



Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS): Dün, Bugün, Yarın

Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS): Yesterday, Today, Tomorrow

Tayfun ÇALIŞKAN¹, Faruk ÇİFTÇİ¹

¹ Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Servisi, İstanbul, Türkiye
Department of Chest Diseases, Gulhane Military Medicine Academy Haydarpaşa Training Hospital, Istanbul, Turkey

ÖZET

Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), yaklaşık 55 yıldır bilinen bir sendrom olmasına rağmen, halen mortalitesi çok yüksektir. ARDS için "American-European Consensus Conference (AECC)" tarafından 1994 yılında yapılan tanımlama halen kullanılmaktadır; ancak tanımlama ile ilgili çeşitli problemler vardır. Hastalığın fizyopatolojisini, solunumsal ve mekanik ventilasyon parametrelerini kullanarak yeni bir tanımlamaya ihtiyaç vardır. Yeni önerilen Berlin tanımlaması, hastalığın tedavisinde klinisyenleri yönlendirecek ve bu tanımlama kullanılarak yapılacak bilimsel çalışmalarda daha doğru sonuçlar alınabilecektir. Bu derlemede; ARDS için önerilen ve üzerinde çalışılan yeni Berlin tanımlaması ve sendromun tedavisinden güncel bilgiler ışığında bahsedilecektir.

Anahtar Kelimeler: Akut solunum sıkıntısı sendromu, Akut akciğer hasarı.

Geliş Tarihi: 24/09/2012 • Kabul Ediliş Tarihi: 15/10/2012

ABSTRACT

Although acute respiratory distress syndrome (ARDS) has been known for 55 years, the mortality of it is very high. The definition that was made by American-European Consensus Conference (AECC) in 1994 for ARDS is currently used; but there are problems with this definition. There is a need for a new definition for ARDS using physiopathology of the syndrome, respiratory and mechanical ventilation parameters. The new proposed Berlin definition will guide the clinicians for the treatment of syndrome and more accurate results in the scientific studies will be taken using the new ARDS definition. The new proposed and studied ARDS Berlin definition and treatment of the syndrome will be mentioned in this review with current data.

Key Words: Acute respiratory distress syndrome, Acute lung injury.

Received: 24/09/2012 • Accepted: 15/10/2012



Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), hipoksemik solunum yetmezliğine neden olan, permeabilite artışına bağlı oluşan nonkardiyak pulmoner ödemle karakterize bir sendromdur. ARDS'nin diğer önemli özellikleri; difüz radyolojik infiltrasyonlar ve oksijen tedavisine dirençli arteriyel hipoksemdir. ARDS patogeneğinde, alveoler epitele ve/veya vasküler endotele hasar sorumlu tutulmaktadır ve akut yoğun inflamasyon görülmektedir. ARDS insidansı 2001 yılında 82.4/100.000, 2008 yılında 38.9/100.000 ve en son olarak 2011 yılında 7.2/100.000 olarak bulunmuştur (1). İnsidansındaki bu azalmanın, genel olarak hastaların özellikle yoğun bakımda yatanların tedavi, takip ve destek tedavilerindeki ilerleme ve gelişmelere bağlı olduğu düşünülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde, 2005 yılında yılda yaklaşık 200.000 ALI ve ARDS hastası olduğu ve hastalığın mortalitesinin yaklaşık %40 olduğu tahmin edilmiştir (2). Hastalığın tanımlandığı 1960'lı yıllarda mortalitesi %90 olarak bildirilmekteydi. Son 50 yıllık süreçte, ARDS insidansı ve mortalitesinde azalma olmasına rağmen, halen özellikle mortalitesi oldukça yüksektir. Rene Theophile Hyacinthe Laennec (1781-1826), XIX. yüzyılın başlarında, ilk olarak nonkardiyak orijinli pulmoner ödem tanımlamıştır (3). ARDS, yıllar içerisinde, travmatik ıslak akciğer, konjestif ateletazi, şok akciğeri, Da Nang akciğeri gibi isimler almıştır. İlk olarak 1967 yılında Ashbaugh ve arkadaşları tarafından "Adult respiratory distress syndrome" olarak tanımlanmıştır (4). Ashbaugh, yoğun bakımda tedavi ve takip edilen hastalar içerisinde, benzer klinik ve radyolojik özellikleri olan 12 hasta olduğunu saptamıştır. Hastalarda; akut başlangıçlı dispne (yedi gün içinde başlayan), ağır hipoksemi, difüz akciğer infiltrasyonları, azalmış solunum sistemi kompliyansı olduğunu ve konjestif kalp yetmezliği bulguları olmadığını görmüştür. 1988 yılında, Murray ve arkadaşları tarafından Akciğer Hasar Skoru (LIS) tanımlanmıştır (5). LIS, PaO₂/FiO₂, total respiratuar kompliyans, PEEP düzeyi ve radyolojik infiltrasyonların yaygınlığı olmak üzere dört komponentten oluşmaktadır. Her bir komponente 0, 1, 2, 3, 4 puan verilir ve toplam puan dörde bölünür. Elde edilen pu-

