

Akut Respiratuar Distres Sendromu (ARDS)

ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME (ARDS)

Yaman Özyurt, Hakan Erkal, *Recep Demirhan, Zuhul Arıkan

Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul

*Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Kliniği, İstanbul

Özet

Akut respiratuar distres sendromu (ARDS) ilk olarak 35 yıl önce Ashbaugh ve arkadaşları tarafından tarif edilmiştir. Her iki akciğeri de içine alan nonkardiyojenik özellikteki diffüz infiltrasyonla karakterize, oksijen tedavisine cevap vermeyen akut solunum yetmezliği sendromudur. Klinik olarak taşipne, dispne ve siyanozla karakterizedir. Görülme sıklığı 3-8/100,000 olmasına karşılık, mortalite %40-90 arasındadır. Patofizyolojide alveolo-kapiller membran harabiyetine bağlı nonkardiyojenik akciğer ödemi gelişmesi söz konusudur. Günümüzde ARDS patofizyolojisinin tedavi edilmesi mümkün olmadığından tedavi, semptomatik ve destekleyici olmaktan ileri gidemez. Hayat kurtarıcı olan ventilatör tedavisinde en popüler olanlar akciğer koruyucu ventilasyon, permisif hiperkapni, yüksek PEEP, pron pozisyonudur. Ekstrakorporal yaşam desteği, yüksek frekanslı ventilasyon, likit ventilasyon ve farmakolojik tedavi standart tedaviye girmemekle beraber bazı araştırmalarda, klinik sonuç üzerine umut vaat ettiği gösterilmiştir. Bu hastalığın patogenezi ve özellikle sistemik inflamatuvar cevap sendromuna odaklanan çalışmalar mortalite ve morbidite oranlarının düşmesine neden olacaktır.

Anahtar kelimeler: Akut respiratuar distres sendromu, akut akciğer hasarı

Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg 2002;10:126-130

Summary

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) was first described by Ashbaugh and his friends 35 years ago and it is a severe respiratory failure refractory to oxygen therapy and characterized by non-cardiogenic diffuse infiltrates involving both lungs. Clinical signs of ARDS includes tachypnea and dyspnea. As the incidence is 3-8/100,000, its mortality is up to 40-90%. In the pathogenesis of ARDS, non-cardiogenic pulmonary edema occurs, according to the alveolar capillary damage. Today, as there is no specific therapy that halts the pathophysiology of ARDS, the management can not be more than symptomatic and supportive. Among the life-saving ventilator managements the most popular ones are the lung protective ventilation, permissive hypercapnia, high PEEP and the prone position. Although the treatments such as the extracorporeal life support, high frequency ventilation, liquid ventilation and pharmacological therapy have not been put in standard practice, some researchers indicate that these treatments give hope for the outcome. As a result; the studies focused on the pathophysiology of the ARDS and especially the systemic inflammatory response syndrome, will cause decrease on the rate of the mortality and the morbidity.

Keywords: Acute Respiratory Distress Syndrome, acute lung injury

Turkish J Thorac Cardiovasc Surg 2002;10:126-130

Giriş

Yaklaşık 35 yıl önce Ashbaugh ve arkadaşları [1] kendi yoğun bakım ünitelerinde solunum yetmezliği nedeniyle takip ettikleri 272 hasta arasında fizyolojik, patolojik ve röntgen bulgularıyla ortak özellik gösteren 12 hasta tesbit etmişlerdir. Ortak özellik olarak oksijen tedavisine rağmen düzelmeyen ciddi taşipne, dispne ve siyanoz belirlenmiştir. Akciğer kompliyansında düşme, akciğer röntgeninde diffüz infiltrasyon, patolojik özellik olarak atelettazi, hiyalen membran ve pulmoner ödem ile karakterize olan bu hastalık "Adult Respiratory Distress Syndrome" olarak isimlendirilmiştir [2]. Yetişkin sıkıntılı solunum sendromu, ilk tarifinden itibaren değişik araştırmacılar tarafından travmatik ıslak akciğer, konjestif atelettazi, şok akciğeri ve Da Nang akciğeri gibi değişik isimler almıştır. Başlangıçta yetişkinlere

özel olduğu düşünülmüş, ancak daha sonraları çocuk yoğun bakımlarında da görülmesi neticesinde Adult Respiratuar Distress Syndrome yerine "Acute Respiratuar Distress Syndrome" (ARDS) olarak isimlendirilmesine karar verilmiştir [3]. Günümüzde ARDS'nin patofizyolojisi ve genel karakterlerinin iyi bir şekilde anlaşılmasına rağmen radikal tedavisi söz konusu olmayıp, tartışmalar ve araştırmalar devam etmektedir. Biz bu derlememizde ARDS'nin tanımı, patofizyolojisi, tanısı, klinik seyri ve tedavisi ile ilgili kabul gören ve klinik uygulamada yer bulan görüşleri, okuyucuya sunulması amaçlanmıştır.

Tanım-terminoloji

Akut solunum sıkıntısı sendromu, her iki akciğeri de içine alabilen nonkardiyojenik özellikteki diffüz infiltrasyonla karakterize, oksijen tedavisine cevap vermeyen akut solunum

Tablo 1. ALI ve ARDS'nın Amerikan-Avrupa ARDS konsensusuna göre tanımı.

| |
|--|
| Solumun sıkıntısının akut olması |
| Hipoksem; |
| ALI için $PaO_2 / FiO_2 < 300$ mmHg |
| ARDS için $PaO_2 / FiO_2 < 200$ mmHg |
| Standart akciğer grafisinde bilateral konsolidasyon |
| Sol ventrikül yetmezliğinin klinik bulguları veya PCWP < 18 mmHg |
| (PEEP'den bağımsız) |
| ALI = akut akciğer zedelenmesi; ARDS = akut solumun sıkıntısı sendromu; PCWP= pulmoner kapiller basınç; PEEP= pozitif ekspiriyum sonu basınç |

yetmezliği sendromudur. 1992'de yapılan "The American-European Consensus Conference on ARDS" ile "acute respiratory distress syndrome" terminolojisi kabul edilmiş, "Acute lung injury" (ALI) ve ARDS tanı kriterleri ortak karara bağlanmıştır (Tablo 1) [3].

Bu tarife göre ALI, ARDS'nin erken safhası olarak gösterilmektedir. Bunun iki avantajı olabilir; birincisi ARDS'nin erken ve daha az şiddette olan safhasında tedaviye başlanması tedavi başarısını artırabilir. İkincisi erken safhada tespit edilen laboratuvar ve biyokimya sonuçları sendromun daha iyi tanınmasını sağlar. Teorik olan bu bilgiler yanında, ALI'nın her zaman ARDS'ye dönüşmesi beklenemez. Bu nedenle ALI ve ARDS'yi ayrı birer sendrom olarak düşünerek tedavi etmek gerekir.

Epidemiyoloji

Son yapılan çalışmalar ARDS'nin dünya çapında görülme sıklığının 3-8/100,000 olarak bildirmektedir [4]. Bu kadar az sıklıkta görülmesine rağmen genç popülasyonu tutuşu, yoğun bakım ünitelerinde yatış sürelerinin uzun olması, yapılan tüm araştırmalara rağmen mortalitenin yüksek oluşu, yoğun bakımlarda görülen en önemli sendromlardan biri olarak gündemde kalmasını sağlamaktadır. Genç ve kronik hastalığı olmayanlara karşılık yaşlı, sepsis, multipl organ yetmezliği olanlarda prognoz daha kötü olup, mortalite %50'nin üzerindedir [5]. Son on yılda, özellikle 60 yaş altındaki sepsise sekonder ARDS olgularında mortalite oldukça düşüktür. Akut solumun sıkıntısı sendromu'na bağlı ölümlerin çoğu başlangıçtan itibaren 2-3 hafta içinde olur, daha erken ölümler altta yatan primer hastalıkla ilgilidir. Tedavi edilerek yoğun

