



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

**2009 – 2011 YILLARI ARASINDA
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİ YOĞUN BAKIM BİLİM DALINDA
TAKİP VE TEDAVİ EDİLEN AKUT AKCİĞER HASARLI
OLGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hasan Serkan KAPLAN

Antalya, 2011



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

**2009 – 2011 YILLARI ARASINDA
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİ YOĞUN BAKIM BİLİM DALINDA
TAKİP VE TEDAVİ EDİLEN AKUT AKCİĞER HASARLI
OLGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hasan Serkan KAPLAN

Tez Danışmanı: Doç.Dr. Murat YILMAZ

“Kaynakça gösterilerek tezinden yararlanılabilir”

Antalya, 2011

TEŐEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakóltesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı BaŐkanı Sayın Prof. Dr. Tülin AYDOĐDU TİTİZ'e, Yoğun Bakım Bilim Dalı BaŐkanı Sayın Prof. Dr. Atilla RAMAZANOĐLU'na, tez çalıŐmalarım sırasında bana danıŐmanlık yapan tez hocam Sayın Doç. Dr. Murat YILMAZ'a, çalıŐmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen hocalarıma, asistan arkadaşlarıma, asistanlığım süresince benim yanımda olan eŐim Güliz ve biricik kızım Gözde'ye teŐekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iii
Tablolar Dizini	v
Şekiller Dizini	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
1.1. Amaç	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tarihçe	2
2.2. Tanımı	3
2.3. Epidemiyoloji	4
2.4. Etiyoloji	5
2.4.1. Ventilasyona bağlı akciğer hasarı	7
2.5. Histopatoloji	8
2.6. Patofizyoloji	9
2.6.1. Alveolar kapiller membran yetersizliği	10
2.6.2. Sürfaktan ve ALI/ARDS	13
2.6.3. ALI/ARDS’de inflamasyonun rolü	15
2.6.4. Lökositler ve mediatörler	15
2.6.5. Kompleman aktivasyonu	17
2.6.6. Aktif protein C ve plateletler	19
2.6.7. Geç dönem iyileşme ve uyumsuz onarım	22
2.7. ALI/ARDS’de Tedavi	23
2.7.1. Destekleyici tedavi	24
2.7.2. Altta yatan hastalığın tedavisi	24
2.7.3. Sıvı tedavisi	25
2.7.4. Mekanik ventilasyon	26
2.7.5. PEEP’in etkileri	31
2.7.6. Recruitment manevraları	32

2.7.7. Prone pozisyonu ve permisif hiperkapni	33
2.7.8. Kortikosteroid tedavisi	34
2.7.9. Vazodilatör tedavi	35
2.7.10. Ekstrakorporal membran oksijenasyonu	35
3. HASTALAR VE YÖNTEM	36
3.1. Hasta Seçimi ve Takibi	36
3.2. İstatistiksel Değerlendirme	42
4. BULGULAR	43
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇLAR	54
7. ÖZET	55
8. ABSTRACT	56
9. KAYNAKLAR	57

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACCP/SSCM	Amerikan Göğüs Hastalıkları Uzmanları Koleji / Yoğun Bakım Tıbbi Topluluğu
ALI	Akut akciğer hasarı
ALIVE	Acute Lung Injury Verification of Epidemiology
APACHE II	Akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirme
ARDS	Akut sıkıntılı solunum sendromu
AÜTF	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
AYB	Anestezi Yoğun Bakım
CO ₂	Karbondioksit
C5a	Kompleman 5a
DM	Diyabetes mellitus
FiO ₂	Serbest İnhalasyon Edilen Oksijen Konsantrasyonu
GKS	Glasgow Koma Skalası
HMGB	High mobility group box
IL	İnterlökin
KBY	Kronik böbrek yetmezliği
MIP	Makrofaj inhibitör protein
mL	Mililitre
mmHg	Milimetre Civa
NaHCO ₃	Sodyumbikarbonat
NF-κB	Nuclear factor-κB
OI	Oksijen indeksi
PaCO ₂	Parsiyel Arteriyel Karbon Dioksit Basıncı
PAI	Plazminojen aktivatör inhibitör
PaO ₂	Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncı
PAOB	Pulmoner arter oklüzyon basıncı
PBW	Predicted body weight- İdeal vücut ağırlığı
PEEP	Ekspirasyon sonu pozitif basınç
Pflex	Akciğer kompliyansı içbükey basınç noktası

PMNL	Polimorf nüveli lökosit
PT	Protrombin zamanı
PTT	Parsiyel tromboplastin zamanı
RBC	Kırmızı kan hücresi
SIRS	Sistemik Enflamatuar Yanıt Sendromu
SP	Sümfaktan
TNF	Tümör Nekrotizan Faktör
VEGF	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
YB	Yoğun bakım

TABLULAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
3.1. Glasgow koma skalası skoru	40
3.2. ACCP/SCCM uzlaşısı toplantısı tanımları	41
3.3. Akut fizyolojik ve kronik sağlık değerlendirmesi (APACHE II) skoru	42
4.1. Olguların yaş gruplarına göre dağılımı	43
4.2. ALI/ARDS gelişen olgularda altta yatan hastalıklar ve risk faktörleri	45
4.3. ALI/ARDS gelişen olgularda hastalığın şiddeti	47
4.4. Olguların altta yatan hastalığa bağlı olarak kullandığı ilaçların dağılımı	47
4.5. Olguların yoğunbakıma alınışı esnasındaki laboratuvar parametreleri	48
4.6. Respiratuvar destek ve diğer girişimler	50
4.7. Mekanik ventilasyon, YB ve hastanede kalış süreleri	50

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. ALI/ARDS'de alveol içinde gelişen patogenezi	11
4.1. ALI/ARDS gelişen olgularda altta yatan hastalıkların dağılımı	44
4.2. ALI/ARDS gelişen hastalarda risk faktörlerinin mortaliteye göre dağılımı	45
4.3. Olguların ALI/ARDS gelişme gününe göre dağılımları	46
4.4. Ölen olguların günlere dağılımı	46

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut respiratuar distres sendromu (ARDS) ilk olarak 1967 yılında Ashbaugh ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Ani ortaya çıkan, klinik olarak anlamlı hipoksemi ve diffüz pulmoner infiltratlar ile karakterize bir sendromdur. Patofizyolojisinde alveolo-kapiller membran harabiyetine bağlı nonkardiyojenik akciğer ödemi gelişmesi söz konusudur. Pulmoner vasküler geçirgenlikte artış sonucu oluşan pulmoner ödem, radyografide infiltrat olarak görülmektedir (1). Bu bozukluklar bütün yaştaki hastaları etkiler ve genellikle kolayca tanımlanan tetikleyici olaydan sonra meydana gelir. Sendrom erken zamanlarda ortaya çıkmasına rağmen doğrulanması ancak modern zamanlarda olmuştur. Yetişkinlerde görülmesi kadar çocuklarda da görülmesi nedeniyle daha yaygın ve doğru olarak ARDS, akut respiratuar distres sendromunu belirtmek için kullanılmıştır (2). ARDS gelişimi için mutlaka hazırlayıcı yani predispozan bir faktör olması gerekir. Bu faktörler içinde en çok bilinenler sepsis, göğüs veya toraks dışı travma, toksik gaz inhalasyonu, mide içeriği aspirasyonu veya aşırı kan transfüzyonudur. Akut akciğer hasarı (Acute lung injury; ALI) ise tanım ve kriterler açısından ARDS ile benzer özelliklere sahip olsa da hipoksemisinin şiddeti ile ARDS den ayrılmaktadır. ALI/ARDS tedavisinin temelinde, bu hastaların yoğun bakım hastası olması, sepsis ve çoklu organ yetmezliği ile sıklıkla beraber olmasından dolayı destekleyici tedavi oldukça önemlidir. Mekanik ventilasyon ve sıvı tedavisindeki iyileşmeler, ALI/ARDS tedavisinde de önemli gelişmelere ve alternatif tedavi protokollerinin oluşmasına neden olmuştur. Ancak tüm bu gelişmelere rağmen yapılan çalışmalar ve araştırmalarla karşılaştırıldığında ALI/ARDS tedavisi henüz istenilen düzeylere ne yazık ki ulaşamamıştır.

1.1. Amaç

Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi (AÜTF) Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'na ait Anestezi Yoğun Bakım (AYB) Bilim Dalı'nda takip ve tedavi edilen ALI/ARDS hastalarının sonuçlarını değerlendirmek amacıyla gerçekleştirilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

ALI/ARDS tanımına geçmeden önce tarihçesi konusunda bilgi vermek hastalığın bugüne kadar ki gelişim sürecini anlamak açısından faydalı olacaktır. ALI/ARDS ile ilgili ilk bilimsel tanımlama 1821 yılında Laennec tarafından yapılmıştır. Laennec kalp yetmezliği olmadan meydana gelen ödemi idiyopatik akciğer ödemi olarak tarif etmiştir (3). 1950'li yıllara kadar akciğer ödeminin nedenleri kardiyak ya da nonkardiyak şeklinde ayrı ayrı sınıflandırılmamıştır. Ancak bu yıllardan itibaren ALI/ARDS nin neden olduğu iki taraflı pnömoninin evrensel bir ölüm nedeni olduğu ve bunun tedavisi için mekanik ventilatör desteğine ihtiyaç duyulduğu anlaşılır hale gelmiştir. Bu dönemde uygulanan mekanik ventilatör desteği hastanın yaşam süresini saatlerden günler hatta haftalara çıkarınca bu durum bazı hastalıkların iyileşmesine de imkan tanımıştır.

1967 yılında Ashbaugh ve arkadaşları yoğun bakım ünitelerinde solunum yetmezliği nedeni ile takip ettikleri 272 hasta arasında fizyolojik, patolojik ve radyografik bulguları ortak olan 12 hasta tespit etmişlerdir. Bu hastalarda ortak özellik oksijen tedavisine rağmen düzelmeyen takipne, dispne ve siyanozdur. Akciğer kompliyansında azalma, akciğer grafisinde diffüz infiltrasyon, patolojik bulgu olarak atelektazi, hyalen membran ve pulmoner ödem tespit ettikleri bu hastalık için "Adult Respiratory Distress Syndrome" adını vermişlerdir. Bu tanımlama sonrasında klinik özellikleri hemen hemen aynı ancak nedenleri birbirinden çok farklı örneğin künt travma, gastrik aspirasyon yada suda boğulma gibi birçok hastalık ortak bir başlık altında toplanmaya başlamıştır. Başlangıçta sadece yetişkinlerde görüldüğü düşünülen bu sendromun çocuk yoğun bakım ünitelerinde de tespit edilmesi üzerine Adult Respiratory Distress Syndrome yerine Acute Respiratory Distress Syndrome isminin kullanılmasına karar verilmiştir. Tanımlanmasından günümüze kadar geçen bu sürede ARDS patofizyolojisi giderek daha iyi anlaşılmiş olmasına rağmen radikal tedavisi hala tartışma konusudur ve tam bir fikirbirliği bulunmamaktadır (4).

2.2. Tanımı

ALI/ARDS tanım olarak her iki akciğeri de içine alabilen nonkardiyojenik özellikteki diffüz infiltrasyonla karakterize, oksijen tedavisine cevap vermeyen akut solunum yetmezliği sendromudur. 1994 yılında düzenlenen Amerika – Avrupa ARDS uzlaşısı raporunda ARDS tanımı için dört kriter olması gerektiği belirtilmiştir. Bu kriterler: 1) Ani başlangıç, 2) Yeni gelişen iki taraflı akciğer infiltrasyonu, 3) Akciğer kapiller kama basıncının (pulmoner arteriyel oklüzyon basıncı: PAOB) 18 mmHg'nın altında olması veya sol kalp yetmezliğini düşündürecek bir bulgunun olmaması ve 4) Pulmoner arteriyel oksijen staurasyonunun fraksiyone inspire oksijen saturasyonuna ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) oranının 200 mmHg'nın altında olması. Eğer ilk 3 bulgu olduğu halde $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ oranı 200-300 mmHg arasında ise akut akciğer hasarı olarak kabul edilmesi gerekir (5). Bu tanım spesifik moleküler, immünolojik veya fiziksel etkenlerden bağımsız olarak yapılmış klinik bir sendrom tanımıdır. Yapılmış olan bu tanım arteriyel kapiller bariyer hasarına bağlı ortaya çıkan solunum problemleri ve proteinöz ödem oluşumu ile sonuçlanan akut fazı açıklamaktadır. Hastalığın ortaya çıkış ve devamını inceleyen çalışmalardan elde edilen bilgilere göre, pek çok patofizyolojik süreç işin içine girmekte ve bu süreçler birbiri ile çelişebilmektedir. Bu çelişkilerin varlığını devam ettirmesi, pek çok buluşa rağmen yeterli klinik ilerlemenin sağlanamamasına neden olmaktadır. ALI/ARDS patogenezinde tek bir birleştirici teorinin bulunamaması, aynı ortak sonuca yol açan birçok sebebe bağlı olabilecek olan bu hastalığın karmaşıklığını göstermektedir (6).

İntravasküler volum artışından veya kalp hastalığından (örn: Mitral darlık, sol kalp yetmezliği) kaynaklanan sol atrial hipertansiyon en sık diagnostik ikileme yol açan nedendir. Hidrostatik pulmoner ödem ile ALI'nin ayırımını yapmak için araştırmalarda pulmoner vasküler geçirgenlik, klinikte PAOB ölçülmüştür. Büyük miktarlarda sıvı resussitasyonu yapılan pnömoni bağımlı septik şok, diffüz bilateral pulmoner infiltrasyonlar ve refrakter hipoksemi gibi durumlarda, hastalarda ALI olmasına rağmen PAOB 18 mmHg'yı aşabilir. Bunun gibi yandaş hastalıklar basınçları yükselteceği için, rastgele ölçülen PAOB değerleri ile ALI'yi dışlanamayacağı gerçeğini ortaya çıkarmıştır. Ek olarak, yatak başında PAOB ölçümlerine yeterli özenin gösterilmemesi ile ölçümler çok farklı çıkabilmekte ve ayırımın yapılması için gerekli duyarlılık oluşmamaktadır (7,8).

ARDS klinik bir sendrom olarak tanımlanmadan önce çeşitli isimler kullanılmıştır. En sık kullanılanları şok akciğeri ve nonkardiyojenik akciğer ödemidir.

Bu isimlerin yanında travmatik yaş akciğer, beyaz akciğer sendromu, erişkin hiyalen membran hastalığı, sertleşmiş akciğer sendromu, konjestif atelektazi, primer akciğer sendromu, DaNang akciğeri, progresif pulmoner konsolidasyon, bronkopulmoner displazi, oksijen toksisitesi akciğeri, pulmoner mikro embolizm sendromu, yağ embolisi sendromu, kapiller sızıntı sendromu, artmış permeabilite akciğer ödemi, akut alveol yetmezliği, respiratör akciğeri, hipoksemik hipertansilyon tarihsel gelişim süresi içinde ARDS için kullanılmış isimler olarak literatürlerde yerlerini almıştır.

2.3. Epidemiyoloji

ALI ve ARDS de yapılan çalışmaya, kullanılan tanımlamalara bağlı olarak insidans değişmektedir. 1994 yılında yayınlanan uzlaşı raporu doğrultusunda yapılan İsveç, Danimarka ve İzlanda çalışmasında ALI oranı yılda 17.9/100.000 ve ARDS oranı yılda 13.5/100.000 bulunmuştur (9). Kuzey Amerika'da yapılan çalışmada da yılda ALI için 18.9/100.000 ve ARDS için 12.6/100.000 bir oran tespit edilmiştir. Görülme oranı çok yüksek olmamasına karşılık genç popülasyonu da etkilemesi, yoğunbakımda uzun süre yatışa neden olması ve mortalite oranının oldukça yüksek olması hastalığın her zaman gündemde kalmasına neden olmaktadır. Genel popülasyonda mortalite %40 civarında iken özellikle yaşlılarda, sepsis ve çoklu organ yetmezliği bulunanlarda mortalite %50'nin üzerine çıkmaktadır (10). ALI'nin mortalite oranları hastanın yaşı ve non-pulmoner organ disfonksiyonlarına bağlı olarak da çok çeşitlilik gösterir; ileri yaş, şok ve karaciğer yetmezliği en tahmin edilebilir ölüm nedenleri iken, genç travma hastaları en iyi sonuçlara sahiptir (11). ARDS ye bağlı ölümlerin çoğu hastalığın başlangıcından itibaren 2-3. haftada görülmektedir. Daha öncesinde meydana gelen ölümlerin daha çok altta yatan hastalığa bağlı olduğu düşünülmektedir. Hipoksemiye neden olan bir hastalık ağırlaşana kadar ($PaO_2/FiO_2 < 50$), gaz değişimindeki bozulmanın başlangıç derecesi, sonucun zayıf bir göstergesidir (9,12). Günlerce süren ağır hipokseminin büyük tahmin değeri vardır (13).

Tedavi olarak yoğunbakımdan çıkan hastalar yaklaşık 6 aylık bir dönemde normal yaşantılarına döner ve solunum fonksiyon testleri bu sürede hastalık öncesi düzeyine gelir. Beraberinde gelişen nöropsikiyatrik problemler ve nöromuskuler zayıflık bu sürenin çok daha fazla uzamasına neden olur. Akciğer fonksiyon testlerinin ve hastanın egzersiz toleransının düzelmesi hastalığın şiddetine, altta yatan sebebe ve hastanın hastalık öncesi durumuna bağlıdır.

2.4. Etiyoloji

ARDS'ye yol açan nedenleri primer ve sekonder olmak üzere iki başlıkta toplamak mümkündür. Primer ARDS nedenleri pulmoner kaynaklıdır, sekonder ARDS nedenleri ise ekstrapulmoner kaynaklıdır.

Primer (Pulmoner) ARDS nedenleri:

- Pnömoni
- Mide içeriği aspirasyonu
- Toksik gaz inhalasyonu
- Toraks travması (Akciğer kontüzyonu)
- Suda boğulma
- Pulmoner emboli
- Kardiyopulmoner transplantasyon
- Kardiyopulmoner by-pass

Sekonder (Ekstrapulmoner) ARDS nedenleri:

- Sepsis
- Toraks dışı travma
- Şok
- Yanık
- Uzun kemik kırıkları
- Pankreatit
- Masif kan transfüzyonu
- Aşırı doz ilaç kullanımı
- Reperfüzyon hasarı

Bu iki grup neden ARDS nin sık görülen nedenleridir. Ancak yağ embolisi, amniyotik sıvı embolisi, kafa travması, dissemine intravasküler koagülasyon gibi daha nadir görülen sebepler de vardır. Enfeksiyon, yaş, alkolizm, malignite, immünsüpresyon, organ yetmezliği ve hipertansiyon gibi nedenler mortaliteyi artırıcı nedenler olarak kabul edilmektedir.

2004 yılında yayınlanan ALIVE çalışmasında da ALI/ARDS'ye yol açan neden direkt akciğer hasarı olarak bulunmuştur. Direkt akciğer hasarı içerisinde de en sık neden pnömoni, indirekt akciğer hasarına en çok yol açan neden ise sepsis olarak tespit edilmiştir (14). Bu çalışmada etyolojik açıdan ALI/ARDS nedenleri değerlendirildiğinde direkt hasarların ALI'ye neden olma oranı %67.7, ARDS'ye neden olma oranı %54.6 olarak bulunmuştur. indirekt hasarların ise ALI ve ARDS'ye yol açma oranı sırasıyla %14.5 ve %20.4 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada ALI'ye en sık neden olan patoloji %40.3 ile pnömoni ve %22.6 ile inhalasyon tespit edilmiştir. ARDS'ye en sık neden olan ise %46.4 ile pnömoni ve %25.4 ile sepsis ve septik şok olarak bulunmuştur.

Primer ve sekonder ARDS arasında etyoloji yanında başka farklarda bulunmaktadır. Primer ARDS'de etyolojik ajan inhalasyon yoluyla alınır, akciğerde konsolidasyon hakimdir ve akciğer kompliyansı ciddi derecede azalır. Oysa sekonder ARDS'de dolaşım yoluyla gelen bir ajan söz konusudur. İnterstisyel ödem ve atelektazi ön plandadır. Akciğer kompliyansından ziyade göğüs duvarı kompliyansı ciddi derecede azalmıştır. Primer ARDS'de yüksek PEEP düzeyleri hastaya zarar verebilir. Recruitment manevraları ve prone pozisyonu primer ARDS'de faydalı değildir. Sekonder ARDS'de ise yüksek PEEP'ten fayda görürler. Recruitment manevraları ve prone pozisyonu hastalığın tedavisinde faydalı olabilir.

Hastalarda oksijenasyonun düzelmesi için belirli dönemlerde permisif hiperkapniye izin verilmektedir. Mekanik ventilatörde inspirasyon:ekspirasyon oranı (I:E) azaltılıp kontrollü olarak parsiyel karbondioksit basıncı (PaCO₂) artarken inspirasyon süresinin uzamasına bağlı oksijenasyonda düzelleme meydana gelir. Ancak permisif hiperkapniden farklı olarak, metabolik asidoz sonucu oluşan düşük pH düzeyleri (kardiyovasküler ve renal organ yetmezliği sonucu gelişen, yetersiz doku perfüzyonu göstergesi olan yüksek laktat ve düşük bikarbonat ile ilişkili) özellikle kardiyak depresyon gibi ters etkiler açısından önemli bir prognostik faktördür.

Genellikle bu durum pulmoner disfonksiyon ve gaz değişiminden ziyade dolaşım yetmezliği sonucunda ortaya çıkar. Özellikle $pH < 7.30$ altında olmak üzere, azalan düzey ile paralel olarak artan mortalite ile ilişkili bulunmuştur (14).

2.4.1. Ventilasyona bağlı akciğer hasarı

ARDS'nin tedavisinde uygulanan mekanik ventilasyonun aynı zamanda bir ARDS nedeni olduğu ilk olarak Webb ve Tierney tarafından ratlarda yüksek tidal volüme bağlı görülen akciğer ödemi ile tespit edilmiştir. Burada görülen ödem proteinöz yapıdadır ve histolojik olarak ARDS ile uyumludur (15). Mekanik ventilasyonun ARDS'nin patogenezinde ne kadar önemli olduğunun anlaşılması için fizyolojik düzeylerde yapılan mekanik ventilasyonun bile bu hastalıkta alveolar belirginleşmenin heterojenitesi üzerine oldukça etkili olduğunun radyolojik çalışmalar ile gösterilmesi gerekir (16). Çalışmalar göstermiştir ki, sadece akciğer bölgeleri değil, solunum siklusu tarafından etkilenecek akciğerlerin havalanması da değişim göstermektedir. Bu nedenle, siklik tidal volüm verilmesi sırasında üç bölgenin var olduğu düşünölmelidir.

Birinci bölge sıvıyla dolu veya kollabe olduğundan solunum siklusu sırasında hiç havalanmayan ve total akciğer kapasitesinde azalmaya yol açan bölgedir.

İkinci bölgede kollabe alanlardan gelen hava yüzünden aşırı şişebilen normal alveoller bulunmaktadır.

Üçüncü bölgede ise özellikle düşük PEEP değerlerinde, alveolar instabilite nedeniyle solunum siklusu ile açılıp kapanan atelektatik alanlar mevcuttur.

Bu nedenle ARDS olan hastalarda, mekanik ventilasyon ile sağlam alveollerde aşırı şişme, siklik atelektaziye uğrayan bölgelerde ise hasar meydana gelebilir.

