

Akut solunum sıkıntısı sendromu

Acute respiratory distress syndrome

Erdoğan Kunter,¹ Turgut Işıtmangil²

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, ¹Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Kliniği, ²Göğüs Cerrahisi Kliniği, İstanbul

Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ve onun daha az ciddi formu olan akut akciğer hasarı (AAH) 1960'lı yıllardan beri değişik isim ve tanımlar altında bilinmektedir. Sendromun etyopatogenezi geniş şekilde araştırılmıştır, ancak tıptaki gelişmelere rağmen tedavi seçenekleri ve prognoz hala iyileştirilmeye ihtiyacı vardır. Tedavi girişimlerinin temelini mekanik ventilasyon oluşturmakta olup, yeni modlar ve ventilasyon stratejileri umut vaat etmektedir. Maalesef mevcut farmakolojik ajanların hiçbirinin mortaliteyi azalttığı gösterilmemiştir. Ancak bazı belirli hasta altgruplarıyla yapılan çalışmalar kişiselleştirilmiş tedavi seçeneklerinin genelleyici yaklaşıma göre daha iyi sonuçlar ortaya koyacağını göstermektedir.

Anahtar sözcükler: Akut solunum sıkıntısı sendromu; akut akciğer hasarı; mekanik ventilasyon; nitrik oksit; steroid.

Yoğun bakım ünitelerine kabul edilen hastaların yaklaşık %10-15 kadarı ve mekanik ventilasyon uygulanan hastaların %20 kadarı akut solunum sıkıntısı sendromu (Acute respiratory distress syndrome; ARDS) tanı kriterlerini taşımaktadır.^[1-3] İsveç, Danimarka ve İzlanda'yı kapsayan uluslararası bir çalışmada yıllık akut akciğer hasarı (AAH) insidansı 17.9/100.000, ARDS insidansı ise 13.5/100.000 olarak bulunmuştur.^[4] Akut solunum sıkıntısı sendromu ve ciddi AAH hastalarının incelendiği çok merkezli bir çalışmada insidans 64/100.000/yıl ve mortalite %41 olarak bulunmuştur.^[5] Bu çalışmada insidans ve mortalitenin yaşla birlikte arttığı gösterilmiştir. Ayrıca sigara içmenin ARDS gelişimi için bir risk faktörü olduğu da gösterilmiştir.^[6] Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 200.000 kişi AAH/ARDS tanısıyla takip edilmektedir. Akut solunum sıkıntısı sendromu AAH olarak adlandırılan klinik bir tablonun daha ilerlemiş ve ağır formu olarak da tanımlanabilir, ancak AAH'ye hangi noktadan sonra ARDS denileceği konusundaki tartışmalar hep süregelmiştir. Bu nedenle konuyu daha iyi anlayabilmek için öncelikle bu iki tablonun tanımlarını yapmak gereği vardır. 1994 yılında

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) and its less serious form acute lung injury (ALI) have been recognized since 1960s under different names and descriptions. The etiopathogenesis of the syndrome has been studied widely but despite of developments in medicine, treatment choices and the prognosis still need to be improved. Mechanical ventilation is the mainstay of therapeutic interventions and new modes and ventilation strategies seem promising. Unfortunately none of the pharmacological agents available is shown to reduce mortality. However, studies concerning with some certain subgroups of patients show that individualized treatment options, rather than general approach, will result in better outcome.

Key words: Acute respiratory distress syndrome; acute lung injury; mechanical ventilation; nitric oxide; steroid.

“American-European Consensus Conference on Acute Respiratory Distress Syndrome” toplantısında yapılan aşağıdaki tanımlamalar genel olarak halen kabul görmektedir.^[7]

Akut akciğer hasarı

İngilizce karşılığı “Acute lung injury; ALI” olan akut akciğer hasarı, artmış vasküler permeabilitenin eşlik ettiği akut ve persistan akciğer inflamasyonu sendromu olarak tanımlanmıştır. Akut akciğer hasarı tanısını koyduran başlıca klinik özellikle şunlardır;

1- Akut olarak gelişen ve pulmoner ödem ile uyumlu iki taraflı radyolojik infiltrasyonlar.

2- Uygulanan pozitif ekspiryum sonu basıncı (Positive end-expiratory pressure; PEEP) düzeyinden bağımsız olarak arteriyel oksijen kısmi basıncının solunan oksijen fraksiyonuna oranının (PaO₂/FiO₂) 201 ile 300 arasında olması (burada PaO₂ mmHg olarak hesaplanır ve FiO₂ 0.21 ile 1.00 arasında bir değer olarak verilir).

3- Klinik olarak sol atriyal basıncı artışı delili olmalıdır.

Geliş tarihi: 30 Aralık 2009 Kabul tarihi: 29 Mart 2010

Yazışma adresi: Dr. Erdoğan Kunter. GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Kliniği, 34668 Üsküdar, İstanbul.
Tel: 0216 - 325 72 50 e-posta: erkunter@hotmail.com

4- Şart olmamakla beraber eğer ölçülmüşse pulmoner kapiller wedge basıncı 18 mmHg'nin altında olmalıdır.

Akut solunum sıkıntısı sendromu

Akut solunum sıkıntısı sendromunun tanımı AAH ile aynı olup tek fark hipoksinin daha ağır olmasıdır (PaO₂/FiO₂ oranı 200'ün altındadır). Akut solunum sıkıntısı sendromu ve AAH tanısında arter kan gazı ölçümü, tercih edilmesi gereken yöntem olmakla birlikte, bazı hastalarda arter kan gazı örneği almak zor olabilmektedir. Bu gibi durumlarda pulse oksimetre ile ölçülen SaO₂ kullanılabilir. Bir çalışmada SaO₂/FiO₂ oranının 235 bulunmasının PaO₂/FiO₂= 200 ile ilişki gösterdiği ve SaO₂/FiO₂ oranının 315 bulunmasının PaO₂/FiO₂= 300 ile ilişki gösterdiği bulunmuştur.^[8] Ancak gaz değişimindeki bozukluğun derecesi ile altta yatan patolojinin ağırlığı her zaman ilişki göstermemektedir, hatta hipoksinin derecesine bakarak klinik seyir ve sağkalım şansını güvenilir şekilde öngörmek de mümkün değildir.^[5] Akciğer kompliyansındaki azalmanın gösterilmesi (statik kompliyans <50 ml/cm H₂O) 1980'li yıllarda bir tanı kriteri olarak kabul edilirken, bugün artık rutin olarak kullanılmayan bir yöntemdir. Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografinin ARDS tanısının konulmasında, patolojik evrelerinin izlenmesinde ve erken dönemde prognoz tahmin edilmesinde yararlı olduğunu bildiren yayınlar da vardır.^[9-12]

Tanım olarak ARDS akut başlangıçlı olmalıdır. Tipik olarak 24-48 saat içinde gelişir ve günler hatta haftalarca sürer.^[13] Tanımın diğer kriterlerini taşıyalar bile sarkoidoz, idyopatik pulmoner fibrozis, diffüz alveoler hemoraji gibi subakut veya kronik hastalıklar ARDS tanısı almazlar.