Tablo 2. ARDS'nın etiyolojik faktörleri.

| ARDS | Pulmoner | Ekstrapulmoner |
|------|-----------------------|--------------------|
| | Aspirasyon Pnömonisi | Sepsis |
| | İnfeksiyöz Pnömoni | Septik Şok |
| | Suda Boğulma | Bakteriyemi |
| | Pulmoner Kontüzyon | Akut Pankreatit |
| | Toksik İnhalasyon | Yanıklar |
| | Kan Transfüzyonu | Çoklu Travma |
| | Yağ Embolisi | Gazlı Gangren |
| | Septik Emboli | Reperfüzyon hasarı |
| | Amnotik Sıvı Embolisi | Kafa Travması |

bakımdan çıkarılan hastalar normal yaşantılarına dönerler ve akciğer fonksiyon testlerinin düzelmesi için 3-6 aylık bir süreye ihtiyaç vardır. Yaşayan bir çok hastada akciğer fonksiyon testleri ve egzersiz toleransı, hastalığın şiddeti, altta yatan sebep ve daha önceki duruma bağlı olarak düzelir [6].

Etiyoloji

Akut solumun sıkıntısı sendromu, direkt akciğeri ilgilendiren sebeplerden (pulmoner ARDS) veya sistemik bir hastalığa sekonder (ekstra pulmoner ARDS) olarak gelişebilir (Tablo 2).

Patofizyoloji

Akut solumun sıkıntısı sendromu ister pulmoner olsun, ister ekstrapulmoner olsun, akciğerde oluşan patofizyolojik değişiklikler farklılık göstermez. Akciğer oluşun hasarını başlatması takiben, yani kliniğin başladığı ilk 24 saat içinde eksüdatif fazı, daha sonraki 7-10 günlerde de fibroproliferatif faz takip eder [9]. Eksüdatif faz klinik olarak 24-72. saatlerde tespit edilebilir. Alveolo-kapiller membrandaki bütünlüğün bozulmasına bağlı olan pulmoner vasküler basıncın normal oluşuna rağmen proteinden zengin sıvının, hücrelerin, koagülasyon faktörlerinin, inflamatuvar mediatörlerin interstisyuma ve alveoler alana dolmasıyla karakterizedir. Akciğerde, ekstrasvasküler akciğer sıvısının (EVLW) artması kompliyansın düşmesine, dolayısı ile solumun işinin artmasına neden olur. Ventile olmayan akciğer alanlarında devam eden perfüzyon nedeniyle oksijen tedavisine rağmen hipoksemi devam eder. Bu safhada akciğer röntgeninde bilateral infiltrasyon, bilgisayarlı tomografi de alveol içinde homojen olmayan görüntüler tesbit edilebilir [8]. Daha ileri günlerde akciğer Tip 1 ve Tip 2 pnömositlerin ölümü ve apoptozisi sonucu alveolün doku bütünlüğü ve sürfaktan yapımı bozularak hiyalin membran formasyonun gelişir. Yaşayan hastalarda genellikle 7-14 günlerde hastalığın iyileşmesi söz konusu olmaktadır. Proliferatif faz olarak isimlendirilen fazda anormal kollajen doku istilası söz konusudur. Ödem yerine fibrozis olması akciğer mekaniğinin bozulmasına ve brankospazma neden olur. Ölü boşluk artar (> %70-80), dakika ventilasyon artar (> 15 L/dak) ve pulmoner hipertansiyon gelişir. Akciğer röntgeninde buzlu cam görüntüsü veren bu fazdan sonra iyileşme aylar gerektiren bir süre içinde ve de hastalığın şiddetine göre değişiklik gösterir [9].

