
Akut solunum sıkıntısı sendromu tanısı ve tedavisinde güncel yaklaşımlar

Neriman Defne ALTINTAŞ, Arzu TOPELİ İSKİT

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Ünitesi, Ankara.

ÖZET

Akut solunum sıkıntısı sendromu tanısı ve tedavisinde güncel yaklaşımlar

Akut solunum sıkıntısı sendromu yoğun bakımlarda sık karşılaşılan, patogeneziyle ilgili geniş bilgi birikimine rağmen hala etkin tedavisi gösterilememiş mortalitesi yüksek bir durumdur. Ayırıcı tanısında kardiyojenik pulmoner ödemin dışlanması önemlidir. Tedavisinde farklı mekanik ventilasyon uygulamaları ve inflamasyonun kontrolünü sağlayacak değişik ajanlar denenmektedir. Bugün için düşük tidal volüm ve 30 cmH₂O'nun altında plato basınçları ile yapılan ventilasyonun, sağ kalımı anlamlı olarak artırdığı gösterilmiş tek yaklaşımdır. Düşük doz steroid verilmesi, nitrik oksit inhalasyonu, sürfaktan uygulanması, çeşitli antioksidanlar, β_2 adrenerjik ajanlar, HMG-CoA redüktaz inhibitörleri etkin olabileceği düşünülen ajanlardır. Bu hastaları izlerken sıvı kısıtlaması uygulanması ve immünnütrisyonun dikkate alınması önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Akut solunum sıkıntısı sendromu, beyin natriüretik peptid, mekanik ventilasyon, PEEP, steroid, nitrik oksit, sürfaktan, HMG-CoA redüktaz inhibitörleri.

SUMMARY

Current strategies for the diagnosis and treatment of acute respiratory distress syndrome

Neriman Defne ALTINTAŞ, Arzu TOPELİ İSKİT

Intensive Care Unit, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Hacettepe University, Ankara, Turkey.

Yazışma Adresi (Address for Correspondence):

Dr. Neriman Defne ALTINTAŞ, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Yoğun Bakım Ünitesi, Sıhhiye 06100
ANKARA - TÜRKİYE
e-mail: defne98hac@yahoo.com

Acute respiratory distress syndrome is a frequently encountered condition in the intensive care units, with high mortality rates despite cumulating knowledge on its pathogenesis. It is important that cardiac pulmonary edema should be ruled out for diagnosis. Different mechanical ventilation strategies, as well as agents for the control of inflammation are being tested. Currently, low tidal volume ventilation with high PEEP and plateau pressures below 30 cmH₂O is the only intervention that has been shown to improve survival significantly. Low dose steroids, nitric oxide inhalation, surfactant, antioxidants, β_2 adrenergic agents, HMG-CoA reductase inhibitors are promising agents. Fluid restriction and immunonutrition should be considered when these patients are being cared for.

Key Words: Acute respiratory distress syndrome, brain natriuretic peptide, mechanical ventilation, PEEP, steroid, nitric oxide, surfactant, HMG-CoA reductase inhibitors.

Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) yoğun bakımda sık karşılaşılan, özgül tedavisi olmayan, mekanik ventilasyon desteği gerektiren ve yüksek mortalite ile seyreden bir durumdur (1). Önceleri kesin belirlenmiş tanı kriterlerinin olmaması nedeniyle ARDS tanısı ve seyri ile ilgili çelişkili bildirimler olmuştur. Ancak 1994 yılındaki Amerika-Avrupa Konsensus Konferansı Komitesinin tanımı sonrasında klinik araştırmalar belirli standartlara uyumuş, elde edilen verilerin değerlendirilmesi ve karşılaştırılması kolaylaşmıştır. Bu konsensus konferansında kabul edilen tanı kriterleri solunum yetmezliğinin ani olarak başlaması, hipoksemi [parsiyel arteriyel oksijen basıncının oksijen fraksiyonuna oranının ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) akut akciğer hasarı için 300, ARDS için ise 200'ün altında olması] akciğer grafisinde bilateral yaygın infiltratların görülmesi ve pulmoner arter kama basıncının 18 mmHg'nin altında olması ya da klinik olarak sol atriyal hipertansiyon varlığı olmamasıdır (2).

ARDS'ye yol açan nedenler pulmoner ve ekstrapulmoner nedenler olarak iki grupta incelenebilir. İlk durumda doğrudan akciğer hasarı, diğer durumda ise gelişen sistemik inflamatuvar süreç sonrası dolaylı akciğer hasarı söz konusudur. Sepsis, tüm ARDS nedenlerinin başında gelir. Kuzey Amerika ve Avrupa'da sepsis (pnömoni de dahil) ARDS'nin en sık nedeni olarak görülmektedir (3). Diğer ARDS nedenlerine bakıldığında, pulmoner kaynaklı ARDS nedenlerinin başında mide içeriğinin aspirasyonu gelir. Ayrıca akciğer kontüzyonu, yağ embolisi, boğulma, duman inhalasyonu ve reperfüzyon hasarı doğrudan akciğer hasarı sonrasında ARDS'ye yol açabilecek nedenlerdir. Ekstrapulmoner nedenler arasında ise çoklu travma, kardiyopulmoner by-pass cerrahisi, akut pankreatit, ilaç intoksikasyonları, kan ve kan ürünleri transfüzyonu vardır (1).