Alveolar aşırı distansiyon akciğer hasarını üç yolla arttırıp devam ettirmektedir; Bunları sıralamak gerekirse lokal ve sistemik sinyalizasyon, alveolar kapiller membranın direkt bozulması ve alveolar sıvı temizlenmesinde azalmadır. Yapılan deneysel çalışmalarda görölmüştür ki, özellikle yüksek tidal volümler ile yapılan mekanik ventilasyon TNF- α , IL-1 β ve IL-6 da dahil olmak üzere inflamatuvar sitokinlerin salınımına ve nötrofillerin akciğerlerde birikmesine yol açmaktadır. Bu sürecin, kısmen de olsa, hücreleri aktive eden akciğer makrofajlarının ve tip 2 pnömositlerin gerilmesi ile olduğu sanılmaktadır (17-19). Klinik çalışmalarda elde edilen verilere göre, ARDS olan hastaların mekanik ventilasyonları sırasında

kanlarında ve akciğerlerinde inflamatuvar sitokinler artmakta ve geleneksel olarak 10–12 mL/kg tidal volümle ventile edilenlere göre 6 mL/kg gibi düşük tidal volümler ile ventile edilenlerde bu etkiler azalmaktadır (20,21). Mekanik ventilasyonun muhtemel proinflamatuvar etkilerine ek olarak, yüksek tidal volümler ile hücre membran bozulması ve alveolar endotelyumun mekanik olarak aktivasyonu sonucu alveolar kapiller membranda direkt mekanik hasar gelişmesi riski bulunmaktadır (22-24). Bu süreçler ARDS varlığında daha da kötüleşmektedir çünkü fizyolojik kabul edilen tidal volümler bile bu hastalarda akciğere direkt hasarı uyaramaktadır (25). Son olarak, mekanik ventilasyon tip 2 pnömosit fonksiyonlarını bozarak, hava yollarındaki ödemin atılımını azaltabilir (26).

Fizyolojik tidal volümlerle mekanik ventilasyonun bile ARDS'deki akciğer hasarını arttırdığı gözlemi, bu hastalık için düşük tidal volüm stratejileri geliştirilmesi için klinik deneyler yapılmasına yol açmıştır. Bu deneylerden en geniş çaplılarından biri, 12 mL/kg'lık konvansiyonel tidal volüm stratejisiyle karşılaştırıldığında, 6 mL/kg'lık bir tidal volüm uygulanması ile ARDS'ye bağlı mortalitede %40'dan %31'e düşüş saptanmıştır (27). Bu bulgu oldukça önemlidir çünkü bugüne kadar ARDS'nin mortalitesinin azaltıldığını gösteren önemli ve geniş çaplı bir çalışmadır.

2.5. Histopatoloji

ARDS'nin histolojik olarak incelenmesi sonucunda hastalığın evrelerini birbiri içine geçmiş olsa da üç evreye ayırabiliriz.

1- Eksüdatif faz

Erken dönem olarak adlandırılan eksüdatif fazda görülen bulgular, hemoraji ile birlikte görülen diffüz infiltrasyon ve proteinden zengin pulmoner ödemdir. Bu akut fazda rol oynayan TNF, IL-1 ve IL-8 gibi sitokinler sürekli olarak inflamasyonu körüklerler. Beraberinde ortaya çıkan oksidan stres proteaz aktivitesinin artması sonucunda, alveol ve interstisyumda oluşan inflamasyon sürfaktan üretimini azaltır ve geriye kalan sürfaktanı inaktive eder, bu da yaygın atelektazilerin oluşmasına katkıda bulunur. Ayrıca ortamda bulunan elastaz, akciğerin yapısal yapısal çerçevesine zarar verir ve bunun sonucunda hem alveolar kapiller hem de epitelyal hücre hasarı meydana gelir. Epitelyal bariyerin zarar görmesi alveolar taşma eğilimini artırır ve sıvı temizlenmesini bozarak iyileşmeyi geciktirir. Protein C ve protein S gibi

antikoagülan proteinlerde azalma, doku faktörü gibi prokoagülan faktörlerin yapımında artma ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 gibi antifibrinolitik proteinlerde artma sonucunda akciğerlerde prokoagülasyona eğilim görülür (28,29). Bütün bu değişiklikler sonucu kapiller tromboz meydana gelmektedir (30).

2- Proliferatif faz

4 ile 10. günler arasında görülen bu fazda ilk fazda biriken eksuda organize olur. Tip 2 hücreler proliferate olur. Alveol duvarında da fibroblast ve myofibroblastlar proliferate olup buradaki fibrinöz eksudaya geçerler. Fibroblastlar eksudayı granülasyon dokusuna dönüştürür. Kollojen birikmesi sonucunda fibröz doku oluşmaya başlar.

3- Fibrotik faz

Kronik inflamasyon, fibrozis ve neovaskülarizasyon sonucunda fibrotik faz meydana gelir (31). Bu fazın çok spesifik özellikleri yoktur. Bu fazda epitelyum hücreleri organizasyona uğramış granülasyon dokusunun üzerini örter ve alveol içi eksudayı interstisyel dokuya dönüştürür. Kollajenöz fibrozis, matriks organizasyonu, asiner yapıda bozulma, amfizematöz değişiklikler gelişir. Bazı vakalarda mikrokistik bal peteği oluşumu ve bronkopulmoner displazi görülür. Sonuç olarak alveolar bazal membran yeniden oluşur. Sağ kalan birçok hastada akut inflamasyon hızla çözülürken bazı hastalarda olay kronik faza ilerlemektedir bu nedeni çok açık değildir. Bir başka netleşmemiş konu ise kronik inflamasyonun görülme zamanıdır. Bazı hastalarda fibroproliferasyon günler içerisinde görülürken bazılarında haftalar sonra meydana gelmektedir.

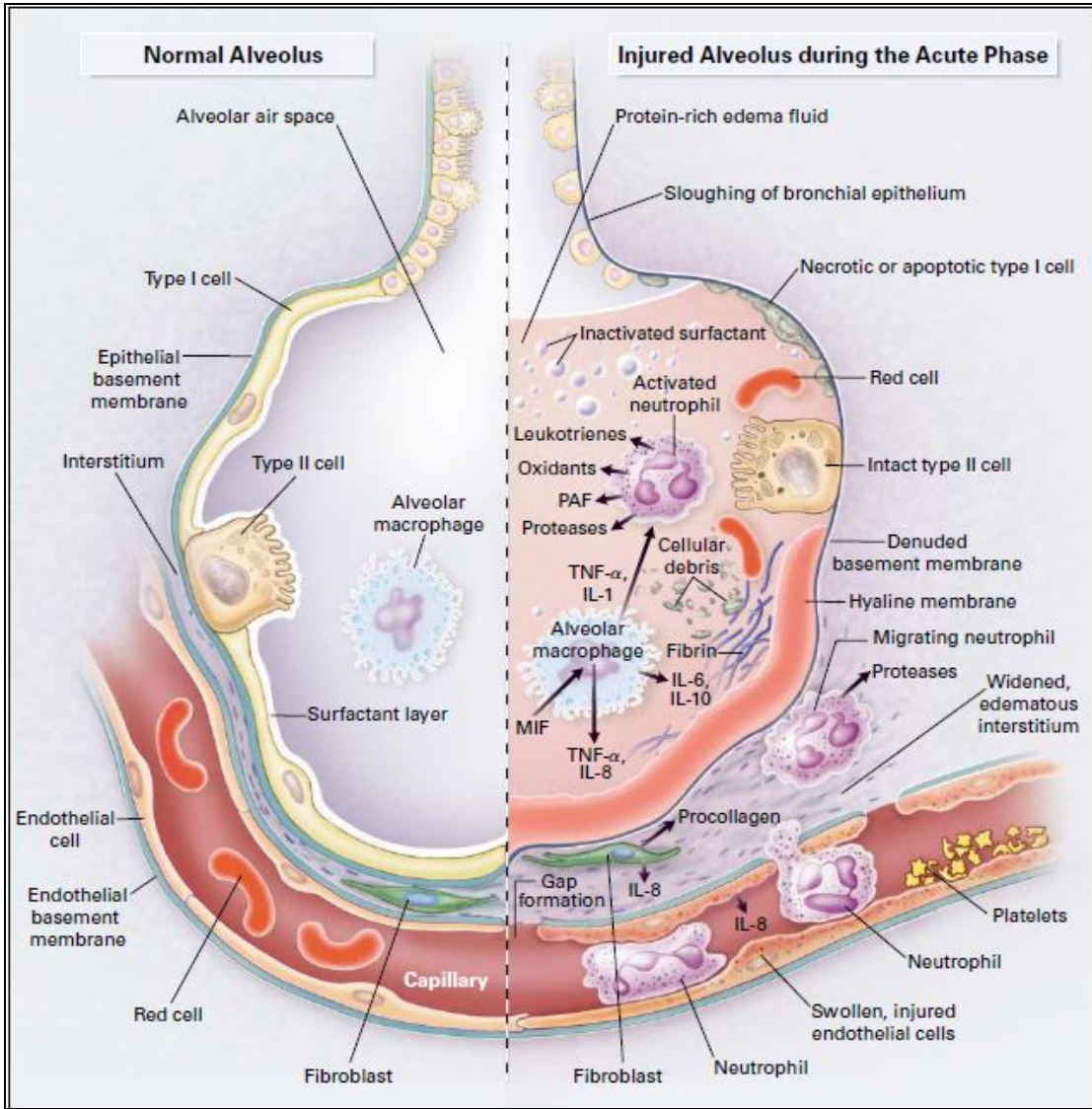
2.6. Patofizyoloji

Konjesyon, atelektazi ve akciğer ödemi sendromun orijinal tanımındaki özelliklerdir (1). Klinik ve deneysel çalışmalar, artan geçirgenlik ile meydana gelen akciğer ödeminin ARDS'nin erken dönemindeki birincil fizyolojik anormallik olduğunu göstermiştir. Bu ödemin yüksek basınçlı veya hidrostatik ödemden farkı, artmış permeabiliteye bağlı ödemin altında yatan sebebin normal şartlarda plazma proteinlerini alveolar kapillerde tutan alveolar kapiller membranın alveolar yapısının bozulmasına bağlı gelişmesidir. Hemodinami ve akciğer lenf akımını ölçen çalışmalarda; ARDS'nin klinik ile ilgili nedenleri (canlı bakteri, endotoksin ve mikroemboli) akciğer damar geçirgenliğinde artmaya, bu da proteinden zengin akciğer

ödemine neden olmaktadır (32,33). Yapılan bir çalışma, ciddi akciğer ödeminden dolayı akut solunum yetmezliği gelişen, mekanik ventilasyondaki hastalarda seyreltilmemiş ödem sıvısındaki protein konsantrasyonlarını ortaya koymuştur. ARDS ile uyumlu özellik gösteren deneklerin ödem sıvısındaki protein konsantrasyonunun, spontan ölçülen plazma örneklerine oranı 0.75 in üzerinde bulunmuştur. Halbuki kardiyojenik veya yüksek basınçlı akciğer ödemi bulunan hastaların, ödem sıvılarının plazma protein oranı 0.75'in altında bulunmuştur (34). ARDS'de alveolar kapiller membranın yetersizliği ile proteinöz sıvı plazmadan alveolar hava boşluklarına geçmekte ve bu hastalıkta karakteristik olan gaz değişimi bozulmasına ve akciğer kompliyans kaybına yol açmaktadır.

2.6.1. Alveolar kapiller membran yetersizliği

Kapiller endotel ve alveolar epitelyum alveolar kapiller membranın iki ayrı komponentidir ve ARDS'de bu iki komponent de bozulmuştur (Şekil 2.1). Alveolar kapiller membranın fonksiyon bozukluğuna yol açan pek çok mekanizma olmakla beraber, mekanizmalar kabaca kapiller endoteli etkileyenler ve alveolar epiteli etkileyenler olarak ikiye ayrılabilir.



Şekil 2.1. ALI/ARDS’de alveol içinde gelişen patogenez (35).

Alveolar kapiller endotel hasarının ARDS’nin akut fazında anahtar rol oynadığı uzun süreden beri bilinmektedir. Bu hastalarda yapılan ultrastrüktürel çalışmalar endotelial hücre şişmesini ve interselüler aralıklardaki genişlemeyi göstermiştir (36). Yapılan radyonüklid çalışmalarla da gizli kapiller kaçak varlığı doğrulanmıştır (37). Yakın zamanda yapılan çalışmalarda ise, “endotelial aktivasyon” denilen bir sürecin hücre hasarından bağımsız olarak bu tip hasarlara yol açabildiğini göstermektedir. Sitokinler, trombin, lipopolisakkarid ve diğer bakteriyel ürünler ve kan basıncında aşırı değişimler gibi ALI/ARDS’de saptanan pek çok uyarının endotelial aktivasyona neden olabildiği bilinmektedir. Endotelial aktivasyon lokalize

inflamasyon veya hasarda ortaya çıkan sınırlı ve geri dönüşlü bir süreç olarak gözükmekte ise de, bu süreç ALI/ARDS'de bozulmakta ve kontrol dışına çıkmaktadır (38). Oluşan fenotipik ve fonksiyonel değişimler arasında, endotelial hücre kontraksiyonu ve bozulmuş vazomotor cevap kapiller kaçığa yol açmakta iken, adezyon moleküllerinin ve sitokinlerin salınımı alveolar hasara yol açmaktadır (39).

Alveolar endotelial hasarda olduğu gibi, nekroz ve gizli bozulmayla karakterize olan epitelyal hasarın var olması uzun yıllar ALI/ARDS'nin ana bulgularından biri olarak tanımlanmıştır. Ancak bu hasarın pek çok sonucunun ve ALI/ARDS'deki büyük öneminin farkına yeni varılmıştır. Alveolar epitelyal hat, asıl olarak, gaz değişimini sağlayan tip I epitelyal hücreler ve sıvı ekstrasvazyonunu engelleyen sıkı bir bariyerden oluşur. Bu epitelyal bariyerin fonksiyonu, alveolar kapiller membranın endotelial yüzeyinin fonksiyonundan daha önemli görünmektedir (40). Sayıca daha az olsa da, tip II alveolar epitelyal hücreler de ödem gelişiminin önlenmesinde önemli bir role sahiptir ve hava boşluğu sıvısının rezorbsiyonuna neden olmaktadır (41). Bu fonksiyonun kaybının ARDS'de prognozu kötüleştirdiği gösterilmiştir (42). Aynı çalışmada, sigara içmeyen ve sepsis harici nedenlerle ARDS gelişmiş olan bayanlarda, bu sıvının temizlenme hızında artış saptanmış ve ARDS'deki klinik heterojeniteye alveolar sıvı temizlenme hızlarındaki farkın yol açabileceği düşünülmüştür. İki beraber olarak değerlendirilirse, alveolar epitel fonksiyonunun iki yönlü etkisinin altı çizilmelidir zira alveolar kapiller membran permeabilitesinde oluşan artış alveolün rezorbsiyon kapasitesini aşmaktadır ve böylece ARDS'nin karakteristik proteinöz ödemi, alveolar membranın hem endotelial hem de epitelyal komponentlerinin hasar görmesi sonucunda bariyer ve rezorbsiyon fonksiyonlarının ikisinin de bozulması nedeniyle ortaya çıkmaktadır.

Akciğer damar geçirgenliğindeki akut artışın mekanizmasını tanımlamak için birçok çalışma yapılmıştır. Önceki deneyler genelde akciğer ve sistemik hemodinamilerin ölçüldüğü büyük hayvan modellerine yoğunlaşmıştır. Sonraki çalışmalarda daha çok fare modelleri kullanılmıştır. Bunun nedeni de spesifik gen delesyonları fırsatını kullanmak ve belki değiştirilmiş akciğer damar geçirgenliğindeki çok önemli gelişmeler gibi moleküler olayları tanımlayabilmektir. Mekanizmayı anlamaya yönelik yapılan girişimler; akciğer ödeminin sendromun temelinde rol aldığı ve fizyolojik düzensizliklerle birlikte olduğu sonucuna varılmasını sağlamıştır.

2.6.2. Sürfaktan ve ALI/ARDS

ARDS patofizyolojisi hakkında ilk teorilerden biri akciğer sürfaktanı ve bu maddenin disfonksiyonu hakkında olmandır. Bu hastalıkta sürfaktanın etkisinin oldukça karmaşık olduğu ifade edilmektedir. Sürfaktan tip 2 alveolar epitel tarafından salgılanıp tüm alveolar yüzeyi kaplayan, fosfolipidler, nötral lipidler ve sürfaktan proteinlerinden (sürfaktan-A, B, C ve D; SP-A, B, C ve D) oluşmuş bir lipoprotein kompleksidir. Sürfaktanın fonksiyonu hem biyolojik hem de immünolojiktir, hava sıvı yüzeyinde gerilimi azaltırken, diğer yandan da doğal konak savunmasında rol oynar (43). Hastalığa bu açıdan bakıldığında ALI ve ARDS'nin fizyopatolojisinde sürfaktan disfonksiyonunun oldukça önemli olduğu daha iyi anlaşılmaktadır. Bunun da sürfaktanın ya yapımında azalma veya alveolden ektravaze olan plazma proteini veya fibrinin sürfaktanı etkisiz hale getirmesi ile oluştuğu öne sürülmüştür (1). Fonksiyonel surfaktandaki azalma alveolar instabiliteye ve arteriyel hipoksiye katkıda bulunur, bu da potansiyel olarak artmış akciğer ödemi oluşumu ve belki doğal immun savunmayı bozar (43,44). Bronkoalveolar lavaj örneklerinin analiz sonucuna göre; yüzey aktif materyallerin lipid ve protein komponentleri değişmiştir. Benzer şekilde ALI/ARDS olan hastaların yine bronkoalveolar lavajlarında yapılan çalışmalar sürfaktanın hastalığın erken dönemlerinden itibaren değiştiğini de göstermektedir; Sürfaktanın içeriği ve formu değişmekte ve anormal yüzey gerilim özellikleri ortaya çıkmaktadır (45,46). Bu değişimler alveol içine ödem sıvısı ve serum proteinlerinin akışı ile oluşmakta, tip 2 epitelyum hasarı nedeniyle de kötüleşmektedir. Böylece alveolar instabilite ve kollapsın yanı sıra immün fonksiyonlarda da değişim oluşmaktadır. Alveolar kollapsa bağlı olarak akciğer kompliansında azalma, hipoksevide kötüleşme ve alveol içine daha çok ödem sıvısının akışı oluşmakta, bu da sürfaktan disfonksiyonu ve alveolar ödem için bir kısır döngü oluşturmaktadır. Yine de ALI/ARDS'li yetişkinlerde yapılan büyük klinik çalışmalarda surfaktanın yerine konması mortaliteyi düşürmemektedir. Belki de bunun nedeni, infant respiratuar distress sendromundan (RDS) farklı olarak ALI/ARDS'de temel bozukluğun immatur tip II hücrelere bağlı sürfaktan yapımındaki eksiklik olmamasıdır. Buna karşılık surfaktanın yerine konulması preterm infantlardaki, infant RDS'ye bağlı mortaliteyi azaltmaktadır (47, 48). ALI/ARDS'de sürfaktanın önemi göz önüne alındığında, tedavide rekombinant sürfaktan kullanımı büyük ilgi toplamıştır (47, 48). Yenidoğan

RDS'de görüldenden farklı olarak, ALI/ARDS'de rekombinant sürfaktan kullanımı ile ilgili çalışmalar şaşırtıcıdır. Sonuçlara göre yenidoğan RDS'deki rekombinant sürfaktanın önemiyle karşılaştırıldığında ALI/ARDS'de beklenenden düşük sonuçlar elde edilmiştir (49). ALI/ARDS'de sürfaktan tedavisi ile ilgili son yayınlarda aspirasyon ve pnömoni gibi direkt hasara sekonder ALI/ARDS'ye bağlı mortaliteyi düşürürken, indirekt hasara sekonder hastalarda mortaliteyi arttırdığı belirtilmektedir (47). Dahası, genetik çalışmalar göstermiştir ki, SP-B proteinindeki özel bazı polimorfizmler, özellikle direkt akciğer hasarı sonrası ALI/ARDS gelişme riskinde belirgin artışa yol açmaktadır (50). Bu yüzden, sürfaktan disfonksiyonunun önemi hasar mekanizması ve konak faktörleri tarafından etkilenebilir.

Akciğer epitel hücre hasarı ve disfonksiyonu ile alveolar ödem sıvısının uzaklaştırılmasının rolü, başlangıçta ALI/ARDS'nin erken faktörleri arasında tanınmamıştır. Ancak 1980 ve 1990'lardaki klinik ve deneysel çalışmalar ile ortaya çıkmaya başlamıştır. Akciğer sıvı dengesi kavramı, hem oluşum, uzaklaştırma hem de ALI/ARDS'li insan ve hayvan akciğer ödemi miktarına katkısı olan daha dinamik faktör kavramlarını içerir. Akciğer hava boşluğu ve interstisyumunda ödem oluşumu ve toplanması belki akciğerdeki damarsal geçirgenliğin arttığını gösteren yeterli bir işaretidir. Ama eğer epitelyal sıvı reabsorpsiyonu alveolar ödem oluşumunu dengeler ve sonra kararlı durum ortaya çıkarsa, akciğer hasarının temel nedeninin düzelmesi için yeterli zaman tanınır. Buda ALI/ARDS nedeniyle yüksek oranda alveolar epitel sıvı transportu yapılan hastalarda neden sağ kalımın daha iyi olduğunu açıklayabilir (42,51).

ALI/ARDS'de ilk olay akciğer damarsal geçirgenliğinde artış olsa da yapılan çalışmalar ve klinik gözlemler ALI/ARDS'deki akciğer ödeminin büyüklüğü, akciğer damar basınçlarında ve hacimlerinde artma olduğunda anlamlı olarak yükselir. Bu da transvasküler sıvı ve protein akışındaki hidrostatik basınç etkileri ile benzerdir. Son dönemde yapılan klinik çalışmalardaki hipoteze göre; ALI ve ARDS'li hastalarda alt akciğer damar basınçlarını ölçmek, akciğerdeki ekstravaze olmuş proteinden zengin ödem miktarını azaltarak klinik sonuçlarda gelişme sağlanabilir, böylece akciğerde gelişen yetmezliğin ciddiyeti azaltılır, sonuçta mortalite azaltılır (52, 53).

Bu buluşlara ek olarak alveolar ödem oluşumu ve inflamatuvar ve trombotik etki mekanizmaları arasındaki yakın ilişki kademeli olarak, ALI/ARDS'nin klinik ve

fizyolojik sunumlarından sonra ortaya çıkmıştır. Klinik çalışmaların ayrılmaz bir parçası olan bu kavramlar ile tetikleyici bozuklukların alveolar bariyerde hasara neden olarak ARDS gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

2.6.3. ALI/ARDS'de inflamasyonun rolü

Her ne kadar alveolar bariyer fonksiyonundaki bozulma ve akciğer ödemi, ARDS'nin merkezi özelliği gibi gözükse de, alveolar-kapiller membran geçişindeki artışın sebebi olarak gösterilen mekanizmalar hala çok iyi anlaşılmamıştır. İlk yıllarda bazı araştırmacılar inflamasyonun gerekliliğine inanmışlar ve bu görüş için uyarı olan, bazı otopsi spesmenlerinde lökositlerle birlikte, alveolar ödem, hemoraji ve hyalin membranların bulunmasını kanıt olarak göstermişlerdir (1). Yapılan sonraki patolojik çalışmalar; ALI ve ARDS'nin altında yatan predispozan faktörlerin heterojenitesi, solunum yetmezliğinde akciğer biyopsisi riski, zamanlama ve göreceli olarak nadir otopsiler ile zorlaştıysa da hala anahtar bilgi sağlarlar. Bir çalışmada; enfeksiyona karşın inflamasyon hasarının ayrımı yapılamamasına rağmen, bazı hastaların alveollerinde pürulan eksüda rapor edilmiştir (54).

Sepsise sekonder ALI/ARDS nedeniyle ölen hastaların akciğerinde yapılan çalışmalara göre; intravasküler ve ekstravasküler nötrofil, platelet ve fibrin sayılarında artma sonucu endotelial ve epitelyal hasar oluşmakta ve beraberinde inflamatuvar ödem meydana gelmektedir (36,55,56). ALI/ARDS'li olguların bronkoalveolar lavaj örneklerinden yapılan çalışmalarda polimorf nüveli lökosit (PMNL) ve diğer lökositlerin varlığı, hayvan modellerindeki PMNL bağımlı akciğer hasarı ve ödem çalışmaları ile karşılaştırıldığında; PMNL oksidan enzimleri ve proteazların alveolar-kapiller hücre membranında hasara yol açabileceğini göstermektedir (57,58). Sonradan yapılan gözlemlere göre inflamasyon; aspirasyon ve enfeksiyöz pnömoninin birçok formu ile meydana gelen alveolar kapiller membran hasarının birçok nedenin bileşkesidir (59,60).