AKUT SOLUNUM SIKINTISI SENDROMU NEDENLERİ VE PREDISPOZAN FAKTÖRLER

Akut akciğer hasarı/ARDS benzer klinik ve patofizyolojik özellikleri taşıyan birçok farklı mekanizma sonucu gelişebilmektedir. Eğer akciğer kaynaklı bir neden ile gelişmişse, akciğer dışı bir nedene göre (örneğin sepsis) akciğer kompliyansındaki azalma daha ciddi olmakta ve PEEP'ye daha az yanıt vermektedir. Bugüne kadar onlarca ARDS nedeni tanımlanmıştır ve yeni nedenlerin tanımlanması da devam etmektedir. Ancak epidemiyolojik çalışmalar göstermiştir ki, olguların çoğunda birkaç yaygın neden tek başına veya kombinasyon halinde etken olmaktadır. Predispozan faktörlerin sayısı arttıkça ARDS gelişme riski de artmaktadır. 1960'lı yıllardan beri yapılan çalışmalarda ARDS nedenleri listesine çok sayıda yeni durum eklenmesine rağmen majör predispozan faktörler genel olarak aynı kalmıştır. Bu faktörler arasında sepsis ilk sıradaki yerini

korurken tekrarlayan acil transfüzyonlar, ciddi travmalar ve gastrik içerik aspirasyonu en sık nedenler olarak ortaya konmuştur.^[14]

Ciddi travma ve yanıklar, sepsisten sonra en sık ARDS nedenlerindedir. Akut akciğer hasarı ve ARDS, kritik tablonun süresinin uzamasına neden olabilir ama ciddi travmayı takip eden dönemde ölüm riskini artıran bağımsız faktörler değillerdir.

Kan transfüzyonu ile ARDS gelişimi arasındaki ilişki uzun süredir bilinmesine rağmen son yıllarda transfüzyon komplikasyonları ile ilgili çalışmaların sonuçları bu konunun öneminin daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır. Herhangi bir travma öyküsü olmasa bile masif kan transfüzyonu (15 üniteden fazla) ARDS gelişmesi için önemli bir risk faktörüdür. Transfüzyon komplikasyonu olarak ortaya çıkan bir diğer durum transfüzyona bağlı akut akciğer hasarıdır (Transfusion related acute lung injury; TRALI). Kan ürünlerinin transfüzyonu sırasında veya hemen sonrasında nadiren löko aglutinin reaksiyonları sonucu akut akciğer hasarı gelişebilmektedir.^[15]

Hastanede yatan hastalardan klinik olarak mide içeriğini aspire ettiği saptananların 1/3 kadarında ARDS geliştiği bildirilmiştir.^[16] Genel olarak masif mide içeriği aspirasyonunda ciddi akciğer hasarı oluşabilmesi için aspire edilen içeriğin asidik olması gerektiği kabul edilmekle beraber asidik olmayan mide içeriği aspirasyonunda da enzimlere veya gıda partiküllerine bağlı olarak akciğer hasarı olabileceği ileri sürülmüştür.^[17]

Bazı yaygın olarak kullanılan ilaçların yüksek doz uygulaması ile de ARDS gelişebilir. Bu ilaçlara örnek olarak; aspirin, kokain, opioidler, fenotiyazinler ve trisiklik antidepresanlar verilebilir. Ayrıca idyosenkratik mekanizma ile protamin, nitrofurantain, radyokontrast maddeler ve çeşitli kemoterapötik ilaçların normal dozda kullanılmasından sonra da ARDS gelişebilmektedir.

Hastane ortamı dışında gelişen ARDS için en sık tespit edilen neden pnömonidir. Başlıca etkenler *Streptococcus pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Pneumocystis carinii*, *Staphylococcus aureus*, enterik gram negatif mikroorganizmalar ve çeşitli respiratuvar virüslerdir. Hastane kökenli pnömoniler de ARDS nedeni olabilir. Burada en sık rastlanan etkenler; *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* ve diğer gram negatif bakterilerdir.

Sigara içicisi olmak, kardiyopulmoner bypass ameliyatı geçirmiş olmak, akut pankreatit ve suda boğulma tehlikesi geçirmiş olmak risk faktörleri arasındadır. Venöz hava embolizmi de ARDS gelişimine neden olabilmektedir. İntraserebral kanama ve santral nedenli bayılmalar sonrasında da nörojenik pulmoner ödem gelişebilmektedir.

Akut solunum sıkıntısı sendromunun önemli bir nedeni de majör akciğer rezeksiyonlarından sonra gelişebilen ameliyat sonrası solunum yetersizliği olup, pnömonektomi sonrası akciğer ödemi, düşük basınçlı veya permeabiliteli akciğer ödemi veya ameliyat sonrası akciğer hasarı olarak da adlandırılmıştır. Majör toraks cerrahisinden sonra gelişen AHH sıklığının %2-8, ameliyat sonrası ARDS sıklığının ise %2-5 arasında olduğu bildirilmiştir.^[18] Kutlu ve ark.^[19] akciğer rezeksiyonu yapılan 1139 hastanın 36'sında (%3.1) ARDS ve dokuzunda (%0.8) AHH geliştiğini; ARDS'li hastaların 26'sının ve AHH'li hastaların üçünün öldüğünü bildirmişlerdir. Yazarlar geniş rezeksiyon (majör bir akciğer rezeksiyonu ile birlikte majör intratorasik rezeksiyon) uygulanan 54 hastanın %12.9'unda, pnömonektomi yapılan 198 hastanın %6'sında, lobektomi yapılan 612 hastanın %3.7'sinde ve minör rezeksiyon yapılan 275 hastanın %1'inde AAH/ARDS geliştiğini belirtmiş ve AAH/ARDS'li hastalarda mortalite oranının geniş rezeksiyonlu hastalarda %7.4, pnömonektomili hastalarda %4.5, lobektomili hastalarda %2.2 ve minör rezeksiyonlu hastalarda %0.7 olmak üzere tüm hastalarda %2.3 olduğunu vurgulamışlardır.^[19] Alam ve ark.^[20] akciğer kanseri nedeniyle akciğer rezeksiyonu yapılan 1428 hastanın 44'ünde (%3.1) AHH veya ARDS geliştiğini belirterek bu hastaların 17'sinin (%38.6) kaybedildiğini bildirmişlerdir.