KLİNİK SEYİR ve TANI

Risk altındaki hasta grubunda, ani gelişen oksijen tedavisine yanıtız akut hipoksik solunum yetmezliği tanısı akla getirmelidir (1). Akciğer grafisinde bilateral, pozisyonla yer değişikliği gösteren yaygın infiltratlar tipiktir. Kesin tanı için pulmoner ödeme yol açabilecek kardiyak sorunlar dışlanmalıdır.

Eksüdatif ve inflamatuvar fazdan 1 hafta-10 gün kadar sonra gelişen fibroproliferatif fazda inflamasyon alanlarında pulmoner ödem ve akut inflamasyon gerilerken, fibroblastlar proliferer olur. Fibrozan alveolit gelişir. Hipoksi devam eder, alveoler ölü boşluk artmıştır ve akciğer kompliyansı azalmaktadır. Klinik olarak pulmoner kapiller yatağın obliterasyonuna bağlı pulmoner hipertansiyon ve buna ikincil sağ kalp yetmezliği görülebilir. Radyolojik görüntülemelerde büller saptanabilir. Bu dönemde pnömotoraks riski artmıştır. İyileşme fazında ise hipoksemi geriler ve akciğer kompliyansı düzelir (1).

Ayrıncı tanının yapılması gereken en önemli klinik durum kardiyojenik pulmoner ödemdir. Ayırımı için fizik muayene, laboratuvar ve ekokardiyografi bulguları yeterli olmazsa, pulmoner arter kateterizasyonu yapılarak pulmoner arter oklüzyon basıncının 18 mmHg'nin altında olduğu gösterilmelidir (2). Ancak pulmoner arter kateteri takılmasının yoğun bakım ünitesinde mortaliteyi artırıcı etkilerinin gösterilmesinden sonra bu işlemin uygulanması ile ilgili ciddi endişeler ortaya çıkmıştır (4). Bu nedenle kardiyojenik ve nonkardiyojenik pulmoner ödem ayrıncı tanısında yeni belirleyicilere ihtiyaç duyulmaktadır. Yakın zamanlı bir çalışmada, acil servise ani başlangıçlı solunum sıkıntısı ile başvuran hastalarda brain natriüretik peptid (BNP) değerlerinin 100 pg/mL'den

yüksek olmasının kardiyojenik pulmoner ödem için tanı koydurucu olabileceği bildirilmiştir (5). Pulmoner ödeme bağlı akut solunum yetmezliği ile izlenen hastalarda kardiyojenik ve nonkardiyojenik pulmoner ödemin ayırımında BNP ve pro-BNP'nin rolünü ortaya koymak amacıyla Türkoğlu ve arkadaşları tarafından yapılmış olan bir çalışmada ise BNP ve pro-BNP değerlerinin ejeksiyon fraksiyonu ve mikst venöz oksijen satürasyonu ile anlamlı ilişki gösterdiği saptanmıştır. Ancak, pulmoner arter kama basıncı ya da kardiyak debi ile BNP ya da pro-BNP arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir. Bu nedenle kardiyojenik ve nonkardiyojenik pulmoner ödem ayırımında BNP ya da pro-BNP'nin pulmoner arter kateterizasyonu yerine kullanılmayacağı ancak eşlik eden kardiyak disfonksiyon varlığının değerlendirilmesinde kullanılabileceği belirtilmiştir (6,7).

ARDS TEDAVİSİNDE YENİLİKLER

Bugüne kadar ARDS patogenezinin ve tedavisine yönelik yapılmış birçok araştırma ve çalışmaya rağmen etkinliği kesin gösterilmiş, rutin kullanımı önerilen tedavi seçenekleri sınırlıdır (8). Araştırmalar değişik mekanik ventilasyon stratejileri ve sistemik inflamasyonu kontrol altına alacak tedavi seçenekleri üzerinde yoğunlaşmaktadır.

Mekanik Ventilasyon Uygulamaları

Akciğerleri koruyucu mekanik ventilasyon kavramı, ventilatörle ilişkili akciğer hasarının tanımlanmasıyla gündeme gelmiştir (9). Yüksek volümlü ve/veya basınçlı mekanik ventilasyon uygulamaları, alveol duvarlarındaki mekanik stresi artırarak, alveol duvarındaki hasarı artırmaktadır. Özellikle ARDS gibi akciğer parankiminde homojen olmayan bir tutulumu sahip durumlarda, belli bir basınç uygulandığında bu basınçtan her bir alveolün nasıl etkileyeceğini kestirmek güçtür. Kompliyansı yüksek alveollerde gerilim çok yükselip, hücre membranına zarar verecek düzeylere erişebilmektedir. Bunun sonucunda hasarlı akciğerdeki ödem artarken, akciğerlerin sağlıklı kısımlarında da duvar hasarı, artmış geçirgenlik, inflamasyon ve sonucunda pulmoner ödem gelişebilmektedir (10,11). Buna ek olarak, sürfaktan kaybına uğramış, atelektatik alveollerin tekrarlayan açılıp kapanmalarının [özellikle yetersiz pozitif ekspiriyum sonu basıncı (PEEP)

ve düşük tidal volüm altında], proinflamatuvar sitokin kaskadını aktive ettiği bilinmektedir (9,10). Bütün bu hasarın yol açtığı sitokin ve kemokin salınımı sistemik inflamasyonun gerilemesini geciktirmekte, hatta alevlendirerek devam eden inflamatuvar süreç sonunda ARDS'yi derinleştirebilmektedir. Ayrıca, akciğerdeki inflamatuvar medyatörlerin ve mikroorganizmaların akciğerle sınırlandırılmaması sonucu (kompartımantalizasyon kaybı) sepsis ve multiorgan yetmezliği riskinin önemli ölçüde artabileceği savunulmaktadır. Ventilatörle ilişkili akciğer hasarının da, ARDS'den bağımsız olarak multiorgan yetmezliğine yol açabileceği düşünülmektedir (12,13).

Akciğerleri koruyucu mekanik ventilasyon stratejilerinin kullanılması ile aşırı inflamatuvar yanıtın önlenilebileceği ve mortalitenin daha az olacağı savunulmaktadır (9,10). Nitekim, "ARDS Clinical Trials Network"un bir çalışmasında ARDS'li hastalarda, tidal volümlerin 12 mL/kg'dan 6 mL/kg'a indirilmesi ile mortalitede %22 oranında bir azalma olduğu gösterilmiştir (14). Bu sonuç ve diğer çalışmaların sonuçları beraber değerlendirildiğinde ventilatörle ilişkili akciğer hasarını en aza indirmek için plato basınçları 30 cmH₂O'nun altında olsa dahi düşük tidal volüm (6 mL/ideal kg) ile ventilasyon yapılması önerilmektedir (15). Bu esnada kan pH değerinin normal sınırlara çekilmeye çalışılmaması, kontrendike değilse hiperkapniye izin verilmesi, permisif hiperkapni uygulanması önerilmektedir (14).

Alveollerin tekrarlayan açılıp kapanmalarını ve atelektaziyi önlemek için PEEP uygulanması da akciğerleri koruyucu mekanik ventilasyon yaklaşımlarındandır. Ayrıca, PEEP uygulaması ile atelektatik alveoller açılmakta, stabilize olmakta ve gaz değişimleri olumlu olarak etkilenmektedir (16). Ancak, çok merkezli bir çalışmada, düşük tidal volüm uygulanan ve plato basıncı 30 cmH₂O'nun altında tutulan 549 ARDS'li hastada düşük (ortalama 8 cmH₂O) ya da yüksek (ortalama 13 cmH₂O) PEEP uygulamasının mortaliteyi etkilemediği gösterilmiştir (17). En uygun PEEP düzeyinin nasıl belirlenmesi gerektiği konusu açık değildir. PEEP değeri basınç-volüm eğrisi değerlendirilerek alveollerin çoğunu açık tutacak şekilde alt dönüm noktasının üstünde PEEP değerinin ayarlanması ile belirlenebilir. An-

cak, hasta başında bunu değerlendirmenin pek çok olumsuz tarafı vardır. ARDS Network çalışmalarında ise önceden belirlenmiş bir tablo esas alınarak PEEP ve FiO₂ değerleri ayarlanmıştır (14,17). Ancak bu yaklaşımla intrinsek PEEP gelişebildiği, yama tarzı ARDS tutulumunda sağlıklı alveollerde hiperinflasyona yol açabileceği bildirilmektedir (18). İdeal olarak önerilen ise dinamik kompliyans ölçümleri ve oksijenasyon takibi ile optimal PEEP'in belirlenmesidir (19).

Ayrıca, oksijenin ciddi toksik etkilere sahip olması ve ciddi şant varlığında oksijenin tek başına saturasyonları yükseltmede yeterli olmaması nedeniyle yüksek oksijen konsantrasyonlarının uygulanmasından kaçınılmalıdır (20). Optimal PEEP değeri belirlendikten sonra, PaO₂ 55-80 mmHg, O₂ saturasyonu %88-95 olacak şekilde en düşük FiO₂ hastaya uygulanmalıdır (14). Amaç FiO₂'yi 0.7'nin altına indirmek olmalıdır (16).

“Recruitment” manevraları. Düşük basınç ve düşük tidal volümle ventilasyon alveoleri kollapsa meyilli hale getirebilir. Kapalı alveollerin açılması ve bu şekilde oksijenasyon ve ventilasyonun düzelmesi için “recruitment” manevrası adı verilen farklı manevralar kullanılmaktadır. Bunlar arasında uzun süreli, yüksek basınçla akciğer inflasyonu, iç çekme uygulaması ve PEEP ya da tepe inspiratuar basınçta kademeli artış uygulamaları vardır. Ancak bu manevraların kullanımı ile ilgili yayınlar çelişkilidir; yöntem ve zamanlama ile ilgili veriler ve en önemlisi sağkalım, ARDS'de düzelme gibi pek çok parametreye etkileri kesinleşmemiştir (21,22). Genellikle göğüs duvarı kompliyansı iyi olan, ekstrapulmoner kaynaklı ARDS'si olan hasta gruplarında daha etkin bulunmaktadırlar (23). İnspiryum süresinin ekspiryum süresinden uzun tutulduğu ters oranlı ventilasyon da bu amaçla uygulanmıştır ancak uzun süreli uygulama ile intrinsek PEEP'in aşırı artış gösterebildiği, hemodinaminin ve oksijenasyonun olumsuz etkilenebildiği bildirilmektedir (24). Bugün için düşük tidal volüm ve basınçla ventilasyona üstün kabul edilmemektedir.