2.6.4. Lökositler ve mediatörler

ARDS patofizyolojisinin anlaşılmasındaki ilerlemenin önemli bir kısmı lökosit fonksiyonları üzerinde odaklanmaya ve son zamanlarda çok sayıda çözünebilir mediatörlerin hem iyileşmede hem de hastalığın gidişatına etkisindeki rollerinin üzerine yapılan çalışmalara bağlıdır. ARDS'deki alveolar epitelyal ve endotelial

hasarın taşıdığı önem kadar, erken dönemde yapılan histopatolojik değerlendirmelerde saptanan nötrofillerin de bu hasarda anahtar role sahip olduğu düşünülmektedir (36). Bu gözlemin yapıldığı zamandan beri tüm çalışmalar ARDS olan hastaların bronkoalveolar lavaj sıvılarındaki predominant hücre tipinin nötrofiller olduğunu göstermekte, bu bulgunun sürmesi ise artmış mortalite ile ilişkili olarak görülmektedir (61,62). Bronkoalveolar lavaj sıvısının incelenmesi aynı zamanda proteazlar ve oksidanlar gibi hasarlı nötrofil içeriklerinin varlığını da göstermiştir (63). Direkt ve indirekt sebeplerle ARDS oluşturulmuş hayvanlarda yapılan çalışmalar, alveolar membran hasarında nötrofillerin kritik önemini göstermiş, nötroopenik hastalarda tam nötrofil yokluğu dönemlerinde de ARDS gelişimi söz konusu olduğu halde, nötroopeninin düzelmesi ile klinik açıdan hastalarda dramatik kötüleşme görülmüştür (49,64). ARDS'de nötrofillerin akciğerlere kaçmasını yöneten mekanizma üzerinde yoğun çalışmalar yapılmıştır. Nötrofillerin akciğerlere gelmesi, hücre yüzey reseptörleri aracılığıyla aktive olan hücrelerden çözülebilir mediatörlerin salınmasına bağlıdır. Gram negatif sepsislerde görülen lipopolisakkaritler gibi bazı çözülebilir faktörler doğal olarak immün sistemi tetiklerken, kompleman parçaları, lipid faktörler ve en önemlisi sitokinler gibi diğer maddeler endojen sinyal moleküllerini oluşturmaktadır.

Sitokin sinyalinin ARDS'deki etkisi oldukça karmaşık ve geniş çaplıdır ancak doğal immün cevap modeli kullanılarak şematize edilebilir (65,66). Direkt hasarda akciğerde, indirekt hasarda ise kan veya diğer organlardaki monosit ve makrofajların aktivasyonu ile bu tip bir cevapta oluşan sitokin salınım kaskadı başlar. Bu aktivasyon ile "erken cevap sitokinleri" olarak da bilinen TNF- α ve IL-1 β 'nin ilk dalga olarak salınımı uyarılır. Bu anahtar sitokinler, lökositlerin ve alveolar epitel, endotel ve alveolar fibroblastlar gibi diğer hücrelerin sekonder sitokin kaskadını başlatması ve devam ettirmesinde inflamatuvar modülatör olarak rol oynarlar. Bu kemotaktik sitokinler (CXC ve CC sitokinleri) arasında en önemlileri primer olarak nötrofiller üzerine etkili olan ve IL-8'in de aralarında bulunduğu CXC sitokinleri ve primer olarak monositler üzerine etkili olan ve makrofaj inflamatuvar protein-1'in de aralarında bulunduğu CC sitokinleridir. ARDS'deki inflamasyon hakkında yapılan son çalışmalar ileri sürmektedir ki, ARDS'deki inflamasyonun ana sebebi karşılanmamış proinflamatuvar aktivite değildir zira ortamdaki pro ve antiinflamatuvar mediatörlerin

düzeyleri arasında aşırı bir fark saptanmamıştır (67). Aynı zamanda bu inflamatuvar kaskad sırasında kesin olan noktalardan biri de, TNF- α ve IL-1 β 'de dahil olmak üzere sitokinlerin vasküler endoteli aktive ederek lökosit adezyon moleküllerinin salınımına yol açtığıdır (68).

Hem vasküler endotelin hem de dolaşımdaki nötrofillerin aktivasyonu, akciğer yataklarına nötrofil sekestrasyonuna yol açar. Vücuttaki dokulardan sadece akciğerler hem klasik adezyon mekanizmaları (selektin ve integrin aracılı endovasküler adezyon ve diapedez) hem de filtre benzeri süzme özelliklerine sahiptir, bu filtre benzeri süzme fonksiyonu aktivasyon sonrası nötrofillerin kümelenerek alveolün kapillerinden tekrar geçememesi temeline dayanır (69,70). Bu mekanizma, daha büyük ve daha az deforme olabilen immatür nötrofillerin dolaşıma salınmasıyla daha da önem kazanır ve nötropeniden çıkış dönemindeki artmış ARDS riskini kısmen açıklayabilir (71-73).

ARDS gelişiminde doğal immün sistemin önemi göz önüne alınırsa, sitokinler ve reseptörlerinin genetik varyasyonunun hasar sonrası ARDS gelişiminde belirgin farklılıklara yol açabileceği anlaşılabilir hale gelir. Örneğin, TNF- α 'yı kodlayan gendeki polimorfizmin ARDS'ye yatkınlığa ve buna bağlı mortaliteye yatkınlığa neden olduğu bilinmektedir. Benzer şekilde, IL-1 antagonistlerinin ve lipopolisakkarit reseptörü olan toll-like reseptör-4 gibi pek çok diğer pro ve antiinflamatuvar sitokinlerin ve reseptörlerinin polimorfizmi de sepsis ve muhtemelen ARDS'nin klinik bulgularında etken olduğu gösterilmiştir. Dahası, antioksidan glutatyon eksikliğinin olduğu kronik alkolizmde ARDS'ye eğilim ve mortalite artışı ve nötrofil aktivasyon ve fonksiyonlarında azalmaya bağlı ARDS gelişme riskinin azaldığı diyabetik hastaların durumu kısmen nötrofiller ve sitotoksik içeriklerinin kilit rolüyle açıklanabilir (74,75).

2.6.5. Kompleman aktivasyonu

Kompleman aktivasyonu ile ilgili çalışmalar, özellikle kompleman 5a (C5a) ve PMNL aktivasyonu sonucu ARDS'nin patogeneze ilişkin yeni görüşlerin eklenmesine neden olmuştur (76,77). PMNL proteaz ve oksidanlarına bağlı endotelial hasarı gösteren raporlar ile birlikte, kavramsal modele göre, devreden mediyatör kuşağı (ki burada en önemlisi C5a'dır), PMNL'nin sistemik aktivasyonunu indükler, bunun sonucu olarak akciğer mikro damarlarda agregasyon ve sekestrasyon ve sonucu olarak diffüz akciğer hasarı meydana gelir. Bu mekanizma sistemik sepsis ve non-toraksik travma gibi indirek alveolar-kapiller membran hasarı durumlarına açıklık

getirmek için önerilmiştir. İntravasküler sekestrasyona yol açan lökosit aktivasyonu, tek başına veya plateletler ile birlikte, ALI ve ARDS'nin patofizyolojisi ile ilgili son zamanlarda yapılan çalışmaların çoğunda yer alır. PMNL aktivasyonu ve agragasyonu; glukokortikoidler, granuler PMNL proteaz inhibitörleri ve antioksidanların spesifik terapötik ajanlar olduğuna ait önceki önermelere de katkıda bulunmaktadır (77).

ARDS'li olguların kan ve alveollerindeki lökosit analizine göre; birikme ve PMNL aktivasyonu, sadece C5a gibi bilinen mediyatörler ile tamamen açıklanamamaktadır. Bu durum araştırmacıları alternatif model ve hipotez geliştirmeye, önceki veya paralel araştırmalardaki diğer sistemlerdeki inflamatuvar yolları çizmeye yönlendirmiştir. Bir sonuca göre; endotelial hücre aktivasyonu, lökosit birikme ve sinyal mekanizması olarak tanımlanabilir (78-80). Böylece anahtar mediyatörler lökositler üzerinde direkt rol oynamayabilir, bunun yerine akciğer endoteliumunda etkili olarak PMNL birikmesi, inflamatuvar hasar ve potansiyel olarak diğer lökosit tiplerinin hasarlanmış akciğerde birikmesine yol açar. Bugünkü patobiyolojinin anahtar kavramlarından biri olan endotel aktivasyonu; akciğerde ya da herhangi bir yerdeki inflamasyonun merkezidir (68,81). Sonraki çalışmalar, pulmoner sistem ile sistemik dolaşımdaki lökosit-endotel etkileşimini düzenleyen mekanizmaların benzerlik ve farklılıklarını incelemişler ve patofizyolojiye açıklık getirmeye çalışmışlardır (82). Ancak bu sonuçlarda ek karmaşaya yol açmıştır. Çünkü ARDS'de hasar hem pulmoner hem de vasküler yatakları içermektedir.

İnflamasyon, 1994'teki ALI/ARDS konsensus konferansında anahtar özellik olarak tanımlanmıştır. C5a ARDS'de hep gündemde kalan bir molekül olmasına rağmen son ortak yol değildir. Kemokin, sitokin ve lipid sinyal molekülleri ile birlikte bu yolağı tamamlamaktadır (83-86). PMNL'ler bu faktörlerden bazıları için bir kaynak rolü oynamaktadır. Bazı olgularda hücre biyolojisi ve prelinik modellerdeki özgün inflamatuvar mediyatörlerin tanımlanması, klinik çalışmalar ile test edilmiş olan terapötik strateji adayları yaratmıştır. Hücre içi sinyal yolları aktivasyon cevapları oluşturmak için kinazlar ve NF-kB faktör ailesi gibi PMNL yüzey reseptörlerini bağlar. Bu yollar, lökositlerin dokularda birikmesi vasıtasıyla meydana gelen adezyon molekülleri (yüzey integrinleri, selektinler, selectin ligandları) tarafından düzenlenir (68,70,87). PMNL aktivitelerinin yanı sıra

oksidanların akut üretimi ve proteazların salınımı, mesela endotelium sinyalizasyonu (88), inflamatuvar gen ekspresyonu (89), ve apoptozisin (90) konu ile ilgili olduğuna inanılmaktadır. ARDS'deki PMNL sayısı ve fenotipinde zaman bağımlı değişiklikler oluşmaktadır ancak bu bulguların önemi henüz tam açıklığa kavuşmamıştır (62,91). PMNL'lerin akut ve subakut zamanlarda özel rolleri olsa da, ARDS'nin herhangi bir safhasında yalnız başlarına hareket etmezler. Az miktarda fonksiyonel verinin varlığına rağmen, akciğer makrofajları, dolaşan monosit subpopulasyonu ve diğer lökosit sub tipleri anahtar etkili hücreler olarak öne çıkmakta ve hem erken hem de geç dönem çalışmalarda ilk şekil olarak göz önünde bulunmaktadırlar (92,93).

2.6.6. Aktif protein C ve plateletler

İntraalveolar hyalin membranların ve mikrovasküler trombusların görülmesi, akut ARDS tanısında on yıllardır bilinen bir histolojik belirtidir ama bu bulguların ALI ve ARDS patofizyolojisindeki önemi yeni fark edilmiştir (36). Her iki bulgu da akciğer içinde aşırı fibrin depolanmasını ve bu molekülün üretim ve yıkımında dengesizliğin varlığını gösterir.

Erken dönemdeki çalışmalarda akut akciğer hasarında tespit edilen plateletlerin rolü, trombotik ve inflamatuvar sistemler ile moleküler ve hücrel bağlantılarının tespit edilmesi sepsiste kullanılan rekombinant aktive protein C'nin ARDS tedavisinde kullanımına neden olmuştur (94,95). Hasarsız akciğerde plazminojeni plazmine çeviren ürokinaz plazminojen aktivatöründe aktivasyon oluşması nedeniyle net bir fibrinolitik durum vardır. Plazmin akciğerde koagülasyon kaskadı yoluyla oluşmuş olan ve büyük oranda durgun halde bulunan küçük miktardaki fibrine bağlanır. Alveolar kapiller membranda hasar olduğunda bu denge alveol hava boşluğu ve interstisium içine koagülasyon faktörlerinin sızması sonucu bozulur. Bu dengesizlik sonucu hasarlı epitelyal ve endotelial dokulardan doku faktörü gibi prokoagülan maddelerde ve plazminojen aktivatör-1 veya plazminojen-aktivatör inhibitör tip 1 (PAI-1) gibi fibrinoliz inhibisyonu yapan maddelerde artış oluşur ve karşılanmamış prokoagülan aktiviteye yol açar (29). Sonuç olarak kapillerde oluşan fibrin-platelet mikrotrombusları ile hava boşlukları içinde oluşan fibrinden zengin proteinöz atıklar, bu hastalıkta görülen ventilasyon perfüzyon bozukluğuna zemin hazırlar. Yeni açıklanabilmiş olan nokta ise, ARDS'nin inflamatuvar sürecinde alveolar koagülasyon ile fibrinoliz arasındaki bu ilişkidir.

Deneysel çalışmalarda aktif protein C; hem inflamatuvar hem de trombotik olayları durdurmaktadır. Plateletler IL-1B, HMBG-1 ve kemokinleri ortama salar ve yine PMNL ve monositler ile direkt iletişim halindedir, ek olarak fibrin pıhtılarını oluşturur, böylece doğal immun kaskatta aktif rol oynar ve ARDS'deki inflamasyonu modifiye eder (96,97).

Son dönemlerde yapılan çalışmalar, trombin ve fibrin depolanmasının lokal ve selüler aktivasyon ve sitokin üretimi üzerine etkilerinin altını çizmektedir. Fibrin ve trombinin hem nötrofiller hem de vasküler endotel üzerine direkt etki ile iki hücrede de artmış adezyon molekülü üretimini sağladığı, endotelde ise artmış kapiller permeabiliteye yol açtığı düşünülmektedir. Bu aktivasyon aynı zamanda inflamatuvar cevabı güçlendiren TNF- α , IL-1 β ve IL-8 gibi mediatörlerin salınımına da arttırmaktadır (28).

Buna paralel olarak deneysel modellerde plateletler, endotelial bariyer fonksiyonunu destekleyen sfingozin-1-fosfatı ortama bırakırlar. Plateletlerin iyi bilinen bu özelliklerinin izahı ile hem defansif hem de onarıcı aktivitelere sahip oldukları görülmektedir (98, 99).

Plateletler ARDS'de benzer proinflamatuvar etkilere sahipken, diğer yandan kapiller kaçak üzerine de düzeltici etkiler göstermektedir ve bu yüzden bu hastalıkta plateletlerin etkisi kesin değildir (49). ARDS için pek çok antikoagülan tedavinin incelendiği çalışmalarda karışık sonuçlar elde edilmiş olmasına rağmen, sepsis tedavisinde aktive protein C'nin başarı ile uygulanmış olması, ARDS tedavisinde bu çeşit bir yaklaşımın hastalıktaki trombotik ve inflamatuvar olayları hafifleteceği düşüncesini desteklemektedir (100). Dahası, sepsis ve ARDS olan hastalarda yapılan ve PAI-1 ve trombospondin gibi koagülasyon faktörlerindeki polimorfizmi inceleyen genetik çalışmalar, bu polimorfizmin inflamatuvar sitokin seviyeleri ve klinik sonuçlarla ilişkili olduğunu ifade etmektedir (101). Bu bulgular aynı zamanda sitokinlerin kendilerinin ve koagülasyon yollarının, polimorfizm yoluyla ALI/ARDS kliniğini belirgin şekilde etkileyebileceğini göstermektedir (102).

Hayvan ve insan çalışmalarına göre; mekanik faktörler ve ventilasyon şekli, alveolar hasar ve inflamasyona neden olur, hasarı genişletir ve pulmoner dışı organ hasarına katkıda bulunur (20,25,103). Böylece uygun olmayan ventilasyon stratejileri akciğer hasarının ciddiyetini artırabilir ve hasarın klasik tetikleyicilerine iyatrojenik

nedenler ekleyebilir. Yüksek konsantrasyondaki O₂ ARDS hastalarının desteği için hayatidir ancak aynı zamanda alveolar-kapiller membranda toksik olarak iyatrojenik hasara neden olur (104). Bununla beraber yapılan klinik bir çalışmada daha düşük oksijen inspirasyonu ve yüksek PEEP sonucu mortalitede azalma saptanmıştır. Hayvan modellerine göre; hiperoksi, PMNL'lerin intrapulmoner retansiyonu artırır ve diğer doğal immun mekanizmaların bozukluğunu indükler. İnflamatuvar sitokinler ise oksijen hasarını kötüleştirebilir veya tersine iyileştirebilir (105, 106).

ARDS gelişiminde asıl sorun artmış permeabiliteye bağlı ödem olsa da, alveolar kapiller membran yetmezliğine yol açan çok sayıda ve karmaşık olaylar bulunmaktadır. ARDS'nin ortaya çıkışı ve sonuçlarının karmaşıklığından asıl sorumlu olan, hasta ile ilgili faktörlerin ve yolaklardaki farklılıkların bu kadar çok olmasıdır. ARDS gelişimindeki risk faktörlerinin muhtemel farklılıklarını en çok hissettiren örneklerden biri, risk faktörlerini akciğerde hasarlanmaya direkt ve indirekt etkisi olmasına göre gruplandıran Amerika-Avrupa Uzlaşma Raporununun sınıflandırmasıdır (5). Direkt ve indirekt etkilere bağlı gelişen ALI'nin radyolojik ve fizyolojik görünüşleri belirgin farklar, klinik deneyler ve ileri araştırmalar için, bu grupların farklı oluşumlar olarak değerlendirilip değerlendirilmemesi konusunda süregelen tartışmalara yol açmıştır (107,108). Alveolar kapiller membrana direkt hasar veren mide içeriği aspirasyonu sonucu oluşan ARDS ile ekstratorasik travma gibi indirekt kökenli ARDS arasında farklılıklar olması mantıklıdır ve aslında mortalite oranları bu iki grup arasında belirgin olarak fark gösterir. Ancak, indirekt ARDS nedenlerinin kendi aralarında da mortalite açısından farklar bulunmaktadır; Örneğin, ekstratorasik travmaya göre ekstrapulmoner kaynaklı sepsiste mortalite riski daha yüksektir (109,110). Aspirasyon gibi direkt hasarların incelendiği hayvan modellerinde, alveolar kapiller membrandaki kimyasal hasar, oluşan patofizyolojik sürecin sadece küçük bir kısmını oluşturmaktadır (111). Bu yüzden, en azından mortalite açısından bakıldığında, ARDS patofizyolojisi ve uyarıcı etken arasındaki ilişki çok daha karmaşıktır. Son zamanlarda ARDS için yapılan epidemiyolojik çalışmalarda hem hastalık gelişiminde hem de mortalitede yaş, cinsiyet, ırk gibi ek faktörlerinde de etkili olduğu, bu hastalarda saptanan fizyopatolojik farklılıkların altında yatan sebeplerin de bunlar olabileceği ileri sürülmüştür (112-114). Bu nedenle, ARDS patofizyolojisi üzerine yapılacak herhangi bir değerlendirmede, hastalığın altında yatan çok sayıda

yolak olduğu ve hasta ile ilişkili özelliklerin hastalığın ortaya çıkışında önem taşıdığı göz önüne alınmalıdır.

2.6.7. Geç dönem iyileşme ve uyumsuz onarım

ARDS'nin erken döneminde pek çok patofizyolojik süreç ile alveolar hasar ve ödem oluşsa da, hastalığın gerilemesi amaçlı eş zamanlı olarak onarıcı süreçler de başlar. Bu yüzden ARDS'nin yönü, var olan hasar mekanizmaları kadar onarıcı süreçler ile de saptanabilir. ARDS'nin çözülmesi inflamatuvar cevabın sonlanması, alveollerden hem sıvı hem de atıkların temizlenmesi ve alveolar kapiller membranın onarımını içerir. Yapılan klinik ve hayvan çalışmaları göstermiştir ki, onarıcı ve hasar verici güçler arası dengesizlik veya onarım sürecinin kendisinin bozulması, özellikle geç dönem ARDS'nin patofizyolojisine ve kötü prognoza yol açabilmektedir (49).

Alveolar hava boşluğu ve interstisiumdan sıvının rezorbsiyonu, tip 2 epiteller tarafından aktif Na⁺ transportuna ve alveolar kapiller membran bariyerinin tekrar yapılandırılmasına bağlıdır. Hastalığın erken fazlarında olsa da, sıvı rezorbsiyonunun yetersizliği ARDS'de yüksek mortalite habercisidir (115). Bu nedenle, ARDS hastalığının iyileşmesinde alveolar epitel yapısı ve fonksiyonunun düzelmesi kritik bir öneme sahiptir. Hücresel ve diğer atıkların havayollarından atılması hem gaz değişiminin düzelmesi hem de inflamasyonun çözülüp hasarlı epitelin yenilenmesinde de önemlidir. Apoptozis hem hasarlı alveolar epitelin hem de birikmiş olan inflamatuvar hücrelerin temizlenmesinde ana mekanizmadır. ARDS'de apoptozis iki ucu keskin bir kılıç gibi etkilere yol açar; Erken dönem ARDS'de apoptozisin uyarılması epitelyal hasara yol açmakta iken, havayollarındaki makrofajlar tarafından nötrofillerin yok edilmesi kritik öneme sahiptir (116,117). Dahası, havayollarından apoptotik hücrelerin temizlenmesi, sitokin ortamını değiştirmekte ve akciğerdeki inflamatuvar cevabı azaltmaktadır (118). Hücresel atıkların temizlenmesine ek olarak, özellikle hyalin membranlar olmak üzere çözülmeyen proteinöz atıkların temizlenmesi gaz değişimi ve alveolün normal yapısının düzenlenmesi için gereklidir.

Alveolar kapiller membranın onarımı lokal hücresel proliferasyonu ve dolaşımdaki progenitör hücrelerin birikimini içeren kompleks bir süreçtir. Havayolundaki ödem ve atıklar temizlendikçe, alveolar yapının onarımı hücresel içeriğinin replasmanı ile devam eder. Çıplak alveolar epitel, bazal membranı kaplayarak tip 1 hücrelere dönüşen tip 2 pnömositlerin proliferasyonu ile yenilenir. Eş

zamanlı olarak, alveolar interstisyum fibroblastların üremesi ve ekstraselüler matriks proteinlerinin depolanması ile düzenlenirken, alveolar mikrosirkülasyon tekrar gelişir ve hasarlı endotel onarılır. Hayatta kalan hastalarda ARDS'deki hasarlı akciğer onarımı önem taşımakta iken, planlanan olaylar dizisinden sapmalar ciddi sonuçlara yol açabilir. Bu sonuçlardan en iyi tanımlanmış olanı ise ARDS'nin “fibroproliferatif fazı” olarak adlandırılan aşırı fibrotik cevap dönemidir ve alveolar hava boşluğunda gelişen bir yara iyileşmesine benzetilir. Bu hatalı onarım cevabı, alveolar kapiller membranın ileri düzeyde hasarı ve aşırı hyalin membran oluşumuna bağlıdır ve miyofibroblastların alveol içine göçü sonucu fizyolojik uyarı ile granülasyon dokusu oluşmasına yol açar (119). Yakın zamanlarda yapılan çalışmalar bu göç eden hücrelerin kemik iliğinden geldiğini göstermektedir ve sitokin bağlı birikimlerin önlenmesinin gelecekte bir tedavi yaklaşımı olabileceğini öne sürmektedir (120).

Dolaşımdaki prekürsör hücrelerin alveolar kapiller membranın normal onarımında da önemli olduğu düşünülmektedir. ARDS ile ilişkili hayvan modelleri göstermektedir ki, alveolar endotel ve epitel onarımı için kemik iliği kaynaklı hücreler gerekmektedir ve bu hücrelerin akciğere göçünde yetersizlik belirgin anatomik bozukluklara yol açabilir (121,122). Bu bulguların klinik desteği, ARDS hastalarında bu hücrelerin dolaşımında azalması ile hastalığa bağlı mortalitenin artıyor olmasıdır (123). Endotelyal prekürsörler için bir kemoatraktan olan vasküler endotelyal büyüme faktörünün (VEGF) yüksek akciğer seviyeleri ARDS hastalığının iyileşmesi ile ilişkili iken, genetik polimorfizme bağlı düşük düzey VEGF üretimi ARDS'ye meyil oluşturmaktadır (124).