Klinik seyir

Akut solumun sıkıntısı sendromu Tablo 2'de belirtilen sebeplerden herhangi birisi nedeniyle akut olarak başlar ve Tablo 1'deki kriterlerle tanı konur. Yatak başındaki en belirgin semptomlar taşipne, dispne ile karakterize akut solumun yetmezliğidir. Akut solumun sıkıntısı sendromu tanısının yapılması, şiddetinin belirlenmesi, çalışmalarda karşılaştırmalar yapılabilmesi için bir çok ARDS skorlama sistemi geliştirilmiştir. Bu skorlama sistemleri içinde en kabul gören ve yaygın kullanılan Murrey ve Matthy'nin 1988'de tarif ettikleri Lung Injury Score (LIS)'dir (Tablo 3) [10].

Tedavi

Yapılan tüm çalışmalara rağmen ARDS'ye neden olan patofizyolojinin tedavisi mümkün olmamaktadır. Bu nedenle, tedavi semptomatik ve destekleyici olmaktan ileri gidemez. Tedavi nonfarmakolojik ve farmakolojik olmak üzere ikiye ayrılır.

Tablo 3. ARDS için kullanılan skorlama sistemi: Lung Injury Score (LIS).

| Akciğer röntgen skoru | | Hipoksemi skoru | |
|----------------------------------|---|--|---|
| Alveolar konsolidasyon yok | 0 | PaO ₂ / FiO ₂ >300 | 0 |
| 1 Kadrande konsolidasyon | 1 | PaO ₂ / FiO ₂ 225-299 | 1 |
| 2 Kadrande konsolidasyon | 2 | PaO ₂ / FiO ₂ 175-224 | 2 |
| 3 Kadrande konsolidasyon | 3 | PaO ₂ / FiO ₂ 100-174 | 3 |
| 4 Kadrande konsolidasyon | 4 | PaO ₂ / FiO ₂ <100 | 4 |
| PEEPihtiyacı (Ventile edilirken) | | Dinamik akciğer kompliyans (Ventile edilirken) | |
| < 5 (cm H ₂ O) | 0 | > 80 (ml/cmH ₂ O) | 0 |
| 6-8 (cm H ₂ O) | 1 | 60-79 (ml/cmH ₂ O) | 1 |
| 9-11 (cm H ₂ O) | 2 | 40-59 (ml/cmH ₂ O) | 2 |
| 12-14 (cm H ₂ O) | 3 | 20-39 (ml/cmH ₂ O) | 3 |
| > 15 (cm H ₂ O) | 4 | < 19 (ml/cmH ₂ O) | 4 |

ARDS'li bir hastanın LIS sistemine göre aldığı puanları toplandığında: 0 puan normal, 0.1-2.5 puan hafif veya orta ARDS >2.5 şiddetli ARDS olarak değerlendirilir.

A) Nonfarmakolojik Tedavi

Ventilasyon tedavisi

Akut solunum sıkıntısı sendromu tedavisinde mekanik ventilasyon hayat kurtarıcıdır. Akut solunum sıkıntısı sendromu hafif formları veya ALI noninvazif pozitif basınçlı ventilasyondan yararlanabilirse de, ağır formlarda invaziv mekanik ventilasyon şarttır [11]. Gattinoni ve arkadaşlarının [12] tarif ettiği ARDS'deki 'baby lung' modeli göz önünde bulundurulacak olursa, volüm ve barotravmadan korumak için düşük tidal volümlü ventilasyon stratejisini uygulamak gerekir. Tavsiye edilen tidal volüm < 6 mL/kg'dır [13].

Şüphesiz ki ventilatör tedavisinin en önemli ayağı olan positive end expiratory pressure'in (PEEP) fonksiyonel residüel kapasiteyi arttırması, ateletaziye engel olması, ödem sıvısının alveolden interstisyel alana geçişini sağlaması ve sürfaktan aktivitesini arttırması gibi olumlu etkileri vardır; hastadan hastaya göre değişen seviyelerde titre edilerek her hasta için ideal olan seviyesi bulunur. Hedef FiO₂ < 0.6 iken hemodinamiği bozmayacak ve arteryel oksijen saturasyonunu > 0.90 tutacak PEEP seviyesini titre etmektir.

