

# Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS) ve Güncel Yaklaşım

# 12

Nahit ÇAKAR - Melek TULUNAY - Mehmet UYAR

Akut akciğer hasarının (ALI) en şiddetli formu olan akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) kritik hastalarda önemli mortalite ve morbidite nedenidir ve yoğun bakım hekimlerinin en iyimseri tarafından bile karmaşık ve gerçekten de zor bir sendrom olarak tanımlanır. ARDS, alveolo- kapiller membran permeabilitesinde artma, diffüz alveolar hasar ve proteinden zengin sıvının akümülyasyonuna bağlı alveolar ödem ile karakterize bir sendromdur. Bu patolojik değişiklikler ciddi hipoksemi ve pulmoner kompliansta azalmayı da içeren çeşitli fizyolojik değişikliklerle birlikte.

ARDS, Birinci Dünya Savaşı sırasında savaş yaralılarında ani kollaps ve solunumsal ölüme yol açan progresif klinik katastrofi olarak ortaya çıkmıştır. Daha sonra her tip travmaya bağlı olarak gelişen pulmoner ödeme yolağan akciğer hasarına "Travmatik ıslak akciğer" adı verilmiştir. Otopsi çalışmalarına dayanılarak, ani dramatik akut solunum yetmezliğine eşlik eden patolojik durum "Konjestif atelektazi" olarak adlandırılmıştır. Bunun dışında bugüne kadar bu sendroma "Şok akciğeri", "Da Nang akciğeri", "Transfüzyon akciğeri", "Post-perfüzyon akciğeri" gibi isimler de verilmiştir. 1967 yılında Asbaugh ve ark. <sup>(1)</sup> tarafından 12 hastada hızla gelişen akut solunum yetmezliği, dispne, takipne, hipoksemi, bilateral diffüz infiltrasyonlar, toraks-akciğer kompliansında azalma şeklinde tanımlanarak "Erişkin Solunum Sıkıntısı Sendromu" (ARDS) adı verilmiştir. Günümüzde bu sendromun sadece erişkinlerde görülmediği, çocuk yaş grubunu da etkilediği ortaya çıktığı için "Akut solunum sıkıntısı sendromu" (ARDS) tanımı terminolojik açıdan daha uygun olarak kabul edilmektedir.

Pulmoner arter kateterlerinin yoğun bakımlarda giderek daha çok kullanılması ile 1980'li yılların başında ARDS; normal sol ventrikül dolma basıncı varlığında alveollerin içine protein ve hücre akümülyasyonu ile karakterize non-kardiyojenik pulmoner ödem olarak tanımlanmıştır. Bu nedenle de bu yıllardaki tanımlamalarda ARDS tanısı için; 1) Hipoksemi, 2) Kompliansta azalma, 3) Akciğer grafisi bulguları, 4)Normal pulmoner kapiller wedge basıncı (PCWP) gibi 4 kriterin varlığı şart koşulmuştur.

Ancak bu kriterlerin duyarlılık ve özgüllüğünün düşük olması, bunların hepsi ya da hiçbiri fenomeni olmaları ve kriterler için cut-off değerlerinin olmaması nedeni ile ALI/ARDS'nin prognostik öneme sahip kategorilere ayrılması amacını güden Murray akciğer hasarı skorunu (LIS) geliştirmiştir <sup>(2)</sup>. Murray'in akciğer hasarı skorunda radyolojik bulgular, komplians, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranı ve PEEP'ten oluşan her biri 5 dereceye ayrılarak skorlanan 4 komponent vardır. Ancak bu 4 komponentin hepsinin (örn; komplians ölçülemeyebilir) kullanımı şartı yoktur. Toplam skor komponent sayısına bölündüğünde puan 0.1-2.5 arasında ise ALI, puan >2.5 ise ARDS olarak yorumlanır <sup>(2)</sup>.

1980'li yıllarda yapılmaya başlanan ARDS tanım çalışmalarından beri Amerikan Toraks

Derneği ve Avrupa Yoğun Bakım Derneği yaptıkları 2 konsensus toplantısı ALI ile ARDS'yi birbirinden ayırmaya dayalı kriterleri tanımlamaya çalışmışlardır (3,4).

1994 yılında yapılan ilk konsensus toplantısında ALI sol atrial veya pulmoner kapiller hipertansiyon ile açıklanamayan fakat bunlarla birlikte olabilen klinik, radyolojik ve fizyolojik bozukluklara yol açan akciğerlerin yaygın inflamasyonu ve permeabilite artışı ile seyreden bir sendrom olarak tanımlandı (3). ARDS'nin ise ALI'nin en ağır formu olduğu görüşüne varıldı. Bu konsensusa göre ARDS tanı kriterleri; 1-Akut başlangıç olması, 2-Radyografide bilateral infiltrasyon bulunması, 3- $PaO_2/FiO_2 < 300$  ise ALI,  $PaO_2/FiO_2 < 200$  ise ARDS kabul edilmesi, 4-Pulmoner kapiller wedge basıncın 18 mmHg'dan düşük olması veya sol atrium hipertansiyonuna ait bulgu olmaması şeklinde belirlendi.

1998 yılında yapılan 2. konsensus toplantısının primer amacı tanı kriterleri olmasa da bu toplantıda bir alt komite ARDS'yi sistemik inflamasyonun akciğer belirtisi olarak kabul etmek gerektiğini, çünkü ARDS'de olağan ölüm nedenlerinden birinin MODS olduğunu ileri sürmüştür (4). Bu toplantıda ARDS için yeni derecelendirme sistemi olarak GOCA skoru önerildi: (G) Gaz değişimi, (O) Organ yetmezliği, (C) Neden (cause), (A)Eşlik eden hastalıklar (associated disease). GOCA sınıflaması daha sonra yaygın kullanım alanı bulamadı (4).

### ARDS mortalitesi

Akut akciğer yetmezliğine bağlı 28 günlük mortalite % 31-74 civarındadır. MODS gelişimi ile bu oran daha da artmaktadır. ALI ve ARDS ilişkili 28. günlük mortalite ise yaklaşık % 40 civarındadır (5). Mortalitede son yıllarda bir azalma trendi gözlenmektedir. 2000 yılında yayınlanan ARDS Network çalışması ile koruyucu akciğer ventilasyonu stratejisi ile mortalitede azalma sağlanmıştır (6). Erken ölüm (72 saat içinde) nedenleri genellikle orijinal hasara bağlı olmakta, geç ölüm (3 günden sonra) ise çoğunlukla sepsis, kronik solunum yetmezliği ve multipl organ yetmezliği nedeniyle gerçekleşmektedir.

Sağ kalanların fonksiyonel durumu, psikiyatrik etkiler ve yaşam kalitesi incelendiğinde 1. ayda önemli pulmoner disfonksiyon olabileceği, 2-6. ayda hızlı düzelmeye görülebileceği, 6. aydan sonra bazı parametreler hariç iyileşmenin tamamlanabileceği gözlenmektedir. İlk 1 yılda bilişsel bozukluklar (hafıza, dikkat, konsantrasyon bozukluğu, mental işlev hızında yavaşlama) ve yaşam kalitesinde düşme dikkati çekmektedir. Sağ kalanların yaklaşık yarısının işlerine geri dönebileceği, yorgunluk, halsizlik, depresyon, hafıza kaybı, relaps korkusu gibi nedenlerin günlük hayatta kısıtlılık yarattığı bildirilmektedir.

### İnsidans

Akut solunum yetmezliği insidansı 70-140/100 000 olarak ifade edilmektedir (7,8).

Konsensus tanımlarına göre ALI insidansı 18-64/100,000; ALI vakalarının yaklaşık % 70'i ARDS'ye ilerlediği için, ARDS insidansı da 12-45/100,000 civarındadır. Yıllık ARDS vaka sayısı yaklaşık 25,000- 90,000 kadardır. ALI ve ARDS li hastalar yoğun bakıma kabul edilen hastaların % 7 sini oluşturur (9).

ALI ve ARDS insidansı coğrafik özellikler, acil servis yanıt zamanı, YB yatak sayısı, ayrılan kaynak, yapılan medikal işlemlere (transplantasyon gibi) göre değişebilmektedir.

### **ALI/ARDS'de risk faktörleri**

ARDS'ye yolaçan çok çeşitli faktör mevcuttur ama bu faktörlerin hepsinin ortak özelliği inflamasyondur. Direkt akciğer hasarı oluşturarak ARDS'ye yolaçan risk faktörleri arasında en sık görülenler pnömoni ve mide içeriğinin pulmoner aspirasyonu'dur. Direkt akciğer hasarı oluşturan nedenler içerisinde seyrek görülenler pulmoner kontüzyon, yağ embolisi, suda boğulma, duman inhalasyonu, reperfüzyon akciğer ödemi (akciğer transplantasyonu sonrası veya pulmoner embolektomi sonrası) ve SARS gibi nedenlerdir.

İndirekt akciğer hasarı oluşturarak ARDS'ye neden olan risk faktörleri içerisinde en sık görülenler sepsis, ağır travma, şok ve masif transfüzyon'dur. İndirekt hasar oluşturan seyrek nedenler arasında ise kardiyopulmoner bypassa girmek, ilaç intoksikasyonu, akut pankreatit ve kan ürünleri transfüzyonu yer alır. Bunlar arasında sepsis yaklaşık % 40 oranında akut akciğer hasarı (ALI) ve ARDS 'ye yolaçar <sup>(10)</sup>.

Tanı sırasında mevcut olan ve kötü prognoz göstergesi olan komorbid durumlar arasında kronik karaciğer hastalığı, non-pulmoner organ disfonksiyonu, sepsis ve ileri yaş sayılabilir <sup>(11-14)</sup>. Tanıdan sonraki ilk hafta içinde pulmoner fonksiyonların iyiye gitmemesi negatif prognostik bir faktördür <sup>(15)</sup>. Mortaliteyi arttıran genel faktörler arasında ise enfeksiyon, ileri yaş, alkolizm, eşlik eden hastalık, kanser, immünosüpresyon, organ yetmezlikleri, hipertansiyon ve genetik yatkınlık sayılabilir.

### **ARDS sınıflandırılması**

ARDS pulmoner ve ekstrapulmoner olarak 2'ye ayrılabilir. Pulmoner (direkt) ARDS'de tetikleyici faktör (örn; aspirasyon) doğrudan epitelyal hasara yolaçar. Ekstrapulmoner (indirekt) ARDS'de ise salınan proinflamatuvar mediatörler (örn; sepsis) kan yolu ile dolaşımdan gelecek önce kapiller endoteli hasarlar ve daha sonra akciğerlere geçerek orada hasara yolaçar.

### **Patofizyoloji**

Pulmoner aspirasyon veya toksik gaz inhalasyonu gibi lokalize olaylar, ya da pankreatit veya sepsis gibi sistemik olayların tetiklemesi ile vücuttaki inflamatuvar yanıt aktive olduğunda pulmoner ve sistemik dolaşıma birçok inflamatuvar mediatör salınmaktadır. Alttaki tabloda ARDS 'de ortama salınan humoral ve hücrel mediyatörler görülmektedir.

Meydana gelen endotel hasarı pulmoner ödeme, ayrıca pulmoner ve sistemik mikrosirkülasyon bozukluklarına yolaçar. Bu inflamatuvar yanıtın temel komponenti nötrofillerdir, temel mediatör ise nötrofil aktivasyonuna ve nötrofillerin endotele yapışmasını tetikleyen TNF'dir. Interlökin-8 ve diğer sitokinler nötrofil kemoatraktanı olup nötrofil aktivasyonuna yolaçarlar. Nötrofiller tetiklendiğinde degranüle olurlar, proteazlar, reaktif oksijen radikalleri ve lökotrienlerin salınımına yolaçarlar. Lipid mediatörler ve platelet activating factor (PAF) azaltarak inflamasyonun daha da artmasına neden olur. Koagülasyon ve kompleman sistemleri de aktive olarak koagülasyonda artış ve fibrinolizde azalma oluşur. Endotel hasarı kapiller sızıntıya, bu da non-kardiyojenik pulmoner ödem ve pulmoner mikrosirkülasyon bozukluklarına