an, 0.1-2.5 = hafif-orta akciğer hasarını ve ≥ 2.5 ise ağır akciğer hasarını (ARDS) gösterir.

ARDS etyolojisinde direkt (pulmoner) veya indirekt (ekstrapulmoner) sebepler yer almaktadır. ARDS sıklık sırasıyla; primer pnömoni, sepsis, gastrik aspirasyon, majör travma sonrası şok ve hemoraji gibi nedenlere bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Son yıllarda yapılan bir çalışmada; 1993-1995 yılları arasında ARDS prevalansı %2.5, 2006-2009 yılları arasında %1.7 olarak bulunmuştur ve prevalansta azalma tespit edilmiştir (6). Aynı çalışmada, iki dönem kıyaslandığında, günümüzde ARDS hastalarının daha yaşlı hastalar olduğu ve sepsis ile ilişkili ARDS daha sık iken, çoklu transfüzyon ve travmanın etyolojide eskiye göre daha az görüldüğü saptanmıştır.

1992 yılında, "American European Consensus Conference (AECC)", ALI ve ARDS tanımlarını yapmıştır (7). Halen geçerli tanımlama olup, Tablo 1'de görülmektedir.

ARDS, AECC tanımı ile ilgili problemler vardır. AECC'nin yaptığı ARDS tanımlamasının duyarlılığı %83, özgüllüğü %51'dir (8). Bu tanımlamayla ARDS hastaları yeterince tanınmamaktadır ve bu durum muhtemelen ALI için de geçerlidir. PaO₂= 60 mmHg, FiO₂= 0.3 ve PEEP= 5 cmH₂O olan bir hastada, PaO₂/FiO₂= 60/0.3= 200 olarak hesaplanır; ancak hasta, ARDS PaO₂/FiO₂ kriterini karşılamasına rağmen ARDS olmayabilir (9). PaO₂/FiO₂ yerine SpO₂/FiO₂'nin kullanıldığı çalışmalar vardır. PaO₂/FiO₂= 200 yerine SpO₂/FiO₂= 235 alındığında duyarlılık %85, özgüllük %85 ve PaO₂/FiO₂= 300 yerine SpO₂/FiO₂= 315 alındığında duyarlılık ve özgüllük %91 ve %51 bulunmuştur (10). ARDS AECC tanımıyla ilgili problemler Tablo 2'de görülmektedir (11).

Halen ARDS ile ilgili, 1992 yılından bu yana güncel bir tanımlama yapılamamıştır. Ancak, 2011 yılı Kasım ayında Berlin/Almanya'da "European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)" 24. Kongresinde ARDS'nin yeni tanımıyla ilgili ATS ile birlikte ESICM'nin yaptığı çalışmalar ve önerilen tanımlama, Marco Ranieri tarafından sunulmuştur (Tablo 3) (12). Önerilen yeni Berlin ARDS tanımı şunlardır:



Tablo 1. Akut solunum sıkıntısı sendromu, akut akciğer hasarı, AECC tanımları (1994)

Klinik	Akut akciğer hasarı	Akut solunum sıkıntısı sendromu
Başlangıç	Akut	Akut
Hipoksemi	$PaO_2/FiO_2 \leq 300$ (40 kPa)	$PaO_2/FiO_2 \leq 200$ (27 kPa)
Radyoloji	Pulmoner ödem ile uyumlu bilateral infiltrasyonlar	Pulmoner ödem ile uyumlu bilateral infiltrasyonlar
Nonkardiyak neden	Sol atriyal hipertansiyonun klinik bulgusunun olmaması veya PCWP ≤ 18 mmHg	Sol atriyal hipertansiyonun klinik bulgusunun olmaması veya PCWP ≤ 18 mmHg

AECC: American European Consensus Conference, PCWP: Pulmoner kapiller uç/oklüzyon basıncı, kPa: Kilopaskal.

Tablo 2. Akut solunum sıkıntısı sendromu, AECC tanımı ile ilgili problemler*

Kriter	AECC tanımı	Değişkenin güvenilirliğini etkileyen problemler
Akciğer grafisi	Pulmoner ödem ile uyumlu bilateral infiltrasyonlar	Plevral efüzyonlar Düşük akciğer volümleri Yorumlayanlar arası değişkenlik Bilgisayarlı tomografi sonuçları arası uyumsuzluk
Hipoksemi	$PaO_2/FiO_2 \leq 300$, PEEP değerine bağlı olmaksızın	PEEP veya ortalama hava yolu basıncı için ayarlama yok $FiO_2 < 0.5$ iken şant fraksiyonunu PaO_2/FiO_2 yansıtmaz ve uygun değildir Arteriyel kan gazı kullanım sıklığı etkiler
Sol atriyal hipertansiyon	Sol atriyal hipertansiyonun klinik bulgusunun olmaması veya PCWP ≤ 18 mmHg	PCWP > 18 olduğunda akut akciğer hasarı ve pulmoner ödem birlikte olan hastaları dışlar Yorumlayanlar arası değişkenlik Yüksek PEEP'e bağlı yüksek intratorasik basınç durumlarında PCWP, transmural basınçları zayıf olarak yansıtır

* 11 no'lu kaynaktan alınmıştır.

AECC: American European Consensus Conference, PEEP: Pozitif ekspiriyum sonu basıncı, PCWP: Pulmoner kapiller uç/oklüzyon basıncı.

• ARDS, tanımlanmış risk faktörlerinin eşlik ettiği akut difüz akciğer hasarının bir tipi olup, havalı akciğer dokusunun kaybı ve artmış pulmoner vasküler permeabiliteye neden olan inflamasyon ile karakterizedir

• Hipoksemi ve bilateral radyolojik opasiteler (radyografi veya bilgisayarlı tomografide) klinik sendromun temel komponentleridir.

• Fizyolojik düzensizlikler; artmış pulmoner venöz karışım, artmış fizyolojik ölü boşluk ve azalmış solunum sistemi kompliyansdır.

• Morfolojik temelleri; akciğer ödemi, inflamasyon, hiyalen membran ve alveoler hemorajidir (örn. difüz alveoler hasar).

1998 yılında AECC tarafından ARDS ile ilgili ikinci konsensus toplantısı yapılmıştır. Bu toplantıda, ARDS ile ilgili GOCA (Gas exchange, Organ failure, Cause, Associated disease) sınıflama sisteminin kullanımı önerilmiştir. GOCA sistemiyle yapılan çalışmalarda, hastalığın prognozu ve mortalitesiyle korelasyonunun zayıf olduğu tespit edilmiştir ve yaygın kullanım alanı bulamamıştır (13).



Tablo 3. Önerilen yeni akut solunum sıkıntısı sendromu sınıflaması*

Kriter	Hafif	Orta	Ağır
Zamanlama	Akut başlangıç, bir hafta içinde başlayan klinik veya yeni/kötüleşen solunum semptomları		
Hipoksemi	PaO ₂ /FiO ₂ = 201-300 ve PEEP/CPAP ≥ 5	PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 200 ve PEEP ≥ 5	PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 100 ve PEEP ≥ 10
Ödem nedeni	Kalp yetmezliği veya sıvı yüklenmesi ile tamamen açıklanamayan solunum yetmezliği***		
Radyolojik anormallikler	Bilateral opasiteler**	Bilateral opasiteler**	En az üç kadranı kaplayan opasiteler**
Ek fizyolojik düzensizlikler	N/A	N/A	CRS < 40 mL/cmH ₂ O veya VECorr > 10 L/dakika

* 12 no'lu kaynaktan alınmıştır.

** Efüzyon, nodül, kitle veya lobar/akciğer kollapsı ile tamamen açıklanamayan.

*** Hiçbir risk faktörü yoksa objektif değerlendirmeye ihtiyaç vardır.

VEcorr= VE x PaCO₂/40 (vücut yüzey alanı ile düzeltilmiş dakika ventilasyonu), CRS: İstirahatte akciğer kompliyansı, CPAP: Devamlı pozitif hava yolu basıncı, N/A: Uygulanabilir değil, kullanılamaz.

ARDS GENEL TEDAVİ İLKELERİ (14)

A. Solunum sistemi anormalliğinin tedavisi:

- Etyolojik nedenin tanısı ve tedavisi,
- Oksijen desteği (toksik olmayan FiO₂ < 0.7) ve mekanik ventilasyon,
- Ventilatör ile indüklenmiş hasar (VILI) önlenmesi; düşük tidal volüm ventilatör stratejisi, sınırlı statik end-inspiratuar hava yolu basıncı (≤ 30 cmH₂O) (plato basıncı),
- Ventilatörle indüklenmiş akciğer hasarını önlemek için pH normal sınırlarda olmalı,
- Hasta-ventilatör uyumunu sağlamak için sedasyon, amnezi, opiyat analjezikler, farmakolojik paralizi sağlanması ve hastanın yardımcı solunuma ihtiyacı olmadığında weaning.

B. Solunum sistemi dışı anormalliğinin tedavisi:

- Diğer organ sistem disfonksiyonu ve yetmezliklerine yönelik tedavi ve destek tedavisi,
- Genel yoğun bakım (önleyici ve homeostatik ölçümler),
- Yeterli erken nütrisyonel destek (enteral önerilir).

Mekanik Ventilasyon (Akciğer Koruyucu)

Düşük/sınırlı tidal volüm stratejileri, akciğerlere daha az hasar verir ve ARDS hastalarında daha iyi tedavi sonuçlarına (azalmış mortalite gibi) neden olmaktadır. Mekanik ventilasyonun, akciğerlere hasar verici etkilerine, "ventilatörle indüklenmiş akciğer hasarı" denir. Akciğer koruyucu ventilasyonun amacı; inspirasyon sırasında alveollerin aşırı ekspansiyonuna bağlı hasarı (volu-trauma), yüksek insüflasyon basıncına bağlı (barotrauma) ve inspirasyon ve ekspirasyon sırasında alveollerin tekrarlayan kapanma ve açılmasına bağlı hasarını (atelecta-trauma) önlemektir.

2000 yılında ARDSnet tarafından, prospektif randomize çok merkezli bir çalışma olan ARMA çalışması (prospektif randomize, çok-merkezli çalışma, 12 mL/kg vs. 6 mL/kg, Tidal Volume Positive Pressure Ventilation for Treatment of Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome) yapılmıştır (15). Tablo 4'te kullanılan ve önerilen akciğer koruyucu ventilatör stratejisi görülmektedir. Sınırlı end-inspiratuar (plato) basıncıyla kombine düşük tidal volüm ventilasyonun (LTVV), mortalite ve mekanik ventilatördeki gün sayısına etkisi araştırılmıştır. Hastalarda kontrendike bir durum yoksa permisif hiperkapniye izin verilmiştir.



Tablo 4. Akut solunum sıkıntısı sendromunda önerilen akciğer koruyucu ventilatör stratejisi

Ventilatör modu	Volüm asist kontrol
Tidal volüm	≤ 6 mL/kg tahmini vücut ağırlığı*
Plato basıncı	≤ 30 cmH ₂ O
Ventilatör ayar oranı, pH	Solunum sayısı ≤ 35 /dakika, pH ≥ 7.30 olacak şekilde
İnspiratuar akım hızı ve I/E oranı	2 L/dakika ve 1/1-1/3
Oksijenizasyon	55 mmHg \leq PaO ₂ \leq 80 mmHg veya $\%88 \leq$ SpO ₂ \leq $\%95$
Weaning	FiO ₂ /PEEP \leq 0.40/8 olduğunda basınç asist ile weaning yapılmalı

*Erkek: $50 + 0.91$ [Hastanın boyu (cm)-152.4], Kadın: $45.4 + 0.91$ [Hastanın boyu (cm)-152.4].