2.7. ALI/ARDS'de Tedavi

ARDS'de tedavinin başlıca ilkeleri; destekleyici tedavi uygulamak, iyatrojenik komplikasyonlardan kaçınmak, altta yatan hastalığı tedavi etmek ve bu esnada yeterli oksijenasyonu sağlamaktır. ARDS nedeni ile tedavi edilen hemen tüm hastalar tamamlayıcı oksijen ile birlikte pozitif basınçlı ventilasyon ve PEEP ihtiyacı duyarlar. Fiziksel destek genellikle kafli trakeal tüp ile sağlanır. Her ne kadar bazı hastalar non invaziv maske ventilasyon ile başarılı şekilde desteklenmişse de, birkaç büyük, iyi yürütülmüş randomize çalışmada non-invaziv ventilasyon uygulanabilirliği ortaya

konulmuş ve trakeal tüp yoluyla ventilasyonun daha yararlı olduğu gösterilmiştir (125, 126).

2.7.1. Destekleyici tedavi

ARDS'nin tedavisinde altta yatan nedeni tedavi etmek daha ilgi çekici olsa da destekleyici tedaviler tüm yoğunbakım hastaları gibi ARDS nedeni ile takip edilen hastalarda da oldukça önemli bir yer tutmaktadır. Derin ven trombozu, GİS kanaması ve bası ülserlerinden korunmak için önlemler tüm hastalar için uygulanmalıdır (127). Hastane kaynaklı pnömoniden korunmak için yatak başları en az 30 derece açıyla kaldırılmalı ve hastanın pozisyonu mümkün olduğunca bu konumda tutulmalıdır. Bu pozisyon tüm hastalarda ama özellikle enteral beslenen hastalarda uygulanmalıdır (128). Her ne kadar enteral nütrisyonu geniş olarak sahip çıkılsa da, kullanılacak formül seçimi, optimum veriliş lokalizasyonu, başlama zamanı, uygulama hızı ve klinik pratik fazla heterojenite göstermektedir (129). Bütün kataterler maksimum koruma önlemleri ve klorheksidinli cilt hazırlığı ile takılmalıdır (130). Standartize edilmiş, hedefe yönelik sedasyon pratikleri mekanik ventilasyon ve yoğun bakımda kalış süresini azalttığından dolayı önemli ve gereklidir (131). Sadece ARDS olan hastalarda değil tüm yoğunbakım hastalarında sıkı glukoz kontrolü yararlıdır ancak hipoglisemi riski de daima akılda tutulmalıdır (132).

2.7.2. Altta yatan hastalığın tedavisi

ARDS tanısı alan hastalarda altta yatan hastalığı da saptamak ve tedavisine en erken zamanda başlamak oldukça önemlidir. Primer ARDS'nin en sık nedeni olan bakteriyel yada fırsatçı organizmaların eşlik ettiği pnömonide, biliyer, peritoneal yada üriner enfeksiyon gibi akciğer dışında bir kaynaktan meydana gelen sekonder ARDS durumlarında mümkünse spesifik antimikrobiyal ajanların başlanması gerekir. Sepsis, SIRS yada septik şok gibi etkenin saptanamadığı ve sistemik tutulumun görüldüğü durumlarda ise ampirik olarak geniş spektrumlu antibiyotiklere başlamak daha uygundur. Cerrahi müdahaleden fayda görecektir intraabdominal sepsis gibi durumlarda hastaya antibiyoterapi yanında vital bulgularının elverdiği ölçüde en kısa sürede cerrahi olarak müdahale edilmelidir. Masif kan transfüzyonu, pankreatit, toksik gaz inhalasyonu, aspirasyon gibi durumlarda olayın tekrarlamasını önleyici önlemler alınmalı ve destekleyici tedavilere erken zamanda başlanmalıdır.

2.7.3. Sıvı tedavisi

ARDS nedeni ile tedavi edilen hastalarda sıvı tedavisinin düzenlenmesinde amaç; kardiyak debi, kan volümü ve oksijenasyon için yeterli en düşük PAOB'ı sağlamaktır. Yapılan çalışmalarda akciğer kapiller geçirgenliğinde artış sonrası PAOB'nın düşük seviyelerindekinden daha fazla derecede akciğer sıvısı biriktiği tespit edilmiştir (32). ARDS de önemli bir problem olan akciğer ödeminin takibinde faydalı olması, sıvı ve vazoaaktif ilaç tedavi verilisinde önemli olması nedeni ile hastalara santral venöz kateteri takmak gereklidir. Akciğer ödemi bir basınç problemidir ve akciğer hasarı olan hastalarda kapiller permeabilitenin inflamatuvar hasar ile artışı dışında pulmoner yatakta hidrostatik basıncın 18 mmHg üzerine çıkması ile de gelişebilir. Yapılan hayvan çalışmalarına göre; akciğer sıvısındaki azalmanın, oksijenasyon ve akciğer kompliyansını iyileştirdiği görülmüştür (133,134). İnsan çalışmalarına göre; çeşitli diürez yaklaşımlarına bağlı akciğer sıvısındaki azalma, belirgin bir iyileşme sağlamaktadır. Sıvı kısıtlaması ve intravenöz diüretik kullanımı hidrostatik basıncı azaltmaktadır. Hidrostatik basınçtaki azalmalar da akciğer ödemi azaltmaktadır. Buna bağlı olarak akciğer ödeminin azaltılması, gaz değişimini düzeltmektedir. Serum albumin düzeyinin düşük olması pulmoner ödemin kötüleşmesine neden olarak prognozunu olumsuz etkilemektedir. Albumin replasmanı ile birlikte diüretik kullanılması ARDS'de zaman zaman kullanılan bir yaklaşımdır. Sıvı kısıtlaması, diüretik kullanımı ve albumin tedavisinin morbidite ve mortaliteyi azalttığı bildirilen çalışmalar mevcuttur (135,136). Diüretik tedavisinde vasküler basınç ölçmeden diürez uygulamak, intravasküler basınç hedefli diürez, ve diürez kılavuzluğundaki akciğer sıvısının direk ölçümleri gibi yaklaşımlar bu amaca yönelik tedaviler olarak sayılabilir (137,138). Bununla beraber birçok çalışmadan elde edilen veriye göre; hemodinamik olarak stabil olmayan hastada hemen yapılan sıvı resusitasyonu sonuçları iyileştirmekte, fakat geç kalınan resusitatif çabalar tedaviye yardımcı olamamakta ve hatta zararlı olabilmektedir (139).

Konservatif sıvı tedavisinin uygulandığı bir çalışmada mekanik ventilasyon süresinin ve mortalitenin azaldığı görülmüştür (140). Aynı çalışmada uygun sıvı replasmanı için hangi tip basınç monitorizasyonunun ön planda olması gerektiğine bakılmış, PAOB monitorizasyonunun yoğunbakımda kalış süresi, mortalite ve mekanik

ventilatörden ayrılma açısından santral venöz basınç monitorizasyonuna bir üstünlüğü olmadığı görülmüştür (140).

Yapılan büyük, randomize klinik bir çalışmaya göre de ARDS'de pulmoner arter kateteri yerleştirmenin yararı yoktur. Çünkü kateter kullanımına bağlı elde edilecek verilere uygun olarak tedavi için yol gösterecek protokollerinin olmaması, pulmoner arter kateteri kullanımının ne kadar gerekli olduğunu tartışılır hale getirmiştir (141). Ancak yine de intravasküler sıvı miktarının, optimal sıvı desteği miktarının net değerlendirilemediği ve ek organ yetmezliklerinin geliştiği hastalarda sıvı desteği ve vazopressör desteği dozlarının düzenlenmesi için PAOB takibi yapılmasının daha uygun olacağı düşünülmektedir.

Sıvı kısıtlamasının olumlu etkileri yanında intravasküler volümün ileri derecede azaltılması kardiyak debi ve oksijenasyonda olumsuz sonuçlara yol açmaktadır. Bu nedenle yeterli doku perfüzyonun sağlanması için çeşitli hedefler belirlenmiştir. Bunları sıralamak gerekirse ortalama arter basıncının 70 mmHg'nin üstünde tutulması, santral venöz basıncın 8-12 mmHg arasında olması, idrar çıkışının 0,5 ml/kg/saat'in altına düşürülmemesi, PAOB'nın 14-18 mmHg arasında olması, santral venöz oksijen saturasyonun %70 civarında tutulması olarak sayılabilir (142,143). Yapılan çalışmalarda kolloid sıvılar ile kristaloid sıvıların arasında tedavi açısından bir farkı olmadığı görülmüştür. Ancak kristaloid sıvıların damar dışına kaçışlarının fazla olması, kolloid sıvılara göre aynı etkiyi oluşturmak için üç kat daha fazla miktarda verilme gerekliliği kolloidlerin daha fazla tercih edilmesine neden olmaktadır (144). Yeterli sıvı desteğine rağmen istenilen optimal hedeflere ulaşamaması durumunda vazopressör ilaç kullanımı, hematokritin 30'un altında, hemoglobinin 10 gr/dl'nin altında olması durumunda eritrosit replasmanı sıvı tedavisine eklenecek tedavi yöntemleridir.

2.7.4. Mekanik ventilasyon

Solunum yetmezliği gelişen olgularda mekanik ventilasyon tedavinin en önemli kısmını oluşturmaktadır. ARDS tedavisinde mekanik ventilasyonun amacı altta yatan hastalık ya da neden tedavi edilinceye kadar akciğerleri en az düzeyde hasarla ventile etmek ve dokular için gerekli oksijenasyonu sağlamaktır. Ancak ARDS'li hastalarda en iyi ventilasyonun nasıl olacağı ve oksijenizasyonun nasıl olması gerektiği konusu tartışmalıdır. Akciğer kompliyansının düşük olması nedeni ile

klasik ventilasyondan farklı bir yöntem uygulama gerekliliği vardır. Tarihsel olarak ilk amaç, yüksek tidal volüm ve yüksek dakika volümü kullanmak gerekse bile, normale yakın arteriyel kan gazı elde etmek olmuştur (145,146). Bu geleneksel yaklaşımda, havayolu basınç riskleri daha az önemsenmekte ve yüksek havayolu basınçlarına bağlı pnömotoraks gibi komplikasyonların nadir görüldüğü, tedaviye bağlı kaçınılmaz olarak geliştiği ve kolay tedavi edilebilir olduğu düşünülmekteydi (147). Tidal volümler ideal vücut ağırlığına göre 5-7 ml/kg yerine bunun neredeyse iki katı olacak şekilde 10-15 ml/kg olarak ayarlanmaktaydı (148, 149). Yeterli oksijen genellikle düşük PEEP ile sağlanırdı. PEEP, kabul edilebilir FIO_2 'de kabul edilebilir PaO_2 'ı sağlanana kadar artırıldı. Kabul edilebilir değer hekimler arasında farklılık göstermekte fakat bazı konsensuoslarda $\text{FiO}_2 < 0.6$ iken $\text{PaO}_2 > 60$ ise kabul edilebilir değer olarak görülmekteydi (150,151).

Tidal volüm, PEEP ve FiO_2 kombinasyonunun seçiminde çeşitlilik olmasının nedeni bu konuda çok az veri olmasıdır (152). Rapor edilen pratik uygulamalardaki geniş çeşitlilik bugün de devam etmektedir (153). Ancak şunu belirtmek gerekir ki, akciğerler için en büyük problem yüksek havayolu basınçlarıdır. Bu nedenle tedavide havayolu basınçları kontrol altında tutulmalıdır. Bunun içinde uygun ventilasyon basınç kontrollü modla sağlanabilir gibi gözükmektedir. Bu modda havayolu basınçları klinisyen tarafından limitlerle kontrol edilir ve uygulanan PEEP aracılığı ile de ekspirasyon esnasında alveollerde belirli bir basınç düzeyi sağlanmış olur.

Son on yılda, ARDS'li hastaların ventilasyonundaki gelişmeler üç merkezi konuda toplanmıştır; Bunlar heterojen alveolar tutulumu gerçekleştirmek, birçok hastanın vücut ağırlığının tahmin edilenden daha büyük olduğu konusunda uyanık olmak ve normal kan gazı sağlamak için ventilatörler tarafından oluşturulan hasarı tanımak olarak sıralanabilir. ARDS'li hastaların çekilen toraksa ait bilgisayarlı tomografi sonuçlarında alveolar etkilerin heterojen doğasını gösterir. Görüntülemelerde akciğer dokusunun bazı bölgeleri yoğun olarak infiltrate, diğer bölgeler normal veya normale yakındır (154). Bu bulgulara göre; Hasarlanmış akciğerde supra-normal ve belkide normal tidal volümleri zorlamak ılımlı birçok alveolde over-distansiyona ve hasara neden olur. Bundan öte, kanıtlara göre, normal alveollerin hasarlanması havayolu basınçlarının ne kadar güvende olduğu sorusunu akla getirmektedir. Bu inancın desteklendiği hayvan çalışmalarına göre alveolar

overdistansiyon sürdürülemezdir ama akciğer hasarına neden olabilir ve tidal volümler daha küçük hacimle havalanan akciğerlerde olduğu gibi azaltılmalıdır (155). Bundan başka hayvan çalışmalarına göre yüksek tidal volüm hasarları alveol yırtılmasının basit bir mekanik olayı değildir, yüksek volümlü ventilasyon lokal ve sistemik inflamasyona yol açar, ve bu olay biyotravma olarak adlandırılır (156). Bu uygunsuz ventilasyon sonucunda akciğerde hasara yol açan neden alveolar gerilmeye bağlı olarak salgılanan IL-8, alveolar makrofajların salgıladığı makrofaj inflamatuvar protein-2 (MIP-2) e bağlı lökosit infiltrasyonu ve yüksek TNF-alfa düzeyleri olarak söylenebilir (157-159). İnflamatuvar hasarlı akciğerleri tedavi ederken uygunsuz ventilasyonun meydana getirdiği yeni hasarlar tedavide yeni sorgulamaları beraberinde getirmiştir. Sonucunda Uluslararası Konsensus Konferansı tarafından 1999 yılında ventilasyona bağlı akciğer hasarı tanımlanmış ve bu bulgular ışığında yeni ventilasyon stratejileri araştırmalarına yön verilmiştir (160).

İnsanların akciğer kapasitesi genel olarak yaş, cinsiyet ve boydan etkilenmektedir. Tidal volüm hesaplamaları ideal kiloya göre yapılmalıdır. Yoğun bakım ünitelerinde bu hastaların tanınması ile birlikte ortalama kilonun, ideal kilodan yaklaşık %20 fazla olduğu görülmüştür. Bu da beraberinde ayarlanan geleneksel tidal volümlerin çok fazla olduğunu ve uygun yaş, cinsiyet ve boylara göre düşürülmesi gerektiğini göstermiştir (161). Birçok hayvan çalışmasına göre sağlıklı akciğerlere uygulanmış yüksek havayolu basınçları, ARDS'li insanlarda görüldüğü gibi hızlı histopatolojik değişikliklere neden olur ve bu da sistemik inflamasyon ve ekstrapulmoner organ hasarına yol açar. Bu bulgular insan çalışmaları ile de onaylanmıştır, geriye kalan soru ise daha düşük tidal volümler ile ventilasyon nasıl ekstrapulmoner organ yetmezliklerini azaltacağı ve hayatta kalma oranlarını arttıracaktır. Şunu da belirtmek gerekir ki elde edilen verilere göre; ARDS olmayan ve mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda, büyük tidal volümler ile artmış akciğer hasarı gelişme riski mevcuttur (162). Akciğer hasarı ile ilgili hayvan çalışmaları göre; Daha düşük tidal volümler azalmış ödem oluşumu ile birlikte (25). Bu çalışmalardan sonra yapılan birçok olgu serilerinde, daha düşük tidal volümler ile çeşitli akciğer hastalıklarında potansiyel yarar sağlanmıştır (163). Dört adet birbirine paralellik gösteren randomize çalışmada ARDS riski olan veya ARDS mevcut olan hastalarda azaltılmış tidal volümlerin sonuçları incelenmiştir. Bu çalışmaların üçü

düşük tidal volumlu ventilasyonun yararını göstermekte başarısız olmuştur (164-166). Dördüncü çalışma(70), diğerlerine göre daha kompleks yaklaşım sergilemiştir. PEEP'i ayarlamak için akciğer kompliyansının iç bükey noktasının testi (Pflex), recruitment manevralarına teşebbüs, daha küçük tidal volümlerde ventilasyon stratejileri kullanılmıştır. Bu çalışma, geleneksel yaklaşımla karşılaştırıldığında hayatta kalma oranlarında çarpıcı yarar sağlamaktaydı. Ancak bu çalışmanın kısıtlayıcı nedenleri, az sayıda hasta ile yapılması, Pflex ölçümündeki teknik zorluklar, kontrol grubundaki yüksek mortalite oranları ve çalışmadaki hastalarının çoğunun akciğer hasarı nedeninin daha nadir sebepler olmasıdır (167).

Parsons ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada düşük tidal volümle ventile edilen hastalarda interlökin-6 ve interlökin-8 düzeylerinde belirgin düşme saptanması düşük tidal volümün ne kadar önemli olduğunu göstermiştir (21). Patogeneze yönelik yapılan diğer çalışmalarda da hastaların düşük tidal volümle ventilasyonu sonucu plazmada interlökin-6, interlökin-8, TNF-1 ve TNF-2 gibi inflamatuvar mediatör düzeylerinde, sürfaktan protein D ve alveolar tip 2 epitel hücrelerinde azalma olduğu tespit edilmiştir (159, 168).

ARDS Network'un yaptığı büyük, randomize çok merkezli çalışmada ideal kiloya göre uygulanan 12 ml/kg gibi geleneksel yüksek tidal volümle ventilasyon ile yine ideal kiloya göre 6 ml/kg gibi daha düşük tidal volümle ventilasyon karşılaştırılmış; Düşük tidal volümle ventilasyonun daha yararlı olduğu sonucuna varılmıştır (169). PEEP ve FiO₂ prospektif olarak tanımlanmış ama gelişigüzel kullanılmıştır. Çalışmada amaç oksijen saturasyonun %88-95 arasında ve PaO₂ 55-80 mmHg arasında tutmak olarak hedeflenmiştir. Bu strateji uygulandığında solunum hızında hızlı yükselme, PaO₂/FiO₂'de düşme ve PaCO₂'nda ılımlı bir yükselme sıklıkla görülür. Her ne kadar bu fizyolojik değişimler hastanın aleyhine bulgular olarak görülse ve bazı klinisyenlerin bu nedenle düşük tidal volümleri kullanmasını engellese de, hastaların çoğunda önemsizdir. Çünkü bu çalışmada 28 günlük mortalitede %40'tan %31'e anlamlı bir düşme ile birlikte, ekstrapulmoner organ yetmezliği olmayan günde artma, ventilatörsüz gün sayısında artma görülmektedir. Önceki çalışmalara dayanarak bu çalışmada da onaylandığı gibi, daha büyük tidal volümler, inflamasyon cevabının çözülmesini geciktirmektedir (21). Bu çalışmanın, önceki başarısız çalışmalardan önemli farkları vardır; Birincisi tüm çalışmalar içinde

en düşük tidal volüm kullanılan çalışmadır; İkincisi tidal volümler ideal kilo ile bağlantılıdır; Üçüncüsü respiratuar asidozu tedavi etmek için solunum sayısını dakikada 35'e kadar izin vermek veya asidoz meydana gelirse NaHCO₃ ile tedavi etmek gibi spesifik kurallar vardır. Bu çalışma önemli bir tartışma yaratmıştır (170). Bazı uzmanlar pratikte zaten düşük tidal volümler kullanıldığını iddia etmiştir ancak gerçeği kabul eden birkaçına göre ise, yüksek volümler aşırı yüksek olduğu için uygulanan küçük tidal volümler tedavi açısından daha yararlıdır (171). Düşük tidal volümlere çok itibar etmeyen klinisyenler plato basınçları güvenli bir eşik değerin altında ise tidal volümleri düşürmeye gerek olmadığını savunmuşlardır (172). Sonuç olarak en iyi tidal volümün iki değer arasında olmakla birlikte, ideal kiloya göre 6 ile 12 ml/kg tidal volümün optimuma yakın olduğu iddia edilmiştir. Ancak, daha düşük tidal volüm uygulamalarının, daha çok sedasyon ve paraliziyeye ihtiyacı olduğu endişeleri bulunmaktadır.

Bu hipotezler pratik uygulamalarla çok destek bulmamıştır. Çünkü birçok klinisyen hastalarında 10 ml/kg'dan daha yüksek tidal volüm kullandıklarını belirtmişlerdir (150). Diğer güncel klinik çalışmalar ise, uyguladıkları tidal volümleri 10-15 ml/kg aralığında rapor etmişlerdir ve çalışmaya dahil edilmeden önce büyük oranda hastanın 10 ml/kg 'dan büyük tidal volümle ventile edildiği saptanmıştır. Pratik araştırmalara göre klinisyenler, ARDS'li hastalarda tidal volümleri 6 ml/kg'dan fazla kullanmaya devam etmektedirler (173,174). Geleneksel tidal volüm ile ventile edilen gruplarda suni olarak büyük ve belki zararlı tidal volümler olduğu bazı çalışmalarda çürütülmüştür. Bunun açıklaması şu şekilde olabilir; aslında düşük tidal volüm kullanıldığı iddia edilen başarısız çalışmalarda da gruplar arasında benzer volümler kullanmıştır. İdeal kiloya göre geleneksel yüksek tidal volüm kullanan hastaların hayatta kalma oranları normal ağırlıklarına göre yüksek tidal volüm kullanılan hastalardan daha iyi bulunmuştur (166). Ek olarak verilerin ileri incelemesi sonucu; Plato basınç çeyreğinin her sınır çizgisinde, algılanabilir güvenli bir başlangıç noktası olmadan, rastgele düşük tidal volüm kullanılan hastalarda, mortalite daha düşüktür. Bu bulgudan elde edilen kanıta göre; başlangıç plato basıncı 30-32 cmH₂O'dan küçük ise azaltılmış tidal volüm kullanmak oldukça mantıklıdır (175).

Basınç kontrollü ventilasyon modu, volüm kontrollü moddan daha iyi olabilir. Küçük randomize bir çalışma bu düşüncüyü desteklemektedir. Buna göre basınç

kontrollü modda daha az ekstrapulmoner organ yetmezlikleri ve mortalite görülmüştür (176). Maalesef çalışmanın boyutu, temel hattaki dengesizlikler ve volüm kontrollü moddaki çok yüksek orandaki mortalite görülmesi, çalışmanın geliştirilmesi ile ilgili soru işaretlerini akla getirmektedir. Hiçbir randomize kontrollü çalışma, yüksek hızlı ventilasyonun, oksijenizasyonu iyileştirmesine rağmen, ARDS'li yetişkin hastaların sağ kalımını arttırdığını gösterememiştir (177).

Bu birçok çalışmanın ışığında 12 ml/kg gibi geleneksel tidal volüm uygulamaları yerine 6 ml/kg gibi düşük tidal volümlerin kullanılması ile, inflamasyon işaretlerinde azalmaya, yüksek sağ kalıma ve daha nadir organ yetmezliklerine yol açtığı sonucuna varmak mümkündür. Anahtar bir ikaz ise, eğer plato basınçları 30 mmHg'ı aşarsa tidal volümler azaltılmalıdır (169). Gelişmiş sonuçlara rağmen mekanik ventilasyon stratejileri ile ilgili araştırmalara ihtiyaç vardır ve yapılan en büyük pozitif ventilasyon çalışması olan ARDS-Network çalışması, bugünkü klinik pratiğe gerçekçi bir başlangıç noktası ve geleceğin ventilasyon stratejilerine referans sunmaktadır.

2.7.5. PEEP'in etkileri

Birçok akciğer hastalığında PEEP uygulaması; atelektazik alveoları açarak ve supin pozisyonundaki hastalarda fonksiyonel rezidüel kapasiteyi artırarak, intrapulmoner şantları azaltır ve oksijenasyonu iyileştirir. PEEP'in aynı zamanda zararlı etkileri de vardır. Akciğerdeki sıvı miktarını artırır, alveollerde over distansiyona neden olur ve ventilasyon-perfüzyon uyumunu kötüleştirir, ölü boşluk yaratır. Bunun yanında, intratorasik basıncı artırarak, venöz dönüşü azaltır ve sağ ventrikül direncini yükseltir ve sonuçta hipotansiyona neden olur (178). PEEP'in düşük miktarları, yüksek sikluslu ventilatör basınçlarının indüklediği ventilatör ilişkili akciğer hasarı gelişimini azaltır. Oksijenasyon üzerindeki bilinen fizyolojik yararları ve hayvan çalışmalarının sonucuna göre PEEP, erken akciğer hasarındaki atelektazileri önleyerek, yüksek riskli hastalarda akut akciğer hasarı gelişmesini önler.

PEEP kullanımının tarihçesinde yapılan büyük klinik bir çalışmada PEEP kullanımının yararı gösterilememiştir (179). Buna bağlı olarak bazı klinisyenlerde tedavide proflaktik PEEP kullanımının yeri konusunda kararsızlık oluşmuştur. Ancak bu çalışmada farklı bir sonucun çıkma nedeni akut akciğer hasarı için çok farklı risk faktörleri olan, çok değişik hasta gruplarının çalışmaya dahil edilmesi ve ılımlı bir

PEEP (8 cmH₂O) kullanılmasının payı olduğu söylenebilir. Her ne kadar akut akciğer hasarı gelişimine karşı koruyucu olmadığı bazı klinisyenler tarafından savunulsa da, atelettaziden korunmak için, ventile edilen hastaların çoğuna az miktarda PEEP uygulanması tedavi açısından oldukça önemlidir.

Akut akciğer hasarı gelişmiş hastalarda, akciğeri iyileştirmek ve iyileşmenin tersine dönmesini engellemek, böylece oksijen ihtiyacını azaltmak ve şant parçası ve kompliyans gibi akciğer fonksiyon ölçülerini geliştirmek için, PEEP rutin olarak kullanılmalıdır. Klinik uygulamada PEEP kullanım aralığı oldukça geniş ve zararlı olabilecek çok yüksek PEEP değerlerini de içerebilir.

PEEP akciğerde oluşan havayolunun bir parçasıdır. Basınç yüksekliği nedeni ile meydana gelecek barotravmadan kaçınmak için toplam havayolu basıncının 35 cmH₂O'yu geçmesi istenmez. Yüksek PEEP uygulamalarında PEEP artışına bağlı olarak tidal volümde de azalma meydana gelir. Bu durumda hastalara uygulanacak PEEP düzeyini belirlemek önemlidir. Bu da ideal PEEP düzeyi diye bir kavramın ortaya çıkmasına neden olmuştur. İdeal PEEP düzeyinin hesaplanmasında basınç-volüm eğrisinden faydalanılır. Akciğer hasarı olan hastalarda bu eğri sigmoid şekildedir. Eğrinin üzerinde hasarlı akciğere ait alt ve üst infleksiyon noktaları mevcuttur. Alt infleksiyon noktası tüm alveollerin açık olduğu en düşük basınç noktasıdır. Üst infleksiyon noktası ise basınç artışına rağmen volümün yeterli artışının olmadığı ve aşırı gerilmenin başladığı noktadır. Bu iki nokta arasında alveoller açıktır ve bu iki noktadan geçen eğri akciğerin kompliyansını yansıtmaktadır. Birçok klinisyen de alt infleksiyon noktasını ideal PEEP olarak kabul etmektedir (180). Genellikle pratik uygulamada 10 cmH₂O civarında PEEP ayarlanarak 35 cmH₂O'yu geçmeyen plato basınçları ile hastalar ventile edilmeye çalışılır. Oksijenasyonda düzelmeye bağlı olarak basınçlar azaltılır.

2.7.6. Recruitment manevraları

ARDS'li hastalarda alveollerde meydana gelen atelettazilerin tedavisi hastalığın tedavisinin önemli bir parçasıdır. Akciğerlerde meydana gelen atelettazi kompresyon atelettazisi ve absorpsiyon atelettazisi olmak üzere ikiye ayrılır. Kompresyon atelettazisi ödemli akciğerler ve kalbin ağırlığı nedeni ile meydana gelir. Absorpsiyon atelettazisi ise alveol içi havanın tamamen kana difüzyonuna bağlı olarak total alveol kollapsı ile meydana gelir. Kompresyon atelettazilerinde alveol

içinde az miktarda hava olabilir ve bu atelektaziye açmak için 20 cmH₂O civarında bir basınç yeterli olur. Oysa absorpsiyon atelektazilerini açmak için gereken transmural basınç 30 cmH₂O civarındadır.

ARDS'li hastalarda alveolleri açmak için gerekli basınç açık tutmak için gereken basınçtan daha yüksektir. Ancak aspirasyon gibi nedenlerle mekanik ventilatörden ayrılma durumunda zaten kapanmaya eğilimli olan alveoller hızla atelektatik hale gelirler. Bunu önlemek için aç ve açık tut yaklaşımı ortaya çıkmış ve recruitment manevraları adı verilen uygulama kullanılmaya başlanmıştır. Bu manevraların temelinde 30-40 sn süre ile tek bir solukta yüksek PEEP uygulayarak alveolleri açmak ve daha sonra yavaş yavaş PEEP düzeyini azaltarak alveollerin kapanmasını engellemek vardır. Bu manevraların oksijenasyonun düzelmesine katkısı olmaktadır (181).

2.7.7. Prone pozisyonu ve permisif hiperkapni

ARDS'li hastalarda akciğer infiltratlarının çoğunun bağımlı akciğer alanlarında görülmesi nedeniyle, hastaların pron pozisyonunun; kan akımı ve ventilasyonu az etkilenen bölgelere yeniden dağıttığı, sekresyonların temizlenmesine yardım ettiği ve mediastinal içeriği öne doğru kaydırıldığı, atelektazik alanların açılmasına katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Yapılan hayvan ve insan çalışmalarına göre; akciğer kompliyansı ve alveolar recruitment, pron pozisyonu ile gelişme göstermiştir (182). Ek olarak, hayvan çalışmalarına göre, prone pozisyonu deneysel akciğer hasarı derecesini sınırlayabilir. Artmış regürjitasyon riski ve elde olmayan ekstübasyon gibi haller dışında, ucuz ve güvenli bir yöntem olarak görülmektedir. Bu nedenle ARDS ve diğer akciğer hastalıklarında yapılan klinik çalışmaların çoğunda prone pozisyonu kabul görmüştür (183,184). Bu çalışmalarda prone pozisyonuna çevrildikten kısa bir süre sonra, tedavi edilen hastaların üçte ikisinin oksijenasyonunda ölçülebilir iyileşme sağlanmıştır. Ancak bu iyileşme geçicidir ve prone pozisyonunun sağ kalım, ventilasyon süresi, veya yoğun bakımda kalış süresi gibi önemli klinik sonuçlarda iyileşmeye yol açtığını gösteren çok fazla çalışma bulunmamaktadır (178).

ARDS'li hastaların çoğu çoklu organ yetmezliğinden ziyade dirençli hipoksemiye dayanamadıkları için pron pozisyonunun sağ kalıma etkisi gösterilememektedir. Güncel verilere göre rutin prone pozisyonu tüm hastalarda

önerilmemektedir ama geleneksel tedaviye dirençli hastanın oksijenasyonunu arttırmak için yararlı olabilir (185).

Recruitment manevraları ve prone pozisyonu yanında oksijenasyonu düzeltmek için başvurulan başka bir uygulama da ters orantılı ventilasyondur. Ters orantılı ventilasyon (inverse ratio ventilation) normalde 1/2 ya da 1/3 olan inspirasyon/ekspirasyon oranının 1/1 hatta 2/1 ya da 3/1'e değiştirilmesidir. Bunun sonucunda inspirasyon süresi uzamaktadır. Bu durum oksijenasyonu düzeltmede faydalı olur. Ancak ekspirasyona yeterli süre kalmaması CO₂'in yeteri derecede atılamamasına neden olur. Bu da asidoza yol açar. pH'nın 7.2'ye kadar düşmesi vücut tarafından tolere edilebilir ve permisif hiperkapni denilen bu duruma oksijenasyonu düzeltmek için izin verilir. Ancak pH'nın 7.2'nin altına düşmesi oluşan asidoza bağlı olarak faydadan çok zarar getireceği için daha fazla permisif hiperkapniye müsaade edilmez.

2.7.8. Kortikosteroid tedavisi

Birçok klinik çalışmaya göre; ARDS riski olan hastaların tedavisi için yüksek doz kortikosteroid kullanmak, hastalığın sıklığını azaltmamaktadır (186). Aynı şekilde, alveollerdeki dikkat çekici inflamasyona rağmen çeşitli çalışmalara göre; Erken dönemde verilen yüksek doz kortikosteroid, hastalığın seyrini değiştirmemektedir (187). Korunma ve erken tedavi ile ilgili yararlı olmadığını gösteren çalışmalara rağmen, kortikosteroidlerin dirençli ARDS'li hastalarda kullanılmasına karşı büyük ilgi vardır. Her ne kadar bu pratik sıklıkla fibroproliferatif fazın tedavisi olarak kabul edilsede, histolojik olarak bunu görüntülemek oldukça nadirdir.

Birçok küçük çaplı çalışmaya göre, inflamasyon cevabının değişimine neden olan orta dozdan, yüksek doza glukokortikoid kullanımının bazı klinik yararları vardır (188). Yapılan küçük, prospektif, randomize bir çalışmada akut akciğer hasarı saptanan ve yedi gün yaşayan hastalara plasebo ve rasgele 16 hastaya da yüksek doz metilprednizolon verildi (189). Akciğer hasarı skorlarında bir veya daha fazla iyileşme sağlanamadığı için, hastaların yarısında plasebodan metilprednizolon tedavisine geçildi. Oysa kortikosteroidler ile tedavi edilen hastaların hiçbirinde plaseboya geçilmedi. Tedavi niyetinin analizine göre mortalitede anlamlı bir düşme sağlanırken, protokol analizlerinde surveyeye yararı gösterilememiştir (190). Metilprednizolona karşı

plasebo ile yapılan büyük randomize, kör çalışmada, metilprednizolon verilen hastaların gaz değişimi, kan basıncı ve ventilasyon sürelerindeki iyileşmeye rağmen 60 ve 180 günlük mortalitelerinde fark bulunamamıştır (191). Bu sonuçlara göre, geç ve dirençli ARDS'deki kortikosteroidin değeri tartışmalı olacak gibi görülmektedir. ARDS'den korunmada veya erken dönem tedavisinde kortikostroidleri önerilmemektedir. Her ne kadar yerleşmiş ARDS'deki surveye yararı az sayıdaki veri ile gösterilmişse de kortikosteroidlerin gaz değişimi ve hemodinamik dengeye yararına saygı duyulabilir.

2.7.9. Vazodilatör tedavi

ARDS'nin tedavisi için hem sodyum nitroprusid ve hidralazin gibi non-selektif hem de nitrik oksit, prostoglandin E1 ve prostosiklin gibi yarı selektif vazodilatörler ile çalışmalar yapılmıştır (192,193). Bu bileşiklerden en geniş şekilde çalışılan nitrik oksittir. Prone pozisyonuna benzer şekilde, çalışmalardaki sonuçlar göreceli olarak tutarlıdır. Oksijenasyon ve pulmoner vasküler dirençte iyileşmeye neden olur ama bu klinik açıdan daha iyi sonuçlara dönüşmez (194). Mevcut veriler ile ARDS'yi tedavi etmek için nitrik oksit veya diğer vazodilatörlerin rutin kullanımı önerilmemektedir (195).

2.7.10. Ekstrakorporal membran oksijenasyonu

ARDS'li hastalarda, ekstrakorporal membran oksijenasyon ve CO₂ uzaklaştırmaya başvurmak farklı bir tedavi yöntemidir. Ekstrakorporal membran oksijenasyonunu kullanmak çocuklarda kabul edilen yararlı bir destek teknolojisidir, bununla beraber yetişkinlerde nadiren kullanılır. Ekstrakorporal membran oksijenasyonunun oksijenasyonu iyileştirdiği ve CO₂ temizlenmesini arttırdığı açıktır, ama ne sağ kalımda ne de ventilasyon sürelerinde bir iyileşme sağlamadığı kontrollü klinik çalışmalarla gösterilmiştir. Ekstrakorporal desteğin kesin yararı net olarak ortaya konamadığı gibi infeksiyon, kanama gibi önemli risklerinin yanında yüksek maliyeti nedeniyle önerilmemektedir (196,197).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi ve Takibi

Çalışmaya, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalına ait Anestezi Yoğun Bakım (AYB) Bilim Dalında Ocak 2009-Ocak 2011 yılları arasında, ARDS nedeni ile takip ve tedavi edilen 83 hasta alınmıştır.

Olguların kayıtları retrospektif olarak gözden geçirilmiş ve aşağıda sayılan veriler elde edilmiştir:

- Demografik veriler
 - Yaşı
 - Cinsiyeti
- Yoğunbakıma alınış yeri
 - Evinden
 - Klinik servisinden
 - Acil servisten
- ARDS risk faktörleri
 - Pnömoni
 - Sepsis
 - Pankreatit
 - Aspirasyon
 - Şok
 - Akciğer kontüzyonu
 - Duman zehirlenmesi
 - Suda boğulma
 - Uzun kemik kırıkları
 - Beyin hasarı
 - Kardiyak cerrahi
 - Aortik vasküler cerrahi
 - Spinal kord cerrahisi
 - Torasik cerrahi
 - Akut abdomen cerrahisi
 - Acil cerrahi operasyon
- Önceden varolan hastalıkları
 - Diyabet
 - Kronik hemodiyaliz
 - Kronik obstruktif akciğer hastalığı
 - İmmünsüpresyon
 - Metastatik solid tümör

- Obstruktif uyku apnesi
- Siroz
- Konjestif kalp yetmezliği
- Astım
- Lenfoma
- Akciğere radyoterapi uygulanması
- Gastroözefagial reflü
- Kronik interstisyel akciğer hastalığı
- Lösemi
- Kullandığı ilaçlar
 - İnhaler steroid
 - Sistemik steroid
 - Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
 - Anjiyotensin reseptör blokörü
 - Statin
 - Aspirin
 - Amiodarone
 - İnsülin
 - Oral hipoglisemik ilaç
 - İnhaler beta agonist
 - Proton pompa inhibitörü
 - Histamin 2 reseptör blokörü
 - Kanser kemoterapisi
 - Diğer kullandığı ilaçlar
- Alışkanlıkları
 - Alkol kullanımı
 - Sigara kullanımı
- Geliş vital bulguları
 - Boyu
 - Vücut ağırlığı
 - Vücut ısısı
 - Kalp hızı
 - Solunum sayısı
 - Oksijen saturasyonu
 - Fraksiyone oksijen oranı
 - Sistolik kan basıncı
- Diyastolik kan basıncı
 - APACHE II skoru
 - Glasgow Koma Skalası (GKS) skoru
 - Geliş laboratuvar bulguları
 - Beyaz küre sayısı
 - Hematokrit

- Platelet sayısı
- Sodyum
- Potasyum
- Bikarbonat
- Albumin
- Kreatinin
- Geliş kangazı değerleri
 - Arteriyel pH
 - PaO₂
 - PaCO₂
 - En yüksek kan glukoz değeri
 - En düşük kan glukoz değeri
- İlk 6 saatteki sıvı ve transfüzyon balansı
 - %0,9 NaCL
 - Ringer laktat
 - Albumin
 - Eritrosit süsüpsiyonu
 - Taze donmuş plazma
 - Platetlet
 - Diğer verilen sıvılar
 - Vazopressör kullanımı
 - İdrar miktarı
 - Çıkan diğer sıvı miktarı
- 6-24 saatteki sıvı ve transfüzyon balansı
 - %0,9 NaCL
 - Ringer laktat
 - Albumin
 - Eritrosit süsüpsiyonu
 - Taze donmuş plazma
 - Platetlet
 - Diğer verilen sıvılar
 - Vazopressör kullanımı
 - İdrar miktarı
 - Çıkan diğer sıvı miktarı
- 25-48 saatteki sıvı ve transfüzyon balansı
 - %0,9 NaCL
 - Ringer laktat
 - Albumin
 - Eritrosit süsüpsiyonu
 - Taze donmuş plazma
 - Platetlet
 - Diğer verilen sıvılar

- Vazopressör kullanımı
- İdrar miktarı
- Çıkan diğer sıvı miktarı
- 49-72 saatteki sıvı ve transfüzyon balansı
 - %0,9 NaCL
 - Ringer laktat
 - Albumin
 - Eritrosit süspansiyonu
 - Taze donmuş plazma
 - Pladetlet
 - Diğer verilen sıvılar
 - Vazopressör kullanımı
 - İdrar miktarı
 - Çıkan diğer sıvı miktarı
- 73-96 saatteki sıvı ve transfüzyon balansı
 - %0,9 NaCL
 - Ringer laktat
 - Albumin
 - Eritrosit süspansiyonu
 - Taze donmuş plazma
 - Pladetlet
 - Diğer verilen sıvılar
 - Vazopressör kullanımı
 - İdrar miktarı
 - Çıkan diğer sıvı miktarı
- ARDS gelişme günü
- Ölüm oranı ve günü
- İnvaziv mekanik ventilasyon günü
- İlk gelişte ayarlanan ventilasyon değerleri
 - Ventilasyon modu
 - Volüm kontrollü mod
 - Basınç kontrollü mod
 - Basınç destekli mod
 - Tidal volüm
 - Pik havayolu basıncı
 - Ortalama havayolu basıncı
 - PEEP
- ARDS geliştikten sonra ayarlanan ventilasyon değerleri
 - Ventilasyon modu
 - Volüm kontrollü mod
 - Basınç kontrollü mod ve basınç değeri
 - Basınç destekli mod

- Tidal volüm
- Pık havayolu basıncı
- Ortalama havayolu basıncı
- PEEP
- İnvaziv mekanik ventilasyon süresi
- Non-ınvaziv mekanik ventilasyon
 - Non-ınvaziv mekanik ventilasyon süresi
- Hemodiyaliz
- Yoğun bakımda kalış süresi
- Hastanede kalış süresi

Akut akciğer hasarı (ALI) / akut sıkıntılı solunum sendromu (ARDS) 1994 yılında kabul edilen Avrupa-Amerika konsensus kriterlerine göre tanımlandı (5).

- Akut başlangıç
- Ciddi hipoksi
- $PaO_2/FiO_2 < 300$ için ALI
- $PaO_2/FiO_2 < 200$ için ARDS
- Ön-arka akciğer grafisinde bilateral infiltrasyon
- Sol kalp yetmezliği bulgularının bulunmaması

Glasgow Koma Skalası (GKS) skoru, uyanıklılık ve serebral korteksin fonksiyonunu belirler. Tablo 3.1’de GKS skorunun puanlama sistemi görülmektedir.

Tablo 3.1. Glasgow koma skalası skoru.

Göz Açma		Motor Yanıt		Sözel yanıt	
Spontan göz açma	4	Emirlere uyma	6	Oryante	5
Ses ile göz açma	3	Ağrıyı lokalize etme	5	Konfüze	4
Ağrı ile göz açma	2	Ağrıdan kaçınma	4	Uygunsuz kelimeler	3
Göz açma yok	1	Ağrıya fleksör cevap	3	Anlamsız sesler	2
		Ağrıya ekstansör cevap	2	Sözel yanıt yok	1
		Motor yanıt yok	1		

Sepsis tanımı 1991 ACCP/SCCM uzlaşısı toplantısında alınan kararlara göre yapılmıştır (198,199). Bu toplantıda yapılan tanımlamalar Tablo 3.2’de görülmektedir.

Tablo 3.2. ACCP/SCCM uzlaşısı toplantısı tanımları.

TERİM	TANIM
SIRS	Çeşitli ciddi klinik, zarar veren olaylara gösterilen sistemik inflamatuvar yanıt. Bu yanıt, şu durumlardan iki veya daha fazlasının ortaya çıkması ile kendisini gösterir: vücut ısısı > 38 °C veya < 36 °C; kalp hızı > 90 vuru/dak; solunum hızı > 20/dak veya PaCO ₂ <32 mmHg; lökosit sayısı > 12.000 hücre/mm ³ < 4.000 hücre/mm ³ veya >%10 immatür band formu
İnfeksiyon	Mikroorganizmaya karşı inflamatuvar yanıt ile karakterli mikrobiyal fenomen veya normalde steril olan konak dokusunun bu organizmalar ile invazyonu
Sepsis	Enfeksiyona sistemik yanıt; bu yanıt enfeksiyon sonucu SIRS’ın iki veya daha fazla kriterinin ortaya çıkması ile kendini gösterir
Bakteremi	Kanda canlı bakteri bulunması
Ciddi sepsis	Organ işlev bozukluğu, hipoperfüzyon veya hipotansiyona eşlik eden sepsis; hipoperfüzyon ve perfüzyon bozuklukları laktik asidoz, oligüri veya mental durumda akut değişikliğe neden olabilir. Ancak bunlarla sınırlı değildir.
Septik şok	Yeterli sıvı resusitasyonuna rağmen hipotansiyon ve perfüzyon bozukluklarının görüldüğü sepsis; perfüzyon bozuklukları, laktik asidoz, oligüri veya mental durumda akut bozulmaya yol açabilir.

APACHE II skoru (Akut fizyolojik ve kronik sağlık değerlendirmesi skoru): Yoğun bakım hastalarının yoğun bakıma kab llerindeki ilk 24 saat içerisindeki sahip oldukları en kötü ölçümleri (laboratuar ve vital göstergeler) ve hastanın yaşı ile önceki komorbid durumunu ölçen bir skora sistemidir (Tablo 3.3).

Tablo 3.3. Akut fizyolojik ve kronik sağlık değerlendirmesi skoru (APACHE II).

Fizyolojik Değişken	Yüksek Anormallik Aralığı					Düşük Anormallik Aralığı			
	+ 4	+ 3	+ 2	+ 1	0	+ 1	+ 2	+ 3	+ 4
Rektal Isı (� C)	≥ 41	39-40.9		38.5-38.9	36-38	34-35.9	32-33.9	30-31.9	≤ 29.9
Ortalama Arter basıncı (mmHg)	≥160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤49
Kalp Hızı	≥180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤39
Solunum Hızı	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5
Oksijenizasyon: A-aDO ₂ / PaO ₂									
a. FiO ₂ ≥0,5 → A-aDO ₂	≥500	350-499	200-349		<200				
b. FiO ₂ <0.5 → PaO ₂					>70	61-70		55-60	
Arteriyel pH	≥7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	<7.15
Serum Bikarbonat (venöz-mEq/L) (tercih edilmez ama AKG yoksa kullanılır)	≥52	41-51.9		32-40.9	22-31.9		18-21.9	15-17.9	<15
Serum Sodyumu (mEq/L)	>180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤110
Serum Potasyumu (mEq/L)	≥7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		<2.5
Serum Kreatinini (mg/dL) (ABY için puanı ikiyle arpın)	≥3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		<0.6		
Hemotokrit (%)	≥60		50-59.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		<20
Akyuvar sayımı (sayım/cc)	≥40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		<1
Glascow koma Skalası skoru					15 – Anlık GKS skoru				
A) AKUT FIZYOLOJİ SKORU (APS)					Yukarıdaki 12 puanın toplamı				
B) YAŞ PUANLARI	≤ 44 → 0 puan		45 - 54 → 2 puan		55 – 64 → 3 puan		65 – 74 → 5 puan		≥ 75 → 6 puan
C) KRONİK SAĞLIK SKORU			Elektif postop olgular → 2 puan				Nonopere veya acil postop olgular → 5 puan		
APACHE II SKORU = A + B + C									

3.2. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel değerlendirme için JMP istatistiksel yazılım (JMP 7, SAS institute, Cary, North Caroline) kullanıldı. Continuous ve categorical değişkenler Kruskal – Wallis veya Student’s t testi ve chi-square veya Fisher’s exact testi kullanılarak karşılaştırıldı.