Mediyatörlerin türü	Kaynak	Etkiler
Kompleman sistemi: C3a,C5a,C5b-9	humoral	Fagositlerin kemotaksisi ve aktivasyonu, sitolitik etki, koagülasyon kaskadının aktivasyonu
Koagülasyon-fibrinoliz kaskadı: serotonin, kinin, fibrin, enzimler, doku faktörü, PAI-1...	humoral ve hücresele	Fibrin agregatları, fibrinolizin anormal fragmanları, DIC
Lipit mediyatörler: prostanooid, lökotrien, lipid peroksid, PAF	hücresele	Kan basıncının modifikasyonu, permeabilitenin bozulması, nötrofillerin kemotaksisi
Oksidanlar: H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , HOCl, NO türevleri, radikaller, peroksinitrit...	hücresele	Biyomoleküllerin oksidasyonu (proteinler, ADN, lipitler, karbonhidratlar): -SH bozulması, karbonilasyon, nitrasyon ve klorasyon
Sitokinler: TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-10, IL-1ra, TNFR-I, TNFR-II	hücresele	İnflamatuvar etki (IL-8, IL-6, IL-1beta, TNF- $\alpha$ ), nötrofil kemoatraktanları (IL-8 ve IL-12), antiinflamatuvar etkililer (IL-1 ra, IL-10, TNFR-I ve R-II)
Büyüme faktörleri: TGFbeta, PDGF, IGF1, FGF, GM-CSF....	hücresele	Hücre proliferasyonu(fibroblast, endotel, fagositler), antiinflamatuvar sitokinlerin indüksiyonu?
MIF, HMG-1	hücresele	İnflamatuvar reaksiyonun düzenlenmesi
Adezyon reseptörleri: selektin, integrin	hücresele	Endotel ile fagositler arasındaki interaksiyonun düzenlenmesi
Proteazlar: katepsin, elastaz, metalloproteazlar (kollajenaz, jelatinaz), proteaz asit, trombin, plazmin...	humoral (kompleman ve koagülasyon kaskadı) ve hücresele (fagositler)	Protein ve doku hasarı, aktif peptit üretimi, anti-proteazların satürasyonu, diğer enzimlerin aktivasyonu
Surfaktan proteinleri	hücresele	Alveolar hücrelerin fonksiyonlarında bozulma
Prokollajenin peptit III'ü	hücresele	Erken fibrozis
Spesifik enzimler: hem-oksijenaz-1	hücresele	Demir depolanmasında fonksiyonel

PAI: plasminogen activator inhibitor; DIC: dissemine intravasküler koagülasyon; PAF: platelet aggregating factor; -SH: triol; IL-1ra: IL-1 reseptör antagonisti; TNFR-I ve II: TNF-alfa çözünmüş reseptörleri ; T-, PD-, I-, FGF: transforming-, platelet derived-, insülin-, fibroblast growth factor; GM-CSF: granulocyte-monocyte-colony stimulating factor; MIF: macrophage migration inhibitory factor; HMG-I: high mobility gene -I.

neden olur. Bu inflamatuvar yanıtın sonucu ise solunum yetmezliği, sistemik oksijenasyonda bozulma ve ölümdür.

ARDS patofizyolojisinde diffüz alveolar hasar ardışık ve birbiri ile değişik derecelerde birarada olabilen 3 faza ayrılır:

Birinci faz olan Akut-Eksüdatif Faz'da hızlı başlangıçlı solunum yetmezliği ve refrakter hipoksemi mevcuttur. Bu dönem radyolojik açıdan kardiyojenik akciğer ödeminden ayırt edilemez. Bilateral infiltrasyonlar yama şeklinde veya asimetriktir. Tabloya pulmoner effüzyon eşlik edebilir. Bilgisayarlı tomografide alveolar konsolidasyon ve atelektazi dependan bölgelerde daha sıktır, fakat bu dönemde inflamasyonun tüm akciğerde yaygın olduğu BAL ile gösterilmiştir.

Akut- eksüdatif faz genellikle ARDS başlangıcından sonraki ilk 1-7 günde gelişir. Bu dönemde inflamatuvar hücre akümüasyonu ile hızla direkt alveolar hasar, epitel bariyer kaybı, proteinden zengin interstisyel ve intraalveolar ödem, hemoraji ve lökoaglutinasyon görülür. Tip I pnömositler ve endotel hücrelerinde harabiyet, nekroz gelişir. Hyalen membranlar, trombosit-fibrin trombüsleri ve kapillerlerde artmış megakaryositler de bu ciddi inflamasyon tablo-

sunu tamamlayan ögelerdir.

İkinci faz olan Fibroproliferatif Faz'da pulmoner kompliansda daha fazla düşme ve alveolar ölü boşlukta artış görülür. Pulmoner hipertansiyon ve sağ kalp yetmezliğine gidiş vardır. Akciğer grafisinde lineer opasiteler (gelişen fibrozis ile uyumlu), pnömotoraks (% 10-13) (hava-yolu basınçları ve PEEP ile tam ilişkili değil) ve BT'de diffüz interstisyel opasiteler ve büller mevcuttur.

Fibroproliferatif faz başlangıçtaki hasardan 7-10 gün sonra başlar ve 3-4 hafta içinde akciğerde tam olarak aşırı kollajen ve matriks birikmesi ile yeniden yapılır. Bu dönemde kollajenöz fibrozis, mikrokistik balpetegi, gerilme bronşektazisi, mural fibrozis ve mediyal hipertrofi sonucu arterlerde bükülme ortaya çıkar. İnterstisyel fibroblast reaksiyonu sonucu debris ve fibrinle dolu alveoller, eksüdanın organizasyonu ile lüminal organize fibrozis gelişir. Ortamdaki kronik inflamasyon parankimal nekroz, Tip 2 pnömosit hiperplazisi, kapillerlerde azalma, intralüminal tromboz, tıkaçıcı endarterit ve makrotrombüs ile birlikte dir. Bunların sonucunda persistan hipoksemi, hiperkarbi gelişmesi, fibroze eden alveolit, pulmoner kompliansın biraz daha azalması, pulmoner hipertansiyon ve sağ kalp yetmezliğine gidiş bulguları ortaya çıkar.

