

Güncel Literatür Işığında Akut Respiratuar Distres Sendromu

Acute Respiratory Distress Syndrome in the Light of Current Literature

Rukiye Pınar Bölüktaş¹, Gülşen Kalaycıoğlu², Ayşenur Üçeriz³

¹İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, İstanbul, Türkiye

²T.C. Sağlık Bakanlığı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

³İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Morbidite ve mortalitesi oldukça yüksek olan, hayatta kalan hastaların ise yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen Akut Respiratuar Distres Sendromu 50 yılı aşkın süredir yıkıcı bir sağlık sorunu olarak tıp dünyasını meşgul etmeye devam etmektedir. Sepsis, yağ embolisi, aspirasyon, toksik gaz ve dumanların inhalasyonu, travma ve akut pankreatit gibi birçok faktör akciğerlerde patolojik süreci tetikleyerek hipoksemi, hiperkapni ve akciğer kompliyansında azalmaya yol açar. Tedavide etkinliği kanıtlanmış herhangi bir ilaç bulunmamaktadır. Tedavi, altta yatan neden iyileşene kadar, akciğer koruyucu mekanik ventilasyon (tidal volüm, pozitif end-ekspiratuar basınç, prone pozisyonu, recruitment manevra) uygulamasını içerir. Optimal sıvı rejimi ARDS'nin dönemine göre farklılık gösterir. Hastaların beslenmesine ilişkin yapılan araştırma sonuçları birbiri ile tutarsızdır. Düşük tidal volüm (4-8 mL/kg, tahmini vücut ağırlığına göre) + sınırlı plato basıncı (<30 cmH₂O) mortaliteyi azaltan ispatlanmış tek tedavidir. Bu derlemede hala bilinmeyenleri çok olan, Akut Respiratuar Distres Sendromunun güncel literatür ışığında etyoloji, epidemiyoloji, patofizyoloji, tanı ve tedavisi ele alınacaktır.

Anahtar Kelimeler: ARDS, akut solunum sıkıntısı sendromu, mekanik ventilasyon

ABSTRACT

Acute Respiratory Distress Syndrome, which has high morbidity and mortality and negatively affects the quality of life of surviving patients, continues to occupy the medical world as a devastating health problem for more than 50 years. Many factors such as sepsis, fat embolism, aspiration, inhalation of toxic gases and fumes, trauma and acute pancreatitis trigger the pathological process in the lungs, leading to hypoxemia, hypercapnia and a decrease in lung compliance. There is no medication with proven efficacy in treatment. Treatment includes lung protective mechanical ventilation (tidal volume, positive end-expiratory pressure, prone position, recruitment maneuver) until the underlying cause is resolved. The optimal fluid regime differs according to the period of Acute Respiratory Distress Syndrome. Research results on the nutrition of patients are inconsistent. Low tidal volume (4-8 mL / kg according to estimated body weight) + limited plateau pressure (<30 cmH₂O) is the only proven treatment that reduces mortality. In this review, the etiology, epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment of Acute Respiratory Distress Syndrome, which is still unknown, will be discussed in the light of current literature.

Keywords: ARDS, acute respiratory distress syndrome, mechanical ventilation

İletişim / