



Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS)

Gül GÜRSEL*

* Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, ANKARA

Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) çeşitli nedenlere bağlı, akut olarak gelişen, akciğerlerde alveolokapiller membran geçirgenliğinde artışa ikincil pulmoner ödem ve ağır hipoksemi tablosuyla karakterize akciğer hasarıdır. Tedavisinde akciğer koruyucu mekanik ventilasyon yöntemlerinin uygulanması temel şarttır. Bu yazıda ARDS'nin son yıllarda geliştirilen tanım, insidans, etyopatogenez, klinik ve tedavi yaklaşımlarından bahsedilecektir.

Acute Respiratory Distress Syndrome

Key Words: Acute lung injury, Acute respiratory distress syndrome, Lung protective mechanical ventilation, Lung recruitment maneuvers, Permissive hypercapnia.

Anahtar Kelimeler: Akut akciğer hasarı, Akut solunum sıkıntısı sendromu, Akciğer koruyucu mekanik ventilasyon, Akciğer açma manevraları, Permisiv hiperkapni.

Alveolo-kapiller permeabilitede artmaya bağlı olarak ortaya çıkan akut akciğer hasarına akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) denir. ARDS akciğerlerin hava yolları veya dolaşım yoluyla maruz kaldığı çok çeşitli nedenlere bağlı olarak ortaya çıkan akut bir klinik tablo olup, farklı hastalıklara bağlı olarak ortaya çıktığı için hastalık değil sendromdur. Klinik olarak hipoksemi, akciğer kompliansında azalma, akciğer grafisinde difüz bilateral infiltratlar ve mekanik ventilasyon (MV) gereği sözkonusudur. 1967 yılında ilk tanımlandığı günden bugüne kadar tanımında değişiklikler

olmuştur ve en son 1994 yılında Avrupa ve Amerika Yoğun Bakım ve Toraks Dernekleri tarafından tanımlanmıştır (Tablo 1)^[1]. Bu tanıma göre;

Akut akciğer hasarı [Acute Lung Injury (ALI)]: Vasküler permeabilite artışıyla seyreden akut ve persistan akciğer inflamasyonudur. Üç klinik özelliği vardır:

1. Radyolojik olarak yaygın bilateral infiltratlar vardır.

2. Parsiyel arteriyel O₂ basıncının, solunan havadaki fraksiyone O₂'ye oranı (PaO₂/FiO₂)

Yazışma Adresi: Doç. Dr. Gül GÜRSEL

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Beşevler-ANKARA

Makalenin Geliş Tarihi: 06.02.2002

Makalenin Kabul Tarihi: 20.02.2002

Tablo 1. ALI ve ARDS tanı kriterleri.

Tanı	Oksijenizasyon	Akciğer grafisi	PAOB
ALI	PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 300 mmHg	Bilateral akciğer ödemi görünümü	≤ 18 mmHg
ARDS	PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 200 mmHg	Bilateral akciğer ödemi görünümü	≤ 18 mmHg

ALI: Akut akciğer hasarı, ARDS: Akut solunum sıkıntısı sendromu, PaO₂: Parsiyel arteriyel oksijen basıncı, FiO₂: Solunan havadaki fraksiyone oksijen oranı, PAOB: Pulmoner arter oklüzyon basıncı

uygulanan “Positive End-Expiratory Pressure (PEEP)” düzeyine bakılmaksızın 300 mmHg veya daha düşüktür.

3. Sol atriyum basıncında artmayı gösteren bulgular yoktur. Yani ölçülebiliyorsa pulmoner arter oklüzyon basıncı (PAWB) 18 mmHg veya daha düşüktür.

Akut solunum sıkıntısı sendromu [Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)]: Tanımı ALI tanımı ile hemen hemen aynıdır. Tek farkı hipokseminin (PaO₂/FiO₂ oranı 200 mmHg veya daha düşüktür) daha derin olmasıdır^[2].

ARDS 4-48 saat içinde gelişir; günler ve haftalar sürebilir. Sarkoidoz, idiyopatik pulmoner fibrozis gibi subakut veya kronik hastalıklar bu tanımın dışındadır. Sol kalp yetmezliğinden şüphelenilmiyorsa PAWB’yi ölçmek gerekemeyebileceği gibi, ARDS’li bir hastada ARDS beraberinde sol kalp yetmezliği veya völüm yüklenmesine bağlı PAWB yüksek olabilir.

İNSİDANS

ALI ve ARDS için insidans rakamları, yapılan çalışmaların yılları ve kullandıkları tanıma göre oldukça değişkenlik göstermektedir. 1994’te yayınlanan Avrupa-Amerika uzlaşma raporu kriterlerini gözönüne alarak yapılan İsveç, Danimarka, İzlanda çalışmasında ALI in-

sidansı 17.9 olgu/100.000/yıl, ARDS insidansı ise 13.5 olgu/100.000/yıl olarak bildirilmiştir^[3]. Kuzey Amerika’da yapılan bir çalışmada da ALI için 18.9 olgu/100.000/yıl, ARDS için 12.6 olgu/100.000/yıl gibi benzer rakamlar bildirilmiştir.

RİSK FAKTÖRLERİ

ARDS primer olarak akciğerlerle ilişkili pnömoni, aspirasyon pnömonisi, travma gibi faktörlere bağlı olarak ortaya çıkabileceği gibi sepsis, pankreatit gibi sistemik olaylara sekonder olarak da ortaya çıkabilir (Tablo 2). Son yıllarda direkt akciğer hasarına bağlı ARDS’yi primer veya pulmoner ARDS, akciğer dışı olaylara sekonder olarak gelişen ARDS’yi ise sekonder veya ekstrapulmoner ARDS olarak ayırma eğilimi vardır ve bu ayırmanın gerekçelerine ve önemine ileride değinilecektir. Yapılan çalışmalar, ARDS’li hastalarda multisistem organ yetmezliğinin %25-100 arasında olduğunu göstermiştir. Multisistem organ yetmezliği olan hastalarda erken dönemde akciğerler ve kardiyovasküler sistem etkilenirken geç dönemde karaciğer, bağırsak, sinir sistemi, koagülasyon sistemi ve böbrek fonksiyonlarının etkilendiği gösterilmiştir^[4]. ARDS’li hastalarda diğer organ yetmezliklerinin sıklığı Tablo 3’te verilmiştir. Tablo 2’de görülen risk faktörlerine ilaveten

Tablo 2. ALI ve ARDS etyolojisinde rol oynayan risk faktörleri.

Primer ARDS (Pulmoner ARDS)	Sekonder ARDS (Ekstrapulmoner ARDS)
Mide içeriği aspirasyonu	Sepsis
Ağır göğüs travması (akciğer kontüzyonu)	Ağır nontorasik travma
Ağır pnömoni	Multipl uzun kemik kırıkları
Toksik gaz inhalasyonu	Hipovolemik şok
Suda boğulma	Fazla miktarda kan transfüzyonu
	Akut pankreatit
	İlaç aşırı dozu
	Reperfüzyon hasarı
	(akciğer transplantasyonu veya kardiyopulmoner by-pass sonrası)

Tablo 3. ARDS'li hastalarda diğer organ yetmezliklerinin sıklığı.