Üçüncü ve son faz olan Rezolüsyon Faz'ında hipoksemide giderek artan düzelme, pulmoner kompliansda iyileşme ve radyografik bulgulara düzelme görülür.

ARDS'de alveolar epitelin hasarlanması birçok olumsuz sonuca yol açar. Çünkü normal koşullarda, epitel bariyeri endotel bariyere göre daha az geçirgendir. Epitel hasarı alveolar sıvı birikimine yol açar. Epitel bütünlüğünün bozulması ve Tip II hücre hasarı oluşması sonucunda sıvı transportu etkilenir, ödem sıvısı alveolden atılamaz. Tip II hücre hasarında surfaktan üretimi bozulur. Bakteriyel pnömonili hastalarda septik şok gelişir. Alveolar epitel hasarı ağır ise, dezorganize ve yetersiz epitel tamiri fibrozise yol açar.

### **Onarımda rol oynayan mekanizmalar**

Na<sup>+</sup> ve klorun vektörel transportu (aktif), su kanalları (aquaporinler) ile pasif absorpsiyonu sonucu ödemin gerilemesi, çözünen ve çözünmeyen proteinlerin temizlenmesi, nötrofil apoptozisi ve makrofajla fagositoz ile nötrofilik inflamasyonun rezolüsyonu, fibrotik değişikliklerin rezolüsyonu ile remodeling, apoptosis ile polimorf nüveli lökositlerin alveolden temizlenmesi, Tip 2 hücre hiperplazisinin düzelmesi ve Tip 2 hücrelerin Tip 1 hücrelere diferansiasyonu gibi mekanizmalar ile oluşan hasarın onarılması sağlanır.

ARDS geçirdikten sonra yaşayan hastalarda pulmoner fonksiyonlar 6-12 ayda normale yakın hale gelir<sup>(16)</sup>.

Özet olarak, ARDS patofizyolojisi şiddetli inflamasyon sonucu kapiler endotel ve alveoler epitelde hasar ve fibrozis, devamında da mekanik ventilasyonun etkilerinden oluşan komplike bir durumdur.

### **ARDS'de ventilasyon stratejileri**

ARDS hastalarında yeterli gaz değişimini sağlamak için yüksek tidal volüm ve yüksek hava-

yolu basınçları kullanan klasik mekanik ventilasyon yaklaşımı barotravma, volüt travma, atelet travma gibi mekanik zararlar yanısıra, mevcut akciğer inflamasyonunu da arttırarak biotravma da oluşturabilir <sup>(17)</sup>. Mekanik ventilasyona bağlı olarak gelişen iatrojenik parankim hasarı ve inflamasyon yanıtı ayrıca akciğerler haricindeki organ veya sistemlerde yetersizlik riskini de arttırmaktadır.

Mekanik ventilasyonun yolaçtığı akciğer hasarı; pnömotoraks, pnömomediastinum, pnömo perikardium, hava (veya gaz) kistleri, pulmoner interstitial amfizem, intraparakimal tansiyon kaviteleri ve sistemik gaz embolisi şeklinde karşımıza çıkabilir.

Ventilatör ilişkili akciğer hasarı (VALI) sadece hava kaçağı değildir. VALI sonucunda endotelial ve epitelial permeabilite artışı, akciğer sıvı dengesinde değişiklikler ve ciddi doku hasarı meydana gelebilir.

ALI/ARDS'si olan hastalar sıklıkla mekanik ventilasyon gerektirirler. ALI/ARDS'si olan hastalarda abartılı pulmoner inflamasyon akciğer hasarından sorumludur. İlginç olarak hayvan çalışmalarından ve ALI/ARDS'li hastalardan elde edilen kanıtlar mekanik ventilasyonun pulmoner inflamasyonun şiddetini arttırdığını ya da doğrudan başlatabildiğini göstermektedir. Hayvanlarda doğrudan mekanik ventilasyona bağlı akciğer hasarına "ventilasyon tarafından indüklenen akciğer hasarı-VILI", insanlarda gelişene ise VALI adı verilmiştir. Alveollerin volüt travma adı verilen aşırı distansiyonu ve atelet travma adı verilen siklik açılma kapanmalarının biotravma gelişmesinde rol oynadığı saptanmıştır. Mekanik ventilasyonun oluşturduğu gerilim stresi lokal inflamatuvar mediatör salınımı ile ARDS'ye benzer akciğer inflamasyonuna yol açar. Bu mediatörler translokasyona uğrayarak sistemik dolaşıma da geçerek MODS'a yol açtıklarından "ventilatörle ilişkili sistemik inflamasyon-VASI" terimi önerilmiştir.

Ventilasyon tarafından indüklenen akciğer hasarının (VILI) oluşumunda en çok suçlanan 2 temel faktörden biri alveolar distansiyona yolaçan nedenler yüksek inspiratuvar volüm ve artmış transpulmoner basınç, ikincisi de alveollerin siklik olarak açılıp kapanmalarına neden olan düşük end-ekspiratuvar volümdür <sup>(18)</sup>. Klasik mekanik ventilasyon anlayışı sıklıkla bu 2 olumsuz faktörün ortaya çıkmasına neden olmaktadır.

## **Tedavi**

Standard destekleyici tedavide predispozan faktörlerin tedavisi, sıvı tedavisi-hemodinamik tedavi, beslenme yer almaktadır.

Oksijenasyonun düzeltilmesi için mekanik ventilasyon uygulamalarında günümüzde "akciğer koruyucu ventilasyon" stratejisi tercih edilmekte, bunun yanısıra farmakolojik ve antiinflamatuvar tedavi ile inflamasyonun şiddetinin azaltılmasına ilişkin çalışmalar devam etmektedir. Barotravma, ventilatörle ilişkili pnömoni, MODS, nöropati-miyopati ve venöz tromboz gibi komplikasyonların önlenmesi de tedavi hedefleri arasındadır.

## **Mekanik ventilasyon**

Klasik mekanik ventilasyon stratejisinde temel hedefler arter kan gazında normal değerler elde edilmesi, 10-15 ml/kg tidal volüm kullanılan volüm kontrollü ventilasyon uygulanması ve

non-toksik  $\text{FiO}_2$ 'de  $\text{PaO}_2$  yeterli olacak kadar PEEP uygulanmasıdır.