İlk defa 1990 yılında Hickling ve arkadaşları [14] düşük tidal volüm, basınç sınırlı ventilasyon ve permisif hiperkapniyi uygulayarak "lung protective ventilation" modelini yayınladılar. Permisif hiperkapnide PCO₂ < 100 mmHg, pH > 7.2'ye kadar müsaade edilir. Permisif hiperkapni kontrendikasyonları yüksek kafa içi basıncı, ciddi pulmoner hipertansiyon ve konvulziyondur.

1995 Amato ve arkadaşları [15] alternatif "lung protective" model geliştirmişler ve bunu "open lung" modeli olarak adlandırmışlardır. Open lung modelinde çok kısa süreli yüksek basınç uygulayarak akciğer açılması sağlanır hemen sonrasında volütravmadan korunma amacıyla düşük tidal volum uygulanırken, akciğer açıklığının devam ettirilmesi için de yüksek PEEP uygulanır.

Ventilatör tedavisinde inspirasyon ekspirasyon oranı 1/2 olarak ayarlanır. Ancak konvansiyonel tedaviye cevap vermeyen ciddi ARDS vakalarında basınç kontrollü ventilasyon modunda, open lung modeliyle birlikte inspirasyon ekspirasyon oranını tersine çeviren inverse ratio (IR) uygulaması yapılabilir [16]. Bu esnada derin sedasyon, hatta çoğu zaman nöromusküler

blokaaj gereklidir. Etki mekanizması olarak kabul edilen genel görüş düşük tepe basıncıyla alveolleri açtığı ve optimal ventilasyon dağılımı sağladığıdır. Mortaliteyi düşürdüğünü gösteren çalışmalar vardır [17].

Pron pozisyonu

Yapılan çalışmalar, bilhassa erken safhada uygulanan pron pozisyonunun oksijenizasyonu düzelttiğini göstermektedir [18]. Pron pozisyonunun etki mekanizması olarak; 1- Fonksiyonel respiratuvar kapasiteyi arttırması, 2 - Perfüzyon dağılımını değiştirmesi, 3 - Postural drenaj sağlaması, 4 - Diaframın hareketli bölgesini değiştirmesi, 5 - Lenfatik akımı düzeltilmesi kabul edilir [19]. Pron pozisyonunun uygulandığı ARDS'li hasta serilerinden birinde %12'ye kadar düşen mortalite bildirilmiştir [20].

High-Frequency Ventilasyon (HFV)

Özel bir ventilatör kullanarak tidal volüm 1-5 mL, solunum sayısı dakikada 60-300 olacak şekilde set edilir. Konvansiyonel ventilasyon modlarına bir üstünlüğü kanıtlanmamış olup, ancak standart tedaviye dirençli vakalarda denenebilir [21].

Ekstrakorporeal yaşam tedavisi (ECLS)

İlk olarak 1972'de Hill ve arkadaşları [22] tarafından tarif edilmiştir. Amaç akciğeri istirahate alarak toparlanma süresince oksijen alımının membran oksijenasyonu ile sağlamaktır. Uygulamada iki ayrı teknik söz konusudur. 1-Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO): Yüksek akımlı veno-arteriyel bypass kullanılır. 2-Ekstrakorporeal CO₂ removal / (ECCO₂R): Düşük akımlı venö-venöz bypass kullanarak oksijenizasyon yanında CO₂ de atılımı sağlanır. Yapılan iki çalışmada ağır ARDS de yaşam oranını %46-66 olarak belirtilmiştir [23,24]. Buna karşılık ECMO uygulanarak yapılan iki prospektif, randomize çalışma kontrol grubuna kıyasla klinik sonuçlarda herhangi bir fark olmadığını göstermiştir [25,26].