Organ yetmezliği	İnsidans (%)
Böbrek	13-55
Karaciğer	12-95
Santral sinir sistemi	0-30
Kardiyovasküler sistem	6-54
Gastrointestinal sistem	7-30
Hematolojik	0-5

aspirin, kokain, opioidler, fenotiazin, trisiklik antidepresanlar yüksek dozlarda ARDS'ye neden olabileceği gibi, protamin ve nitrofurantoin idiosenkratik reaksiyonla ARDS kliniğine neden olabilir.

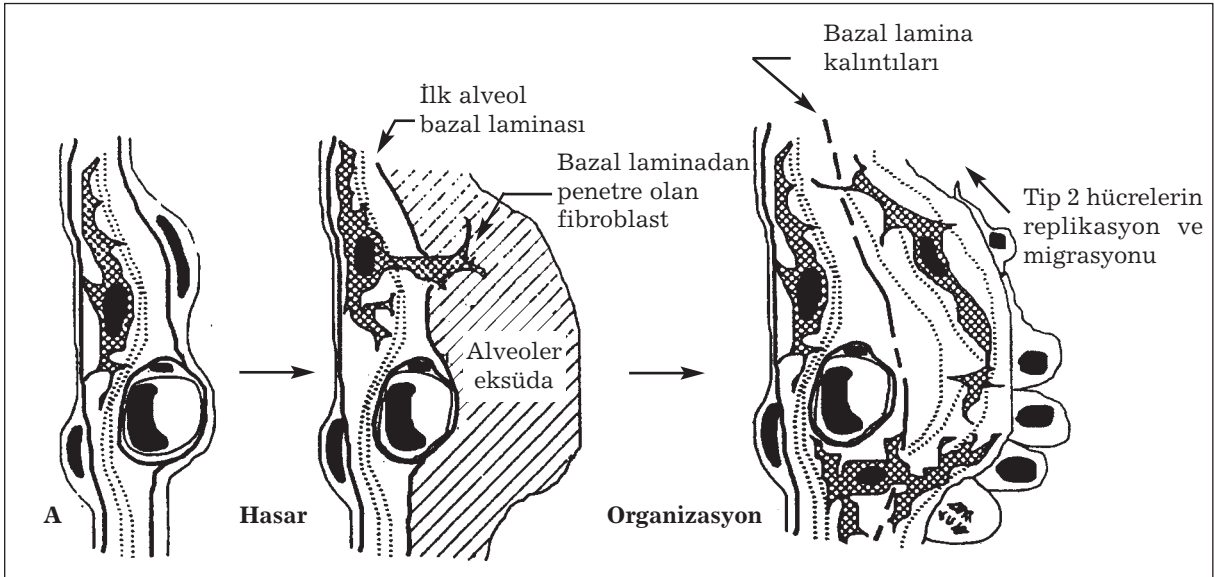
Lökoaglutinin reaksiyonları bir diğer akciğer hasarı nedenidir ve "Transfusion Related Acute Lung Injury (TRALI)" olarak da geçer. Burada masif kan transfüzyonu sonrası (10-15 U/24 saat) ortaya çıkan ARDS kliniğinden farklı olarak taze donmuş plazma, trombosit, eritrosit süspansiyonu gibi kan ürünlerinin verilmesini takiben hemen ortaya çıkan akciğer hasarı sözkonusudur. Hastanın lökositleri ile transfüzyon yapılan üründeki lökoaglutininlerin reaksiyon verip vermediğine bakılarak tanı konulabilir.

PATOGENEZ ve PATOLOJİ

ARDS'de ortaya çıkan klinik tablonun nedeni yoğun inflamasyonun neden olduğu yaygın alveol hasarıdır. Hastalığın erken döneminde ortaya çıkan tümör nekroz faktörü (TNF) ve interlökin-1 (IL-1) ve daha geç dönemde ortaya çıkan proinflamatuvar sitokinler IL-6 ve IL-8 ortama çok sayıda lökositin gelmesine neden olur. Akciğerlerde toplanan lökositler aktive olup reaktif oksijen ürünleri ve proteazlar salgılayarak kapiller endotel ve alveol epiteline zarar verirler^[5]. Sonuçta alveol ödeme karşı koruyucu olan normal bariyer ortadan kalkar. Protein vasküler alandan interstisyuma sızar ve reabsorbsiyonu sağlayan ozmotik gradient kaybolur. İnterstisyuma sızan sıvı lenfatiklerin kapasitesini aşar. Alveol boşlukları proteinden ve debristen zengin bir sıvı ile dolar. Bu sıvı sürfaktanın yapısını ve fonksiyonlarını bozar, sonuçta alveoller kollabe olur. Fizyolojik şant ve ventilasyon perfüzyon oranında bozulma hipoksemiye neden olur. Fizyolojik ölü boşluk so-

lunumunda artma hiperkapniye yol açar. İnterstisyel ve alveoler ödem ve atelektaziler kompliansta azalmaya neden olur. Erken dönemde komplians azalması interstisyel ödem ve eksüdaya bağlıyken geç dönemde yaygın interstisyel fibrozise bağlıdır. Bu hastalarda sıklıkla hava yolu rezistansı da artar. Yukarıda sözedilen patolojik değişiklikler, hipoksemi ve uygulanan MV, hastalarda pulmoner arter basıncında artmaya neden olur. Hastalarda genellikle ortalama pulmoner arter basıncı 30 mmHg'nın üzerindedir.

ARDS'de ortaya çıkan patolojik görünümlere difüz alveol hasarı [Diffuse Alveolar Damage (DAD)] denir. Bu süreç genellikle birbiriyle ilişkili ve birbirine örtüşen eksüdatif, proliferatif ve fibrotik evrelerden oluşur. Eksüdatif evre genellikle ilk haftada ortaya çıkar. Bu evrede interstisyel intraalveoler ödem hemoraji, duktus alveolarislerde hiyalen membranlar vardır. Alveoller atelektatik ve ödemli, duktus alveolarisler dilatedir. Tip 1 hücrelerde yaygın hasar vardır. Yaygın endotel hasarı ve intravasküler fibrin birikimi de tabloya sıklıkla eşlik eder. Dört ile 10. günler arası proliferatif evredir. Bu evrede ilk evrede biriken eksüda organize olup tip 2 hücreler proliferatif olurken, alveol duvarında da fibroblast ve miyofibroblastlar proliferatif olup buradaki fibrinöz eksüdaya geçerler. Fibroblastlar eksüdayı granülasyon dokusuna çevirir ve daha sonra ortamda kollajen birikmesi ile fibroz doku oluşur. En son aşamada epitel hücreleri organize granülasyon dokusunun üzerini örtterek alveol içi eksüdayı interstisyel dokuya dönüştürür. Fibrotik evrede kollajenöz fibrozis ve bazı nadir olgularda da mikrokistik balpeteği oluşumu ve nadiren bronkopulmoner displazi oluşur. Bu değişiklikler sonucu alveol bazal membranı da yeniden oluşur (Şekil 1). Buraya kadar anlatılan primer hasara ilaveten, ARDS'de yüksek basınç veya volümlerle ve yüksek konsantrasyonlarda O₂ ile yapılan MV'ye bağlı olarak ve ventilatöre bağlı pnömonilere bağlı olarak sekonder hasar ortaya çıkar. Bu sekonder hasarı patolojik olarak primer olandan ayırmak imkansızdır. Tüm bu evrelerde vasküler yapılarındaki değişiklikler de olaya eşlik eder ve intimal ödemden terminal dönemde pulmoner hipertansiyon gelişimine kadar trombotik, fibroproliferatif ve obliteratif değişiklikler ortaya çıkar.