Diyabetes mellitus tek başına veya eşlik eden bir hastalık olarak çok sayıda hastalık için risk faktörü olarak kabul edilir. Ancak hiperglisemiye bağlı olarak bozulan nötrofil fonksiyonları nedeniyle ARDS'nin gelişim riskini azaltabileceği öne sürülmüştür.^[21]

PATOFİZYOLOJİ

Normal bir akciğerde alveollerin içinde sıvı birikmesini önleyecek ve interstisyel alanda çok az sıvı kalmasını sağlayacak şekilde düzenlenmiş bir sirkülasyon vardır. İntravasküler proteinlerin onkotik basıncı, interstisyel lenfatikler ve alveoller arasında bulunan ve sızmayı önleyen sıkı bağlantılar bu dengeyi korur. Ancak akciğerin herhangi bir şekilde hasarlanması sonucu bu mekanizma bozularak alveoller içinde ve interstisyumda normalin üzerinde sıvı birikir. Bu arada damar dışına çıkmaması gereken protein yapısındaki maddeler de interstisyum ve alveol içine sızmaya başlar. Bir süre sonra alveollerin içi kanlı, proteinöz yapıda ödem sıvısı ve ölü hücrelerle dolar. Sürfaktan fonksiyonunun bozulması sonucunda da alveollerde kollabe olur.^[22,23] Böyle bir hasarlanma için primer etkenin akciğerden kaynaklanması gerekmez, çünkü vücudun herhangi bir yerinde meydana gelen patolojik olay sonucu kana karışan medyatör ve sitokinler akciğerlere doğru yol almak zorundadır. Sonuç olarak bu bozulmanın gerçekleştiği sahanın genişliğiyle de orantılı olarak alveolo-

kapiller gaz değişimi bozulur, akciğerin esnekliği yani kompliyansı azalır ve pulmoner arter basıncı yükselir. Ventilasyon-perfüzyon uyumunun bozulması ve fizyolojik şant, hipoksinin ana nedenidir. Hiperkapni ARDS hastalarında sık rastlanan bir durum olmayıp, artmış fizyolojik ölü boşluğun sonucu olan düşük tidal volüme yanıt olarak dakika solunumunu artırarak kompanse etmeye çalışır. Hipoksik vazokonstriksiyon, damar yatağının baskı altında kalması ve parenkim kaybı gibi nedenlerle ortaya çıkan pulmoner hipertansiyon genellikle akut kor pulmonale oluşturacak kadar ciddi seyretmemektedir.^[24]

Akut solunum sıkıntısı sendromu patogeneğinde inflamasyon, apoptozis ve trombozis gibi çok değişik biyolojik süreçlerin rol aldığı bilinmektedir.^[25] İlk olarak çeşitli uyaranlara yanıt olarak TNF-alfa, interlökin-1, interlökin-6 ve interlökin-8 gibi proinflamatuvar sitokinler salgılanmaktadır.^[26,27] Daha sonra akciğerlerde yoğun nötrofil birikimi olmaktadır^[28,29] ve bu hücreler aktive olarak kapiller endotel ve alveoler epitel harabiyetine yol açan reaktif oksijen türevleri ve proteazlar gibi toksik medyatörler salgılamaktadırlar.^[30,31] Akut solunum sıkıntısı sendromunun erken dönemlerinde alveoler sıvıda G-CSF ve GM-CSF konsantrasyonlarının artması nedeniyle nötrofil apoptozisi bozulmakta ve bu durum da nötrofillerin meydana getirdiği hasarın artmasına neden olmaktadır.^[32] Bu süreçlerin hiçbiri tek başına AAH/ARDS gelişimi ve çözünürlüğünden sorumlu olmayıp halen tam olarak açıklanamayan karmaşık ilişkiler söz konusudur. Bowler ve ark.^[33] sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırarak yaptıkları bir çalışmada ARDS hastalarında distal akciğer sıvılarında bulunan proteinlerin ekspresyonlarında ve post-translasyonel süreçte önemli farklılıklar olduğunu göstermişlerdir.

Akut solunum sıkıntısı sendromu hastaları üç belirgin patolojik evreden geçerler. Bunların ilki "Eksudatif evre" olup diffüz alveoler hasar ile karakterizedir ve bir hafta kadar sürer. İkinci dönem olan "Proliferatif evre" pulmoner ödemin çözülmeye uğradığı, tip II alveoler hücrelerin proliferere olduğu, skuamöz metaplazi geliştiği, interstisyel alanda miyofibroblastların biriktiği ve kollojenin ilk depolanmaya başladığı dönemdir. Üçüncü ve son dönem "Fibrotik evre"dir. Bu dönemde normal akciğer hava yolları oblitere olur, fibrozis ve kist formasyonları gelişir.^[34] Bu evreler birbirini keskin sınırlarla takip etmeyip çoğu zaman birbiri içinde ve örtüşerek gelişirler.

KLİNİK SEYİR VE PROGNOZ

Başlangıç döneminde ARDS'ye neden olan klinik tablo ile birlikte diffüz alveoler hasarın birlikte oldukları bir tablo söz konusudur. Akut solunum sıkıntısı sendromu tablosu genellikle akut olarak 24-48 saat