PEEP: Pozitif ekspiriyum sonu basıncı.

ARDSnet, prospektif, randomize, kontrollü çok merkezli ALVEOLI (Assessment of Low tidal Volume and elevated End-expiratory volume to Obviate Lung Injury, 2000) çalışmasında; yüksek ekspiriyum sonu volümü/düşük FiO₂ ile düşük ekspiriyum sonu volümü/yüksek FiO₂ ventilasyon stratejileri karşılaştırılmıştır (16). Her iki grup arasında mortalite ve ventilatör dışı gün sayısı açısından istatistiksel anlamlı bir sonuç elde edilememiştir. Sonuç olarak; ALVEOLI çalışmasında ARDS Network tarafından önerilen standardize yüksek PEEP ve düşük FiO₂ uygulaması, geçerli bir fizyolojik temele ihtiyaç duymaktadır ve bu nedenle alveoler atelektazilerin açılmasının indüklenmesinde sık sık başarısız olmaktadır. Standardize yüksek PEEP ve düşük FiO₂ uygulaması ilave olarak alveoler aşırı inflasyon riskini artırmaktadır (16).

HFV (Yüksek Frekanslı Ventilasyon)

ARDS'de kullanılan başka bir ventilasyon yöntemidir. HFV; yüksek frekanslı pozitif basınçlı ventilasyon (HFPPV) [60/dakika < solunum sayısı (f) < 120/dakika, tidal volüm (Vt) > ölü boşluk volümü (Vd)], yüksek frekanslı jet ventilasyon (HFJV) (60 < f < 400/dakika, Vt > Vd) ve yüksek frekanslı salınımlı ventilasyon (HFOV) (120 < f < 1200/dakika, Vt < Vd) olmak üzere üç farklı şekilde uygulanmaktadır. HFOV; bir ossilatör pompa ile yüksek frekanslarda küçük tidal volümlerin verilebildiği alternatif bir ventilasyon tekniğidir. HFOV, akciğer koruyucu ventilasyon stratejisinin hedeflerini karşılamaktadır.

Özellikle kontrollü mekanik ventilasyona (CMV) yanıtı olmayan hastalarda oksijenizasyonu iyileştirir. Erken başlanması, mortaliteyi azaltabilir. Yapılan bir meta-analiz sonucuna göre; HFOV kullanımı, ARDS hastalarında, hayatta kalımı iyileştirebilir ve uygulamanın hastaya zarar ihtimali beklenmez (17). Ortalama hava yolu basıncını artırarak, PaO₂/FiO₂ oranını düzeltmektedir. Birlikte recruitment manevraları (önemli barotravma yoksa) önerilir. Ağır astım veya KOAH bulunması HFV için rölatif kontrendikasyondur.

ECMO (Ekstrakorporal Membran Oksijenasyonu)

Vücut dışına alınan kan dolaşımına O₂ transferi ve CO₂ eliminasyonunu sağlar. AVECOR membran oksijenatörler ve kanı, gaz fazından ayıran ince membranlar (membran oksijenizasyonu) kullanılır. Ekstrakorporal karbondioksit temizleme (EC-CO2R), arteriyovenöz (AVCO2R) veya venövenöz by-pass (VVO2R) olarak iki şekilde yapılmaktadır. CESAR çalışmasında, konvansiyel tedavide altı aylık hayatta kalım %47, ECMO ile %63 (p= 0.03) bulunmuştur (18). Pahalı bir yöntemdir. Kullanımı konusunda prospektif randomize kontrollü çalışmalarla gösterilmiş kesin kanıt bulunmamaktadır; bu nedenle en son tedavi alternatifi olarak düşünülmesi önerilmektedir.