Prone pozisyon da, intrapulmoner şantı azaltarak ve ventilasyon dağılımını düzelterek, özellikle ciddi ARDS'li hastalarda, oksijenasyonu olumlu etkilemektedir. Riskleri ve hasta sonucu

üzerine etkilerinin açık bir şekilde gösterilememiş olması nedeniyle son yayınlarda uygulanması önerilmemektedir (25).

Pulmoner ve ekstrapulmoner kaynaklı ARDS ayırımının akciğer mekaniklerini ve buna bağlı olarak tedavi yanıtını etkileyebileceği düşünülmektedir. Alveoler-kapiller bariyerin etkilenen ilk noktasının pulmoner epitelyum olduğu pulmoner kaynaklı ARDS'de intraalveoler dolum ve yama şeklinde tutulum daha belirgindir. Ekstrapulmoner kaynaklı ARDS'de ise bariyerin asıl etkilenen noktası endoteldir, yaygın interstisyel ödem buna bağlanmaktadır (26,27). Pulmoner ARDS'de alveoler konsolidasyon, ekstrapulmoner ARDS'de kollabe alveoller ön plandadır (26). Genel olarak yeniden işleve sokma manevralarına ekstrapulmoner kaynaklı ARDS'nin daha iyi yanıt verdiği bildirilmektedir (28). Bu da kollabe alveollerin açılma potansiyelinin daha fazla olmasına bağlanmaktadır. Ancak bu ayırımın tedaviye yanıt ve sağkalım üzerine etkilerine yönelik yapılan çalışmaların sonuçları çelişkilidir (28,29). Bu farklı sonuçlar hasta gruplarının heterojen olmasına ve iki sürecin ortak noktaları olması ve bazı durumlarda kesin olarak ayırım yapılamamasına bağlanmaktadır (26). Ancak, yakın zamanda yapılan bir meta-analizde 4311 ARDS'li hasta değerlendirilmiş ve pulmoner ya da ekstrapulmoner kaynaklı ARDS olmasının mortalite üzerine gösterilebilen anlamlı bir etkisi olmadığı bildirilmiştir (30).

Medikal Tedavi Seçenekleri

Steroid tedavisi. İlk olarak Meduri ve arkadaşları 1998 yılında yaptıkları çalışmada iyileşme göstermeyen ARDS'si olan hastalarda uzun süreli metilprednizolon verilmesinin akciğer hasarında ve multiorgan yetmezliği skorlarında düzelme ve azalmış mortalite ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (31). Çalışmaya 7 gün boyunca mekanik ventilatör ihtiyacı olan ve aktif infeksiyonu olmayan hastalar dahil edilmiştir. Bu çalışmadaki öneriler uzamış ARDS'de 2 mg/kg/gün metilprednizolon verilmesi; infeksiyon açısından hastaların yakın izlenmesi ve steroid dozunun kademeli olarak azaltılarak tedavinin 32 günde sonlandırılmasıdır. Ancak steroid tedavisine 14. günden sonra başlanmasının uzun dönemdeki morbiditeyi ve mor-

taliteyi olumsuz etkileyebileceğine dair bir çalışma sonucu vardır (32). Bu nedenle de persistan ARDS'de rutin olarak kullanımı önerilmemektedir. Bu mortalite artışının enfeksiyona bağlı olmadığı aynı çalışmada gösterilmiştir.

Meduri ve arkadaşlarının 2007 yılında yapmış oldukları çalışmada ise erken ciddi ARDS'li hastalara daha düşük dozda metilprednizolon ile tedaviye başlanmasının sistemik inflamasyonu baskıladığı, pulmoner ve ekstrapulmoner organ disfonksiyonunu ve mekanik ventilasyon süresi ile yoğun bakım kalış sürelerini azalttığı bildirilmiştir (33). İlk 72 saat içerisinde hastalara 1 mg/kg/gün steroid verilmesi ve tedavinin 28 gün süre ile sürdürülmesi önerilmektedir. Erken steroid tedavisi yoğun bakım mortalitesini anlamlı düzeyde düşürmekte, hastane mortalitesindeki düşüş ise anlamlılık sınırına yaklaşmaktadır. Bu çalışmada da enfeksiyon hızında artış gösterilmemiştir.

Inhale nitrik oksit. Nitrik oksit (NO) akciğerlerde L-arjininden NO sentetaz aracılığı ile doğal olarak sentezlenmektedir. NO'nun vazorelaksasyon ile bölgesel alveoler ventilasyon-perfüzyon oranlarını düzenleyici etkisi vardır. Bir çalışmada sitokinler ve endotoksinlerin indüklenebilir NO sentazın aktivitesini artırdıkları ve inflamasyon sırasında hipoksik pulmoner vazokonstrüksiyonu engelledikleri gösterilmiştir (8). Ancak ekzojen olarak inhalasyon yolu ile NO verilmesi ventile olan alveollerdeki perfüzyonu düzenler; hemodinami ve oksijenasyonu düzeltir. İnfantlarda PaO₂ oranları üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir. Erişkin hasta grubunda ise oksijenasyonun iyileşmesi ve pulmoner arter basıncın düşürülmesi için gereken NO dozlarının değişiklik gösterebileceği, ancak çok yüksek NO dozlarının da oksijenasyonu bozabildiği bildirilmiştir (34). Ancak farklı çalışmalarda sağkalım, hayat kalitesi ve maliyetler üzerine olumlu bir etkisi gösterilememiştir ve rutin kullanımını önerilmemektedir (35,36). Son çalışmalarda NO tedavisinin "recruitment" manevraları ve değişik ventilasyon modları ile kullanımının mortalite üzerine olmasa da oksijenasyon üzerine olumlu etkileri olduğu bildirilmektedir (37).