içinde hızla gelişir.^[13] Bu süre içinde ciddiyeti giderek artan takipne, dispne, hipoksi gelişir ve kuru öksürük, göğüs ağrısı, huzursuzluk gibi yakınmalar eklenebilir. Oskültasyonda yaygın raller duyulabileceği gibi belirlenme bulgusu olmayabilir. Laboratuvar incelemelerinde lökositoz, yaygın intravasküler koagülasyon bulguları ve eşlik eden hastalığa ait anormallikler bulunabilir. Ayrıca laktik asidoz, respiratuvar alkaloz, hipoksi ve alveolo-arteriyel oksijen gradientinde artış saptanabilir. Akciğer grafisinde iki taraflı infiltrasyonların çok yaygın ve yoğun olması şart değildir, bazen beklenenden daha az yaygınlıkta tutulum görülebilmektedir. İlk birkaç günden sonra alveoler ödemde çözülme ve oksijenizasyonda düzelleme eğilimi başlar, ancak genellikle mekanik ventilasyon gereksinimi devam etmektedir. Bu süreçte alveollerin temizlenmeye başlamasıyla radyolojik bir iyileşme görülebilir ancak interstisel ödemin çözülmesi biraz daha gecikecektir. Bu aşamaya gelindiğinde prognozu belirleyen en önemli faktörler; barotravma, nazokomiyal enfeksiyon, çoklu organ disfonksiyonu sendromu gibi komplikasyonlar olmaktadır.^[35] Bu majör komplikasyonların yanında derin ven trombozu, malnutrisyon, kateter enfeksiyonu, gastrointestinal kanama, nöromusküler blokaj ve sedasyon yapan ilaçların yan etkileri gibi faktörler de belirleyici olabilir. Eksudatif fazın son dönemlerinde ve proliferatif fazda çözülme başlayabilir, fakat ölü boşluk solunumu ve yüksek dakika solunumu gereksinimi devam etmektedir. Alveoler kollapsın azalmasına ve surfaktan fonksiyonunun düzelmesine bağlı olarak bu aşamada mekanik ventilasyonda uygulanan PEEP yararlı olabilir. Ancak proliferatif fazda organizasyon ve fibrozis gelişerek hava yolu basınçları ve pulmoner arter basınçları progresif olarak artabilir, radyolojik olarak bal peteği manzarası gelişebilir.

Akut solunum sıkıntısı sendromu hastalarının büyük bir kısmında primer ölüm nedeni solunum yetmezliği değildir. Fakat solunum yetmezliği nedeniyle uzayan yoğun bakım tedavisi ve nazokomiyal pnömoni, çoklu organ yetmezliği gibi komplikasyonlar mortaliteyi artırmaktadır. İnatçı inflamasyon ve fibrosis gelişimi de ARDS hastalarının prognozunu kötüleştirir. Akut solunum sıkıntısı sendromu hastalarında mortalite oranları %40-60 olarak bildirilmekle birlikte prognoz büyük ölçüde arka planda kalan çeşitli faktörlere, akciğer hasarının veya ekstrapulmoner hastalığın ciddiyetine bağlıdır.^[25,36] Çok değişkenli regresyon analiz sonuçları ARDS mortalitesinin yaş (>70), karaciğer sirozu bulunması, APACHE II (The acute physiology and chronic health evaluation II) skoru ve SOFA (Sequential organ failure assessment) skoruyla ilişkili olduğunu göstermiştir.^[37-39] Akciğerlerle ilgili olarak iki faktör mortalite için bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır. Bunlardan birincisi ARDS nedeninin doğrudan akciğer

hasarı olması, ikincisi ARDS başladıktan sonraki üçüncü günde oksijenizasyon bozukluğunun derecesidir.^[38,39] Majör travmaya bağlı gelişen akciğer hasarında mortallite oranları nispeten düşük olmasına rağmen özellikle sepsis ve aspirasyon pnömonisine bağlı ARDS, en yüksek mortalite riskini taşımaktadır.^[13,40]

1980'li yıllarda yapılan çalışmalarda bildirilen mortalite oranı %50-60 ve daha üzerinde iken bugün bu oranların %30-40'lara düştüğünü bildiren çalışmalar vardır.^[41] Ancak 1984-1993 yılları arasındaki dönemde mortalitedeki azalma sadece gözlemsel çalışmalarda saptanmış^[41] olup 1994-2006 yılları arasında yapılan çalışmalarda (konsensüs toplantısından sonra) mortalitede düşüş gösterilememiştir.^[41] Randomize kontrollü çalışmalarda mortalite oranları gözlemsel çalışmalara göre daha düşük bulunmuştur.^[41]

TEDAVİ

Akut solunum sıkıntısı sendromu tedavisini farmakoterapi, destek tedavisi ve mekanik ventilasyon başlıkları altında ele almak uygun olacaktır.

FARMAKOTERAPİ

Akut solunum sıkıntısı sendromunun tedavisinde kullanılan ve potansiyel olarak kullanılabilmesi düşünülen ilaçlarla ilgili çok sayıda araştırma yayınlanmıştır. Ancak bugüne kadar hiçbir farmakolojik ajanın AAH/ARDS mortalitesini azalttığı gösterilememiştir.^[42] Aynı zamanda uygulanan tedavilerle alveolokapiller gaz değişimi gibi fizyolojik değişkenlerin normalleştirilmesinin de mortalite azalmasıyla ilişkili olduğu gösterilememiştir.^[43,44] Akut solunum sıkıntısı sendromunun tedavisinde kullanılan başlıca farmakolojik ajanlar aşağıda anlatılmıştır.

Kortikosteroidler

Çok sayıda çalışmada kortikosteroidlerin, AAH/ARDS gelişimini önlemedeki ve gerek erken gerekse geç dönemde AAH/ARDS hastalığının tedavisindeki etkinliği araştırılmıştır.^[45-47] Çalışmaların hiçbirinde kortikosteroid tedavisinin mortaliteyi azalttığı gösterilememiş fakat özellikle nöromusküler blokaj yapan ilaçlarla birlikte kullanıldığında çeşitli nöromusküler bozukluklara yol açabildiği ortaya konmuştur.^[48] Son olarak NHLBI ARDS Network (US National Heart Lung and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome Network) tarafından randomize kontrollü bir çalışmanın sonuçları yayınlanmıştır.^[49] Bu çalışmada metilprednizolon tedavisi ilk ay için ventilatöre bağımsız gün sayısı, şok tablosunda bulunulmayan gün sayısı ve yoğun bakım tedavisi gerektirmeyen gün sayısı bakımından yararlı bulunmuş, ancak 60 ve 80'inci günlerde mortalite oranında önemli bir artış olduğu görülmüştür. Fakat bronkoalveoler lavaj sıvısında prokollojen peptid III düzeyi

yüksek bulunan hasta alt grubunda 60'ıncı gün mortalite oranlarında anlamlı azalma saptanmıştır. Benzer şekilde ARDS gelişiminde akut eozinofilik pnömoni gibi steroide yanıt veren bir durum söz konusu ise yararlı olduğu bildirilmiştir.^[50] Bir sistematik metaanalizde, kritik hastalarda preventif amaçla kortikosteroid kullanımının ARDS gelişme riskini ve mortaliteyi artırdığı, ancak ARDS tablosunun hemen başında kortikosteroid kullanımının faydalı etkileri olabileceği yorumu yapılmıştır.^[51] Marik^[52] tarafından yayınlanan bir derlemede katekolamin tedavisine refrakter septik şok hastalarında ve 48 saatlik destek tedavisine rağmen yanıt alınamayan ciddi ARDS hastalarında en az yedi gün en fazla 14 gün olmak üzere 40-70 mg/gün metilprednizolon tedavisinin verilir doz azaltarak kesilmesi önerilmiştir.