Prone Pozisyonu

Hastaların 1/3'ünde oksijenizasyonda düzelleme sağlar, hayatta kalıma etkisi yoktur. Fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) artışı, bölgesel diyafragma



hareketinde değişiklik, perfüzyon redistribüsyonu ve sekresyon klerensinde iyileşme sağlar. Rutin kullanımı önerilmemektedir.

Recruitment (Atelektazileri Açma) Manevraları

Atelektazik akciğer alanlarını açmak için hava yolu basıncını bir süreliğine devamlı olarak yükseltmektir. CPAP, yüksek PEEP uygulanması şeklindedir. Atelektazileri açmak veya kollaps olmuş alveolleri açmak için kullanılır. Yan etkileri (geçici hipotansiyon vs.) vardır. Etkinliği ile ilgili kontrollü klinik çalışmalar yoktur ve rutin kullanımı önerilmemektedir.

Sıvı Yönetimi

Kalp debisi, kan volümü ve oksijen sunumunu optimal seviyede tutacak en düşük pulmoner kapiller oklüzyon basıncını sağlayacak şekilde olmalıdır. ARDSnet, 2001 yılında yaptığı, prospektif, randomize, kontrollü FACTT (Prospective, Randomised, Multi-center Trial of 'Fluid Liberal' Management of Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome) çalışması ile konservatif ve liberal sıvı yönetimi karşılaştırılmıştır (19). Liberal sıvı yönetiminin, mortalite üzerine etkisi olmamakla birlikte, ventilatördeki gün sayısı ve yoğun bakımda kalınan gün sayısında iyileşme sağladığı görülmüştür. Sonuçta; konservatif sıvı yönetiminde hedef intravasküler basınç: santral venöz basınç (CVP) ≤ 4 mmHg veya pulmoner arter ortalama basıncı (PAOP) ≤ 8 mmHg olarak belirlenmiştir. FACTT çalışmasında, hastaların hemodinamik monitörizasyonu için kullanılan pulmoner arter kateteriyle santral venöz kateter ayrıca karşılaştırılmıştır (20). Her iki grup arasında incelenen parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür. Bu nedenle; özel durumlar dışında pulmoner arter kateteri ile hemodinaminin takibi tüm hastalarda gerekli değildir, yerine santral venöz kateter önerilmektedir.

İnhale Nitrik Oksit

Pulmoner kapiller ve arteriyollerde vazodilatasyon yapar. Pulmoner vasküler direnci azaltır. Oksijenizasyonda bir miktar iyileşme sağlar; ancak halen rutin kullanımı önerilmemektedir. Cochrane anestezi grubunun yaptığı yetişkin ve

çocuklarda ALI ve ARDS'de inhale NO (INO) kullanımıyla ilgili derleme sonucuna göre; ALI veya ARDS nedeniyle oluşan akut hipoksemik solunum yetmezliğinde INO kullanımı önerilemez (21). INO, oksijenizasyonda geçici bir iyileşme sağlar ancak mortaliteyi azaltmaz ve hastaya zararlı olabilir (21).

Beta-agonistler

Alveollerden sıvının uzaklaştırılmasını sağlar. BALTI (The beta-agonist Lung Injury Trial) çalışmasında, intravenöz salbutamol, ekstrasvasküler akciğer sıvısını azaltmış, hayatta kalımda iyileşme görülmüştür (22). Ancak çalışmaya alınan hasta sayısının 40 olması, BALTI çalışmasının kısıtlılığıdır. ARDSnet tarafından yapılan randomize, plasebo kontrollü ALTA çalışmasında 282 hasta, çalışmaya dahil edilmiş ve aerolize albuterolün klinik faydasının olmadığı ve mekanik ventilatördeki ALI hastalarına rutin kullanımın önerilemeyeceği sonucuna varılmıştır (23). Çok merkezli, plasebo kontrollü, randomize BALTI-2 çalışmasında da; intravenöz salbutamolün ARDS'de faydasız olduğu, hatta kötüleşme sağladığı ve rutin kullanımının önerilemeyeceği bulunmuştur (24).

