıncını oluşturabilmek için artmış intrakranial basınç ve hiperkarbinin diğer kontraendikasyonları yoksa PCO<sub>2</sub> yükselmesine izin vermelidir.
  - PEEP oksijenizasyonu sağlamak için gereklidir. PEEP desteğini ekspiryumda alveol kollapsını önleyecek en düşük düzeyde tutmalıdır.
  - FiO<sub>2</sub> düzeylerini <0.55 tutmaya çalışmalıdır.
  - Oksijenizasyonun yetersiz olduğu durumlarda sedasyon, paralizi oluşturmak ya da doku oksijen alımını arttıracak pozisyon değişiklikleri ve stratejiler uygulamak diğer yöntemler olmalıdır.
- 

2. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. Lancet 1967; 2: 319-323.
3. 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: 818-824.
4. Atabai K, Matthay MA. The pulmonary physician in critical care 5: Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: definition and epidemiology. Thorax 2002; 57: 452-458.
5. Bellintan GJ. The pulmonary physician in critical care 6: The pathogenesis of ALI/ARDS. Thorax 2002; 57: 540-546.
6. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. Chest 1997; 112: 235-243.
7. Parsons PE. Mediators and mechanisms of acute lung injury. Clin Chest Med 2000; 21: 467-476.
8. Welty-Wolf KE, Carraway MS, Ortel TL, Piantodosi CA. Coagulation and inflammation in acute lung injury. Thromb Haemost 2002; 88:17-25.
9. Whitehead T, Slutsky AS. The pulmonary physician in critical care 7: Ventilator induced lung injury. Thorax 2002; 57: 635-642.
10. Takatsuda H, Takemoto Y, Mori A, Okamoto T, Kanamaru A, Kakishita E. Common features in the onset of ARDS after administration of granulocyte colony-stimulating factor. Chest 2002; 121: 1716-1720.
11. Dantzker DR, Brook CJ, Dehart P, Lynch JP, Weg JG. Ventilation-perfusion distributions in the adult respiratory distress syndrome. Am Rev Respir Dis 1979; 120: 1039-1052.

12. Ghio AJ, Elliott CG, Crapo RO, Berlin SL, Jensen RL. Impairment after adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 1158-1162.
13. Dakin J, Griffiths M. The pulmonary physician in critical care 1: Pulmonary investigations for acute respiratory failure. *Thorax* 2002; 57: 79-85.
14. Tagliabue M, Casella TC, Zincone GE, Fumagalli R, Salvini E. CT and chest radiography in the evaluation of adult respiratory distress syndrome. *Acta Radiol* 1994; 35: 230-234.
15. Seidenfeld JJ, Pohl DF, Bell RC, Harris GD, Johanson WG Jr. Incidence, site, and outcome of infections in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 12-16.
16. Montgomery AB, Stager MA, Carrico CJ, Hudson LD. Causes of mortality in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Res Dis* 1985; 132: 485-489.
17. Lyrene RK, Truog WE. Adult respiratory distress syndrome in a pediatric intensive care unit: predisposing conditions, clinical source and outcome. *Pediatrics* 1981; 67: 790-795.
18. Pfenninger J, Gerber A, Tschappeler H, Zimmermann A. Adult respiratory distress syndrome in children. *J Pediatr* 1982; 101: 352-357.
19. Cransaw J, Griffiths MJ, Ewans JW. The pulmonary physician in critical care 9: Non-ventilatory strategies in ARDS. *Thorax* 2002; 57: 823-829.
20. Mitchell JP, Schuller D, Calandrino FS, Schuster DP. Improved outcome based on fluid management in critically ill patients requiring pulmonary artery catheterization. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 990-998.
21. Schuller D, Mitchell JP, Calandrino FS, Schuster DP. Fluid balance during pulmonary edema. Is fluid gain a marker or a cause of poor outcome? *Chest* 1991; 100: 1068-1075.
22. Payen D. Inhaled nitric oxide and acute lung injury. *Clin Chest Med* 2000; 21: 519-529.
23. Murakami S, Bacha EA, Mazmanian GM, et al. Effects of various timings and concentrations of inhaled nitric oxide in lung ischemia-reperfusion. The Paris-Sud University Lung Transplantation Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156 (2 Pt 1): 454-458.
24. Cuthbertson BH, Dellinger P, Dyar OJ, et al. UK guidelines in the use of inhaled nitric oxide therapy in adults ICU's. American-European Consensus Conference on ALI/ARDS. *Intensive Care Med* 1997; 23: 1212-1218.
25. Dellinger RP, Zimmerman JL, Taylor RW, et al. Effects of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome results of a randomized phase II trial. Inhaled Nitric Oxide in ARDS Study Group. *Crit Care Med* 1998; 26: 15-23.
26. Lundin S, Mang H, Smithies M, Stenqvist O, Frostell C. Inhalation of nitric oxide in acute lung injury: results of a European multicentre study. The European Study Group of inhaled Nitric Oxide. *Intensive Care Med* 1999; 25: 911-919.
27. Bernard GR, Luce JM, Sprung CL, et al. High dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome. *N Eng J Med* 1987; 317: 1565-1570.
28. Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA. A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Eng J Med* 1987; 317: 653-658.
29. Brun-Buisson C, Brochard L. Corticosteroid therapy in acute respiratory distress syndrome: better late than never. *JAMA* 1998; 280: 182-183.
30. Conner BD, Bernard GR. Acute respiratory distress syndrome. Potential pharmacologic interventions. *Clin Chest Med* 2003; 21: 563-587.
31. Bernard GR, Wheeler AP, Russell JA, et al. The effects of ibuprofen on physiology and survival of patients with sepsis. *N Engl J Med* 1997; 336: 912-918.
32. Hectman HB, Valeri CR, Shepro D. Role of humoral mediators in adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1984; 86: 623-627.
33. Meyer J, Theilmeier G, Van Aken H, et al. Inhaled prostaglandin E<sub>1</sub> for treatment of acute lung injury in severe multiple organ failure. *Anesth Analg* 1998; 86: 753-758.
34. Abraham E, Baughman R, Fletcher E, et al. Liposomal prostaglandin E<sub>1</sub> (TLC C-53) in acute respiratory distress syndrome: a controlled randomized, double-blind, multicentre clinical trial. TLC C-53 ARDS Study Group. *Crit Care Med* 1999; 27: 1478-1485.
35. Fisher CJ Jr, Opal SM, Dhainaut JF, et al. Influence of an anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody on cytokine levels in patients with sepsis. The CB00006 Sepsis Syndrome Study Group. *Crit Care Med* 1993; 21: 318-327.
36. Fisher CJ Jr, Dhainaut JF, Opal SM, et al. Recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in the treatment of patients with sepsis syndrome. *JAMA* 1994; 271:1836-1843.
37. Anzueto A, Baughman RP, Guntupalli KK, et al. Aerosolized surfactant in adults with sepsis-induced acute respiratory distress syndrome. Exosurf, Acute Respiratory Distress Syndrome, Sepsis Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 1417-1421.
38. Gregory TJ, Steinberg KP, Spragg R, et al. Bovine surfactant therapy for patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1309-1315.
39. Zaloga GP. Dietary lipids: ancestral ligands and regulators of cell signaling pathways. *Crit Care Med* 1999; 27: 1646-1648.
40. Gadek JE, DeMichele SJ, Karlstad MD, et al. Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in patients with acute respiratory distress syndrome. Enteral Nutrition in ARDS Study Group. *Crit Care Med* 1999; 27: 1409-1420.
41. Pacht ER, Timerman AP, Lykens MG, Merola AJ. Deficiency of alveolar fluid glutathione in patients with sepsis and the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1991; 100: 1397-1403.
42. Ortolani O, Conti A, De Gaudio AR, Masoni M, Novelli G. Protective effects of N-acetylcysteine and rutin on lipid peroxidation of the lung epithelium during the adult respiratory distress syndrome. *Shock* 2000; 13: 14-18.