Sümfaktan tedavisi. Sümfaktan yüzey gerilimini azaltan ve alveoler kollapsı engelleyen, esas olarak tip 2 alveol hücreleri tarafından salgılanan bir

lipoprotein kompleksidir. Ayrıca, antiinflamatuvar ve antibakteriyel özellikleri de vardır (38). ARDS'de hem üretimi azalmıştır, hem de mevcut sümfaktan inaktive olmaktadır. Ayrıca az miktarda üretilmekte olan sümfaktanın da disfonksiyonel olduğu gösterilmiştir (39). Bu bilgilerden yola çıkılarak ARDS'de sümfaktan tedavisinin yararlı olabileceği düşünülmüştür. Yapılan çalışmalarda hiyalin membran hastalığı olan infantlarda sümfaktan verilmesinin sağkalımı artırdığı bildirilmiştir (40). Hem pediatrik hem de erişkin hasta gruplarında yapılan çalışmalarda intrabronşiyal sümfaktan verilmesi ile gaz değişimlerinin olumlu etkilendiği gösterilmiştir (41,42). Bir küçük çalışmada, kardiyak cerrahi sonrası ARDS gelişen hastalarda erken dönemde intrabronşiyal sümfaktan verilmesinin oksijenasyonu düzelttiği ve mortaliteyi belirgin olarak azalttığı bildirilmiştir (43). Bir başka çalışmada çeşitli nedenlere bağlı ARDS'si olan 448 hastanın bir kısmına standart tedavinin yanı sıra 24 saat süreyle sümfaktan verilmiştir. Çalışma sonuçlarında bu 24 saat içerisinde oksijenasyonda düzelmeye olmaksızın beraber mortalite ve mekanik ventilatör bağımlılığı üzerine herhangi bir etki gösterilememiştir (44). Pediatrik hasta grubunda sağkalım üzerine etkinliği kabul edilmektedir, ancak erişkinlerde ventilatörden ayrı geçen süre ve sağkalım üzerine etkileri ile ilgili çalışma sonuçları çelişkilidir (38,45). Farklı uygulama sürelerinin, yöntemlerinin ve farklı sümfaktan preparatlarının etkilerini araştıran çalışmaların sonuçları bu duruma açıklık getirecektir.

Sümfaktanın NO ile beraber kullanımını değerlendiren çalışmalar da devam etmektedir. Sümfaktan kullanımını uygulaması ile alveollerin "recruitment"ı sağlandıktan sonra düşük dozlarda NO inhalasyonunun oksijenasyonu ve akciğer kompliyansını olumlu etkilediğine dair çalışmalar mevcuttur (46).

Antioksidanlar. ARDS'de akciğer hasarını artıran faktörlerden biri de oksidatif yüküdür. Ancak ARDS'de serbest oksijen radikallerinin etkilerini engelleyecek akciğer glutatyon düzeylerinin düşük olduğu gösterilmiştir (47,48). Bu nedenle antioksidan mekanizmalarda artış sağlayacak olan girişimlerin tedavi amacı ile kullanılması denemektedir. N-asetilsistein ve prosistein akciğerlerde ve eritrositlerde glutatyon düzeyini yükseltme-

leri nedeniyle faydalı olabileceği düşünülen ajanlardır (49). Bu amaçla yapılan bir çalışmada mortalite üzerine belirgin etkileri gösterilememiş olsa da glutasyon düzeylerini yükselttikleri ve oksijenasyonu olumlu etkiledikleri bildirilmektedir (50).

β_2 -adrenerjik agonistler. β -adrenerjik reseptör agonistler, apikal Na kanalları ve bazolateral membrandaki Na-K-ATPaz pompalarından aktif Na transportunu sağlayarak, ödem sıvısı klerensini artırmaktadır. Ayrıca vasküler yatağın geçirgenliğini azaltırlar. Sürfaktan sentezini artırdıkları ve bazı antiinflamatuvar etkileri olduğu düşünülmektedir. ARDS'li hastalarda da solunum sistemi direncini, hava yolu ve alveoler basınçları düşürdükleri, bu nedenle de barotrauma ve alveoler hasar riskini azaltabilecekleri gösterilmiştir (51). Kritik hastalarda gösterilmiş ciddi yan etkileri yoktur. Bu nedenlerle β_2 -adrenerjik reseptör agonistlerinin ARDS tedavisinde kullanımının faydalı olabileceği düşünülmektedir (52,53). Ancak mortalite üzerine olumlu etkilerini gösteren çalışma yoktur.