Şekil 1. Alveoler eksüdanın fibroblastların gelişmesi için provizyonel matrikse dönüşmesi ve reepitelizasyon.

Patolojik ayırıcı tanıda idiyopatik pulmoner fibrozis, akut interstisyel pnömoni (Hamman-Rich Sendromu), bronşiyolitik obliterans organize pnömoni (BOOP) gözönüne alınmalıdır.

KLİNİK ve LABORATUVAR BULGULAR

Genellikle akut ve ağır hastalığa işaret eden bir klinik tablo sözkonusudur. Altta yatan hastalığa ait bulgulara ilaveten tabloya ağır akciğer hasarı ve diğer organ yetmezlikleri eşlik eder. Hastalık genellikle 12-48 saatte gelişir, nadiren 5 günü bulabilir. Klinik tablo yetmezlikteki organ sayısına ve hastalığın şiddetine göre değişir. Derin hipoksemi, nefes darlığı, takipne, kuru öksürük ve göğüs ağrısı ile seyreden ağır solunum sıkıntısı, anksiyete ve ajitasyon klinik tabloya hakimdir. Fizik muayenede siyanöz takipne çok belirgindir. Oskültasyonda raller duyulabilir veya olmayabilir. Bunun yanında altta yatan pankreatit, sepsis gibi hastalıklara bağlı karın ağrısı, şok, oligüri, anüri, dissemine intravasküler koagülasyon gibi bulgular saptanabilir.

Laboratuvar bulguları karakteristik olmayıp altta yatan hastalığa bağlıdır; ateş ve lökositoz sıklıkla vardır.

Akciğer grafisinde bilateral difüz infiltratlar sözkonusudur. Radyolojik olarak tabloyu akciğer ödeminden ayırmak imkansızdır. Gölgeler interstisyel alveoler veya yama tarzında olabilir. Hipoksemi radyoloji ile korele değildir.

Bilgisayarlı Tomografi

Son yıllarda yapılan bilgisayarlı tomografi (BT) çalışmaları yalnızca hastalıkta ortaya çıkan morfolojik değişiklikleri değerlendirme imkanı vermeyip, MV tedavi modalitelerinin değerlendirilmesine de olanak tanımıştır. Yapılan klinik ve deneysel çalışmalar, ALI/ARDS'de BT'de çok çeşitli morfolojik paternler bulunduğunu ortaya çıkarmıştır. Bu çalışmalar akciğer grafisindeki görünümün aksine akciğer tomografi görünümünün homojen olmadığını ortaya koymuştur. ALI/ARDS'de morfoloji son derece nonhomojen olup etyolojiye göre zamanla, MV ile ve hastanın pozisyonuyla değişir. Ortaya çıkan morfolojik görünüm radyolojik olarak buzlu cam görünümü, konsolidasyon ve retiküler görünümlerdir. Bu görünüm ARDS'ye spesifik olmayıp birçok hastalıkta görülebilir.

ARDS'de buzlu cam görünümünde; bronş ve damar görünümleri korunurken sisli ve puslu görünüm şeklinde bir gölgelenme vardır. ARDS'de buzlu cam görünümü aktif inflamasyonu gösterir; bu görünüm alveol duvarında kalınlaşma şeklinde interstisyel tutulum ve alveol boşluklarının ödem, inflamatuvar hücreler ve debrisle dolmasına bağlıdır. Konsolidasyonda, homojen gölgeler bronkovasküler dallanmayı örtebilir; bazen hava bronkogramları olabilir. Pulmoner parankim tutulumu sözkonusudur. Difüz veya yama tarzında olabilir,

tamamen veya tama yakın havasız alanlar sözkonusudur. Bu görünüm alveollerin sıvı veya hücrelerle tamamen dolmasına veya açılabilir atelektazilere ya da ikisinin birlikte olmasına bağlıdır. Retiküler görünümde sayısız ağ şeklinde ince, orta, kaba çizgiler vardır. İnterstitiyumdaki bu lineer kalınlaşmalar, akut dönemde ödem ve interstisyel inflamasyona, kronik dönemde ise fibrozise bağlıdır. ARDS'de tomografi görüntüleri hastalığın evresine göre değişiklikler gösterir^[6].

Erken dönem (ilk hafta): En önemli özelliği akciğerlerdeki görünümün heterojen olmasıdır. Bu dönemde akciğerler BT görüntülerine göre 3 ayrı kompartmana ayrılabilir.

1. Normal veya normale yakın bölgeler: Bunlar daha çok sırtüstü yatan bir kişide ventral (nondependent) bölgelerdedir.

2. Orta akciğer bölgelerinde buzlu cam görünümü,

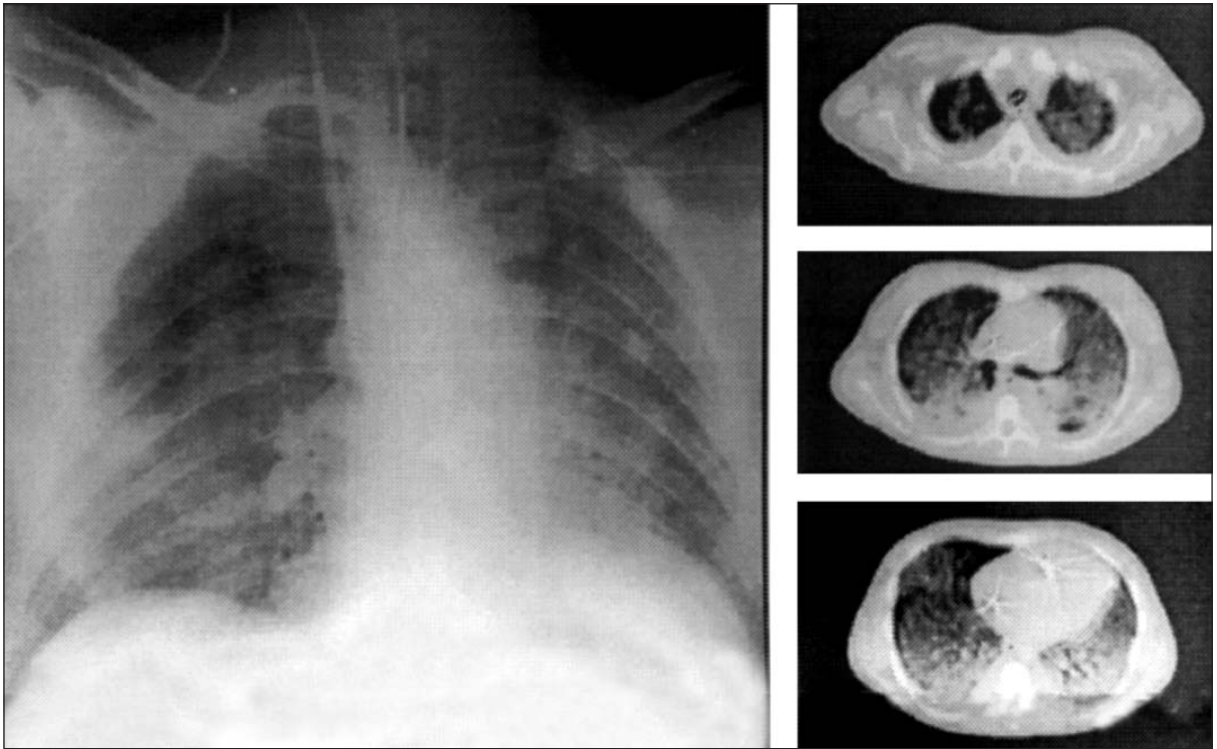
3. Konsolidasyon: Sırtüstü yatan bir kişide dorsal (dependent) bölgelerdedir. ARDS'de akciğerlerdeki dansite artışı yalnızca ventralden dorsale doğru olmayıp sefalokaudal yönde de vardır (Şekil 2).