Mevcut pulmoner hasarı mekanik ventilasyon ile daha da arttırmamak için düşük tidal volümler ve orta dereceli veya yüksek PEEP düzeyleri kullanan, alveolar gerilmeyi ve inflamatuvar mediatörlerin salınımını azaltan “akciğeri koruyucu ventilasyon modelleri” geliştirilmiştir. Burada amaç alveollerde aşırı distansiyonu önlemek ve alveolleri bir kez açtıktan sonra da kapanmasını önlemektir. Ventilasyona bağlı akciğer hasarını (VALI) önleme veya azaltmayı hedefleyen, akciğeri koruyucu ventilasyon stratejileri çeşitli klinik çalışmalar ile test edilmiştir (6,19-21). Bu çalışmalarda PEEP ve tidal volümün belirlenmesi için basınç-volüm (PV) eğrileri kullanılmaksızın düşük ve yüksek tidal volümün etkileri karşılaştırılmıştır. Düşük tidal volüm stratejisi uygulanan gruplarda  $\text{PaCO}_2$  düzeyleri daha yüksek, plato basınçları ise daha düşük bulunmuştur. En geniş hasta serisine sahip olan ARDS Network çalışması (6) dışındaki çalışmalarda mortalite açısından kontrol grubu ile düşük tidal volüm grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. ARDS network çalışmasında ise 12 mL/kg tidal volüm uygulanan grup ile karşılaştırıldığında, 6 mL/kg gibi düşük tidal volüm uygulanan gruptaki mortalite % 22 oranında daha düşük bulunmuştur (6). Metodolojisi bunlardan daha farklı olan diğer bir çalışmada ise Amato ve ark (22) düşük tidal volüm, PV eğrisine göre titre edilen PEEP, CPAP ile recruitment manevrası ve pik inspiratuar basıncı kısıtlamadan  $\text{PaCO}_2$ 'yi normale getiren ventilatör ayarları gibi kombine bir strateji uygulayarak mortalitede düşüş sağladıklarını bildirmişlerdir.

Mortalitedeki değişikliklerin inflamatuvar yanıtta farklılara bağlı olabileceği öne sürülmektedir. Çünkü ARDS network çalışmasında düşük tidal volüm ile ventile edilen grupta IL-6 düzeyleri daha düşük bulunmuştur. Ayrıca Ranieri ve ark (23) akciğer koruyucu ventilasyon stratejisi uygulandığında bronkoalveolar lavaj sıvısında ve serumda TNF, IL-1, IL-6, and IL-8 gibi inflamatuvar mediatörlerin klasik ventilasyon modelleri uygulanan gruplara göre daha düşük seviyede kaldığını göstermişlerdir.

Sonuç olarak akciğeri koruyucu ventilasyon uygulayan bu çalışmalardan elde edilen bulgular 1-transpulmoner ve plato basınçlarını 30-35  $\text{cmH}_2\text{O}$  üzerine çıkararak barotravma ve mortaliteyi arttıran yüksek tidal volümlerin kullanılmasının potansiyel olarak zararlı olduğunu, 2- tidal volümü 6 ml/kg veya plato basıncı 30  $\text{cmH}_2\text{O}$  altında olacak şekilde daha düşük tidal volümlerin uygulanmasının sonuçları iyileştirdiğini, 3-PV eğrisine göre titre edilen PEEP'in VILI'ye karşı koruyucu olduğunu düşündürmektedir.

Ventilasyon tarafından indüklenen inflamatuvar yanıtın (VILI) akciğerler üzerine olan zararlı etkilerini azaltmak için yapılan deneysel ve klinik çalışmalar solunum mekaniklerini değerlendirmek ve ventilatör ayarlarının titrasyonunu yapabilmek için solunum sisteminin basınç-volüm (PV) eğrilerini kullanmışlardır. PEEP'in alt infleksiyon noktasından yukarıda ayarlanması, plato basıncının da üst infleksiyon noktasından aşağıda olması recruitmentı sağlamak ve alveollerde aşırı distansiyonu önlemek için gerekli görülmektedir.

PV eğrilerinde infleksiyon noktalarını belirlemek kolay değildir, çünkü bunlar sadece akciğer kompliansından değil toraks duvarı kompliansından da etkilenmektedir. Bu nedenle klinik pratikte bu noktaların recruitment ve distansiyonu her zaman kesin olarak doğru yansıttığını söylemek mümkün değildir. PV eğrilerinin elde edilmesindeki zorluklar, ayrıca metodolojisi ve yorumunun genele yayılmaması nedeniyle, PV eğrileri henüz rutin klinik değerlendirmenin bir parçası olarak kabul edilmemektedir. Bununla birlikte PV eğrilerini kullanan çalışma-

lar, rutin ventilatör ayarlarında ve ventilasyon monitorizasyonunda kullanılması gereken önemli parametrelerin pik inspiratuar, transpulmoner ve plato basınçları, tidal volüm, PEEP ve oto-PEEP olduğunu belirlemiştir.

### **Prone pozisyon**

Prone pozisyonun ARDS hastalarında oksijenasyonu iyileştirdiği kanıtlanmıştır. Burada etkili olan potansiyel mekanizmalar arasında end-ekspiratuar hacimde artma, ventilasyon/perfüzyon uyumunun artması ve ventilasyonda rejyonal değişiklikler sayılabilir.

304 ARDS hastasının konvansiyonel veya prone pozisyonda randomize edildiği bir çalışmada 10 gün boyunca günde 6 saatten uzun süre prone pozisyonda tutulan hastaların %70'inde oksijenasyonda iyileşme, ve bu iyileşmenin olguların % 70'inde ilk 1 saat içinde başladığı bildirilmiştir. PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> artışının prone grupta 63, normal sırtüstü pozisyonda ise 44 civarında olduğu kaydedilmiştir (24).

### **Recruitment**

Akciğer volümünde artış oluşturan havayolu basıncı yükseltilmesi recruitment olarak isimlendirilir. Manevra efektif alveolar rekrutment oluşturmaya bile bu adı alır (25).