43. Bernard GR, Wheeler AP, Arons MM. A trial of antioxidants N-acetylcysteine and procysteine in ARDS Study Group. *Chest* 1997; 112: 164-172.
44. Cordingley JJ, Keogh BF. The pulmonary physician in critical care 8: Ventilatory management of ALI/ARDS. *Thorax* 2002; 57: 729-734.
45. Hickling KG, Henderson SJ, Jackson R. Low mortality associated with low-volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in severe adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1990; 16: 372-377.
46. Acute Respiratory Distress Syndrome Network (ARDSNet). Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342: 1301-1308.
47. Nahum A, Ravenscraft SA, Nakos G, et al. Tracheal gas insufflation during pressure-control ventilation: effect of catheter position, diameter and flow rate. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 1411-1418.
48. Ranieri VM, Eissa NT, Corbeil C, et al. Effects of positive end-expiratory pressure on alveolar recruitment and gas exchange in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 544-551.
49. Puybasset L, Gusman P, Muller JC, Cluzel P, Coriat P, Rouby JJ. Regional distribution of gas and tissue in acute respiratory distress syndrome III. Consequences for the effects of positive end -expiratory pressure. *CT Scan ARDS Study Group. Adult Respiratory Distress Syndrome. Intensive Care Med* 2000; 26: 1215-1227.
50. Pelosi P, Cadringer P, Bottino N, et al. Sigh in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 872-880.
51. Putensen C, Mutz NJ, Putensen-Himmer G. Spontaneous breathing during ventilatory support improves ventilation-perfusion distributions in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1241-1248.
52. Piehl MA, Brown RS. Use of extreme position changes in respiratory failure. *Crit Care Med* 1976; 4: 13-14.
53. Lawn WJ, Graham MM, Albert RK. Mechanisms by which the prone position improves oxygenization in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 184-193.
54. Leonard RC. Liquid ventilation. *Anaesth Int Care* 1998; 26: 11-21.
55. Reng M, Philipp A, Kaiser M. Pumpless extracorporeal lung assist and adult respiratory distress syndrome. *Lancet* 2000; 356: 219-220.
56. Morris AH, Wallace CJ, Menlove RL, et al. Randomized clinical trial of pressure-controlled inverse ventilation and extracorporeal CO<sub>2</sub> removal for adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 295-305.