4. BULGULAR

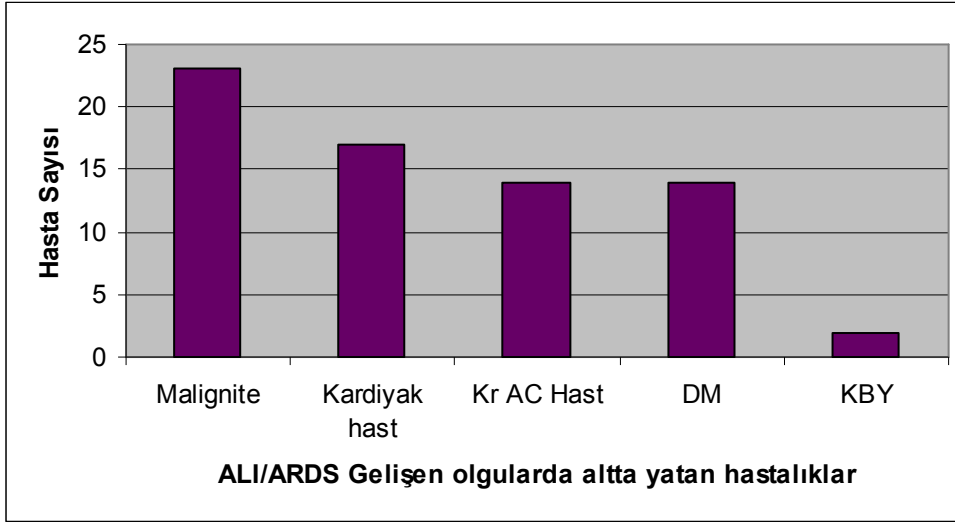
Ocak 2009 - Ocak 2011 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Anestezi Yoğun Bakım'da ALI/ARDS nedeni ile takip edilen toplam 83 olgu çalışmaya alınmıştır.

Olguların yaş ortalaması 48.5 ± 16.0 yıl (16-84 yıl) idi. Olguların yaş gruplarına göre dağılımı Tablo 5.1'de görülmektedir. Çalışmaya alınan 55 olgu (%66) erkek ve 28 olgu (%34) bayan oluşturdu. Yalnızca 2 olguya ALI/ARDS gelişiminden sonra non-invaziv ventilasyon uygulandı, 1 olgu hiç entübe edilmedi, 1 olgu da daha sonra entübasyon ihtiyacı doğdu. 45 olgu (%54) yoğun bakım takibi esnasında kaybedildi. Yoğun bakıma alınan olguların gelişte APACHE II skoru ortalama 22.8 ± 7.3 olarak bulundu. Hastalığın şiddetini gösteren en kötü APACHE II skoru 40 iken en düşük değerin 9 olduğu görüldü. 38 olguda (%46) ALI/ARDS gelişimi öncesi altta yatan en az bir kronik hastalık mevcuttu ve en sık olanı malignite (23 olgu- %28) idi. Bunu sırası ile kardiyak hastalık (17 olgu - %20), kronik akciğer hastalığı (14 olgu - %17), diyabetes mellitus (14 olgu - %17) ve kronik böbrek yetersizliği (2 olgu- %2) takip etmekteydi. Şekil 4.1'de altta yatan hastalıkların dağılımı görülmektedir.

Tablo 4.1. Olguların yaş gruplarına göre dağılımı.

Yaş grupları (yıl)	Sayı	%
10-19	1	1.2
20-29	12	14.4
30-39	16	19.2
40-49	14	16.8
50-59	21	25.3
60-69	9	10.8
70-79	8	9.6
80-89	2	2.4

Olguların yoğun bakıma alınış yeri açısından bir değerlendirme yapıldığında 66 olgunun (%80) acil servisten, 17 olgunun (%20) klinik servislerden yoğun bakıma alındığı görülmektedir. Olguların geliş GKS skoru ise 11 ± 4 olarak bulunmuştur.



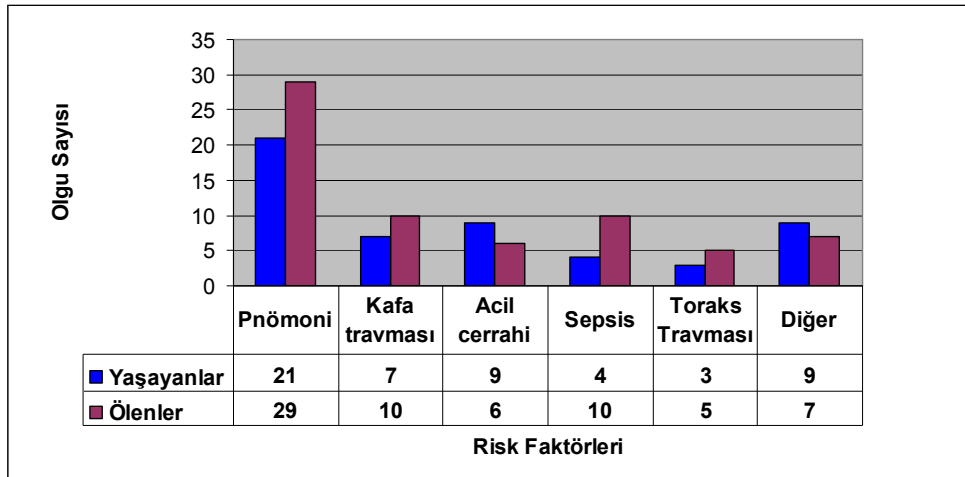
Şekil 4.1. ALI/ARDS gelişen olgularda altta yatan hastalıkların dağılımı.

ALI/ARDS gelişen olgular risk faktörleri açısından incelendiğinde pnömoninin en sık görüldüğü, bunu kafa travması, acil cerrahi, sepsis ve toraks travmasının takip ettiği görülmektedir. Diğer risk faktörleri içerisinde uzun kemik kırığı, kardiyak cerrahi, omurga cerrahisi ve toraks cerrahisi yer almaktadır. Şekil 4.2’de ALI/ARDS gelişen hastalarda risk faktörleri ve bunun mortalite ile ilişkisi görülmektedir.

Tablo 4.2’de olguların mortaliteye göre demografik verileri, altta yatan hastalıkları, ALI/ARDS risk faktörleri, sigara ve alkol alışkanlıklarının dağılımı verilmiştir.

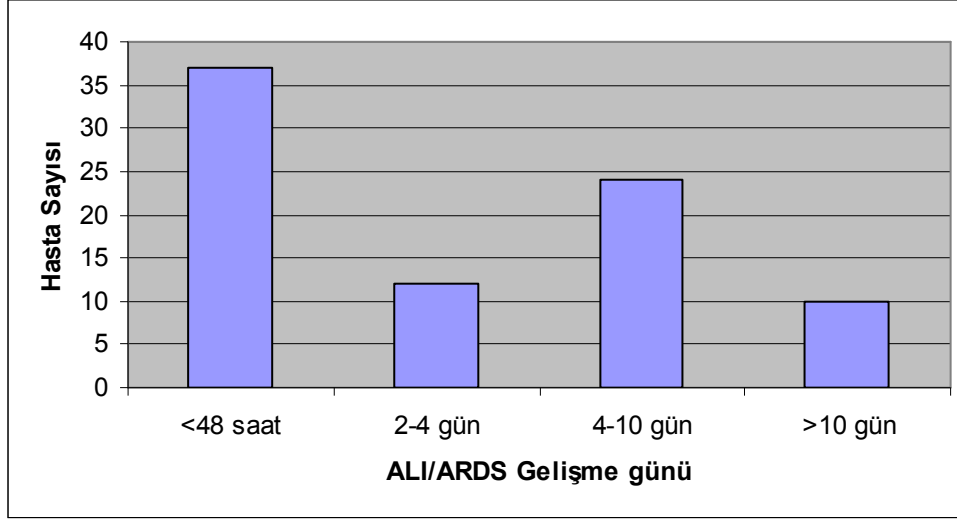
Tablo 4.2. ALI/ARDS gelişen olgularda altta yatan hastalıklar ve risk faktörleri.

	Yaşayanlar (n = 38)	Ölenler (n = 45)	p Değeri
Yaş (Aralık)	39 (30-51)	55 (45-69)	<.001
Cinsiyet (Kadın) %	12 (32)	16 (36)	.703
Altta Yatan hastalık			
Malignite	7 (18)	16 (36)	.082
Kalp hastalığı	4 (11)	13 (29)	.039
Kr AC Hastalığı	3 (8)	11 (24)	.045
DM	5 (13)	9 (20)	.407
KBY	1 (3)	1 (2)	.904
Risk Faktörleri			
Pnömoni	21 (55)	29 (64)	.395
Kafa Travması	7 (18)	10 (22)	.669
Acil Cerrahi	9 (24)	6 (13)	.222
Sepsis	4 (11)	7 (16)	.501
Toraks Travması	3 (8)	5 (11)	.621
Sigara	16 (42)	23 (51)	.413
Alkol	4 (11)	4 (9)	.801



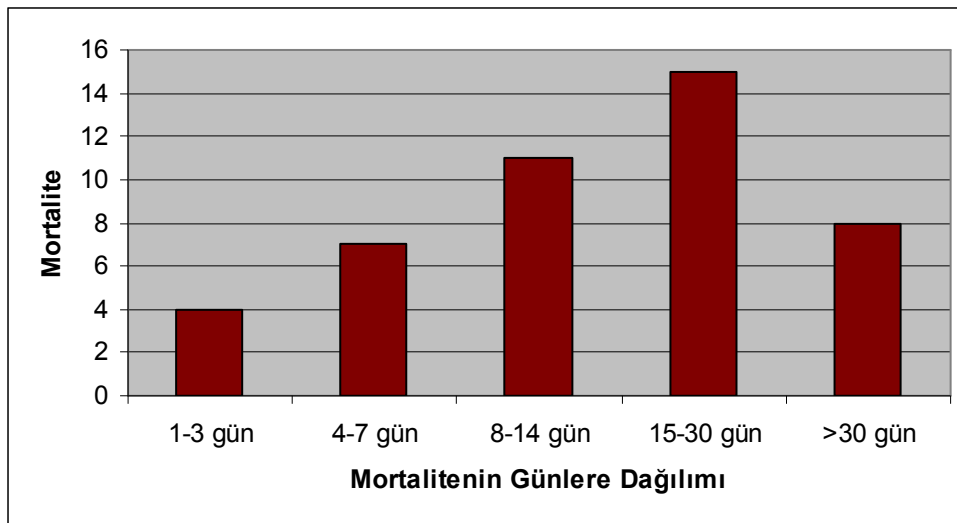
Şekil 4.2. ALI/ARDS gelişen hastalarda risk faktörlerinin mortaliteye göre dağılımı.

Olgular ALI/ARDS gelişme günü açısından değerlendirildiğinde büyük çoğunluğunda yoğun bakıma alınıştan sonraki ilk 48 saatte ALI/ARDS geliştiği saptanmıştır. Şekil 4.3'te olguların ALI/ARDS gelişme gününe göre dağılımı görülmektedir.



Şekil 4.3. Olguların ALI/ARDS gelişme gününe göre dağılımları.

Olgular mortalite günü açısından değerlendirildiğinde 11 olgu ilk 7 günde (%24.0), 22 olgu ilk 14 günde (%49.0), 15 olgu 15-30 günler arası (%33.3) kaybedilmiştir. Şekil 4.4'te mortalitenin günlere göre dağılımı görülmektedir.



Şekil 4.4. Ölen olguların günlere dağılımı.

Tablo 4.3’de ALI/ARDS gelişen olgularda hastalığın şiddeti görülmektedir.

Tablo 4.3. ALI/ARDS gelişen olgularda hastalığın şiddeti.

	Yaşayanlar (n = 38)	Ölenler (n = 45)	p Değeri
APACHE II Skoru	16 (12 - 21)	27 (24 - 32)	<.001*
GKS Skoru	9 (6 - 13)	13 (9 - 15)	.022*
Kreatinin	0.84 (0.70 - 1.19)	0.98 (0.63 - 1.68)	.473
PaO ₂ /FiO ₂ , median (IQR) 1.gün	189 (130 - 260)	145 (91 - 213)	.025*
OI, median (IQR) 1.gün	8.8 (5.6 - 14.0)	10.6 (8.1 - 18.0)	.083
Kardiyovasküler yetersizlik, 2.gün, n (%)	13 (34)	30 (67)	.003*
pH<7.3, 1.gün, n (%)	8 (21)	25 (56)	.001*

Çalışmaya alınan olgular altta yatan hastalıkları nedeni ile bir ya da birden çok ilaç kullanmaktadır. Tablo 4.4’de olguların kullandığı ilaçlar görülmektedir.

Tablo 4.4. Olguların altta yatan hastalığa bağlı olarak kullandığı ilaçların dağılımı.

Kullandığı ilaçlar	Sayı	%
Sistemik steroid	16	19.2
İnhaler steroid	5	6.0
ACE inhibitörü	9	10.8
H 2 reseptör blokörü	11	13.2
Aspirin	8	9.6
İnhaler beta agonist	8	9.6
Oral antidiyabetik ilaç	6	7.2
İnsülin	5	6.0
Anjiyotensin reseptör blokörü	3	3.6
Statin	2	2.4
Amiodaron	1	1.2
Proton pompa inhibitörü	1	1.2

Çalışmaya alınan 14 olgu (%16.9) son altı ay içerisinde çeşitli nedenlerden dolayı kanser kemoterapi tedavisi görmüştür.

Olgular yoğun bakıma alınış bulguları açısından da değerlendirmeye alınmıştır. Yoğunbakıma alınış esnasında vücut ısıları ortalama 36.7±1.4°C, kalp atım hızı 112.7±27.3 atım/dk, solunum sayısı 18.5±5.0, oksijen saturasyonu %92±6 ve FiO₂ %57±24 olarak saptandı. Olguların yoğun bakıma alınışında ortalama sistolik

kan basınçları 104.6±34.5 mmHg ve diyastolik kan basınçları 58.7±19.3 mmHg olarak tespit edilmiştir.

Laboratuvar değerleri açısından olgular incelendiğinde yoğun bakıma alınış esnasında lökosit sayıları ml'de 13944±8441, hematokrit değerleri %32.0±8.4 ve platelet değerleri mm³'de 227520±132955 idi. Kangazı bulguları ise pH 7.32±0.11, PCO₂ 42.3±11.8 mmHg, PO₂ 93.6±65.3 mmHg, sodyumu ortalama 141.4±15.6 mmol/L, potasyum 3.5±0.9 mmol/L ve bikarbonat değeri ortalama 21.7±5.8 mmol/L olarak saptanmıştır. Yoğun bakıma alınış anında serum kreatinin değeri ise ortalama 1.2±1.1 mg/dL olarak tespit edilmiştir. Tablo 4.5'de olguların yoğun bakıma alınış esnasındaki laboratuvar parametreleri görülmektedir.

İlk 24 saatlik yapılan takipte en yüksek kan glukoz değeri 195.9±88.5 mg/dL ve en düşük kan glukoz değeri 114.2±27.4 mg/dL olarak saptanmıştır.

Tablo 4.5. Olguların yoğunbakıma alınış esnasındaki laboratuvar parametreleri.

Laboratuvar parametreleri	
Lökosit sayısı (x1000/ml)	13.9 ± 8.4
Hematokrit (%)	32.0 ± 8.4
Platelet (x1000/mm ³)	227.5 ± 133.0
pH	7.32 ± 0.11
PCO ₂ (mmHg)	42.3 ± 11.8
PO ₂ (mmHg)	93.6 ± 65.3
Sodyum (mmol/L)	141.4 ± 15.6
Potasyum (mmol/L)	3.5 ± 0.9
Bikarbonat (mmol/L)	21.7 ± 5.8
Serum kreatinin (mg/dL)	1.2 ± 1.1
En yüksek kan glukoz (mg/dL)	195.9 ± 88.5
En düşük kan glukoz (mg/dL)	114.2 ± 27.4

Çalışmaya alınan olguların ilk 96 saat boyunca aldığı çıkardığı sıvı dengesi, kan ve kan ürünü transfüzyonu da hesaplanmıştır.

İlk 6 saat içinde olgulara ortalama 1015 ± 1180 ml %0.9 NaCL, 455 ± 596 ml ringer laktat, 320 ± 418 ml diğer sıvılardan (kolloid vb.) verilmiştir. İlk 6 saat içerisinde 34 olguya (%41) vazopressör tedavi başlanmıştır. İlk 6 saat içinde olgular ortalama 872 ± 866 ml idrar çıkarmış, 120 ± 391 ml diğer sıvı çıkışı (nazogastrik

sonda, dren, göğüs tüpü geleni) olmuştur. İlk 6 saat içerisinde 14 olguya (%17) eritrosit süspansiyonu, 13 olguya (%16) taze donmuş plazma ve 1 olguya (%1) platelet süspansiyonu verilmiştir.

Yoğunbakıma alındıktan sonraki 7-24 saat arasında olgulara ortalama 1874 ± 1779 ml %0.9 NaCL, 765 ± 945 ml ringer laktat ve 453 ± 512 ml diğer sıvılardan verilmiştir. 38 olgu (%46) bu dönemde vazopressör tedavi almışlardır. Bu saat aralığında idrar çıkışı 1779 ± 1451 ml, diğer sıvı çıkışı 187 ± 313 ml olmuştur. Bu zaman aralığında 11 olguya (%13) eritrosit süspansiyonu, 10 olguya (%12) taze donmuş plazma ve 5 olguya (%6) platelet süspansiyonu verilmiştir.

25-48 saatlik yoğun bakım takiplerinde olgulara ortalama 1981 ± 1545 ml %0.9 NaCL, 665 ± 984 ml ringer laktat ve 1119 ± 865 ml diğer sıvılardan verilmiştir. Bu zaman aralığında 43 olgu (%52) vazopressör tedavi almıştır. 25 - 48 saatlik dönemde olguların ortalama idrar çıkışı 2285 ± 1378 ml, diğer sıvı çıkışı 188 ± 267 ml olmuştur. Bu saat aralığında 13 olguya (%16) eritrosit süspansiyonu, 3 olguya (%4) taze donmuş plazma ve 3 olguya (%4) platelet süspansiyonu verilmiştir.

Olguların 49-72 saatlik sıvı dengesi hesaplandığında 1776 ± 3579 %0,9 NaCL, 604 ± 918 ml ringer laktat ve 1465 ± 886 ml diğer sıvılardan verildiği görülmüştür. Bu zaman aralığında 43 hasta (%52) vazopressör tedavi almıştır. Olgularda bu dönemde 2595 ± 1407 ml idrar ve 1567 ± 235 ml diğer sıvı çıkışı olmuştur. 8 olguya (%10) eritrosit süspansiyonu, 3 olguya (%4) taze donmuş plazma ve 1 olguya (%1) platelet süspansiyonu verilmiştir.

73-96 saatlik yoğun bakım takibinde olgulara 1587 ± 2051 ml %0,9 NaCL, 364 ± 638 ml ringer laktat ve 1565 ± 858 ml diğer sıvılardan verilmiştir. Bu dönemde 38 olguya (%46) vazopressör tedavi uygulanmıştır. Olgularda bu zaman aralığında 2522 ± 1342 ml idrar ve 234 ± 363 ml diğer sıvı çıkışı olmuştur. 4 olguya (%5) eritrosit süspansiyonu, 1 olguya (%1) taze donmuş plazma ve 3 olguya (%4) platelet süspansiyonu verilmiştir.

Olguların yoğun bakıma alınışından itibaren mekanik ventilasyona başlama günü 1.2 ± 1.1 gündür. Yoğun bakıma alınış sonrası invazif mekanik ventilasyon uygulanan 59 olgu (%71) volüm kontrollü modda, 23 olgu (%28) basınç kontrollü modda takip edilmiştir. 2 olguya (%2) non-invazif mekanik ventilasyon uygulanmıştır. Olgulara ortalama 573.0 ± 46.5 ml tidal volüm ayarlanmıştır. Olguların

ortalama pik havayolu basıncı 27.4 ± 5.3 cmH₂O ve ortalama plato basıncı 16.0 ± 4.7 cmH₂O olarak hesaplanmıştır. Uygulanan ortalama PEEP 6.0 ± 0.9 cmH₂O'dur.

ALI/ARDS tanısı konulduktan sonra 67 olgu (%81) basınç kontrollü modda, 16 olgu (%19) volüm kontrollü modda takip edilmiştir. 1 olgu (%1) non-invazif modda takip edilmiştir. Basınç kontrollü modda takip edilen olgulara uygulanan ortalama basınç değeri 21.3 ± 3.2 cmH₂O'dur. Ortalama tidal volüm 472.8 ± 87.3 ml, ortalama pik havayolu basıncı 30.2 ± 3.6 cmH₂O ve ortalama plato basıncı 19.4 ± 3.8 cmH₂O olarak bulunmuştur. Ortalama PEEP 9.0 ± 1.6 cmH₂O olarak tespit edilmiştir. Tablo 4.6'da olgulara uygulanan respiratuar destek ve sıvı balansı görülmektedir.

Tablo 4.6. Respiratuar destek ve diğer girişimler.

	Yaşayanlar (n = 38)	Ölenler (n = 45)	p Değeri
Vt, mL/kg PBW 1.gün, median (IQR), n=83	8.5 (7.8 – 9.7)	8.9 (8.5 – 10.5)	.014*
Vt, mL/kg PBW 2.gün, median (IQR), n=83	7.5 (6.7 – 8.8)	7.5 (6.5 – 8.3)	.522
PEEP, 1.gün, median (IQR), n=81	6 (5 - 7)	6 (5 - 6)	.771
PEEP, 2.gün, median (IQR), n=81	9 (8 - 10)	9 (8 - 10)	.484
Ppik, 1.gün, median (IQR), n=81	27 (22 - 31)	27 (23 – 31)	.943
Ppik, 2.gün, median (IQR), n=81	30 (28-33)	30 (28-32)	.940
Sıvı Balansı, mL, 1-4 gün, median (IQR), n=78	4270 (2680-6773)	4480 (2280-7415)	.565

Olguların mekanik ventilatörde takip süresi ortalama 16 (7-28) gün olarak bulunmuştur. Yoğun bakımda olguların takibinde 10 olguya (%13) hemodiyaliz uygulanmıştır.

Olguların yoğun bakımda ortalama kalış süresi 18 (8-32) gün, hastanede kalış süresi ise 24 (11-45) gün olarak tespit edilmiştir. Tablo 4.7'de mortalite ile mekanik ventilasyon süresi, yoğun bakımda ve hastanede kalış süresi arasındaki ilişki görülmektedir.

Tablo 4.7. Mekanik ventilasyon, YB ve hastanede kalış süreleri.

	Toplam	Yaşayanlar	Ölenler	p Değeri
MV Süresi (gün)	16 (7 – 28)	16 (7 - 32)	16 (8 – 28)	.621
YB Süresi (gün)	18 (8 – 32)	23 (10 – 41)	16 (8 – 28)	.087
Hastanede kalış Süresi (gün)	24 (11 – 45)	32 (15 – 54)	16 (8 – 28)	<.001

5. TARTIŞMA

ALI/ARDS yoğun bakımlarda sık rastlanılan yüksek mortalite, morbidite ve uzun dönem yaşam kalitesinde azalma ile seyreden bir sendromdur. Yapılan çalışmalar ALI/ARDS hastalarında mortalitenin giderek azaldığını göstermekle birlikte (167, 200-203) yakın zamanda yapılan bir çalışmada mortalite %52 olarak bildirilmiştir (152). Tek merkezde yapılmış epidemiyolojik ARDS çalışmalarında da hala mortalitenin %50'nin üzerinde seyrettiği gösterilmiştir (13,204,205). Bizim çalışmamızda da ALI/ARDS mortalitesi %54 idi ve bu çalışmalarla benzerlik göstermekteydi. Mortalite ile ilişkili faktörler incelendiğinde; ileri yaş, APACHE II skoru, altta yatan kalp hastalığının ve kronik akciğer hastalığının varlığı istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde mortaliteyi arttıran faktörler olarak bulunmuştur. Altta yatan bir malign hastalığın varlığı ise istatistiksel olarak anlamlı olmasa da mortaliteyi artırma yönünde bir trend göstermiştir ($p=.082$). Ölen ve yaşayan olgular karşılaştırıldığında ise cinsiyet açısından herhangi bir fark saptanmamıştır.