Bu amaçla tidal volümün arttırılması, PEEP uygulanması, prone yada lateral dekubit pozisyon, ters oranlı (inverse ratio) ventilasyon ve recruitment manevraları kullanılabilir.

Bunlar içerisinde en çok fayda sağlayan recruitment manevralarıdır. Sabit (sustained) inflasyon, genişletilmiş (extended) sigh veya volüm yada basınç arttıran sigh manevraları recruitment manevrası olarak kullanılabilir.

Akciğer koruyucu stratejiler recruitment manevraları yapmayı da içermektedir. 5-40 sn boyunca 30-40 cmH<sub>2</sub>O CPAP uygulayıp alveolar recruitment yapıldıktan sonra açılan akciğer alanlarının kapanması yüksek PEEP ile önlenirse sonuçların olumlu olduğu bildirilmektedir (22,26).

Bu manevraların ARDS'nin her 2 tipinde aynı etkinliği göstermediği bilinmektedir. Primer ARDS, sekonder ARDS'den daha az açılır. "Açılabilir" üniteler bilgisayarlı tomografideki dansitelerin % 10'dan fazlasını kapsayabilir. Erken evredeki olgular, geç evreden daha iyi açılır. VILI'nin önlenmesi için kapanmanın önlenmesi de gereklidir.

### **Permisif Hiperkapni**

Akciğer koruyucu ventilasyon stratejilerinin kullanımı; yüksek havayolu basıncı ve yüksek alveolar volümler ile ventilasyonun, PaCO<sub>2</sub> yükselmesi ve pH düşmesinden daha zararlı olduğu temeline dayanır. Bu nedenle akciğer koruyucu ventilasyon stratejilerinde sıklıkla hiperkapni oluşur. Klasik ventilasyon yaklaşımında normal pH ve PaCO<sub>2</sub> değerlerine ulaşmak, akciğeri aşırı gerilmeden korumaya göre daha öncelik taşımaktadır. Düşük tidal volüm yaklaşımında ise bunun tersi geçerlidir. Akut hiperkapninin fizyolojik yan etkileri PaCO<sub>2</sub> düzeyine ve bunun birikme hızına bağlıdır. Akut hiperkapni intrasellüler asidoz, sempatik aktivasyon, kardiyak indeks artışı ve sistemik vasküler rezistans düşüşü, pulmoner arter basın-

cında artma, pulmoner vasküler rezistansda değişken etkiler, oksihb eğrisinde sağa kayma, kardiyovasküler ve nörolojik disfonksiyon, intrakranyal basınç artışı ve kas güçsüzlüğü oluşturur. İntrapulmoner şant ( $Q_s/Q_t$ ) üzerindeki etkileri atılmış hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon, artmış kardiyak indeks, azalmış alveolar ventilasyon üzerindeki rölatif etkilere göre değişkendir. Hiperkapni yavaş geliştiğinde bu gibi olumsuz etkilerin iyi tolere edildiği gösterilmiştir.  $PaCO_2$ 'nin 50-80 mmHg arasında seyretmesi durumunda birkaç gün içinde metabolik kompanzasyon gelişerek pH'ın 7.25 in üzerine çıktığı bildirilmektedir (27). Yine de intrakranyal basıncı artmış, pulmoner hipertansiyonlu, metabolik asidozu olan, hemodinamik olarak instabil olan ve metabolik kompanzasyonu yapamayacak durumda olanlar permisif hiperkapni için uygun aday değildirlir.

### Farmakolojik Tedavi

ARDS patofizyolojisinin daha iyi anlaşılması ile inflamatuvar yanıtın modülasyonuna yönelik stratejiler üzerindeki çalışmalar giderek artmaktadır.

### Steroidler

ARDS patofizyolojisinde inflamasyonun önemli olduğu düşünülürse bu yanıtı baskılamak için steroid kullanımı rasyonel gibi gözükmemektedir. Fakat yüksek doz metilprednizolon (30 mg/kg, her 6 saatte bir) mortalite üzerinde etki oluşturmamıştır (28). Yakın zamanda ise Meduri ve ark. (29) iyileşme dönemine girmeyen 24 hastada yaptıkları bir çalışmada 7 gün boyunca metilprednizolon uygulamasının akciğer hasarını ve mortaliteyi azalttığını bildirmişlerdir. ARDS'de steroid kullanımı şu anda tartışmalıdır.

### Antioksidanlar

Süperoksit ve hidrojen peroksit akciğer hasarında önemli mediatörlerdir. Aktive nötrofiller ve makrofajlar, ayrıca pulmoner endotel hücreler tarafından salınan serbest oksijen radikalleri DNA kırılmaları, lipid peroksidasyon ve protein degradasyonu gibi yollar ile hücre hasarı oluştururlar. Glutasyon gibi doğal yoldan oluşan antioksidanlar ARDS hastalarında azalır (30), bunları eksojen yol ile temin etmek yararlı bir tedavi seçeneği oluşturabilir düşüncesi ile çalışmalar yapılmıştır.

N-acetylcysteine (NAC), glutasyon prekürsörüdür ve ARDS'de her yönü ile araştırılmış tek antioksidandır. Suter ve ark. (31) hafif ve orta dereceli akut akciğer hasarında NAC'in oksijenasyonu iyileştirdiğini ve ventilatör ihtiyacını azalttığını bildirmiş iseler de, aynı grup daha sonraki çalışmalarında herhangi bir etki bulamadıklarını bildirmişlerdir (32). Jepsen ve ark (33) da NAC uygulanan ARDS hastaları ile plasebo uygulananlar arasında fark bulmadıklarını bildirmişlerdir.

### Araşidonik asit metabolitleri

Tromboksan, lökotrienler ve prostoglandinler gibi araşidonik asit metabolitleri ARDS patogeneğinde önem taşırlar. Tromboksan vazokonstriksiyon ve trombosit aktivasyonu yapar, lökotrienlerin de proinflamatuvar etkileri permeabiliteyi değiştirir. Prostaglandin ise anti-inflamatuvar etkilere sahiptir, vazodilatasyon yapar ve trombosit aktivasyonunu azaltır.