Likit Ventilasyon (LV)

Perfluorokarbon (PFC) renksiz ve inert olup, oksijen taşıyabilen, düşük yüzey gerilimli bir sıvıdır. Bu

özelliklerinden dolayı ağır ARDS vakalarında kullanılmıştır [27]. Parsiyel ve total olmak üzere iki ayrı teknikle yapılabilir. Parsiyel LV'de akciğerler tidal volüm kadar PFC ile doldurulur ve hasta konvansiyonel mekanik ventilatörlerle havalandırılır [28]. Total LV'de ise akciğerler tamamen PFC ile doldurulur ve hasta özel mekanik ventilatörle havalandırılır. Yapılan iki çalışmada fizyolojik şantın azaldığı, statik akciğer kompliyansının düzeldiği gösterilmiştir. LV'nin klinik kullanımda rutine girmesi için daha fazla çalışma yapılmasına gerek vardır.

Sıvı Rejimi

Akut solunum sıkıntısı sendromu tedavisindeki sıvı rejiminde amaç kardiyak debi, kan volümü ve oksijen sunumunu optimal seviyede tutacak en düşük pulmoner kapiler oklüzyon basıncını sağlamaktır [29] ve ekstrasvasküler akciğer sıvısının azaltılmasını sağlayan çalışmalarda mortalitenin anlamlı olarak düştüğü gösterilmiştir [30]. Kullanılan sıvının kristalloid veya kolloid olması hala tartışmalıdır. Genel görüş iyi bir monitorizasyon eşliğinde hastaya göre uygulanacak sıvı rejiminin en uygun olacağı yönündedir.

B) Farmakolojik Tedavi

Surfaktan

Surfaktan yeni doğan sıkıntılı solunum sendromu tedavisinde kullanımıyla alınan olumlu sonuçlar, ARDS'de kullanım için cesaret vermiş olsa da rutin tedavide kullanılışı tavsiye edilmez [31]. Ancak LV veya nitrik oksit inhalasyonu gibi tedavilerle kombine edilerek fizyolojik etkisi artırılabilir [32].

Nitrik Oksit (NO) İnhalasyon

Nitrik oksit inhalasyonu selektif olarak pulmoner vazodilatasyon yaparak iyi ventile edilen akciğer bölgelerinde şant fraksiyonunu azaltır, oksijenizasyonu artırır, pulmoner ödemini azaltır [33]. İnhal NO hemoglobinin tarafından hemen bağlanarak inaktive olduğu için sistemik etkisi görülmez. Devamlı uygulamaya transport gibi herhangi bir nedenle ara verildiğinde hayatı tehdit eden hipoksi veya sağ kalp yetmezliği ile karşılaşılabilir [34]. Standart tedavide tavsiye edilmemektedir.

Kortikosteroid

Kortikosteroidlerle yapılan çalışmalarda ARDS'nin erken fazında kullanılmasının minimal veya hiç bir yarar sağlamadığı yönünde, buna karşılık geç fazda (başlangıçtan 5-10 gün sonra) yani proliferatif fazda kullanılmasıyla sitokin aktivasyonunu inhibe eden, proinflamatuvar sitokinlerin yapımını artırarak morbitideyi azalttığı gösterilmiştir [35]. Bu nedenledir ki geç fazda kortikosteroid kullanılması tavsiye edilir.