Olguların yaş ortalaması 48.5 ± 16.0 yıl idi. Yaşayan olgularda ortalama (IQR) yaş 39 (30-51) iken ölenlerde 55 (45-69) idi ($p< .001$) ve yapılan çalışmalarda da ileri yaş bizim çalışmamıza benzer şekilde mortaliteyi etkileyen faktör olarak bulunmuştur (206,207).

APACHE II skoru yoğun bakımlarda sık kullanılan, hastalığın şiddetini gösteren önemli bir parametredir. APACHE II skoru hastaların yoğun bakıma alınışından sonraki 24 saat içerisindeki en kötü değerlerin alındığı bir skorlama sistemidir. Bizim çalışmamızda APACHE II skoru 9 ile 40 arasında değişmekte ve ortalaması 22.8 ± 7.3 olarak gözükmektedir. Mortalite konusunda önemli bir parametre olan APACHE II skoru bizim çalışmamızdaki yüksek mortaliteyi açıklamak açısından oldukça değerlidir. Yaşayan ve ölen olgular karşılaştırıldığında ölen olgularda APACHE II skoru anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($< .001$). Ölen olgularda APACHE II skoru 27 (24-32) iken yaşayanlarda 16 (12-21) idi. Herridge MS ve ark. da ölenlerde 28 (22-33) ve yaşayanlarda 23 (17-27) olarak buldukları APACHE II skoru sonucunun mortaliteyi etkilediğini bildirmişlerdir (206). Hastalığın şiddetini gösteren APACHE II skorunun yanı sıra GKS skoru, PaO_2/FiO_2 oranı, $pH<7.3$ ve 2. gün vazopressör kullanımı, ölen ve yaşayan olgular arasında anlamlı

farklılık vardı ($p<.05$) ve literatür ile benzerlik göstermekteydi (208). Estenssoro ve ark. yaptığı çalışmada da ölen olguların yaşayanlara göre alınış anında daha hipoksik ve asidotik olduğu bildirilmiştir (207). Yılmaz ve ark.'da APACHE III skoru, Lung Injury Score (LIS), ARDS gelişiminin 3. günündeki kardiyovasküler yetersizlik, PaO_2/FiO_2 ve OI'nin mortaliteyi etkileyen önemli prediktörler olduğunu göstermişlerdir (208).

Literatür incelendiğinde ALI/ARDS olgularının büyük çoğunluğunun ilk 3 günde kaybedildiği görülmektedir (207). Bizim çalışmamızda ise olguların büyük çoğunluğunun 7-14 gün arasında kaybedilmiştir.

Daha önce yapılmış çalışmalarda pnömoni (201,209) ve sepsis (205,210) en sık ARDS'ye neden olan risk faktörleri olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da pnömoni en sık görülen risk faktörüydü (%60). Fakat literatürde bildirilenin aksine kafa travması (%20) ve acil cerrahi (%18) 2. ve 3. sıklıkla sepsisten daha sık görülen risk faktörleriydi. Bunun nedeni olarak yoğun bakım ünitemizin bölgesindeki en büyük yoğun bakım ünitesi olması ve bütün travma hastalarını kabul eden bir yoğun bakım olmasına bağladık. Literatürde kan ve kan ürünleri ile transfüzyon bir risk faktörü olarak bildirilmesine rağmen (203,211,212) biz çalışmamızda kan ve kan ürünlerine bağlı ALI/ARDS olgusuna rastlamadık.

Risk faktörleri mortalite üzerine de önemli bir etkiye sahiptir. Pnömoni nedeni ile takip edilen 50 olgudan 29'u (%58), kafa travması nedeni ile takip edilen 17 olgudan 10'u (%59), sepsis nedeni ile takip edilen 11 olgudan 7'si (%64) yoğun bakımda kaybedilmiştir.

Hastalarda ALI/ARDS gelişiminden önce varolan hastalıkları da gerek morbidite gerekse mortalitede önemli bir faktör olarak göze çarpmaktadır. Çalışmaya aldığımız 83 olgudan 38'inde (%46) altta yatan en az bir hastalık mevcuttu. En sık olarak görülen neden malignite idi (23 olgu - %28). Bunu kardiyak hastalık (17 olgu - %20), kronik akciğer hastalığı (14 olgu - %17), diyabetes mellitus (14 olgu - %17) takip etmekteydi.

Sigara ve alkol gibi alışkanlıklarda olguların tedavi sürecini etkileyen birer faktördür. Çalışmaya aldığımız 83 olgudan 41'i (%49) sigara kullanan kişilerdi. Bu 41 olgudan 23'ü (%56) yoğun bakım takibi esnasında kaybedilmiştir. Aktif olarak alkol kullanan 8 olgudan 4'ü (%50) yine yoğun bakım takibi esnasında kaybedilmiştir.

Çalışmamızda olguların 4 günlük sıvı, kan ve kan ürünü transfüzyonları 0-6 saat, 7-24 saat, 25-48 saat, 49-72 saat ve 73-96 saat olarak kaydedilmiştir. Bu dilimlerde ve toplamda balans olarak incelendiğinde yaşayan ve ölen olgular arasında herhangi bir fark olmadığı görülmüştür.

Çalışmamızda, yaşayan ve ölen olgular ventilatör parametreleri açısından incelendiğinde; ölen olguların daha yüksek tidal volümlerle ventile edildiği görülmektedir (8.5 mL/kg PBW – 8.9 mL/kg PBW) (p=.014). ALI/ARDS hastalarında akciğer koruyucu ventilasyon stratejisinin olumlu etkilerini gösteren 3 büyük randomize klinik çalışma mevcuttur (167, 213, 214). Biz de kliniğimizde olgularımızı ideal kilolarına göre düşük tidal volümlerle ventile etmekteyiz. Fakat ARDSNet grubunun tavsiye ettiği 5-7 mL/kg'dan daha yüksek sonuçlar çıkmasını olgularımız arasında kafa travmalı olguların çokluğuna bağladık. PEEP ve Ppik değerleri açısından ise herhangi bir fark saptamadık. ARDS gelişen olgularda ilk gün kullanılan PEEP değerinin düşüklüğü de yine literatürde tavsiye edilen değerlere göre düşük bulundu.

Olgular mekanik ventilasyon, yoğun bakımda kalış ve hastanede kalış sürelerine göre karşılaştırıldığında; MV süreleri açısından herhangi bir fark saptanmadı. Yaşayan olguların YB (p=.087) ve hastanede kalış süreleri (<.001) daha uzun idi.

Çalışmamız genel olarak bakıldığında literatür ile benzerlik göstermektedir. Çalışmamızın en büyük eksikliği tek merkezli bir çalışma olmasıydı. İkinci eksiklik olarak hasta grubunun çok çeşitlilik göstermesi sayılabilir. Yoğun bakım ünitemizin miks bir yoğun bakım ünitesi olması nedeniyle travma hastası, postoperatif hasta, yanık hastası, KOAH hastası gibi değişik hasta grupları ile çalışıldı. Üçüncü eksiklik olarak ise hastalarımızın uzun dönem sonuçlarına bakamayışımızı sayabiliriz. Sadece yoğun bakım ve hastane mortalitelerinin sonuçlarını bildirebildik.

6. SONUÇLAR

Sonuç olarak, bu retrospektif çalışmada ALI/ARDS hastalarımızda mortaliteyi etkileyen faktörler olarak; ileri yaş, altta yatan ciddi bir hastalığın olması, yüksek APACHE II skoru, düşük PaO₂/FiO₂, yüksek tidal volüm, kardiyovasküler yetersizlik ve asidozu saptadık.

7. ÖZET

Akut akciğer hasarı ve şiddetli formu akut respiratuar distres sendromu yoğun bakımlarda sık görülen, yüksek mortalite ve morbidite ile seyreden bir sendromdur. Biz bu çalışmada ALI/ARDS nedeniyle takip ettiğimiz olgularda mortalite oranını ve mortaliteye neden olan risk faktörlerini saptamayı amaçladık.

Ocak 2009 – Ocak 2011 yılları arasında ALI/ARDS tanısı ile takip edilen 83 olgu çalışmaya alındı. Olgular altta yatan hastalıkları, pulmoner ve nonpulmoner organ yetersizliklerinin şiddeti, uygulanan respiratuar destek ve yapılan girişimler açısından retrospektif olarak değerlendirildi.

Seksen üç olgunun 45'i (%54) yoğun bakımda kaybedildi. Ortalama (interquartile range) mekanik ventilasyon, yoğun bakımda ve hastanede kalış süreleri sırasıyla 16 (7-28), 18 (8-32) ve 24 (11-45) olarak bulundu. Mortaliteye neden olan risk faktörleri olarak ise; ileri yaş, altta yatan ciddi bir hastalığın olması, yüksek APACHE II skoru, düşük PaO₂/FiO₂, yüksek tidal volüm, kardiyovasküler yetersizlik ve asidoz saptandı.

Sonuç olarak, yoğun bakım teknolojisindeki gelişmelere ve ALI/ARDS'nin anlaşılması konusundaki ilerlemelere rağmen mortalite halen yüksek seyretmektedir. Mortaliteyi etkileyen en önemli faktör ise altta yatan ciddi bir hastalığın varlığıdır.

Anahtar kelimeler: Akut akciğer hasarı, Yoğun bakım ünitesi, Risk faktörleri, Mortalite.

8. ABSTRACT

Evaluation of Acute Lung Injury Cases Followed-up and Treated in Department of Intensive Care Unit of Medical School of Akdeniz University between 2009 and 2011

Acute lung injury and its severe form acute respiratory distress syndrome is a frequently seen in intensive care units that result in high morbidity and mortality. In this study, we aimed to determine the risk factors causing high morbidity and mortality in patients with ALI/ARDS.

Eighty-three cases followed up for ALI/ARDS between January 2009 and January 2011 were included in this study. Cases were evaluated retrospectively for underlying diseases, severity of pulmonary and nonpulmonary organ failures, applied respiratory support and interventions.

Forty-five of 83 patients (54%) died in intensive care unit. Median mechanical ventilation (interquartile range), length of intensive care stay and length of hospital stay were 16 (7-28), 18 (8-32) and 24 (11-45) respectively. Older age, underlying advanced disease, higher APACHE II scores, lower PaO₂/FiO₂ levels, higher tidal volumes, cardiovascular failure and acidosis were determined to be risk factors associated with mortality.

As a result, despite the technological advances in intensive care units and progresses in understanding ALI/ARDS, mortality still remains high. The leading cause affecting mortality is a serious underlying disease.

Key words: Acute lung injury, Intensive care unit, Risk factors, Mortality.

9. KAYNAKLAR

1. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967; 2: 319-23.
2. Flori HR, Glidden DV, Rutherford GW, Matthay MA. Pediatric acute lung injury: prospective evaluation of risk factors associated with mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 995-1001.
3. Laennec R. A treatise on the diseases of the chest: In which they are described according to their anatomical characters, and their diagnosis established on a new principle by means of acoustic instruments. Translated by Forbes Birmingham, AL: Classics of Medicine Library 1979.
4. Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg 2002; 10: 126-30.
5. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, 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.
6. *Clin Chest Med* 2006; 27: 579-89.
7. Bernard GR, Sopko G, Cerra F, Demling R, Edmunds H, Kaplan S, et al. Pulmonary artery catheterization and clinical outcomes: National Heart, Lung, and Blood Institute and Food and Drug Administration Workshop Report. Consensus Statement. *JAMA* 2000; 283: 2568-72.
8. Rizvi K, Deboisblanc BP, Truwit JD, Dhillon G, Arroliga A, Fuchs BD, et al. Effect of airway pressure display on interobserver agreement in the assessment of vascular pressures in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2005; 33: 98-103; discussion 243-4.
9. Luhr OR, Antonsen K, Karlsson M, Aardal S, Thorsteinsson A, Frostell CG, et al. Incidence and mortality after acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome in Sweden, Denmark, and Iceland. The ARF Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1849-61.
10. Rubenfeld G. *N Engl J Med* 2005; 20; 353(16): 1685-93.
11. Ely EW, Wheeler AP, Thompson BT, Ancukiewicz M, Steinberg KP, Bernard GR. Recovery rate and prognosis in older persons who develop acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Ann Intern Med* 2002; 136: 25-36.
12. Heffner JE, Brown LK, Barbieri CA, Harpel KS, DeLeo J. Prospective validation of an acute respiratory distress syndrome predictive score. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1518-26.

13. Monchi M, Bellenfant F, Cariou A, Joly LM, Thebert D, Laurent I, et al. Early predictive factors of survival in the acute respiratory distress syndrome. A multivariate analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1076-81.
14. Brun-Buisson C, Minelli C, Bertolini G, Brazzi L, Pimentel J, Lewandowski K, Bion J, Romand JA, Villar J, Thorsteinsson A, Damas P, Armaganidis A, Lemaire F. Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Results from the ALIVE study. *Intensive Care Med* 2004; 30: 51-61.
15. Webb HH, Tierney DF. Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures. Protection by positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 1974; 110: 556-65.
16. Gattinoni L, Caironi P, Pelosi P, Goodman LR. What has computed tomography taught us about the acute respiratory distress syndrome? *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1701-11.
17. Frank JA, Pittet JF, Lee H, Godzich M, Matthay MA. High tidal volume ventilation induces NOS2 and impairs cAMP- dependent air space fluid clearance. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003; 284: L791-8.
18. Dunn I, Pugin J. Mechanical ventilation of various human lung cells in vitro: identification of the macrophage as the main producer of inflammatory mediators. *Chest* 1999; 116: 95S-7S.
19. Pugin J, Dunn I, Jolliet P, Tassaux D, Magnenat JL, Nicod LP, Chevrolet JC. Activation of human macrophages by mechanical ventilation in vitro. *Am J Physiol* 1998; 275: L1040-50.
20. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, De Tullio R, Dayer JM, Brienza A, et al. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282: 54-61.
21. Parsons PE, Eisner MD, Thompson BT, Matthay MA, Ancukiewicz M, Bernard GR, Wheeler AP. Lower tidal volume ventilation and plasma cytokine markers of inflammation in patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2005; 33: 1-6; discussion 230-2.
22. Dreyfuss D, Soler P, Basset G, Saumon G. High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 1159-64.
23. West JB, Tsukimoto K, Mathieu-Costello O, Prediletto R. Stress failure in pulmonary capillaries. *J Appl Physiol* 1991; 70: 1731-42.
24. Parker JC, Ivey CL, Tucker A. Phosphotyrosine phosphatase and tyrosine kinase inhibition modulate airway pressure-induced lung injury. *J Appl Physiol* 1998; 85: 1753-61.

25. Frank JA, Gutierrez JA, Jones KD, Allen L, Dobbs L, Matthay MA. Low tidal volume reduces epithelial and endothelial injury in acid-injured rat lungs. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 242-9.
26. Lecuona E, Saldias F, Comellas A, Ridge K, Guerrero C, Sznajder JI. Ventilator-associated lung injury decreases lung ability to clear edema in rats. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 603-9.
27. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med* 2000; 342(18): 1301-8.
28. Idell S. Coagulation, fibrinolysis, and fibrin deposition in acute lung injury. *Crit Care Med* 2003; 31: S213-20.
29. Gunther A, Mosavi P, Heinemann S, Ruppert C, Muth H, Markart P, Grimminger F, et al. Alveolar fibrin formation caused by enhanced procoagulant and depressed fibrinolytic capacities in severe pneumonia. Comparison with the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 454-62.
30. Matthay MA, Ware LB. Plasma protein C levels in patients with acute lung injury: prognostic significance. *Crit Care Med* 2004; 32: S229-32.
31. Gattinoni L, Bombino M, Pelosi P, Lissoni A, Pesenti A, Fumagalli R, Tagliabue M. Lung structure and function in different stages of severe adult respiratory distress syndrome. *JAMA* 1994; 271: 1772-9.
32. Brigham KL, Woolverton WC, Blake LH, Staub NC. Increased sheep lung vascular permeability caused by pseudomonas bacteremia. *J Clin Invest* 1974; 54: 792-804.
33. Brigham KL, Bowers R, Haynes J. Increased sheep lung vascular permeability caused by Escherichia coli endotoxin. *Circ Res* 1979; 45: 292-7.
34. Fein A, Grossman RF, Jones JG, Overland E, Pitts L, Murray JF, Staub NC. The value of edema fluid protein measurement in patients with pulmonary edema. *Am J Med* 1979; 67: 32-8.
35. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342: 1334-49.
36. Bachofen M, Weibel ER. Structural alterations of lung parenchyma in the adult respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 1982; 3: 35-56.
37. Rajmakers PG, Groeneveld AB, Teule GJ, Thijs LG. Diagnostic value of the gallium-67 pulmonary leak index in pulmonary edema. *J Nucl Med* 1996; 37: 1316-22.
38. Zimmerman GM. Alcohol and psoriasis: a double burden. *Arch Dermatol* 1999; 135: 1541-2.

39. Piantadosi CA, Schwartz DA. The acute respiratory distress syndrome. *Ann Intern Med* 2004; 141: 460-70.
40. Wiener-Kronish JP, Albertine KH, Matthay MA. Differential responses of the endothelial and epithelial barriers of the lung in sheep to *Escherichia coli* endotoxin. *J Clin Invest* 1991; 88: 864-75.
41. Matthay MA, Folkesson HG, Clerici C. Lung epithelial fluid transport and the resolution of pulmonary edema. *Physiol Rev* 2002; 82: 569-600.
42. Ware LB, Matthay MA. Alveolar fluid clearance is impaired in the majority of patients with acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1376-83.
43. Wright JR. Immunoregulatory functions of surfactant proteins. *Nat Rev Immunol* 2005; 5: 58-68.
44. Albert RK, Lakshminarayan S, Hildebrandt J, Kirk W, Butler J. Increased surface tension favors pulmonary edema formation in anesthetized dogs' lungs. *J Clin Invest* 1979; 63: 1015-8.
45. Gregory TJ, Longmore WJ, Moxley MA, Whitsett JA, Reed CR, Fowler AA, 3rd, Hudson LD, Maunder RJ, Crim C, Hyers TM. Surfactant chemical composition and biophysical activity in acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest* 1991; 88: 1976-81.
46. Lewis JF, Veldhuizen RA. The future of surfactant therapy during ALI/ARDS. *Semin Respir Crit Care Med* 2006; 27: 377-88.
47. Spragg RG, Lewis JF, Walrath HD, Johannigman J, Bellingan G, Laterre PF, et al. Effect of recombinant surfactant protein C-based surfactant on the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2004; 351: 884-92.
48. Anzueto A, Baughman RP, Guntupalli KK, Weg JG, Wiedemann HP, Raventos AA, 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: 1417-21.
49. Matthay MA, Zimmerman GA. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: four decades of inquiry into pathogenesis and rational management. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2005; 33: 319-27.
50. Gong MN, Wei Z, Xu LL, Miller DP, Thompson BT, Christiani DC. Polymorphism in the surfactant protein-B gene, gender, and the risk of direct pulmonary injury and ARDS. *Chest* 2004; 125: 203-11.
51. Matthay MA, Wiener-Kronish JP. Intact epithelial barrier function is critical for the resolution of alveolar edema in humans. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 1250-7.

52. Prewitt RM, McCarthy J, Wood LD. Treatment of acute low pressure pulmonary edema in dogs: relative effects of hydrostatic and oncotic pressure, nitroprusside, and positive end-expiratory pressure. *J Clin Invest* 1981; 67: 409-18.
53. 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: 990-8.
54. Lamy M, Fallat RJ, Koeniger E, Dietrich HP, Ratliff JL, Eberhart RC, T, et al. Pathologic features and mechanisms of hypoxemia in adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1976; 114: 267-84.
55. Bachofen M, Weibel ER. Alterations of the gas exchange apparatus in adult respiratory insufficiency associated with septicemia. *Am Rev Respir Dis* 1977; 116: 589-615.
56. Albertine KH. Ultrastructural abnormalities in increased-permeability pulmonary edema. *Clin Chest Med* 1985; 6: 345-69.
57. Pittet JF, Mackersie RC, Martin TR, Matthay MA. Biological markers of acute lung injury: prognostic and pathogenetic significance. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1187-205.
58. Brigham KL. Mechanisms of lung injury. *Clin Chest Med* 1982; 3: 9-24.
59. Folkesson HG, Matthay MA, Hebert CA, Broaddus VC. Acid aspiration-induced lung injury in rabbits is mediated by interleukin-8-dependent mechanisms. *J Clin Invest* 1995; 96: 107-16.
60. Weiser MR, Pechet TT, Williams JP, Ma M, Frenette PS, Moore FD, et al. Experimental murine acid aspiration injury is mediated by neutrophils and the alternative complement pathway. *J Appl Physiol* 1997; 83: 1090-5.
61. Fowler AA, Hyers TM, Fisher BJ, Bechard DE, Centor RM, Webster RO. The adult respiratory distress syndrome. Cell populations and soluble mediators in the air spaces of patients at high risk. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 1225-31.
62. Steinberg KP, Milberg JA, Martin TR, Maunder RJ, Cockrill BA, Hudson LD. Evolution of bronchoalveolar cell populations in the adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 113-22.
63. Cochrane CG, Spragg R, Revak SD. Pathogenesis of the adult respiratory distress syndrome. Evidence of oxidant activity in bronchoalveolar lavage fluid. *J Clin Invest* 1983; 71: 754-61.
64. Azoulay E, Darmon M, Delclaux C, Fieux F, Bornstain C, Moreau D, et al. Deterioration of previous acute lung injury during neutropenia recovery. *Crit Care Med* 2002; 30: 781-6.

65. Puneet P, Moochhala S, Bhatia M. Chemokines in acute respiratory distress syndrome. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005; 288: L3-15.
66. Strieter RM, Belperio JA, Keane MP. Cytokines in innate host defense in the lung. *J Clin Invest* 2002; 109: 699-705.
67. Park WY, Goodman RB, Steinberg KP, Ruzinski JT, Radella F, 2nd, Park DR, et al. Cytokine balance in the lungs of patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1896-903.
68. Zimmerman GA, Albertine KH, Carveth HJ, Gill EA, Grissom CK, Hoidal JR, et al. Endothelial activation in ARDS. *Chest* 1999; 116: 18S-24S.
69. Worthen GS, Schwab B, 3rd, Elson EL, Downey GP. Mechanics of stimulated neutrophils: cell stiffening induces retention in capillaries. *Science* 1989; 245: 183-6.
70. Doerschuk CM, Mizgerd JP, Kubo H, Qin L, Kumasaka T. Adhesion molecules and cellular biomechanical changes in acute lung injury: Giles F. Filley Lecture. *Chest* 1999; 116: 37S-43S.
71. Kubo H, Graham L, Doyle NA, Quinlan WM, Hogg JC, Doerschuk CM. Complement fragment-induced release of neutrophils from bone marrow and sequestration within pulmonary capillaries in rabbits. *Blood* 1998; 92: 283-90.
72. van Eeden SF, Kitagawa Y, Klut ME, Lawrence E, Hogg JC. Polymorphonuclear leukocytes released from the bone marrow preferentially sequester in lung microvessels. *Microcirculation* 1997; 4: 369-80.
73. Lee CK, Gingrich RD, Hohl RJ, Ajram KA. Engraftment syndrome in autologous bone marrow and peripheral stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1995; 16: 175-82.
74. Moss M, Burnham EL. Chronic alcohol abuse, acute respiratory distress syndrome, and multiple organ dysfunction. *Crit Care Med* 2003; 31: S207-12.
75. Moss M, Guidot DM, Steinberg KP, Duhon GF, Treece P, Wolken R, Hudson LD, Parsons PE. Diabetic patients have a decreased incidence of acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2000; 28: 2187-92.
76. Hammerschmidt DE, Weaver LJ, Hudson LD, Craddock PR, Jacob HS. Association of complement activation and elevated plasma-C5a with adult respiratory distress syndrome. Pathophysiological relevance and possible prognostic value. *Lancet* 1980; 1: 947-9.
77. Jacob HS, Craddock PR, Hammerschmidt DE, Moldow CF. Complement-induced granulocyte aggregation: an unsuspected mechanism of disease. *N Engl J Med* 1980; 302: 789-94.