Geç dönem (ikinci hafta ve sonrası): Bu dönemde eksüdasyon fazındaki sıvının akciğerlerden reabsorbe edildiği organizasyon dönemi sözkonusudur. İnterstisyel ve bronkovasküler gölgelerde distorsiyon vardır, subplevral bülle ve kistler oluşmaya başlar. Bu görünüm enfeksiyona, apseye veya volüm-barotravmaya bağlı olabilir.

Uzun süreli takip: Uzun süre yaşayan ARDS'li hastalarda dependent olmayan bölgelerde retiküler gölgeler ve kistik değişikliklerin olduğu bildirilmiştir. Bu lezyonların MV'nin süresi ile korele olduğu bildirilmekte ve MV'ye maruz kalan bölgelerde oluşması da buna bağlanmaktadır. Dependent bölgeler konsolide ve atelektatik olduğu için yüksek konsantrasyonda O₂ ve basınçlara maruz kalmamaktadır.

Arter kan gazları tanıda ve takipte oldukça yararlıdır. Abdominal sepsis gibi sekonder ARDS'de altta yatan hastalığa bağlı metabolik değişiklikleri de takip etme imkanı verir. Önceleri hipoksemiye respiratuar alkaloz eşlik ederken, zamanla hiperkapni gelişmeye başlar.

Sepsisli hastalarda koagülasyon anormalliklerine bağlı dissemine intravasküler koagü-



Şekil 2. ARDS'li hastalarda akciğer tomografi kesitlerinde buzlu cam, konsolidasyon alanları ve gölgelerin ventralden dorsale ve apekten kaudale doğru yoğunlaşması.

lasyon bulguları, böbrek, karaciğer ve diğer organ fonksiyon bozukluklarına bağlı biyokimyasal anormallikler saptanabilir.

Ayrırcı tanıda öncelikle sıvı yüklenmesi, kalp yetmezliği ve yaygın akciğer infeksiyonları düşünülmelidir. Yine akut eozinofilik pnömoni, hızlı ilerleyen pulmoner interstisyel fibrozis, hipersensitivite pnömonisi, alveoler hemoraji sendromları, alveoler proteinozis, lenfanjitis karsinomatoza, lösemik infiltrasyon ayrırcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklardır.

Sepsisin geç döneminde hastaların neredeyse %85'inde ARDS geliştiği bildirilmiştir. Mortalitenin en yüksek olduğu dönem hastalığın ilk 2 haftasıdır. Hastalıkta mortalite, yaş ve risk faktörlerine bağlıdır ve son yıllarda sepsis gibi altta yatan hastalıkların tedavisindeki ve ARDS'de destek tedavisindeki gelişmeler nedeniyle %60'lı değerlerden %40'a inmiştir^[7].

MEKANİK VENTİLASYON TEDAVİSİ

Akciğerleri Koruyucu MV Stratejileri

Genel anestezi sırasında, travma hastalarında, ilaç aşırı dozu veya şoktaki hastalarda MV tidal ventilasyona destek veren basit bir olayken, ARDS'li hastalarda oldukça komplekstir. Bu hastalarda MV sırasında hastaların kardiyak ve solunum fizyolojilerinin, oksijen transportunun, pozitif basınçlı ventilasyonun yararlı ve zararlı etkilerinin, diüretik ve vazopresör gibi tedavilerin etkilerinin iyi bilinmesi gerekir. ARDS'li hastalarda MV'nin amacı yeterli ve istenilen konsantrasyonda oksijen verilebilmesi, solunum işinin ve solunum kaslarının oksijen tüketiminin azaltılması, kalbe venöz dönüşün biraz azaltılarak akciğer ödeminin azaltılması (kardiyak output ve doku oksijenizasyonunu çok azaltmadan), atelektatik akciğer alanlarının açılması, havalanmasının sağlanması (recruitment) ve yeterli PEEP düzeyleri ile bunların ekspiryumda kapanmalarının önlenmesidir (derecruitment). Son yıllarda yapılan çalışmalar, akciğerleri koruyucu MV stratejilerinin hastalarda mortaliteyi belirgin olarak azalttığını göstermiştir. Bu çalışmaların sonuçlarına göre; 5-7 mL/kg tidal volüm, basınç volüm eğrisindeki alt dönüm noktasına göre ayarlanacak nispeten yüksek PEEP düzeyleri ve 35 cmH₂O'yu geçmeyecek plato basıncı şeklindeki MV stratejilerinin daha yararlı olduğu düşünülmektedir^[8-10].

ARDS'de MV'nin amacı altta yatan neden tedavi edilene ve akciğerler iyileşene kadar minimal komplikasyonla yeterli oksijenizasyonu sağlayarak destek tedavisi vermektir. Bu amacı gerçekleştirirken hasarı arttırmamak için 2 esas noktanın gözönünde bulundurulması gerekir. Bunlardan birincisi tidal volüm ve inspiriyum basınçlarının kontrol altında tutularak alveollerin aşırı gerilmesinin önlenmesi ve ekspiryumda alveollerin kollabe olmasını engellemeye yetecek kadar yüksek PEEP düzeylerinin uygulanmasıdır. Bu yaklaşıma açık akciğer "open lung" ventilasyonu denilmektedir. Alveollerin aşırı gerilmesi ve atelektazilere meydan vermeden sürdürülen MV sırasında uygulanan modun önemi daha azdır. Yine bu amacı gerçekleştirirken %60'ın üzerinde (FiO₂ < %60) toksik konsantrasyonlarda oksijen verilmesinden kaçınılması gerekir (Tablo 4). Hastanın iyileşme döneminde MV desteğini azaltırken öncelikle FiO₂'yi %40'a düşürmek, daha sonra PEEP'i azaltmaya başlamak gerekir. PEEP azaltılırken, arttırırken olduğu gibi yavaş yavaş azaltılmalıdır (ortalama hava yolu basıncı saatte 1-2 cmH₂O azalacak şekilde).