Kortikosteroidler

ARDS/ALI akut safhada kortikosteroidlerin etkileri çok az veya yoktur. Geç dönemde etkileriyle ilgili farklı sonuçlar vardır. ARDSnet tarafından yapılan çok merkezli, plasebo kontrollü, randomize LaSRS (Late steroid rescue study) çalışmasında; metilprednizolon ve plasebo alan iki grup arasında istatistiksel olarak 60 ve 180 günlük mortalitede fark bulunmamıştır. PaO₂/FiO₂, plato basıncı, kompliyansa kortikosteroid alan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzelme saptanmış; ancak yoğun bakım ve hastanede kalış süresinde her iki grup arasında fark olmadığı ve ARDS başlangıcından 14 gün sonra kortikosteroid başlananlarda mortalitede artış olduğu görülmüştür (25). Bu sonuçlar, ARDS'de kortikosteroidlerin rutin kullanımını desteklememektedir.

Nöromusküler Blokaj

ARDS nedeniyle mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda, nöromusküler blokaj yapan ilaçlar, oksijenizasyonu iyileştirebilir ve ventilatörle



indüklenen akciğer hasarını azaltabilir; ancak bu ilaçlar aynı zamanda kas güçsüzlüğüne neden olabilir. Erken ARDS'de nöromusküler blokerler isimli çok merkezli, çift-kör çalışmada; yoğun bakımda takip edilen ve ağır ARDS ($PaO_2/FiO_2 < 150$) tanısı konan 340 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. İlk 48 saat içinde hastaların 178'ine kisatrakurium besilat ve 161 hastaya plasebo verilmiştir (26). Sonuç olarak; ağır ARDS hastalarında erken nöromusküler blokerlerin kullanımı, ayarlanmış 90 günlük sağkalımda iyileşme ve kas güçsüzlüğünü artırmadan ventilatörsüz gün sayısında artış sağlamıştır.

Faz 3 çalışmaları, ARDS'de ekzojen sürfaktan, inhale nitrik oksit, IV PGE1, glukokortikosteroid, ketokonazol, lizofilin, NAC ve aktive protein C kullanımını desteklememektedir (2). Yeni tedavi olarak, kemik iliği kökenli mezenşimal kök hücreler ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

Önerilen yeni tanımlama ile ARDS, hafif, orta ve ağır olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır. Bu tanımlamayla hangi evrede hangi tedavi seçeneğinin kullanılacağı ile ilgili öneriler yapılabilecektir. Örneğin; düşük tidal volüm ventilasyon, tüm ARDS evrelerinde önerilirken, ECMO, HFOV, nöromusküler blokaj, inhale nitrik oksit ve prone pozisyonu ağır ARDS hastalarına önerilmektedir. Bu şekilde, ARDS tedavisinde bir uluslararası konsensus sağlanmış olacaktır.

Sonuç olarak; ARDS, akciğerin halen etyolojisi bilinmeyen, insidansı son yıllarda azalmakla birlikte halen sık görülen bir sendromudur. ARDS mortalitesi son yıllarda azalmıştır; ancak hala yüksektir (%41-46). ARDS, tanımının yeniden yapılmasına ve ARDS ile ilgili yapılacak çalışmalarda daha objektif değerlendirme parametrelerine ihtiyaç bulunmaktadır. Düşük tidal volüm (6 mL/kg, tahmini vücut ağırlığına göre) + sınırlı plato basıncı ($< 30 \text{ cmH}_2\text{O}$), mortaliteyi azaltan ispatlanmış tek tedavidir. Konservatif sıvı tedavisi, mekanik ventilatördeki gün sayısında azalma sağlamıştır. Şok vb. gibi hemodinamik instabilitesi olmayan hastalarda konservatif sıvı tedavisi önerilmektedir. Özel durumlar dışında pulmoner arter kateteriyle hemodinaminin takibi tüm hastalarda gerekli değildir, yerine santral venöz kateter kullanı-