Diüretikler

Akut solunum sıkıntısı sendromu hastalarında ekstrasvasküler akciğer sıvısında artış ile kötü prognoz arasında ilişki olduğu gibi pulmoner kapiller wedge basıncındaki azalma ile sağkalım artışı arasında da anlamlı ilişki bulunmaktadır.^[53,54] Bu nedenle aşırı sıvı yüklenmesi olmayan hastalarda bile diürez ödemin azalmasına yardımcı olabilir. Akut solunum sıkıntısı sendromu hastalarında hipotansiyon ve organ hipoperfüzyonu olmadığı sürece diürez oksijenizasyonu artıran yararlı bir yöntem olarak görülmektedir. Ayrıca hipoproteinemisi bulunan hastalarda furosemid + albumin kombinasyonunun pulmoner fizyolojiyi düzeltici ve oksijenizasyonu artırıcı etkisi olduğunu bildiren yayınlar bulunmaktadır.^[55]

Surfaktan

Akut solunum sıkıntısı sendromunda surfaktan yapımı ve fonksiyonunda anormallik olduğu bilinmektedir. Ancak eksojen surfaktan uygulamasının yetişkin ARDS hastalarında sağkalım üzerine yararlı olduğuna dair kanıt bulunamamıştır. Sadece bir kontrollü çalışmada AAH hastası çocuklarda oksijenizasyonu düzelterek mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir.^[56]

İnhale nitrik oksit

İnhale nitrik oksit (NO) selektif pulmoner vazodilatasyon yaparak pulmoner arter basıncını düşürmüş ve ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğunu düzeltici etkisi nedeniyle ARDS tedavisinde umut verici bir ajan olarak çok sayıda araştırmaya konu olmuştur. Çalışmalarda hastaların %60 kadarında pulmoner hemodinamide ve oksijenizasyonda bir iyileşme elde edilmiş, ancak bu etki devamlılık göstermeyerek bir iki gün içinde ortadan kalkmıştır.^[57,58] Yapılan çalışmalarda mortaliteyi azaltıcı etkisi gösterilememiştir. Bu nedenle özellikle oksijenizasyonunda büyük sorun olan hastalarda kuratıcı tedavi olarak kullanılabilirliği bildirilmiş,^[57,58] ancak standart tedavide henüz yer almamıştır.

Prostasiklin

İnhale prostasiklin (PGI₂) NO'ya benzer fizyolojik yanıtı yol açmaktadır. Fakat uygulamada NO gibi gelişmiş ve karmaşık sistemlere ihtiyaç duyulmaz. Tıpkı NO'da olduğu gibi hipoksiyi ve pulmoner arter basıncını iyileştirmektedir ama mortaliteye etkisi ortaya konamamıştır. Dolayısıyla mortal seyreden konvansiyonel tedaviye yanıt vermeyen ciddi hipoksili ARDS hastalarında denenebilir.

Aktif protein-C

Sağlıklı insanlarda yapılan çalışmalarda Aktif protein-C (APC) uygulamasının endotoksin maruziyetinden sonra gelişen akciğer inflamasyonunu azalttığı görülmüştür.^[59] Son zamanlarda yayınlanan çok merkezli randomize bir çalışmada AAH hastalarında APC tedavisinin klinik sonuçları iyileştirmedeği görülmüş, ancak ciddi sepsis ve ARDS hastaları çalışmaya dahil edilmediğinden bu konuda yorum yapılamamıştır.^[60]

Beta-2 agonistler

Beta-2 agonistlerin alveoler sıvı klirensini artırdığı izole insan akciğeri çalışmalarında gösterilmiştir.^[61] Salmeterol kullanımının yüksek irtifa pulmoner ödemi gelişmesi riskini, intravenöz salbutamol uygulamasının ise ekstrasvasküler pulmoner sıvı miktarını azalttığı gösterilmiştir.^[62,63] Bu bulgular beta-2 agonistlerin ARDS tedavisindeki yerini araştıran çalışmaların başlamasına neden olmuştur.

Prostaglandin E1

Prostaglandin E1 (PGE1) potent etkili endojen bir antiinflamatuvar medyatör ve vazodilatördür. Oksijen radikalleri yapımı, fagositoz, kemotaksis gibi çeşitli nötrofil fonksiyonlarını suprese edebilmektedir. Bazı çalışmalarda kardiyak output'u artırarak oksijen dağılımını iyileştirdiği bildirilmiştir.^[64,65]

Araşidonik asit metabolizması inhibitörleri

Tromboksanlar, lökotrienler, platelet aktive edici faktör ve prostoglandinler gibi lipid medyatörler ARDS patogeneze katkıda bulunurlar. Bu maddelerin yapımının inhibe edilmesinin yararlı olabileceği öne sürülmüştür. Bu amaçla kullanılan başlıca ajanlar; bir antifungal olan ketokanazol, antiinflamatuvar ve antipiretik olan ibuprofen'dir. Ancak olumlu sonuçlar bildiren yayınlar olduğu gibi anlamlı etki saptanmadığını bildiren yayınlar da bulunmaktadır.^[66-68]

Antioksidan tedavi

Akut solunum sıkıntısı sendromunda intraselüler glutatyon düzeyinin düşmüş olması en azından kısmen antioksidan savunma mekanizmalarının etkilendiğini göstermektedir. Akciğerlerin oksidatif strese daha

duyarlı hale gelmesi nedeniyle antioksidan savunmanın güçlendirilmesi akılcı bir yaklaşım olarak görünmektedir. Azalan glutasyonu yerine koyabilecek iki ajan üzerinde çalışmalar yoğunlaşmıştır; N-asetilsistein (NAC) ve L-2-oxothiazolidine-4-carboxylate (Procysteine). Bu konuda yapılan çalışmalar umut vericidir.^[69]

DESTEK TEDAVİSİ VE OKSİJENİZASYON

Genel destek tedavisi

Akut solunum sıkıntısı sendromu hastalarının çok azının ölüm nedeni tek başına solunum yetmezliğidir. Ölüm nedeni genellikle birincil hastalık, sepsis ve çoklu organ yetmezliği gibi ikincil komplikasyonların birlikteliğidir. Bu hastalar yoğun bir destek tedavisine ihtiyaç duyar. Örneğin; derin ven trombozu (DVT) profilaksisi, gastrointestinal kanama profilaksisi, beslenme desteği, nazokomiyal pnömoni tedavisi, sedatif ve nöromusküler blokaj yapan ajanların uygun şekilde kullanımı, sıkı glisemi kontrolü bu destek tedavileri arasında sayılabilir.

Volüm yüklenmesi olmayan hastalarda bile organ perfüzyonunu bozmayacak ve hipotansiyona yol açmayacak düzeyde sıvı kısıtlaması yapmak da genel destek tedavileri kapsamında düşünülebilir. Bu şekilde akciğerde ödem oluşumu azalmakta ve oksijenizasyon düzelmektedir.^[70]

Hipoksi tedavisi

Akut solunum sıkıntısı sendromu hastaları ciddi hipoksi içinde olduklarından çeşitli yöntemlerle oksijenizasyonun düzeltilmesi gerekir. Bu amaçla yüksek konsantrasyonlu suplemental oksijen kullanımı, oksijen tüketimini azaltıcı tedbirler alınması, mekanik ventilasyon desteği sağlanması gibi yöntemler genellikle kombinasyon halinde uygulanır.

a. Supplemental oksijen desteği: SaO₂'nin yeterli düzeyde olabilmesi için peri-entübasyon döneminde hastaya %100 oksijen solutulmaya çalışılır. Ancak bazı klinisyenler V/Q oranının düşük olduğu sahalarda absorpsiyon atelektazisi gelişmesini önlemek amacıyla biraz daha düşük konsantrasyonda oksijen vermeyi (%95 civarı) tercih etmektedirler. Absorpsiyon atelektazisi bir kez gelişti mi, FiO₂'nin azaltılmasıyla kolayca eski haline gelememektedir, dolayısıyla başlangıçtan itibaren hedef SaO₂>%90 olacak en düşük titrasyonda oksijen vermek olmalıdır.^[71] Bu yaklaşım oksijen toksisitesinden kaçınmaya da yardımcı olmaktadır.

b. Oksijen tüketiminin azaltılması: Aşırı oksijen tüketimi arteryal kandan uzaklaştırılan oksijen miktarını artırarak akciğerlere dönen mikso venöz kanın saturasyonunun düşmesine neden olur. Potansiyel olarak ateş, anksiyete ve ağrı, hipertiroidizm ve solunum kaslarının aktif kullanımı oksijen tüketimini belirgin şekilde

artırır. Dolayısıyla ateşin düşürülmesi, derin sedasyon ve analjezi sağlanması gibi yöntemler ARDS hastasında yararlı olacaktır.^[72,73]

c. Oksijen dağılımının artırılması: Düşük SaO₂ gibi düşük Hgb ve/veya kardiyak output'ta dokulara yeterli oksijen gitmesini önlemektedir. Dolayısıyla suplemental oksijen desteği yanında hemoglobin düzeyi ve kardiyak output'un da yeterli olmasına dikkat edilmelidir. Hemoglobin düzeyinin 7-9 g/dl altında olmaması yeterli olmaktadır, daha yüksek değerlerin ekstra yararı ise henüz gösterilememiştir.^[74] Benzer şekilde oksijen dağılımını artırmak için kardiyak output'un süpernormal düzeylere çıkarılması gerekli değildir, hatta mortaliteyi artırdığını bildiren yayınlar vardır.^[75] Önemli olan hipotansiyon ve hipoperfüzyonun önlenmesidir.

AKUT SOLUNUM SIKINTISI SENDROMUNDA MEKANİK VENTİLASYON

Akut solunum sıkıntısı sendromu hastalarının çoğunda mekanik ventilasyon gerekli olmaktadır. Ventilatör bir yandan güvenli oksijenizasyonu sağlarken bir yandan da artmış solunum ihtiyacı, artmış alveoler ölü boşluk ve solunum sisteminin azalmış kompliyansı nedeniyle artmış olan solunum işinin çok büyük kısmını yüklenmektedir. Diğer taraftan kalbe venöz dönüşün azalması nedeniyle ödem oluşumunu azaltıcı etki yapmaktadır. Özellikle mekanik ventilasyon sırasında uygulanan PEEP atelektatik birimlerin ekspanse olmasına yardımcı olmaktadır. Bu nedenle mekanik ventilasyon ARDS tedavisindeki en önemli yöntem olarak yer almaktadır. Diğer taraftan mekanik ventilasyonun barotravma ve alveoler overdistansiyon gibi zararlı etkileri de sözkonusudur. Akut solunum sıkıntısı sendromu patogenezi ve tedavisiyle ilgili elde edilen büyük bilgi birikimine rağmen, mekanik ventilasyona bağlı iyatrojenik hasarın azaltılması işlemi, bugün için mortaliteyi azalttığı kesin olarak ortaya konmuş, tek girişimdir.^[76] Bu nedenle öncelikle mekanik ventilasyona bağlı komplikasyonların iyi bilinmesi ve uygun stratejiler kullanarak bu komplikasyonların en aza indirilmesi gereklidir. Akut solunum sıkıntısı sendromu hastalarında mekanik ventilasyon sırasında akciğere hasar veren durumların başında barotravma ve siklik atelektazi sayılabilir.

Makro barotravma, klinik olarak belirgin barotravma olarak da ifade edilir. Örneğin; pnömotoraks, interstisyel amfizem, subkutan amfizem, pnömomediastinum, pnömoperituan ve hava embolizmi gibi tablolardır. Mikro barotravma ise etkileri ve sonuçları klinik olarak açıkça izlenemeyen, fakat muhtemelen makro barotravmadan daha tehlikeli bir durumdur. Alveollerin aşırı gerilmesi sonucu mikrovasküler hasar ve yüksek permeabilite ödemi gelişmektedir. Barotravmayı önlemek

amacıyla uygulanan düşük tidal volüm ventilasyonunun yararı artık tartışmasız olarak kabul görmüştür.

Akut solunum sıkıntısı sendromu hastalarında olumsuz sonuçlara yol açan bir diğer tablo siklik atelektazidir. Fonksiyonel surfaktanın azalması nedeniyle kolayca atelektazi gelişir ve gereğinden daha düşük PEEP uygulanması halinde bu durum daha belirginleşir. Her solukta bu atelektatik sahalar komşu alveoller gerilirken atelektatik alveolleri çekerek ekspanse ederler, ama ekspiryum sırasında tekrar çökerler, böylece siklik şekilde atelektatik olurlar ve atelektravma denen hasarlanma meydana gelir. Sadece düşük tidal volüm bu zararı önleyemezken PEEP ile birlikte uygulanması yararlı olmaktadır.