3-hidroksi-3-metil-glutaril koenzim A (HMG-CoA) redüktaz inhibitörleri. HMG-CoA redüktaz inhibitörleri güçlü kan kolesterol ve lipid düzeylerini düşürücü etkileri olan ajanlardır (54). Ancak yapılan çalışmalarda aterosklerozda mortaliteyi azaltıcı etkilerinin, sadece lipid düzeylerini düşürücü etkileri ile açıklanamayacak boyutta olduğu gözlenmiştir. Yapılan incelemelerde bu ajanların antiinflamatuvar, immünmodülatuar, endotel disfonksiyonunu düzeltici ve ayrıca prokoagulan aktivite ve trombosit fonksiyonları üzerine etkileri de olduğu gösterilmiştir (55,56). Bu noktadan yola çıkan çalışma ve gözlemlerde HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinin septik hastalarda morbidite ve mortaliteyi de azaltmada etkisi olabileceğine dair bulgular bildirilmiştir (57,58). HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinin ARDS üzerindeki etkileri ile ilgili yapılmış olan bir çalışmada çekal ligasyon ve ponksiyon ile oluşturulan fare sepsis-ARDS modelinde simvastatinin olumlu etkisi olabileceği bildirilmektedir (59). Altıntaş ve arkadaşları hayvan ARDS modelinde önceden simvastatin kullanımının hem pulmoner hem de ekstrapulmoner ARDS şiddetini azaltmada etkili olduğunu göstermişlerdir (47,48). Ancak hastalar üzerinde yapılacak olan çalışmaların sonuçlarına ihtiyaç vardır.

Genel Destek Uygulamaları

Hastalar komplikasyonlar açısından yakın takip edilmeli, organ fonksiyonlarını en iyi düzeyde koruyabilmek için diğer yoğun bakım hastalarında olduğu gibi gereken destek tedaviler planlanmalıdır. Bu hastalarda sıvı tedavisi dikkatli planlanmalıdır. Yapılmış olan çalışmalarda sıvı kısıtlamasının ve diüretik kullanımının oksijenasyon ve mekanik ventilatör süresi üzerine olumlu etkileri olduğu bildirilmektedir (60,61). Bir çalışmanın sonucunda, hipoalbuminemik ARDS'li hastalara albumin ile furosemid verilmesinin oksijenasyonu ve organ yetmezliği gelişimini olumlu yönde etkilediği, hemodinamik stabilitenin daha kolay sağlandığı bildirilmiştir (61). Ancak bu esnada ekstrapulmoner organların perfüzyonlarının korunduğundan emin olunmalıdır. Sıvı durumunun takibi için santral venöz basınç takipleri yapılabileceği gibi, kardiyak patolojiler nedeniyle santral venöz basınç ölçümlerinin güvenilirliğinin azaldığı durumlarda sıvı durumunun takibi için pulmoner arter kateterizasyonu ve kama basıncı da kullanılabilir. Ancak yüksek PEEP uygulamaları ve azalmış akciğer kompliyansı nedeni ile bu basınçların yorumlanması zorlaşmaktadır (62). Alternatif olarak hemodinamik monitörizasyon için santral venöz oksijen satürasyonu ve mikst venöz oksijen satürasyonu ile arteryel oksijen satürasyonu arasındaki fark ile kardiyak debinin takibi önerilmektedir (18). Santral venöz oksijen satürasyonunun %70'in üzerinde olması ve mikst venöz ile arteryel oksijen satürasyon farkının %25'in altında olması kardiyak indeksin yeterli (2.5 L/m²/dk üzerinde) olduğuna işaret eder.

İmmün nütrisyon, inflamatuvar mediatörlerin salınımında modifikasyon sağlayarak inflamatuvar hasarın önlenmeye çalışılması için kullanılan bir yöntemdir. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda omega-3 yağ asitleri ile zenginleştirilmiş beslenme ile akciğerlerdeki inflamasyonun daha az olduğu görülmüştür (63). Antioksidanlar, balık yağı ve boraj yağından zenginleştirilmiş enteral beslenmenin uygulandığı bir grup ARDS'li hastada inflamasyonun azaldığı, oksijenasyonun düzeldiği, ventilatör bağımlı günlerin azaldığı ancak mortalitenin değişmediği bildirilmiştir (64). On iki çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde ise infeksiyon sıklığında belirgin azalma gö-

rülmüştür ancak mortalite üzerine belirgin etkisi olmamıştır. Antioksidan özellikleri nedeniyle askorbik asit, tokoferol ve flavanoidlerin de kullanımını ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (8).

SONUÇ

Patogenezi ile ilgili yoğun bilgi birikimine ve gelişmiş teknolojik olanaklara rağmen, ARDS mortalitesi halen çok yüksek olup %40-60 arasında bildirilmektedir (1). Mortalite çoğunlukla multiorgan yetmezliğine ya da sepsise bağlıdır. Solunum yetmezliği bu ölümlerin çok az bir kısmından sorumlu bulunmaktadır (1). Mortalitenin en önemli nedenleri olmaları nedeniyle, özellikle multiorgan yetmezliği ve sepsis gelişimini önleyecek tedavi girişimleri araştırılmaktadır. Bugün için ARDS'de mortaliteyi azaltmada etkinliği kabul edilmiş tek yaklaşım düşük tidal volüm ile akciğerleri koruyucu ventilasyon uygulamalarıdır. Diğer tedavi yaklaşımları umut vaat etmekle beraber eldeki veriler henüz kesin bir öneri yapmak için yeterli değildir.