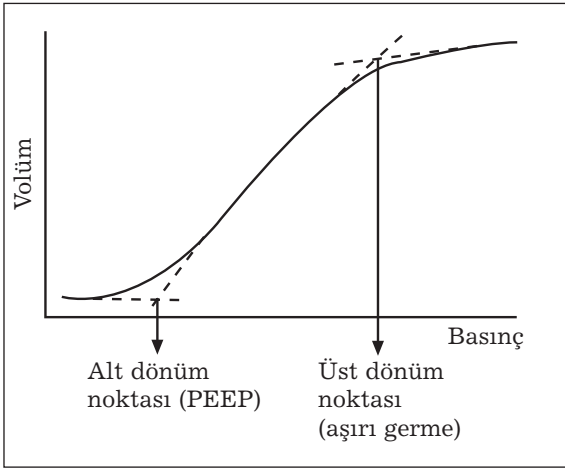
Tidal Volüm

Artık ARDS'li hastalarda 10-15 mL/kg tidal volümün zararlı olduğu çok iyi bilinmektedir. Daha önce de sözedildiği gibi ARDS'li hastalarda akciğerler homojen değildir. Bazı alveoller normalken diğerleri ödem sıvısı ile dolu veya atelektatiktir. Diğer yandan yapılan deneysel çalışmalarda, yüksek basınç ve volümlerle MV uygulandığında sağlıklı akciğerlerde de ödem ve ventilatöre bağlı akciğer hasarı geliştiği gösterilmiştir^[11-13].

Tablo 4. Optimal MV için hedefler.

- Atelektatik alveollerin açılması ve açık olarak kalmasının devam ettirilmesi
- Alveollerin aşırı havalanmasının ve gerilmesinin önlenmesi
- Primer ve sekonder ARDS'nin klinikopatolojik farklılıklarının gözönüne alınması
- Plato hava yolu basıncı < 30-35 cmH₂O
- FiO₂ < %60
- Arteriyel O₂ saturasyonu > %90

ARDS'li hastalarda basınç-volüm eğrisi sigmoid şeklindedir ve sağlıklı kişilerden farklı olarak alt ve üst dönüm noktaları çok belirgin olarak ortaya çıkar (Şekil 3). Alt dönüm noktası atelektatik alveollerin açılmaya başladığı noktayı gösterir ve 8-15 cmH₂O basınç düzeylerine denk gelir. Üst dönüm noktası ise 20-35 cmH₂O basınç düzeylerine denk gelir ve artık iyi havalandırılan alveollerin aşırı gerilmeye başladığı noktayı gösterir. Bu noktadan sonra uygulanan daha yüksek basınçlar daha fazla volüm değişikliğine neden olamaz. ARDS'li hastalarda tidal volüm ayarlanırken üst dönüm noktası dikkate alınıp verilen tidal volümle oluşan basıncın bu düzeyleri geçmemesine dikkat edilebileceği gi-



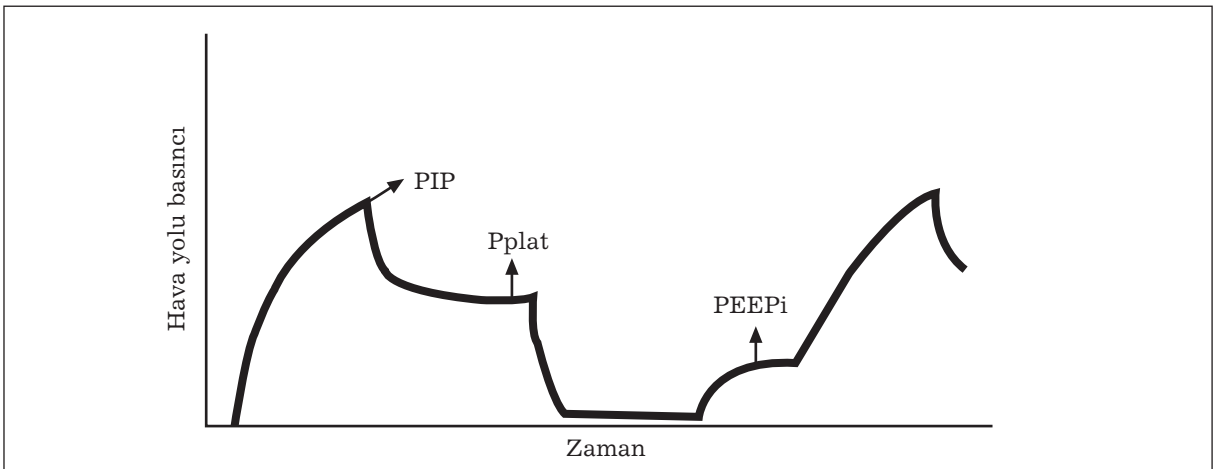
Şekil 3. Basınç-volüm eğrisi; alt ve üst dönüm noktaları.

bi, plato basıncı da dikkate alınabilir ki günlük pratikte kullanılabilen daha çok bu yöntemdir. Plato basıncı sedatize ve paralitik hastada hastanın solluğu inspiryumda birkaç saniye tutularak çizdirilen basınç-zaman trasesinden ölçülebilir (Şekil 4). Burada plato basıncının 30-35 cmH₂O'nun üzerine çıkmamasına dikkat edilir. Ancak göğüs duvarı kompliansı düşük olan hastalarda yani abdominal distansiyonu ve asiti olan sekonder ARDS'li hastalarda, artan karın içi basıncın toraksa yansımaları, plato basıncının yüksek ölçülmesine neden olabilir. Bu hastalarda plato basıncının 40-45 cmH₂O gibi biraz daha yüksek düzeylere çıkmasına izin verilebilir. Bu düzeylerde hava yolu basınçlarını sürdürülebilmek için gerekli olan tidal volüm genellikle 6-8 mL/kg civarındadır.

PEEP Düzeyinin Ayarlanması

PEEP'in oksijenizasyonu düzeltme mekanizmaları; ekspiryum sonunda akciğer volümlerini arttırmak, atelektatik alveolleri açmak, atelektatik alveollerin perfüzyonunu azaltmak, ventilasyon/perfüzyon (V/Q) oranını düzeltmek, intrapulmoner şanti azaltmaktır.

PEEP ayarlaması yapılırken genellikle alt dönüm noktasının 2 cmH₂O üzerinde olacak şekilde ayarlanması önerilmekle beraber pratikte bu çok mümkün olamamaktadır. Genellikle PEEP düzeyini 10 cmH₂O civarına ayarlayıp, hava yolu basınçlarının < 35 cmH₂O, max FiO₂'nin < %60, arteriyel O₂ satürasyonunun > %90 civarında tutulması amaçları çerçevesinde 2 cmH₂O arttırıp azaltmak optimal yaklaşım olacaktır.



Şekil 4. Hava yolu basıncı ve zaman trasesinde plato basıncı ölçümü.

PIP= "Peak" inspiratuar basınç; Pplat= Plato basıncı; PEEPi= İntrensek pozitif end-ekspiratuar basınç (oto-PEEP)

ARDS'li bir hastada uygulanan PEEP'in farklı akciğer bölgelerinde etkisi farklı olacaktır. Sırtüstü yatan bir hastada akciğerlerin ventral bölgeleri aşırı gerilip ventilasyon azalırken, orta bölgelerde kimi alveoller aşırı gerilecek ancak kapanma eğiliminde olanlar stabilize olacaklardır. Dorsal akciğer bölgelerinde ise atelektatik akciğerler açılacaktır. Bu etkiler henüz fibrozisin olmadığı erken dönemde daha belirgin olarak görülür.

PEEP'in ARDS akciğerinde ortaya çıkan etkisi atelektatik akciğerleri açmaktan çok açık olan alveolleri açık tutmaya devam etmektir.