Akut solunum sıkıntısı sendromu tedavisinin en önemli parçasını teşkil eden mekanik ventilasyonun etkin şekilde kullanılabilmesi ve komplikasyonlarının en aza indirilmesi amacıyla düşük tidal volümlü ventilasyon, permissif hiperkapni, optimal PEEP gibi çeşitli stratejiler geliştirilmiştir.

EKSTRAPULMONER VENTİLASYON

Ciddi ve tedaviye yanıt vermeyen akut solunum yetersizliği oluşan ARDS hastalarında son yıllarda kullanılmaya başlanan interventional lung-assist (ILA) membrane ventilator® (Novalung®) bir femoral arteriyovenöz şant yoluyla ve kardiyak çıkış ünitesi vasıtasıyla karbondioksit eliminasyonunu sağlayan pompasız bir cihazdır.^[77,78] Zimmermann ve ark.^[79] ekstrakorporal iLA membran ventilatörünün kolay kullanımı, etkinliği ve düşük maliyeti ile alternatif bir tedavi yöntemi olduğunu ve ciddi ARDS hastalarının daha gelişmiş bir tıp merkezine nakli amacıyla da kullanılabileceğini belirtmiştir. Maksimum 29 güne kadar kullanılabilen iLA membran ventilatörü karbondioksit atılımının yanı sıra akciğerin istirahatini sağlar ve akciğerin iyileşmesi için zaman kazandırır.^[77]

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Frutos-Vivar F, Nin N, Esteban A. Epidemiology of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care* 2004;10:1-6.
2. Zaccardelli DS, Pattishall EN. Clinical diagnostic criteria of the adult respiratory distress syndrome in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1996;24:247-51.
3. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, Alía 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.
4. 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.
5. 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.
6. Iribarren C, Jacobs DR Jr, Sidney S, Gross MD, Eisner MD. Cigarette smoking, alcohol consumption, and risk of ARDS: a 15-year cohort study in a managed care setting. *Chest* 2000;117:163-8.
7. Artigas A, Bernard GR, Carlet J, Dreyfuss D, Gattinoni L, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS, part 2: Ventilatory, pharmacologic, supportive therapy, study design strategies, and issues related to recovery and remodeling. *Acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1332-47.
8. Rice TW, Wheeler AP, Bernard GR, Hayden DL, Schoenfeld DA, Ware LB, et al. Comparison of the SpO₂/FIO₂ ratio and the PaO₂/FIO₂ ratio in patients with acute lung injury or ARDS. *Chest*. 2007;132:410-7.
9. Joynt GM, Antonio GE, Lam P, Wong KT, Li T, Gomersall CD, et al. Late-stage adult respiratory distress syndrome caused by severe acute respiratory syndrome: abnormal findings at thin-section CT. *Radiology* 2004;230:339-46.
10. Desai SR. Acute respiratory distress syndrome: imaging of the injured lung. *Clin Radiol* 2002;57:8-17.
11. Ichikado K, Johkoh T, Ikezoe J, Takeuchi N, Kohno N, Arisawa J, et al. Acute interstitial pneumonia: high-resolution CT findings correlated with pathology. *AJR Am J Roentgenol* 1997;168:333-8.
12. Ichikado K, Suga M, Muranaka H, Gushima Y, Miyakawa H, Tsubamoto M, et al. Prediction of prognosis for acute respiratory distress syndrome with thin-section CT: validation in 44 cases. *Radiology* 2006;238:321-9.
13. Hudson LD, Milberg JA, Anardi D, Maunder RJ. Clinical risks for development of the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:293-301.
14. Fowler AA, Hamman RF, Good JT, Benson KN, Baird M, Eberle DJ, et al. Adult respiratory distress syndrome: risk with common predispositions. *Ann Intern Med* 1983;98:593-7.
15. Kuriyan M, Carson JL. Blood transfusion risks in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 2004;20:237-53.
16. Tietjen PA, Kaner RJ, Quinn CE. Aspiration emergencies. *Clin Chest Med* 1994;15:117-35.
17. Wynne JW. Aspiration pneumonitis. Correlation of experimental models with clinical disease. *Clin Chest Med* 1982; 3:25-34.
18. Park BJ. Respiratory failure following pulmonary resection. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2007;19:374-9.
19. Kutlu CA, Williams EA, Evans TW, Pastorino U, Goldstraw P. Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome

- after pulmonary resection. *Ann Thorac Surg* 2000;69:376-80.
20. Alam N, Park BJ, Wilton A, Seshan VE, Bains MS, Downey RJ, et al. Incidence and risk factors for lung injury after lung cancer resection. *Ann Thorac Surg* 2007;84:1085-91.
 21. Frank JA, Nuckton TJ, Matthay MA. Diabetes mellitus: a negative predictor for the development of acute respiratory distress syndrome from septic shock. *Crit Care Med* 2000;28:2645-6.
 22. Calandrino FS Jr, Anderson DJ, Mintun MA, Schuster DP. Pulmonary vascular permeability during the adult respiratory distress syndrome: a positron emission tomographic study. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:421-8.
 23. 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.
 24. Melot C, Naeije R, Mols P, Hallemans R, Lejeune P, Jaspar N. Pulmonary vascular tone improves pulmonary gas exchange in the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:1232-6.
 25. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000;342:1334-49.
 26. Parsons PE, Eisner MD, Thompson BT, Matthay MA, Ancukiewicz M, Bernard GR, et al. Lower tidal volume ventilation and plasma cytokine markers of inflammation in patients with acute lung injury. *Crit Care Med*. 2005;33:1-6.
 27. Chollet-Martin S, Gatecel C, Kermarrec N, Gougerot-Pocidal MA, Payen DM. Alveolar neutrophil functions and cytokine levels in patients with the adult respiratory distress syndrome during nitric oxide inhalation. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:985-90.
 28. Piantadosi CA, Schwartz DA. The acute respiratory distress syndrome. *Ann Intern Med* 2004;141:460-70.
 29. Windsor AC, Mullen PG, Fowler AA, Sugarman HJ. Role of the neutrophil in adult respiratory distress syndrome. *Br J Surg* 1993;80:10-7.
 30. Gadek JE, Pacht ER. The interdependence of lung antioxidants and antiprotease defense in ARDS. *Chest* 1996;110(6 Suppl):273S-277S.
 31. Donnelly SC, MacGregor I, Zamani A, Gordon MW, Robertson CE, Steedman DJ, et al. Plasma elastase levels and the development of the adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1428-33.
 32. Matute-Bello G, Liles WC, Radella F 2nd, Steinberg KP, Ruzinski JT, Hudson LD, et al. Modulation of neutrophil apoptosis by granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte/macrophage colony-stimulating factor during the course of acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2000;28:1-7.
 33. Bowler RP, Duda B, Chan ED, Enghild JJ, Ware LB, Matthay MA, et al. Proteomic analysis of pulmonary edema fluid and plasma in patients with acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004;286:L1095-104.
 34. Tomashefski JF Jr. Pulmonary pathology of the adult respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 1990;11:593-619.
 35. Gattinoni L, Bombino M, Pelosi P, Lissoni A, Pesenti A, Fumagalli R, et al. Lung structure and function in different stages of severe adult respiratory distress syndrome. *JAMA* 1994;271:1772-9.
 36. 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.
 37. 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.
 38. 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.
 39. Estenssoro E, Dubin A, Laffaire E, Canales H, Sáenz 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.
 40. 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.
 41. Phua J, Badia JR, Adhikari NK, Friedrich JO, Fowler RA, Singh JM, et al. Has mortality from acute respiratory distress syndrome decreased over time?: A systematic review. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:220-7.
 42. Cepkova M, Matthay MA. Pharmacotherapy of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *J Intensive Care Med* 2006;21:119-43.
 43. Gattinoni L, Pelosi P, Suter PM, Pedoto A, Vercesi P, Lissoni A. Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary disease. Different syndromes? *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:3-11.
 44. Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, Chiumello D, Ranieri VM, Quintel M, et al. Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2006;354:1775-86.
 45. 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.
 46. 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.
 47. Meduri GU, Headley AS, Golden E, Carson SJ, Umberger RA, Kelso T, et al. Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280:159-65.
 48. 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.
 49. 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.
 50. Philit F, Etienne-Mastroianni B, Parrot A, Guérin C, Robert D, Cordier JF. Idiopathic acute eosinophilic pneumonia: a study of 22 patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:1235-9.
 51. Peter JV, John P, Graham PL, Moran JL, George IA, Bersten A. Corticosteroids in the prevention and treatment of acute