Dazoksiben, ibuprofen, ketokonazol, prostaglandin E1 gibi çok çeşitli araşidonik asit metabolizması inhibitörleri veya metabolitleri ARDS hastalarında denenmiş, ama olumlu sonuçlar elde edilememiştir.

### **Antikoagülanlar**

Koagülasyonun aktivasyonu sepsiste olduğu gibi ARDS hastalarında da önemli bir patofizyolojik mekanizmadır. Endotoksin veya IL-1, TNF, and PAF gibi proinflamatuvar mediatörler tarafından stimüle edildikten sonra endotel hücrelerinin yüzeyinde ortaya çıkan “doku faktörü – tissue factor” ekstresek koagülasyon sistemini aktive ederek trombin salınımı ve sonuçta fibrinojenin fibrine dönüşümünü stimüle eder. Aynı anda koagülasyonun inhibitör mekanizmaları da azalarak prokoagülan bir durum oluşur. Antitrombotik, profibrinolitik ve anti-inflamatuvar özelliklere sahip endojen bir protein olan aktive protein-C sepsiste çok önemli fayda sağlamaktadır. Dahil edilen hastaların önemli bölümünün akut solunum yetmezliğine sahip olduğu PROWESS çalışmasında aktive protein-C mortalitede azalma oluşturması yanısıra SOFA skorlarında da iyileşme oluşturmuştur <sup>(34)</sup>.

### **İnhalasyon terapileri**

Bu amaçla kullanılan ajanlar nitrik oksit ve surfaktan’dır.

PaO<sub>2</sub>’yi arttırma ve pulmoner arter basıncında düşme yapma gibi özellikleri nedeniyle nitrik oksit (NO) ARDS hastalarında yoğun şekilde araştırılmıştır. Fakat NO’in reaktif oksijen radikalleri ile etkileşime girme ve inflamatuvar yanıt üzerindeki olumlu etkilerini azaltma gibi bir özelliği de mevcuttur. Çeşitli olgu sunumları ve küçük klinik çalışmalar ARDS hastalarında NO inhalasyonu sonrası oksijenasyonun arttığını bildirmekte <sup>(35-38)</sup>, bu bulgular çok merkezli çalışmalar ile de desteklenmektedir <sup>(39,40)</sup>. Nitrik oksit inhalasyonunun oksijenizasyonu iyileştirdiğine dair genel bir konsensus olmasına rağmen, mortaliteyi azalttığına ait bir kanıt da yoktur <sup>(41)</sup>.

Endojen surfaktanın temel fonksiyonu alveolar yüzey gerilimi azaltarak atelektazi oluşumunu önlemektir. Surfaktan ayrıca anti-inflamatuvar özelliklere de sahiptir, serbest oksijen radikallerini tutar, makrofajların endotoksin nedeniyle sitokin salınımı yapmasını inhibe eder <sup>(42)</sup>. Küçük bir pilot çalışma surfaktan ile oksijenasyonda iyileşme ve mortalitede azalma eğilimi göstermesine karşın <sup>(43)</sup>, 725 ARDS hastasının yer aldığı çok merkezli, randomize ve kontrollü bir çalışma sentetik surfaktanın akciğer fonksiyonları, mekanik ventilasyon süresi ve mortalite üzerinde olumlu bir etkisini ortaya koyamamıştır <sup>(44)</sup>.

### **Standart tedavi**

ALI/ARDS’de son zamanlarda rastlanan mortalite azalması muhtemelen standart tedavi yöntemlerindeki düzelme ve koruyucu ventilasyon stratejisinden kaynaklanmaktadır. Bu nedenle öncelikle altta yatan predispozan neden bulunmalı ve ona yönelik tedavi yapılmalıdır. ARDSD’de uygun hemodinamik tedavi ve sıvı tedavisi hala tartışmalıdır. Teorik olarak akciğer sıvısının azaltılması için agresif diürez faydalı olabilir. Bu yaklaşımı destekleyen bazı klinik çalışmalar ve daha düşük sol atrium basıncının daha az ödem sıvısı oluşturduğunu saptayan deneysel ALI modellerine rağmen intravasküler volümün azaltılması kardiyak output ve doku oksijenasyonunu azaltarak MODS’a yol açabilir. Martin ve arkadaşlarının <sup>(45)</sup> bir pi-

lot çalışmasında intravasküler volüm albüminle desteklenirken furosemidle diürez sağlanmasının dolaşım etkilenmeksizin oksijenasyonda geçici düzeltme sağladığı saptanmıştır. Ancak bu uygulamanın rutine girmesi için daha geniş kapsamlı çalışmalara gereksinim vardır. Supranormal oksijen sunumu politikasının ALI/ARDS'de faydalı olmadığı üstelik bir çalışmada mortaliteyi arttırdığı saptanmıştır (46). Bu konudaki belirsizlikler hala sürmektedir. Sonuçlar kesinleşinceye kadar makul bir yaklaşım idrar debisi, metabolik asit-baz dengesi ve diğer organ perfüzyonlarını devam ettiren en düşük intravasküler volümün sağlanması olabilir. Yeterli volüm replasmanına karşın doku perfüzyonu sağlanamayan hastalarda vazopressör ve inotropolarla perfüzyon arttırılmaya çalışılmalıdır. Bu hastalarda da yeterli nütrisyon da sağlanmalıdır. Mekanik ventilasyon ile oksijenasyonun sağlanması ve komplikasyonlardan kaçınılması da tedavinin önemli komponentleridir.

## SONUÇ

ARDS kritik hastalarda yüksek morbidite ve mortalite ile seyreden ve sık görülen bir sendromdur. ARDS'nin altında yatan inflamatuvar patogenez daha iyi anlaşıldıkça, immun yanıtı modüle eden tedavi stratejileri daha da önem kazanması, bunun da prognozu daha iyiye götürmesi beklenmektedir. Immunomodülatuar tedaviler uzun zamandır araştırılmasına rağmen, aktive protein-C çalışmasında olduğu gibi pozitif sonuçlar son zamanlarda ortaya çıkmaya başlamıştır.