Diğer farmakolojik tedaviler

Akut solunum sıkıntısı sendromu tedavisinde adı geçen diğer farmakolojik ajanlar antioksidanlar (asetilsistein) [36], prostoglandin inhibitörleri (indometasin) [37], vasodilatatörler (sodyum nitroprusid), fosfodiesteraz inhibitörleri (pentoksifilin) ve tromboksan sentez inhibitörleri (ketokonazol) dir [38]. Standart tedavide yerleri olmayıp rutin kullanımları için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Sonuç

Akut solunum sıkıntısı sendromu akciğer veya akciğer dışı nedenlere bağlı olarak gelişen yüksek morbidite ve mortalite ile seyreden ciddi bir problemdir. Akut solunum sıkıntısı sendromu'na bağlı ölümlerin ancak %5'i solunum yetmezliğine geri kalan kısım ise sepsis ve multipl organ yetmezliğine bağlıdır. Temel bilimlerdeki araştırmalara paralel olarak yürütülmekte olan klinik çalışmalarda son on yıl içinde anlamlı ilerlemeler kaydedilmiştir. Permisif hiperkapni, open lung ventilasyon ve pron pozisyonu standart tedavide yerini almıştır. Nitrik oksit, prostoglandin, gibi farmakolojik tedavilerin, oksijenizasyonu kısa süreli düzeltmesi ve klinik sonuçları değiştirmemesine rağmen umut vaat ettiği görülmektedir. Yüksek frekanslı ventilasyon, ECLS, LV, surfaktan ve diğer farmakolojik tedaviler ancak standart tedaviye cevap vermeyen ağır ARDS'lerde deneyimli kişiler tarafından uygulanabilir. Bu tedavilerin yararlı olabilecekleri ancak küçük serilerde gösterilmiş olup standart tedaviye girebilmeleri için daha fazla klinik çalışma gerekmektedir. Akut solunum sıkıntısı sendromu düşük morbidite ve mortalite sağlayacak patogeneze ve sistemik immüne response syndrome'a (SIRS) odaklanan çalışmalar devam etmekte olup, bu konudaki gelişmeler başarının artışına neden olacaktır.

Kaynaklar

1. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, et al. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967;319-23.
2. Petty TL, Ashbaugh DG. The adult respiratory distress syndrome. Clinical features, factors influencing prognosis and principles of management. *Chest* 1971;60:233-9.
3. The American-European Consensus Conference on ARDS. *Am J Respir Care Med* 1994;149:824.
4. Artigas A, Bernard GR, Carlet J, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS, Part 2. *Am J Respir Care Med* 1998;157:1332-47.
5. Artigas A, Carlet J, Le Gall R, et al. Clinical presentation, prognostic factors and out-come of ARDS in the European Collaborative Study (1985-1987). In: Zapol WM, ed. *Adult Respiratory Distress Syndrome*. New York: Marcel Dekker, 1991;37-63.
6. Robert C McIntyre, Edward JP, Denis DB, Brian DS, Edward A. Thirty years of clinical trials acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2000;28:3314-31.
7. Meduri GU, Belenchia JM, Estes RJ, et al. Fibroproliferative phase of ARDS: Clinical findings and effects of corticosteroids. *Chest* 1991;100:943-52.
8. Desai SR. Acute respiratory distress syndrome: Imaging of the injured lung. *Clin Radiol* 2002;57:8-17.
9. Elliott CG. Pulmonary sequelae in survivors of the adult respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 1990;11:789-800.
10. Murray JF, Matthay MA, Luce JM, et al. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1998;138:720-3.
11. Ambrosino N. Noninvasive mechanical ventilation in acute respiratory failure. *Eur Respir J* 1996;9:795-807.
12. Gattinoni L, Pesenti A, Avalli L, et al. Pressure-volume