- respiratory distress syndrome (ARDS) in adults: meta-analysis. *BMJ* 2008;336:1006-9.
52. Marik PE. Critical illness-related corticosteroid insufficiency. *Chest* 2009;135:181-93.
 53. Sakka SG, Klein M, Reinhart K, Meier-Hellmann A. Prognostic value of extravascular lung water in critically ill patients. *Chest* 2002;122:2080-6.
 54. 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.
 55. Martin GS, Moss M, Wheeler AP, Mealer M, Morris JA, Bernard GR. A randomized, controlled trial of furosemide with or without albumin in hypoproteinemic patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2005;33:1681-7.
 56. Willson DF, Thomas NJ, Markovitz BP, Bauman LA, DiCarlo JV, Pon S, et al. Effect of exogenous surfactant (calfactant) in pediatric acute lung injury: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:470-6.
 57. Taylor RW, Zimmerman JL, Dellinger RP, Straube RC, Criner GJ, Davis K Jr, et al. Low-dose inhaled nitric oxide in patients with acute lung injury: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1603-9.
 58. Griffiths MJ, Evans TW. Inhaled nitric oxide therapy in adults. *N Engl J Med* 2005;353:2683-95.
 59. 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.
 60. Liu KD, Levitt J, Zhuo H, Kallet RH, Brady S, Steingrub J, et al. Randomized clinical trial of activated protein C for the treatment of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:618-23.
 61. Sakuma T, Okaniwa G, Nakada T, Nishimura T, Fujimura S, Matthay MA. Alveolar fluid clearance in the resected human lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:305-10.
 62. Sartori C, Allemann Y, Duplain H, Lepori M, Egli M, Lipp E, et al. Salmeterol for the prevention of high-altitude pulmonary edema. *N Engl J Med* 2002;346:1631-6.
 63. Perkins GD, McAuley DF, Thickett DR, Gao F. The beta-agonist lung injury trial (BALTI): a randomized placebo-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:281-7.
 64. Mikawa K, Akamatsu H, Maekawa N, Nishina K, Obara H, Niwa Y. Inhibitory effect of prostaglandin E1 on human neutrophil function. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1994;51:287-91.
 65. Russell JA, Ronco JJ, Dodek PM. Physiologic effects and side effects of prostaglandin E1 in the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1990;97:684-92.
 66. Sinuff T, Cook DJ, Peterson JC, Fuller HD. Development, implementation, and evaluation of a ketoconazole practice guideline for ARDS prophylaxis. *J Crit Care* 1999;14:1-6.
 67. Ketoconazole for early treatment of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. The ARDS Network. *JAMA* 2000;283:1995-2002.
 68. Bernard GR, Wheeler AP, Russell JA, Schein R, Summer WR, Steinberg KP, et al. The effects of ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis. The Ibuprofen in Sepsis Study Group. *N Engl J Med* 1997;336:912-8.
 69. Bernard GR, Wheeler AP, Arons MM, Morris PE, Paz HL, Russell JA, et al. A trial of antioxidants N-acetylcysteine and procysteine in ARDS. The Antioxidant in ARDS Study Group. *Chest* 1997;112:164-72.
 70. 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.
 71. Santos C, Ferrer M, Roca J, Torres A, Hernández C, Rodríguez-Roisin R. Pulmonary gas exchange response to oxygen breathing in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:26-31.
 72. Suzuki S, Hotchkiss JR, Takahashi T, Olson D, Adams AB, Marini JJ. Effect of core body temperature on ventilator-induced lung injury. *Crit Care Med* 2004;32:144-9.
 73. Gainnier M, Roch A, Forel JM, Thirion X, Arnal JM, Donati S, et al. Effect of neuromuscular blocking agents on gas exchange in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2004;32:113-9.
 74. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1999; 340:409-17.
 75. Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, Palazzo M, Hinds CJ, Watson D. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med* 1994;330:1717-22.
 76. 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.
 77. Iglesias M, Martinez E, Badia JR, Macchiarini P. Extrapulmonary ventilation for unresponsive severe acute respiratory distress syndrome after pulmonary resection. *Ann Thorac Surg* 2008;85:237-44.
 78. Hommel M, Deja M, von Dossow V, Diemel K, Heidenhain C, Spies C, et al. Bronchial fistulae in ARDS patients: management with an extracorporeal lung assist device. *Eur Respir J* 2008;32:1652-5.
 79. Zimmermann M, Philipp A, Schmid FX, Dorlac W, Arlt M, Bein T. From Baghdad to Germany: use of a new pumpless extracorporeal lung assist system in two severely injured US soldiers. *ASAIO J* 2007;53:e4-6.