Bir diğer PEEP titrasyon yaklaşımı PEEP'i basamaklı olarak 5-10-15 cmH₂O düzeylerine çıkarmak ve bu sırada yapılan "recruitment"ı değerlendirmektir. Bu işlem sırasında dakika ventilasyonu sabit tutulurken, PaCO₂ cevabı oldukça yararlı bilgiler verebilir. PEEP düzeyi artıyorken PaO₂'de artıyor fakat PaCO₂ düşüyorsa bu atelektatik alveollerin etkili bir şekilde açıldığına işaret ederken, PaO₂ artıyorken PaCO₂'nin de artması bazı bölgelerde atelektazilerin açılmasına rağmen dependent olmayan bölgelerde aşırı havalanma-gerilme olduğuna işaret eder. Bütün bu işlemler sırasında hastanın hemodinamisine dikkat etmek gerekir.

Son olarak da komplians ölçülerek PEEP'in kompliansın en iyi olduğu noktaya göre ayarlanması denenebilir.

$$CL = VT / (P_{plat} - PEEP)$$

CL= Akciğer kompliansı, VT= Tidal volüm, P_{plat}= Plato basıncı

Kullanılan Modlar

ARDS'de belirtilen amaçlara ulaşmak için herhangi bir mod kullanılabilir; bunlardan herhangi birinin diğerine üstünlüğünü gösteren veriler henüz yoktur. Bu amaçla asist-kontrol, intermittan zorunlu ventilasyon gibi volüm sikluslu modlar, basınç kontrollü, basınç destekli gibi basınç sikluslu modlar veya çok daha farklı "inverse ratio ventilation", "high-frequency ventilation", "airway pressure release ventilation", "proportional assist ventilation" gibi yeni modlar da kullanılabilir. Volüm sikluslu modlarla tidal volüm ve dakika ventilasyonu garantilenirken, basıncı kontrol altında almakta zorluk çekilebilir. Basınç kontrollü ventilasyonda ise basınçlar rahatlıkla kontrol altı-

na alınabilirken, tidal volüm ve dakika ventilasyonu komplians ve rezistansla değişir^[14,15].

Hiperkapniye İzin Verilmesi

ARDS'li hastalarda akciğerleri koruyucu MV stratejileri çoğunlukla beraberinde hiperkapni problemi de getirmektedir. Düşük tidal volüm ve yüksek PEEP hastalıkta zaten artmış olan ölü-boşluk solunumunu daha da arttırmakta ve hiperkapniye neden olmaktadır. Hiperkapni direkt olarak vücudun CO₂ üretimi ile ilişkili olduğu için öncelikle CO₂ üretimi azaltılmaya çalışılmalıdır. Bunun için aşırı kas aktivitesinin kontrol altına alınması için gereğinde sedasyon-paralizi yapılması, ateşin düşürülmesi bir miktar yararlı olabilir. Bunun dışında eğer ciddi oksijenizasyon problemi yoksa PEEP düzeyinin azaltılması, plato basıncı 30 cmH₂O'yu geçmeyecek şekilde tidal volümün artırılması, solunum sayısının oto-PEEP'e neden olmayacak şekilde 20-30/dakika arasında ayarlanması, oto-PEEP'in ortadan kaldırılması, hipovoleminin ve pulmoner perfüzyon basıncının sıvı yüklenmesine ve akciğer ödeme neden olmayacak şekilde düzeltilmesi ve son olarak da eğer tüm bu önlemlere rağmen CO₂ düşürülmüyorsa bir miktar hiperkapniye kontrollü olarak izin verilmesi yapılabilecek başlıca şeylerdir. Bu hastalarda CO₂'nin kontrollü olarak 60-70 mmHg ve hatta daha yüksek düzeylere çıkmasına izin verilmesine "permissiv" hiperkapni denilir. Bu uygulama sırasında CO₂'nin saatte 10 mmHg'dan fazla yükselmesine izin vermemek gerekir. Bir diğer önemli konu bu yaklaşımın respiratuar asidozun ciddi komplikasyonlara neden olabileceği hastalarda uygulanmamasıdır. Respiratuar asidozun hücrel metabolik fonksiyon bozukluğuna, miyokard kontraktilesinde azalmaya, koroner ve sistemik vazodilatasyona, pulmoner vazokonstriksiyona, serebral vazodilatasyon ve intrakranial basınç artmasına ve renal vazokonstriksiyona neden olduğu unutulmamalıdır. İntrakranial ödem, kitle, kanama ve koroner iskemi problemi olan hastalarda hiperkapniye izin vermemek gerekir.

Atelektatik Akciğerleri Açma Manevraları (Recruitment Manevraları)

Düşük volümlerle MV alveollerin kollabe olmasına ve atelektazilere neden olabileceğinden bu atelektazilerin açılması ve oluşumunun önlenmesine yönelik "recruitment" manevraları (RM) akciğerleri koruyucu MV stratejilerinin önemli bir bölümünü oluşturmaktadır.

ARDS'de akciğerlerde atelektaziler kompresyon ve absorpsiyon atelektazisi olmak üzere 2 yolla oluşmaktadır. Kompresyon atelektazileri daha çok akciğerlerin dependent bölümlerinde, ödemli ağır akciğerler ve kalbin ağırlığı ile oluşmaktadır. Bunlar ARDS'nin daha çok erken döneminde olur ve düşük tidal volüm ve PEEP düzeylerine bağlıdır. Burada kompresyon daha çok küçük hava yollarında olup, alveollerde bir miktar hava olabilir ve bu atelektaziler 12-20 cmH₂O gibi nispeten düşük transmural basınçlarla açılabilir^[16,17].

Absorpsiyon atelektazilerinde alveollerdeki gazın tamamen kana difüzyonu ile alveollerde hiç gaz kalmaması ve total kollaps sözkonusudur. Burada alveolleri açmak için gereken transmural basınç 30 cmH₂O'dan fazladır (transmural basınç, hava yolları ve alveolleri açmak için gerekli basınç düzeyi olup alveoler ve plevral basınç farkına eşittir; hava yollarına uygulanan basınçla akciğer ve göğüs duvarı elastansının bir fonksiyonudur). Bununla beraber basınç-volüm eğrisinin inspiriyum ve ekspiryum kollarının farklı olduğu gözönüne alınırsa atelektatik alveoller bir kez açıldıktan sonra onları açık tutmak için gerekli basıncın çok daha düşük olduğu belirgindir.

ARDS'li hastalarda atelektatik alveolleri açmak için gerekli basınç düzeyleri onları açık tutmak için gerekenden oldukça yüksektir. Bununla beraber bu alveollerin tekrar atelektaziye gitme eğilimi de oldukça yüksektir. Bu nedenle normal MV uygulamasına ilaveten belirli aralıklarla özellikle de hastaların sekresyonlarının aspirasyonu gibi nedenlerle ventilatörden ayrılmalarından sonra RM'lerin yararlı olduğu gösterilmiştir. Bu hastalarda RM'ler şant fraksiyonunu azaltarak oksijenizasyonu düzeltir, akciğer volümlerini devam ettirir ve atelektazileri azaltır. Henüz bu manevraların ne sıklıkla, hangi basınç düzeylerine kadar, ne süreyle ve ne şekilde yapılması gerektiğine dair bir görüşbirliği yoktur. Yine primer ARDS'li olgularda esas olay atelektaziden çok konsolidasyon olduğu için ve lezyonların dağılımının heterojen olması nedeniyle yapılması önerilmektedir. Bir diğer önemli konu, son derece deneyimli ellerde dahi fatal olabileceğinin daima akılda tutulmasıdır.