KAYNAKLAR

1. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342: 1334-49.
2. 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.
3. Piantadosi CA, Schwartz DA. The acute respiratory distress syndrome. *Ann Intern Med* 2004; 141: 460-70.
4. Connors AF Jr, Speroff T, Dawson NV, et al. The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. *SUPPORT investigators. JAMA* 1996; 276: 889-97.
5. Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med* 2004; 350: 647-54.
6. Aybar M, Altıntaş ND, İskit AT. Kardiyojenik ve nonkardiyojenik pulmoner ödem ayırıcı tanısında BNP ve pro-BNP'nin rolü. 2. Ulusal Dahili ve Cerrahi Bilimler Yoğun Bakım Sempozyumu. *Yoğun Bakım Dergisi* 2005; 5(Ek 1): 28.
7. Türkoğlu M. Kardiyojenik ve nonkardiyojenik pulmoner ödemin ayırıcı tanısında beyin natriüretik peptid ve N-terminal pro-beyin natriüretik peptidin rolü (tez). *Yoğun Bakım Uzmanlık Tezi, Ankara: 2007.*
8. Jain R, DalNogare A. Pharmacological therapy for acute respiratory distress syndrome. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 205-12.
9. 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.
10. Ricard JD, Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury. *Curr Opin Crit Care* 2002; 8: 12-20.
11. Belperio JA, Keane MP, Lynch JP 3rd, Strieter RM. The role of cytokines during the pathogenesis of ventilator-associated and ventilator-induced lung injury. *Semin Respir Crit Care Med* 2006; 27: 350-64.
12. Slutsky AS, Tremblay LN. Multiple system organ failure. Is mechanical ventilation a contributing factor? *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1721-5.
13. Santos CC, Zhang H, Liu M, Slutsky AS. Bench-to-bedside review: Biotrauma and modulation of the innate immune response. *Crit Care (London, England)* 2005; 9: 280-6.
14. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. N Engl J Med* 2000; 342: 1301-8.
15. Hager DN, Krishnan JA, Hayden DL, et al. Tidal volume reduction in patients with acute lung injury when plateau pressures are not high. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1241-5.
16. Marini JJ, Gattinoni L. Ventilatory management of acute respiratory distress syndrome: A consensus of two. *Crit Care Med* 2004; 32: 250-5.
17. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2004; 351: 327-36.
18. Grasso S, Stripoli T, De Michele M, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 761-7.
19. Stahl CA, Moller K, Schumann S, et al. Dynamic versus static respiratory mechanics in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2006; 34: 2090-8.
20. Carvalho CR, de Paula Pinto Schettino G, Maranhao B, Bethlem EP. Hyperoxia and lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 1998; 4: 300-4.
21. Gunen H, Kizkin O. The principles of mechanical ventilation in ARDS. *Tuberk Toraks* 2004; 52: 199-206.
22. Marini JJ. How to recruit the injured lung. *Minerva Anestesiol* 2003; 69: 193-200.
23. Lapinsky SE, Mehta S. Bench-to-bedside review: Recruitment and recruiting maneuvers. *Crit Care* 2005; 9: 60-5.
24. Zavala E, Ferrer M, Polese G, et al. Effect of inverse I: E ratio ventilation on pulmonary gas exchange in acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 1998; 88: 35-42.
25. 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: 568-73.