78. Fowler AA, Fisher BJ, Centor RM, Carchman RA. Development of the adult respiratory distress syndrome: progressive alteration of neutrophil chemotactic and secretory processes. *Am J Pathol* 1984; 116: 427-35.
79. Bevilacqua MP, Pober JS, Wheeler ME, Cotran RS, Gimbrone MA, Jr. Interleukin 1 acts on cultured human vascular endothelium to increase the adhesion of polymorphonuclear leukocytes, monocytes, and related leukocyte cell lines. *J Clin Invest* 1985; 76: 2003-11.
80. Zimmerman GA, McIntyre TM, Prescott SM. Thrombin stimulates the adherence of neutrophils to human endothelial cells in vitro. *J Clin Invest* 1985; 76: 2235-46.
81. Ward PA, Hunninghake GW. Lung inflammation and fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: S123-9.
82. Kuebler WM, Ying X, Singh B, Issekutz AC, Bhattacharya J. Pressure is proinflammatory in lung venular capillaries. *J Clin Invest* 1999; 104: 495-502.
83. Riedemann NC, Guo RF, Neff TA, Laudes IJ, Keller KA, Sarma VJ, et al. Increased C5a receptor expression in sepsis. *J Clin Invest* 2002; 110: 101-8.
84. Gerard C. Complement C5a in the sepsis syndrome--too much of a good thing? *N Engl J Med* 2003; 348: 167-9.
85. Strieter RM, Kunkel SL, Keane MP, Standiford TJ. Chemokines in lung injury: Thomas A. Neff Lecture. *Chest* 1999; 116: 103S-10S.
86. Zimmerman GA, McIntyre TM, Prescott SM, Stafforini DM. The platelet-activating factor signaling system and its regulators in syndromes of inflammation and thrombosis. *Crit Care Med* 2002; 30: S294-301.
87. Downey GP, Dong Q, Kruger J, Dedhar S, Cherapanov V. Regulation of neutrophil activation in acute lung injury. *Chest* 1999; 116: 46S-54S.
88. Dull RO, Garcia JG. Leukocyte-induced microvascular permeability: how contractile tweaks lead to leaks. *Circ Res* 2002; 90: 1143-4.
89. Abraham E. Neutrophils and acute lung injury. *Crit Care Med* 2003; 31: S195-9.
90. Matute-Bello G, Liles WC, Radella F, 2nd, Steinberg KP, Ruzinski JT, Jonas M, et al. Neutrophil apoptosis in the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1969-77.
91. Baughman RP, Gunther KL, Rashkin MC, Keeton DA, Pattishall EN. Changes in the inflammatory response of the lung during acute respiratory distress syndrome: prognostic indicators. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 76-81.
92. Thickett DR, Armstrong L, Christie SJ, Millar AB. Vascular endothelial growth factor may contribute to increased vascular permeability in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1601-5.

93. Rosseau S, Hammerl P, Maus U, Walmrath HD, Schutte H, Grimminger F, Seeger W, Lohmeyer J. Phenotypic characterization of alveolar monocyte recruitment in acute respiratory distress syndrome. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000; 279: L25-35.
94. Bone RC, Francis PB, Pierce AK. Intravascular coagulation associated with the adult respiratory distress syndrome. *Am J Med* 1976; 61: 585-9.
95. Idell S. Anticoagulants for acute respiratory distress syndrome: can they work? *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 517-20.
96. Nick JA, Coldren CD, Geraci MW, Poch KR, Fouty BW, O'Brien J, et al. Recombinant human activated protein C reduces human endotoxin-induced pulmonary inflammation via inhibition of neutrophil chemotaxis. *Blood* 2004; 104: 3878-85.
97. Heffner JE, Sahn SA, Repine JE. The role of platelets in the adult respiratory distress syndrome. Culprits or bystanders? *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 482-92.
98. Lee MJ, Thangada S, Claffey KP, Ancellin N, Liu CH, Kluk M, et al. Vascular endothelial cell adherens junction assembly and morphogenesis induced by sphingosine-1-phosphate. *Cell* 1999; 99: 301-12.
99. Peng X, Hassoun PM, Sammani S, McVerry BJ, Burne MJ, Rabb H, et al. Protective effects of sphingosine 1-phosphate in murine endotoxin-induced inflammatory lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 1245-51.
100. Hoffmann JN, Vollmar B, Laschke MW, Inthorn D, Fertmann J, Schildberg FW, Menger MD. Microhemodynamic and cellular mechanisms of activated protein C action during endotoxemia. *Crit Care Med* 2004; 32: 1011-7.
101. Menges T, Hermans PW, Little SG, Langefeld T, Boning O, Engel J, Sluijter M, de Groot R, Hempelmann G. Plasminogen-activator-inhibitor-1 4G/5G promoter polymorphism and prognosis of severely injured patients. *Lancet* 2001; 357: 1096-7.
102. Russell JA. Genetics of coagulation factors in acute lung injury. *Crit Care Med* 2003; 31: S243-7.
103. Uhlig S, Ranieri M, Slutsky AS. Biotrauma hypothesis of ventilator-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 314-5; author reply 5.
104. Rinaldo JE, Rogers RM. Adult respiratory-distress syndrome: changing concepts of lung injury and repair. *N Engl J Med* 1982; 306: 900-9.
105. Baleeiro CE, Wilcoxon SE, Morris SB, Standiford TJ, Paine R, 3rd. Sublethal hyperoxia impairs pulmonary innate immunity. *J Immunol* 2003; 171: 955-63.
106. He CH, Waxman AB, Lee CG, Link H, Rabach ME, Ma B, et al. Bcl-2-related protein A1 is an endogenous and cytokine-stimulated mediator of cytoprotection in hyperoxic acute lung injury. *J Clin Invest* 2005; 115: 1039-48.

107. Rocco PR, Zin WA. Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome: are they different? *Curr Opin Crit Care* 2005; 11: 10-7.
108. Callister ME, Evans TW. Pulmonary versus extrapulmonary acute respiratory distress syndrome: different diseases or just a useful concept? *Curr Opin Crit Care* 2002; 8: 21-5.
109. Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, Weaver J, Martin DP, Neff M, et al. Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med* 2005; 353: 1685-93.
110. Eisner MD, Thompson T, Hudson LD, Luce JM, Hayden D, Schoenfeld D, Matthay MA. Efficacy of low tidal volume ventilation in patients with different clinical risk factors for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 231-6.
111. Modelska K, Pittet JF, Folkesson HG, Courtney Broaddus V, Matthay MA. Acid-induced lung injury. Protective effect of anti-interleukin-8 pretreatment on alveolar epithelial barrier function in rabbits. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1450-6.
112. Zilberberg MD, Epstein SK. Acute lung injury in the medical ICU: comorbid conditions, age, etiology, and hospital outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1159-64.
113. Moss M, Mannino DM. Race and gender differences in acute respiratory distress syndrome deaths in the United States: an analysis of multiple-cause mortality data (1979- 1996). *Crit Care Med* 2002; 30: 1679-85.
114. Barnes KC. Genetic determinants and ethnic disparities in sepsis-associated acute lung injury. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 195-201.
115. Ware LB MM. Alveolar fluid clearance is impaired in the majority of patients with acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(6): 1376-83.
116. Martin TRN, Matute-Bello G. The role of apoptosis in acute lung injury. *Crit Care Med* 2003; 31(4 Suppl): S184-8.
117. HussainN WF, Zhu L. Neutrophil apoptosis during the development and resolution of oleic acid-induced acute lung injury in the rat. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998; 19(6): 867-74.
118. Huynh ML FV, Henson PM. Phosphatidyl-serine-dependent ingestion of apoptotic cells promotes TGF-beta1 secretion and the resolution of inflammation. *J Clin Invest* 2002; 109(1): 41-50.
119. Bitterman PB. Pathogenesis of fibrosis in acute lung injury. *Am J Med* 1992; 92: 39S-43S.
120. Phillips RJB, Hong K. Circulating fibrocytes traffic to the lungs in response to CXCL12 and mediate fibrosis. *J Clin Invest* 2004; 114(3): 438-46.

121. Ishizawa K KH, Yamada M. Hepatocyte growth factor induces angiogenesis in injured lungs through mobilizing endothelial progenitor cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 324(1): 276-80.
122. Yamada M, Kubo H, Kobayashi S, Ishizawa K, Numasaki M, Ueda S, Suzuki T, Sasaki H. Bone marrow-derived progenitor cells are important for lung repair after lipopolysaccharide-induced lung injury. *J Immunol* 2004; 172: 1266-72.
123. Burnham EL, Taylor WR, Quyyumi AA, Rojas M, Brigham KL, Moss M. Increased circulating endothelial progenitor cells are associated with survival in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 854-60.
124. Thickett DR, Armstrong L, Millar AB. A role for vascular endothelial growth factor in acute and resolving lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1332-7.
125. Antonelli M, Conti G, Rocco M, Bufi M, De Blasi RA, Vivino G, et al. A comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 1998; 339: 429-35.
126. Kramer N, Meyer TJ, Meharg J, Cece RD, Hill NS. Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1799-806.
127. Attia J, Ray JG, Cook DJ, Douketis J, Ginsberg JS, Geerts WH. Deep vein thrombosis and its prevention in critically ill adults. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1268-79.
128. Cook DJ, Meade MO, Hand LE, McMullin JP. Toward understanding evidence uptake: semirecumbency for pneumonia prevention. *Crit Care Med* 2002; 30: 1472-7.
129. Rice TW, Swope T, Bozeman S, Wheeler AP. Variation in enteral nutrition delivery in mechanically ventilated patients. *Nutrition* 2005; 21: 786-92.
130. O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, Gerberding JL, Heard SO, Maki DG, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* 2002; 51: 1-29.
131. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2000; 342: 1471-7.
132. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359-67.
133. Matthay MA BC. Fluid and hemodynamic management in acute lung injury. *Semin Respir Crit Care Med* 1994; 15: 271-88.
134. Humphrey H, Hall J, Sznajder I, Silverstein M, Wood L. Improved survival in ARDS patients associated with a reduction in pulmonary capillary wedge pressure. *Chest* 1990; 97: 1176-80.

135. Rosenberg AL. Fluid management in patients with acute respiratory distress syndrome. *Respir Care Clin N Am* 2003; 9: 481-93.
136. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, deBoisblanc B, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006; 354: 2564-75.
137. Eisenberg PR, Hansbrough JR, Anderson D, Schuster DP. A prospective study of lung water measurements during patient management in an intensive care unit. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 662-8.
138. Davey-Quinn A, Gedney JA, Whiteley SM, Bellamy MC. Extravascular lung water and acute respiratory distress syndrome--oxygenation and outcome. *Anaesth Intensive Care* 1999; 27: 357-62.
139. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345: 1368-77.
140. Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Schoenfeld D, Wiedemann HP, deBoisblanc B, et al. Pulmonary-artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury. *N Engl J Med* 2006; 354: 2213-24.
141. Richard C, Warszawski J, Anguel N, Deye N, Combes A, Barnoud D, et al. Early use of the pulmonary artery catheter and outcomes in patients with shock and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2713-20.
142. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32: 858-73.
143. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med* 2008; 34: 17-60.
144. Choi PT, Yip G, Quinonez LG, Cook DJ. Crystalloids vs. colloids in fluid resuscitation: a systematic review. *Crit Care Med* 1999; 27: 200-10.
145. Petty TL. Acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Dis Mon* 1990; 36: 1-58.
146. Brochard L, Lemaire F. Tidal volume, positive end-expiratory pressure, and mortality in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1999; 27: 1661-3.
147. Weg JG, Anzueto A, Balk RA, Wiedemann HP, Pattishall EN, Schork MA, Wagner LA. The relation of pneumothorax and other air leaks to mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338: 341-6.
148. Pontoppidan H, Geffin B, Lowenstein E. Acute respiratory failure in the adult. 1. *N Engl J Med* 1972; 287: 690-8.

149. Keith RL, Pierson DJ. Complications of mechanical ventilation. A bedside approach. *Clin Chest Med* 1996; 17: 439-51.
150. Carmichael LC, Dorinsky PM, Higgins SB, Bernard GR, Dupont WD, Swindell B, Wheeler AP. Diagnosis and therapy of acute respiratory distress syndrome in adults: an international survey. *J Crit Care* 1996; 11: 9-18.
151. Shapiro BA, Cane RD, Harrison RA. Positive end-expiratory pressure therapy in adults with special reference to acute lung injury: a review of the literature and suggested clinical correlations. *Crit Care Med* 1984; 12: 127-41.
152. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, Alia I, Brochard L, Stewart TE, et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA* 2002; 287: 345-55.
153. Meade MO, Jacka MJ, Cook DJ, Dodek P, Griffith L, Guyatt GH. Survey of interventions for the prevention and treatment of acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2004; 32: 946-54.
154. Gattinoni L, Pesenti A, Avalli L, Rossi F, Bombino M. Pressure-volume curve of total respiratory system in acute respiratory failure. Computed tomographic scan study. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 730-6.
155. Tsuno K, Prato P, Kolobow T. Acute lung injury from mechanical ventilation at moderately high airway pressures. *J Appl Physiol* 1990; 69: 956-61.
156. Tremblay L, Valenza F, Ribeiro SP, Li J, Slutsky AS. Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos m-RNA expression in an isolated rat lung model. *J Clin Invest* 1997; 99: 944-52.
157. Tschumperlin DJ, Oswari J, Margulies AS. Deformation-induced injury of alveolar epithelial cells. Effect of frequency, duration, and amplitude. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 357-62.
158. Quinn DA, Moufarrej RK, Volokhov A, Hales CA. Interactions of lung stretch, hyperoxia, and MIP-2 production in ventilator-induced lung injury. *J Appl Physiol* 2002; 93: 517-25.
159. Parsons PE, Matthay MA, Ware LB, Eisner MD. Elevated plasma levels of soluble TNF receptors are associated with morbidity and mortality in patients with acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005; 288: L426-31.
160. International consensus conferences in intensive care medicine: Ventilator-associated Lung Injury in ARDS. This official conference report was cosponsored by the American Thoracic Society TESoIC. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(6): 2118-24.
161. Dube DS. Influence of overweight on ICU mortality: a prospective study. *Chest* 2005; 127: 683; author reply 4.

162. Gajic O, Dara SI, Mendez JL, Adesanya AO, Festic E, Caples SM, et al. Ventilator-associated lung injury in patients without acute lung injury at the onset of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2004; 32: 1817-24.
163. Hickling KG, Walsh J, Henderson S, Jackson R. Low mortality rate in adult respiratory distress syndrome using low-volume, pressure-limited ventilation with permissive hypercapnia: a prospective study. *Crit Care Med* 1994; 22: 1568-78.
164. Stewart TE, Meade MO, Cook DJ, Granton JT, Hodder RV, Lapinsky SE, et al. Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome. Pressure- and Volume-Limited Ventilation Strategy Group. *N Engl J Med* 1998; 338: 355-61.
165. Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E, Delclaux C, Chastre J, Fernandez-Mondejar E, et al. Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. The Multicenter Trial Group on Tidal Volume reduction in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1831-8.
166. Brower RG, Shanholtz CB, Fessler HE, Shade DM, White P, Jr., Wiener CM, et al. Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med* 1999; 27: 1492-8.
167. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338: 347-54.
168. Eisner MD, Parsons P, Matthay MA, Ware L, Greene K. Plasma surfactant protein levels and clinical outcomes in patients with acute lung injury. *Thorax* 2003; 58: 983-8.
169. ARDS Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared to traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342: 1301-08.
170. Ricard JD. Are we really reducing tidal volume--and should we? *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1297-8.
171. Eichacker PQ, Gerstenberger EP, Banks SM, Cui X, Natanson C. Meta-analysis of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome trials testing low tidal volumes. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1510-4.
172. Tobin MJ. Culmination of an era in research on the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342: 1360-1.
173. Wongsurakiat P, Pierson DJ, Rubenfeld GD. Changing pattern of ventilator settings in patients without acute lung injury: changes over 11 years in a single institution. *Chest* 2004; 126: 1281-91.

174. Young MP, Manning HL, Wilson DL, Mette SA, Riker RR, Leiter JC, et al. Ventilation of patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: has new evidence changed clinical practice? *Crit Care Med* 2004; 32: 1260-5.
175. Brower R. Effects of tidal volume reduction in acute lung injury (ALI) patients with inspiratory plateau pressures <32 cm H₂O before tidal volume reduction. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: A616.
176. Lessard MR, Guerot E, Lorino H, Lemaire F, Brochard L. Effects of pressure-controlled with different I:E ratios versus volume-controlled ventilation on respiratory mechanics, gas exchange, and hemodynamics in patients with adult respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 1994; 80: 983-91.
177. Ferguson ND, Chiche JD, Kacmarek RM, Hallett DC, Mehta S, Findlay GP, et al. Combining high-frequency oscillatory ventilation and recruitment maneuvers in adults with early acute respiratory distress syndrome: the Treatment with Oscillation and an Open Lung Strategy (TOOLS) Trial pilot study. *Crit Care Med* 2005; 33: 479-86.
178. Wheeler AP, Bernard GR. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: a clinical review. *Lancet* 2007; 369: 1553-64.
179. Pepe PE, Hudson LD, Carrico CJ. Early application of positive end-expiratory pressure in patients at risk for the adult respiratory-distress syndrome. *N Engl J Med* 1984; 311: 281-6.
180. Dambrosio M, Roupie E, Mollet JJ, Anglade MC, Vasile N, Lemaire F, Brochard L. Effects of positive end-expiratory pressure and different tidal volumes on alveolar recruitment and hyperinflation. *Anesthesiology* 1997; 87: 495-503.
181. Lachmann B. Open up the lung and keep the lung open. *Intensive Care Med* 1992; 18: 319-21.
182. Chatte G, Sab JM, Dubois JM, Sirodot M, Gaussorgues P, Robert D. Prone position in mechanically ventilated patients with severe acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 473-8.
183. Nakos G, Tsangaris I, Kostanti E, Nathanail C, Lachana A, Koulouras V, Kastani D. Effect of the prone position on patients with hydrostatic pulmonary edema compared with patients with acute respiratory distress syndrome and pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 360-8.
184. Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, Taccone P, Mascheroni D, Labarta V, et al. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 568-73.
185. Montgomery AB, Stager MA, Carrico CJ, Hudson LD. Causes of mortality in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 485-9.

186. Luce JM, Montgomery AB, Marks JD, Turner J, Metz CA, Murray JF. 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.
187. Bernard GR, Luce JM, Sprung CL, Rinaldo JE, Tate RM, Sibbald WJ, et al. High-dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1987; 317: 1565-70.
188. Meduri GU, Belenchia JM, Estes RJ, Wunderink RG, el Torky M, Leeper KV, Jr. Fibroproliferative phase of ARDS. Clinical findings and effects of corticosteroids. *Chest* 1991; 100: 943-52.
189. Meduri GU, Headley AS, Golden E, Carson SJ, Umberger RA, Kelso T, Tolley EA. Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280: 159-65.
190. Wheeler A, Bernard GR, Schoenfeld D, Steinberg K. Methylprednisolone for unresolving ARDS. *JAMA* 1998; 280: 2074.
191. Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, Hough CL, Lanken PN, Hyzy R, et al. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2006; 354: 1671-84.
192. Abraham E, Baughman R, Fletcher E, Heard S, Lamberti J, Levy H, et al. Liposomal prostaglandin E1 (TLC C-53) in acute respiratory distress syndrome: a controlled, randomized, double-blind, multicenter clinical trial. TLC C-53 ARDS Study Group. *Crit Care Med* 1999; 27: 1478-85.
193. Radermacher P, Santak B, Wust HJ, Tarnow J, Falke KJ. Prostacyclin for the treatment of pulmonary hypertension in the adult respiratory distress syndrome: effects on pulmonary capillary pressure and ventilation-perfusion distributions. *Anesthesiology* 1990; 72: 238-44.
194. Adhikari N, Granton JT. Inhaled nitric oxide for acute lung injury: no place for NO? *JAMA* 2004; 291: 1629-31.
195. Matthay MA, Pittet JF, Jayr C. Just say NO to inhaled nitric oxide for the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1998; 26: 1-2.
196. Morris AH, Wallace CJ, Menlove RL, Clemmer TP, Orme JF, Jr., Weaver LK, et al. Randomized clinical trial of pressure-controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO2 removal for adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 295-305.
197. Brunet F, Belghith M, Mira JP, Lanore JJ, Vaxelaire JF, Dall'ava Santucci J, Dhainaut JF. Extracorporeal carbon dioxide removal and low-frequency positive-pressure ventilation. Improvement in arterial oxygenation with reduction of risk of pulmonary

- barotrauma in patients with adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1993; 104: 889-98.
198. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992; 101: 1644-55.
 199. Bone RC, Sprung CL, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure. *Crit Care Med* 1992; 20: 724-6.
 200. Milberg JA, Davis DR, Steinberg KP, Hudson LD. Improved survival of patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS): 1983-1993. *JAMA* 1995; 273: 306-9.
 201. Valta P, Uusaro A, Nunes S, Ruokonen E, Takala J. Acute respiratory distress syndrome: frequency, clinical course, and costs of care. *Crit Care Med* 1999; 27: 2367-74.
 202. Jardin F, Fellahi JL, Beauchet A, Vieillard-Baron A, Loubieres Y, Page B. Improved prognosis of acute respiratory distress syndrome 15 years on. *Intensive Care Med* 1999; 25: 936-41.
 203. Yilmaz M, Keegan MT, Iscimen R, Afessa B, Buck CF, Hubmayr RD, Gajic O. Toward the prevention of acute lung injury: protocol-guided limitation of large tidal volume ventilation and inappropriate transfusion. *Crit Care Med* 2007; 35: 1660-6; quiz 7.
 204. Roupie E, Lepage E, Wysocki M, Fagon JY, Chastre J, Dreyfuss D, et al. Prevalence, etiologies and outcome of the acute respiratory distress syndrome among hypoxemic ventilated patients. SRLF Collaborative Group on Mechanical Ventilation. Societe de Reanimation de Langue Francaise. *Intensive Care Med* 1999; 25: 920-9.
 205. Doyle RL, Szaflarski N, Modin GW, Wiener-Kronish JP, Matthay MA. Identification of patients with acute lung injury. Predictors of mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1818-24.
 206. Herridge MS, Cheung AM, Tansey CM, Matte-Martyn A, Diaz-Granados N, Al-Saidi F, et al. One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348: 683-93.
 207. Estenssoro E, Dubin A, Laffaire E, Canales H, Saenz G, Moseinco M, et al. Incidence, clinical course, and outcome in 217 patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2002; 30: 2450-6.
 208. Yilmaz M, Iscimen R, Keegan MT, Vlahakis NE, Afessa B, Hubmayr RD, Gajic O. Six-month survival of patients with acute lung injury: prospective cohort study. *Crit Care Med* 2007; 35: 2303-7.

209. Suchyta MR, Clemmer TP, Elliott CG, Orme JF, Jr., Weaver LK. The adult respiratory distress syndrome. A report of survival and modifying factors. *Chest* 1992; 101: 1074-9.
210. Villar J, Slutsky AS. The incidence of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 814-6.
211. Yilmaz M, Gajic O. Optimal ventilator settings in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Eur J Anaesthesiol* 2008; 25: 89-96.
212. Gajic O, Rana R, Winters JL, Yilmaz M, Mendez JL, Rickman OB, et al. Transfusion-related acute lung injury in the critically ill: prospective nested case-control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 886-91.
213. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med* 2000; 342: 1301-8.
214. Villar J, Kacmarek RM, Perez-Mendez L, Aguirre-Jaime A. A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: a randomized, controlled trial. *Crit Care Med* 2006; 34: 1311-8.