“Prone” Pozisyon (Yüzüstü Pozisyon)

Sırtüstü yatan ARDS'li hastada akciğerlerin özellikle altta kalan dorsal bölgeleri, bir

yandan üstteki ödemli akciğerlerin diğer yandan da kalbin ağırlığı altında kaldıkları için bu bölgelerde atelektazi çok daha fazla görülür. Bu hastalarda kalp duvarları da ödemli ve sağ kalp genişlemiş olduğu için kalbin ağırlığı da normal kişilerden %27 daha fazladır.

Yapılan çalışmalar, “prone” pozisyonunda akciğerlerin dorsal bölgelerinin daha iyi havalandığını ve oksijenizasyonun düzeldiğini göstermiştir. Sırtüstü yatan hastada göğüs duvarının ventral kısmında komplians oldukça iyidir ve buna bağlı olarak tidal volümün büyük bir kısmı akciğerlerin zaten iyi havalanmakta olan ventral bölgelerine yönelir. Prone pozisyonunda ise göğüs duvarının ventral bölümünde komplians azalır, dorsal bölgelerde komplians biraz daha düzelir ve tidal volüm bu bölgelere yönelir. Sonuçta oksijenizasyon düzelir ve CO₂ atılımı artar^[18].

Prone pozisyona cevap ARDS'nin erken dönemlerinde ve sekonder ARDS'de daha iyidir. Sekonder ARDS'de esas problem interstisyel ödem ve atelektazidir. Primerde ise esas olay konsolidasyondur ve yapılan çalışmalar primer ARDS'de prone pozisyon ve RM cevabının iyi olmadığını göstermektedir^[19].

Patogenez Morfoloji İlişkisi ile Primer ve Sekonder ARDS Arasındaki Farklılıkların Özetlenmesi

Son yıllarda yapılan çalışmalar aspirasyon pnömonisi gibi direkt hasara bağlı ARDS'de akciğer mekaniklerinin farklı olduğunu ve atelektazilerin açılma (recruitment) potansiyelinin abdominal sepsis gibi indirekt hasara bağlı ARDS'den daha az olduğunu göstermiştir. Direkt hasarda etken hava yolu ile gelir, konsolidasyona bağlı multifokal değişiklikler ve nonhomojen görünüm sözkonusudur, indirekt hasarda etken hematojen yolla gelir ve interstisyel ödeme bağlı daha difüz ve homojen bir görünüm sözkonusudur. Abdominal patolojiye bağlı alt loblarda belirgin atelektaziler sözkonusudur. Primer ve sekonder ARDS'li hastalarda dikkat edilmesi gerekli bir diğer konu, total akciğer kompliansının paylaşımının değişmesidir. Normalde total akciğer kompliansının yarısını akciğer diğer yarısını ise göğüs duvarı kompliansı oluşturur. Primer ARDS'de esasen akciğer kompliansı azalırken sekonder ARDS'de göğüs duvarı kompliansı azalır. Sadece total akciğer kompliansına bakıldığında ara-

da fark yokmuş gibi görünmekle beraber, ayrı ayrı hesaplandıklarında belirgin fark vardır. Sekonder ARDS'li hastalarda intraabdominal basınç ölçümü göğüs duvarı kompliansındaki azalmanın tahmin edilmesine yardımcı olabilir. Bu mesane içi basınç ölçülerek kolaylıkla tahmin edilebilir. Normalde 5-10 cmH₂O'dur. İntraabdominal sepsis veya diğer sekonder ARDS'ye neden olan abdominal patolojilerde artar. Yine bu nedenlerle primer ARDS'li hastalarda uygulanan yüksek PEEP düzeyleri kalp boyutlarında değişikliğe neden olmazken (kalbin etrafında plevral basıncın düşük olması nedeniyle), sekonder ARDS'de kalp boyutları belirgin olarak küçülür (göğüs duvarı kompliansı azaldığı için intraplevral basınç artar). Sonuçta her iki patolojik durumda yüksek PEEP düzeylerine hemodinamik cevap farklı olacaktır^[20].

Primer ARDS'de esas problemin konsolidasyon, sekonderde ise interstisyel ödem ve atelektaziler olduğu gözönüne alınırsa her iki durumda uygulanacak MV yönteminin aynı olamayacağı açıktır. Bir diğer önemli fark, primer ARDS nonhomojen dağılım gösterme eğilimindeyken sekonder ARDS'de pulmoner infiltratların nispeten daha homojen dağılım göstermesidir. Bu nedenlerle primer ARDS'li hastada yüksek PEEP düzeylerinden ve RM'den kaçınılmalıdır^[21]. Yine prone pozisyon bu hastalarda daha az yararlı olacaktır (Tablo 5).

Yapılan çalışmalar multisistem organ yetmezliği ile seyreden ARDS'lerle karşılaştırıldığında, pnömoniye bağlı olarak gelişen ARDS'de refrakter hipoksemiye bağlı ölümlerin çok daha fazla olduğunu göstermiştir^[22].

Ancak yukarıda sayılan farklılıklar her hastada mutlaka ortaya çıkan kesin sınırlarla birbirinden ayrılabilen farklar olmayıp, şu ana kadar yapılan çalışmaların düşündürdüğü sonuçlardır. Tedavi aşamasında bu bulguların varlığı öncelikle mümkün olduğunca saptanmaya çalışılıp daha sonra uygulamalara geçmekte yarar vardır.

DESTEK TEDAVİSİ

Hemodinamik Destek Tedavisi

Her ne kadar sıvı kısıtlaması ve akciğer ödeminin azaltılarak oksijenizasyonun düzeltilmesinin ARDS'li hastalarda yararlı olduğunu gösteren çalışmalar mevcutsa da sıvı kısıtlamasının kardiyak outputu düşürdüğü ve organların perfüzyon ve oksijenizasyonunu azalttığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Sonuçta uluslararası uzlaşma konferansı raporunda belirtildiği şekilde zamanında sıvı resüsitasyonu ve hemodinaminin normale getirilmeye çalışılması esastır^[23]. Başlangıçta öncelikle intravasküler volümün normale getirilmesi esastır. Santral venöz basınç 4-12 mmHg'nın üzerinde veya PAWB 6-14 mmHg arasında ise bu genellikle yeterli hidrasyona işaret eder ve hala hastanın kan basıncı düşükse ortalama kan basıncını 55-65 mmHg düzeylerinde tutmak için vazopresör vermek gerekir. Özellikle verilmesi gerekli belli bir vazopresör yoktur. Sıvı ve vazopresör tedavisi organ perfüzyonunun klinik indeksleri olan idrar çıkımı, kan pH'sı, baz defisiti ile takip edilebileceği gibi, pulmoner hipertansiyonu ve sol kalp yetmezliği olan hastalarda pulmoner arter kateteri, kardiyak output ve oklüzyon basıncını değerlendirme imkanı verdiği için daha yararlı olabilir.

Tablo 5. Pulmoner ve ekstrapulmoner ARDS arasındaki farklar.