26. Rocco PR, Zin WA. Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome: Are they different? *Curr Opin Crit Care* 2005; 11: 10-7.
27. Pelosi P, Caironi P, Gattinoni L. Pulmonary and extrapulmonary forms of acute respiratory distress syndrome. *Semin Respir Crit Care Med* 2001; 22: 259-68.
28. Gattinoni L, Pelosi P, Suter PM, et al. Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary disease: Different syndromes? *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 3-11.
29. Puybasset L, Gusman P, Muller JC, et al. Regional distribution of gas and tissue in acute respiratory distress syndrome: Consequences for the effects of positive end-expiratory pressure. *Intensive Care Med* 2000; 26: 1215-27.
30. Agarwal R, Srinivas R, Nath A, Jindal SK. Is the mortality higher in the pulmonary versus extrapulmonary ARDS? A meta-analysis. *Chest* 2007 Nov 7; [Epub]
31. Meduri GU, Headley AS, Golden E, et al. Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280: 159-65.
32. Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, et al. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2006; 354: 1671-84.
33. Meduri GU, Golden E, Freire AX, et al. Methylprednisolone infusion in early severe ARDS: Results of a randomized controlled trial. *Chest* 2007; 131: 954-63.
34. Hsu CW, Lee DL, Lin SL, et al. The initial response to inhaled nitric oxide treatment for intensive care unit patients with acute respiratory distress syndrome. *Respiration* 2008; 75: 288-95.
35. Adhikari NK, Burns KE, Friedrich JO, et al. Effect of nitric oxide on oxygenation and mortality in acute lung injury: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007; 334: 779.
36. Angus DC, Clermont G, Linde-Zwirble WT, et al. Healthcare costs and long-term outcomes after acute respiratory distress syndrome: A phase III trial of inhaled nitric oxide. *Crit Care Med* 2006; 34: 2883-90.
37. Johannigman JA, Davis K Jr, Miller SL, et al. Prone positioning and inhaled nitric oxide: Synergistic therapies for acute respiratory distress syndrome. *J Trauma* 2001; 50: 589-95.
38. Lewis JF, Veldhuizen RA. The future of surfactant therapy during ALI/ARDS. *Semin Respir Crit Care Med* 2006; 27: 377-88.
39. Schmidt R, Markart P, Ruppert C, et al. Time-dependent changes in pulmonary surfactant function and composition in acute respiratory distress syndrome due to pneumonia or aspiration. *Respir Res* 2007; 8: 55.
40. Stevens TP, Sinkin RA. Surfactant replacement therapy. *Chest* 2007; 131: 1577-82.
41. Markart P, Ruppert C, Wygrecka M, et al. Patients with ARDS show improvement but not normalisation of alveolar surface activity with surfactant treatment: Putative role of neutral lipids. *Thorax* 2007; 62: 588-94.
42. Moller JC, Schaible T, Roll C, et al. Treatment with bovine surfactant in severe acute respiratory distress syndrome in children: A randomized multicenter study. *Intensive Care Med* 2003; 29: 437-46.
43. Bautin A, Khubulava G, Kozlov I, et al. Surfactant therapy for patients with ARDS after cardiac surgery. *J Liposome Res* 2006; 16: 265-72.
44. Spragg RG, Lewis JF, Walrath HD, et al. Effect of recombinant surfactant protein C-based surfactant on the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2004; 351: 884-92.
45. Yapicioglu H, Yildizdas D, Bayram I, et al. The use of surfactant in children with acute respiratory distress syndrome: Efficacy in terms of oxygenation, ventilation and mortality. *Pulm Pharmacol Ther* 2003; 16: 327-33.
46. Kozlov IA, Poptsov VN. Surfactant-BL and inhaled nitric oxide in acute respiratory distress syndrome in cardiac surgical patients. *Anesteziol Reanimatol* 2005; 6: 38-41.
47. Altıntaş ND, Atilla P, İskit AB, Topeli A. Uzun süreli HMG-CoA redüktaz inhibitörü simvastatin kullanımının farelerde oleik asit ve endotoksin ile oluşturulmuş akut akciğer hasarına etkisi. 4. Ulusal Dahili ve Cerrahi Bilimler Yoğun Bakım Kongresi. *Yoğun Bakım Dergisi* 2007; 3: 408.
48. Altıntaş ND. Uzun süreli HMG-CoA redüktaz inhibitörü simvastatin kullanımının farelerde oleik asit ve endotoksin ile oluşturulmuş akut akciğer hasarına etkisi (tez). Ankara: Üni adı; Yoğun Bakım Uzmanlık Tezi, 2007.
49. Sadegh Soltan-Sharifi M, Mojtahedzadeh M, et al. Improvement by N-acetylcysteine of acute respiratory distress syndrome through increasing intracellular glutathione, and extracellular thiol molecules and anti-oxidant power: Evidence for underlying toxicological mechanisms. *Hum Exp Toxicol* 2007; 26: 697-703.
50. Bernard GR, Wheeler AP, Arons MM, et al. A trial of antioxidants N-acetylcysteine and procysteine in ARDS. The antioxidant in ARDS study group. *Chest* 1997; 112: 164-72.
51. Morina P, Herrera M, Venegas J, et al. Effects of nebulized salbutamol on respiratory mechanics in adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1997; 23: 58-64.
52. McAuley DF, Matthay MA. Is there a role for beta-adrenoceptor agonists in the management of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome? *Treat Respir Med* 2005; 4: 297-307.
53. Perkins GD, McAuley DF, Thickett DR, Gao F. The beta-agonist lung injury trial (BALTI): A randomized placebo-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 281-7.
54. Calabro P, Yeh ET. The pleiotropic effects of statins. *Curr Opin Cardiol* 2005; 20: 541-6.
55. Blanco-Colio LM, Tunon J, Martin-Ventura JL, Egido J. Anti-inflammatory and immunomodulatory effects of statins. *Kidney Int* 2003; 63: 12-23.

56. Tesfamariam B. The effects of HMG-CoA reductase inhibitors on endothelial function. *Am J Cardiovasc Drugs* 2006; 6: 115-20.
57. Liappis AP, Kan VL, Rochester CG, Simon GL. The effect of statins on mortality in patients with bacteremia. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1352-7.
58. Kruger P, Fitzsimmons K, Cook D, et al. Statin therapy is associated with fewer deaths in patients with bacteremia. *Intensive Care Med* 2006; 32: 75-9.
59. Pirat A, Zeyneloglu P, Aldemir D, et al. Pretreatment with simvastatin reduces lung injury related to intestinal ischemia-reperfusion in rats. *Anesth Analg* 2006; 102: 225-32.
60. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006; 354: 2564-75.
61. Martin GS, Moss M, Wheeler AP, et al. A randomized, controlled trial of furosemide with or without albumin in hypoproteinemic patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2005; 33: 1681-7.
62. de Boisblanc BP, Girod-Espinoza A, Welsh DA, Taylor DE. Hemodynamic monitoring in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Respir Care Clin N Am* 2003; 9: 457-79.
63. Mancuso P, Whelan J, DeMichele SJ, et al. Dietary fish oil and fish and borage oil suppress intrapulmonary proinflammatory eicosanoid biosynthesis and attenuate pulmonary neutrophil accumulation in endotoxic rats. *Crit Care Med* 1997; 25: 1198-206.
64. Gadek JE, DeMichele SJ, Karlstad MD, et al. Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in patients with acute respiratory distress syndrome. *Enteral nutrition in ARDS study group. Crit Care Med* 1999; 27: 1409-20.