ARDS hastalarının çoğu ARDS nedeniyle değil, hastalık sürecinde ortaya çıkan komplikasyonlar ile ölmektedir. Hastalığın kompleks doğası onun tek bir ajan ile tedavi edilme olasılığını düşürmektedir. Bunun yerine hastalık sürecinde değişik zamanlarda değişik kombinasyonların uygulanmasının başarı şansını arttıracığı düşünülmektedir. Daha iyi nütrisyonel ve ventilatuar stratejiler ile ARDS'de mortalite hızı azalmaktadır. Bugün için olumlu etkileri yeni yeni bildirilmeye başlanan immunomodülatuar ajanların sonuçlarını yakın gelecekte hep birlikte göreceğiz.

## KAYNAKLAR

1. Asbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress syndrome in adults. *Lancet* 1967; 2:319-323.
2. 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.
3. Doyle RL, et al. Identification of patients with acute lung injury: predictors of mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1818-24.
4. 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.
5. Monchi M, 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.
6. Luhr OR, et al. Incidence and mortality after acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome in Sweden, Denmark, and Iceland. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1849-61.
7. 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.
8. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, Legall JR, Morris A, Spragg R. 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.
9. McHugh LG, et al. Recovery of function in survivors of the ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:90-4.
10. Slutsky AS. Lung injury caused by mechanical ventilation. *Chest* 1999; 116:9S-15S.
11. **International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine.** Ventilator-associated lung injury in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:2118-2124.
12. Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E, et al. Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1831-1838.

13. **Brower RG, Shanholtz CB, Fessle HE, 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(8):1492-1498.
14. **Stewart TE, Meade MO, Cook DJ, et al.** Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338(6):355-361.
15. **Acute Respiratory Distress Syndrome Network.** Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342(18):1301-1308.
16. **Amato MBP, Barbas CSV, Medeiros DM, et al.** Effect of a protective ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338(6):347-354.
17. **Marini JJ.** Evolving concepts in the ventilatory management of acute respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 1996; 17(3):555-75.
18. **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(10):1568-78.
19. **Basran GS, Hardy JG, Woo SP, et al.** Beta-2-adrenoceptor agonists as inhibitors of lung vascular permeability to radiolabelled transferrin in the adult respiratory distress syndrome in man. *Eur J Nucl Med* 1986; 12:381-4.
20. **Mendez C, Jurkovich GJ, Garcia I, et al.** Effects of an immune-enhancing diet in critically injured patients. *J Trauma* 1997; 42:933-40.
21. **Bernard GR, Wheeler AP, Arons MA, et al.** A trial of antioxidants N-acetylcysteine and procysteine in ARDS. *Chest* 1997; 112:164-72.
22. **The ARDS Network.** Ketoconazole for early treatment of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 283:1995-2002.
23. **Domenighetti G, Suter PM, Schaller MD, et al.** Treatment with N-acetylcysteine during acute respiratory distress syndrome: A randomized, double blind, placebo-controlled clinical study. *J Crit Care* 1997; 12:177-81.
24. **Jepsen S, Herlevsen P, Knudsen P, et al.** Antioxidant treatment with N-acetylcysteine during adult respiratory distress syndrome: A prospective, randomized, placebo-controlled study. *Crit Care Med* 1992; 20:918-23.
25. **Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al.** Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344:699-709.
26. **Gerlach H, Rossaint R, Pappert D, et al.** Time-course and dose-response of nitric oxide inhalation for systemic oxygenation and pulmonary hypertension in patients with adult respiratory distress syndrome. *Eur J Clin Invest* 1993; 23:499-502.
27. **Johannigman JA, Davis K, Campbell RS, et al.** Inhaled nitric oxide in acute respiratory distress syndrome. *J Trauma* 1997; 43:904-9.
28. **Musgrave MA, Fingland R, Gomez M, et al.** The use of inhaled nitric oxide as adjuvant therapy in patients with burn injuries and respiratory failure. *J Burn Care Rehabil* 2000; 21:551-7.
29. **Rossaint R, Falke KJ, Lopez F, et al.** Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1993; 328:399-405.
30. **Dellinger RP, Zimmerman JL, Taylor RW, et al.** Effects of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome: Results of a randomized phase II trial. *Crit Care Med* 1998; 26:15-23.
31. **Lundin S, Mang H, Smithies M, et al.** Inhalation of nitric oxide in acute lung injury: Results of a European multicentre study. The European Study Group of Inhaled Nitric Oxide 1999; p. 911-9.
32. **Suter PM, Domenighetti G, Schaller MD, et al.** N-acetylcysteine enhances recovery from acute lung injury in man. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study 1994; p.190-4.
33. **Thomassen MJ, Meeker DP, Antal JM, et al.** Synthetic surfactant (Exosurf) inhibits endotoxin-stimulated cytokine secretion by human alveolar macrophages. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1992; 7:257-60.
34. **Gregory TJ, Steinberg KP, Spragg R, et al.** Bovine surfactant therapy for patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1309-15.
35. **Anzueto A, Baughmann RP, Guntupalli KK, et al.** Aerosolized surfactant in adults with sepsis-induced acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1996; 334:1417-21.
36. **Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, 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.
37. **Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR.** An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138(3):720-3.
38. **Artigas A, Bernard GR, Carlet J, 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. *Intensive Care Med.* 1998;24(4):378-98.
39. **Luhr OR, Antonsen K, Karlsson M, 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(6):1849-61.
40. **Behrendt CE.** Acute respiratory failure in the United States. Incidence and 31-day survival. *Chest* 2000; 118:1100-1105.
41. **Goss CH, Brower RG, Hudson LD, Rubenfeld GD.** Incidence of acute lung injury in the United States. *Crit*

Care Med 2003; 31:1607-1611.

**42. Hudson LD, Steinberg KP.** Epidemiology of acute lung injury and ARDS. *Chest* 1999; 116:74S-82S.

**43. Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, et al.** Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001; 345(8):568-73.

**44. Richard JC, Maggiore S, Mercat A.** Where are we with recruitment maneuvers in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome? *Curr Opin Crit Care* 2003; 9(1):22-7.

**45. Martin GS, Mangialardi RJ, Wheeler AP, et al.** Albumin and furosemide therapy in hypoproteinemic patients with ALI. *Crit Care Med* 2002; 30:2175-2182.

**46. 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(24):1717-22.