Primer ARDS (Pulmoner ARDS)	Sekonder ARDS (Ekstrapulmoner ARDS)
Etyolojik ajan hava yoluyla gelir.	Etyolojik ajan dolaşımla gelir.
Radyolojik gölgeler heterojendir.	Radyolojik gölgeler homojendir.
Konsolidasyon hakimdir.	İnterstisyel ödem, atelektaziler hakimdir.
Akciğer kompliansı daha çok azalır.	Göğüs duvarı kompliansı daha çok azalır.
Karın içi basınç genellikle normaldir.	Karın içi basınç genellikle artmıştır.
Yüksek PEEP hemodinamiyi bozmayabilir.	Yüksek PEEP hemodinamiyi bozar.
Yüksek PEEP zararlı olabilir.	Yüksek PEEP yararlıdır.
RM zararlı olabilir.	RM yararlıdır.
Prone yararlı değildir.	Prone yararlıdır.
RM: Recruitment manevraları	

Hidralazin ve nitrik oksit gibi bazı vazodilatör maddelerin yararlı olabileceğini gösteren çalışmalar olmakla beraber henüz ARDS'nin standart tedavisinde yerleri yoktur.

ARDS'li Hastalarda İnfeksiyonların Tedavisi

ARDS'li hastalarda infeksiyonların tedavisi 3 farklı şekilde karşımıza çıkacaktır. Sekonder ARDS'li hastalarda abdominal sepsis, üriner infeksiyonlar gibi infeksiyonun primer kaynağının tedavisi hastalığın tedavisi için çok önemliken primer ARDS'li hastalarda ağır toplum kökenli pnömoni gibi esas olayın tedavisi büyük önem taşımaktadır. Bunlara ilaveten ve yine çok önemli olarak hastalığın ilerleyen dönemlerinde bir komplikasyon olarak ortaya çıkan ventilatöre bağlı pnömoniler de hastalığın seyrini oldukça etkiler. Hastalarda ventilatöre bağlı pnömoni hastalığın yaklaşık 7. gününde ortaya çıkar ve görülme sıklığı çeşitli çalışmalarda %15-60 arasında değişmektedir. İlginç olarak tüm bu çalışmalarda ventilatöre bağlı pnömoni mortalite ile ilişkili bulunmamıştır. Tanı amacıyla bronkoskopik yöntemlerin mi yoksa endotrakeal aspirat kültürlerinin mi kullanılması gerektiğine dair bir görüşbirliği olmamakla beraber, kültür sonucunu beklemeden ve yoğun bakım ünitesinin florası ve direnç paterni gözönüne alınarak başlanacak empirik antibiyotik tedavisinin önemi tartışmasızdır.

Beslenme

ARDS'li hastalarda genellikle enteral nutrisyon uygulaması için bir kontrendikasyon yoksa bu yolun tercih edilmesi aksi takdirde parenteral nutrisyon verilmesi önerilmektedir. Verilen enteral nutrisyon solüsyonunun içeriğinden (lipitten zengin solüsyonların tercih edilmesi gibi) çok, hastaya gereksiniminden daha fazla miktarda kalori vermemek esastır. Bununla beraber son yıllarda yapılan bazı çalışmalar immünnutrisyonun (arginin, glutamin, ribonükleotidler ve omega-3 yağ asitlerinden zengin solüsyonlar) özellikle de arginin zengin solüsyonların yoğun bakım infeksiyonlarını azalttığına işaret etmektedir. ARDS'li hastalarda yapılan bir diğer çalışmada balık yağı, gama-linolenik asit ve antioksidanlardan zengin bir solüsyonun bu hastalarda oksijenizasyonu düzelttiği, MV süresini kısalttığı, diğer organ yetmezliklerini azalttığı ancak mortaliteyi etkilemediğini göstermiştir^[24]. Bu nedenle immünnutrisyon yeri halen tartışmalıdır.

DİĞER TEDAVİ YÖNTEMLERİ

ARDS'li hastalarda oksijenizasyonu düzeltmek için çok sayıda tedavi yöntemi üzerinde oldukça çok sayıda çalışma yapılmış olmakla beraber bunlardan çoğunun klinik yararı gösterilememiş ve rutine girememiştir. Bunlar; trakeal gaz insuflasyon, inhale nitrik oksit tedavisi, sürfaktan replasman tedavisi, likit ventilasyon, ekstrakororeal oksijenizasyon veya CO₂ "removal"dır.

KAYNAKLAR

1. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS: Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:818-24.
2. Gürsel G. Akut solunum sıkıntısı sendromu. Ekim N, Türkteş H (editörler). *Göğüs Hastalıkları Acilleri*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2000:197-210.
3. Luhr DR, Antonsen K, Karlsson M. 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.
4. Uusaro A, Russell JA. Multiple system organ failure. In: Russell JA, Walley KR (eds). *Acute Respiratory Distress Syndrome. A Comprehensive Clinical Approach*. New York: Cambridge University Press, 1999:304-33.
5. Lee WL, Downey GP. Leucocyte elastase. Physiological functions and role in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:896-904.
6. Gattinoni L, Caironi P, Pelosi P, Goodman LR. What has computed tomography taught us about the acute respiratory distress syndrome? *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1701-11.
7. Steinberg KP, Hudson LD. Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. The clinical syndrome. *Clin Chest Med* 2000;21:401-17.
8. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998;338:347-54.
9. 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. Pressure-and Volume Limited Ventilation Strategy Group. *N Engl J Med* 1998;338:355-61.
10. The 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;342:1301-8.
11. Tsuno K, Prato P, Kolobow T. Acute lung injury from mechanical ventilation at moderately high airway pressures. *J Appl Physiol* 1990;69:956-61.

12. Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury. Lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:294-323.
13. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, et al. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome. A randomised controlled trial. *JAMA* 1999;282:54-61.
14. Marini JJ, Crooke PS, Truwit JD. Determinants and limits of pressure preset ventilation: A mathematical model of pressure control. *J Appl Physiol* 1989;67:1081-92.
15. Blanch PB, Jones M, Layon AJ, Camner N. Pressure-preset ventilation. Part 1: Physiologic and mechanical considerations. *Chest* 1993;104:590-9.
16. Marini JJ, Amato MB. Lung recruitment during ARDS. In: Marini JJ, Evans TW (eds). *Update in intensive care and emergency medicine*. Berlin: Springer-Verlag, 1998:236-57.
17. Sottiaux T. Lung recruitment and stabilization in ARDS. In: Vicent JL (ed). *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Berlin: Springer-Verlag, 2001:418-34.
18. Guerin C, Badet M, Rosselli S, et al. Effects of prone position on alveolar recruitment and oxygenation in acute injury. *Intensive Care Med* 1999;25:1222-30.
19. Cakar N, van der Kloot T, Youngblood M, Adams A, Nahum A. Oxygenation response to a recruitment maneuver during supine and prone positions in an oleic acid-induced lung injury model. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1949-56.
20. 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.
21. Gattinoni L, Pelosi P, Brazzi L, Valenza F. Acute respiratory distress syndrome. In: Albert RK, Spiro SG, Jett JR (eds). *Comprehensive Respiratory Medicine*. 1st ed. London: Harcourt Brace and Company, 1999:1-16.
22. Suchyta MR, Clemmer TP, Elliot CG, Orme JF, Weaver LK. The adult respiratory distress syndrome. A report of survival and modifying factors. *Chest* 1992;101:1074-9.
23. Tissue hypoxia: How to detect, how to correct, how to prevent; consensus conference. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1573-8.
24. Gadek J, de Michele S, Karlstad M, et al. Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1999;27:1409-20.