- curve of total respiratory system in acute respiratory failure. CT study. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:730-6.
13. Hudson LD. Progress in understanding ventilator-induced lung injury. *JAMA*1999;282:77-8.
 14. Hickling KG, Henderson SJ, Jackson R. Low mortality associated with low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in severe adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1990;16:372-7.
 15. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, et al. Beneficial effects of the open lung approach with low distending pressure in acute respiratory distress syndrome. A prospective randomized study on mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1835-46.
 16. Tharratt RS, Allan RP, Albertson TE. Pressure controlled inverse ratio ventilation in severe adult respiratory failure. *Chest* 1988;94:755-62.
 17. Abel SJ, Finney SJ, Brett SJ, et al. Reduced mortality in association with the acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Thorax* 1998;53:292-4.
 18. Vollman KM. Prone positioning for the ARDS patient. *Dimens Crit Care Nurs* 1997;16:184-93.
 19. Albert RK. The prone positioning acute respiratory distress syndrome: Where we are, and where do we go from here. *Crit Care Med* 1997;25:1453-4.
 20. Stocker R, Neff T, Stain S, et al. Prone positioning and low-volume pressure limited ventilation improve survival in patients with severe ARDS. *Chest* 1997;111:1008-11.
 21. Schuster DP, Klain M, Snyder JV. Comparison of high frequency jet ventilation to conventional ventilation during severe acute respiratory failure in humans. *Crit Care Med* 1982;10:625-30.
 22. Hill JD, O'Brien TG, Murray JJ, et al. Prolonged extracorporeal oxygenation for acute post-traumatic respiratory failure (shock-lung syndrome). Use of the Bramson membrane lung. *N Engl J Med* 1972;286:629-34.
 23. Anderson HD, Steimle C, Shapiro M, et al. Extracorporeal life support for adult cardio-respiratory failure. *Surgery* 1993;114:161-72.
 24. Zwischenberger JB, Conrad SA, Alpard SK, et al. Percutaneous extracorporeal arteriovenous CO₂ removal for severe respiratory failure. *Ann Thorac Surg* 1999;68:181-7.
 25. Zapol WM, Snider MT, Hill JD, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomized prospective study. *JAMA*1979;242:2193-6.
 26. Morris AH, Wallace CJ, Menlove RL, 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.
 27. Fuhrman B, Pazcan P, De Franciss M. Perfluorocarbon-associated gas exchange. *Crit Care Med* 1991;19:712-22.
 28. Hirschl R, Prankoff T, Wise C, et al. Initial experience with partial liquid ventilation in acute respiratory distress syndrome. *JAMA*1996;275:383-9.
 29. Shoemaker WC, Appel PL, Waxmannn K, et al. Clinical trial of survivors' cardiorespiratory patterns as therapeutic goals in critically ill postoperative patients. *Crit Care Med* 1982;10:398-403.
 30. Davey-Quinn A, Gedney A, Whiteley M, et al. Extravascular lung water and acute respiratory distress syndrome-oxygenation and outcome. *Anaesth Intensive Care* 1999;27:357-62.
 31. Perez-Banavides F, Riff E, Franks C. Adult respiratory distress syndrome and artificial surfactant replacement in the pediatric patient. *Pediatr Emerg Care* 1995;11:153-5.
 32. Kwo J, Bigatello ML. Ancillary therapies for acute respiratory distress syndrome. *International Anesthesiology Clinics* 1999;37:65-83.
 33. Ogura H, Cioffi WG, Offner PJ, et al. Effect of inhaled NO on pulmonary function following sepsis in a swine model. *Surgery* 1994;116:313-21.
 34. Lavoie A, Hall JB, Olson DM, et al. Life-threatening effects of discontinuing inhaled nitric oxide in severe respiratory failure. *Am J Respir Care Med* 1996;153:1985-7.
 35. Hooper RG, Kearl RA. Established ARDS treated with a sustained course of adrenocortical steroids. *Chest* 1990;97:138-43.
 36. Jepsen S, Herlevsen P, Knudson P, et al. NO Antioxidant treatment with N-acetylcysteine during adult respiratory distress syndrome: A prospective, randomized, Placebo controlled study. *Crit Care Med* 1992;20:918-23.
 37. Radermacher P, Santak B, Becker H, et al. Prostaglandin E1 and nitroprusside reduce pulmonary capillary pressure but worsen ventilation-perfusion distributions in patients with adult respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 1989;70:601-6.
 38. Slotman GJ, Burchard KW, D'Arezzo A, et al. Ketoconazole prevents acute respiratory failure in critically ill surgical patients. *J Trauma* 1988;28:648-54.