mı önerilmektedir. ARDS hastalarında öncelikle enteral beslenme önerilmektedir. Faz 3 çalışmaları, ARDS'de ekzojen sürfaktan, inhale nitrik oksit, IV PGE1, GCC, ketokonazol, lizofilin, NAC ve aktive protein C kullanımını desteklememektedir. Yeni tedavi olarak, kemik iliği kökenli mezenşimal kök hücreler ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Villar J, Blanco J, Anon JM, Santos-Bouza A, Blanch L, Ambros A, et al; ALIEN Network. The ALIEN study: incidence and outcome of acute respiratory distress syndrome in the era of lung protective ventilation. *Intensive Care Med* 2011;37:1932-41.
2. Matthay MA, Zemans RL. The acute respiratory distress syndrome: pathogenesis and treatment. *Annu Rev Pathol* 2011;6:147-63.
3. Laennec RTH. De L' Auscultation Mediate ou Traite du Diagnostic des Maladies des Poumons et du Coeur. Institut de France. Academie Royales des Science. Paris: Chez J.-A. Bossion et J.-S. Chaude Libraires, 1819.
4. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967;2:319-23.
5. Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:720-3.
6. Pierrakos C, Vincent JL. The changing pattern of acute respiratory distress syndrome over time: a comparison of two periods. *Eur Respir J* 2012;40:589-95.
7. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:818-24.
8. Ferguson ND, Frutos-Vivar F, Esteban A, Fernandez-Segoviano P, Aramburu JA, Najera L, et al. Acute respiratory distress syndrome: underrecognition by clinicians and diagnostic accuracy of three clinical definitions. *Crit Care Med* 2005;33:2228-34.
9. Villar J, Blanco J, Kacmarek RM. Acute respiratory distress syndrome: do we need a change? *Curr Opin Crit Care* 2011;17:13-7.
10. Rice TW, Wheeler AP, Bernard GR, Hayden DL, Schoenfeld DA, Ware LB; National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Network. Comparison of the SpO_2/FiO_2 ratio and the PaO_2/FiO_2 ratio in patients with acute lung injury or ARDS. *Chest* 2007;132:410-7.
11. Alber RK, Spiro SG, Jett JR. *Clinical Respiratory Medicine*, third edition, Philadelphia: Elsevier Inc, 2008:71:p883.
12. http://www.esicm.org/07-congresses/OA-annual-congress/web_Tv_ranieri.asp



13. Jegal Y, Lee SI, Lee KH, Oh YM, Shim TS, Lim CM, et al. The clinical efficacy of GOCA scoring system in patients with acute respiratory distress syndrome. *J Korean Med Sci* 2008;23:383-9.
14. Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, et al. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*, fourth edition, 2008:2523-60.
15. The ARDSnet. 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.
16. Acute National Heart Lung and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2004;351:327-36.
17. Sud S, Sud M, Friedrich JO, Meade MO, Ferguson ND, Wunsch H, et al. High frequency oscillation in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome (ARDS): systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;340:c2327.
18. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, et al; CESAR trial collaboration. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1351-63.
19. The National Heart Lung and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network. Comparison of two fluid management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006;354:2564-75.
20. The National Heart Lung and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network. Pulmonary Artery versus Central Venous catheter to guide treatment of acute lung injury. *N Engl J Med* 2006;354:2213-24.
21. Afshari A, Brok J, Moller AM, Wetterslev J. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome (ARDS) and acute lung injury in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(7):CD002787.
22. Perkins GD, McAuley DF, Thickett DR, Gao F. The β -agonist Lung Injury Trial (BALTI). *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:281-7.
23. The National Heart Lung and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network. Randomised, placebo-controlled clinical trial of an aerosolized β -agonist for treatment of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:561-8.
24. Gao Smith F, Perkins GD, Gates S, Young D, McAuley DF, Tunnicliffe W, et al; BALTI-2 study investigators. Effect of intravenous β -2 agonist treatment on clinical outcomes in acute respiratory distress syndrome (BALTI-2): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2012;379:229-35.
25. Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, Hough CL, Lanken PN, Hyzy R, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2006;354:1671-84.
26. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A, et al; ACURASYS Study Investigators. Neuro-muscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2010;363:1107-16.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Yrd. Doç. Dr. Tayfun ÇALIŞKAN

Gülhane Askeri Tıp Akademisi

Haydarpaşa Eğitim Hastanesi

Göğüs Hastalıkları Servisi Selimiye Mahallesi

Üsküdar, İstanbul-Türkiye

E-posta: drtcaliskan@yahoo.com

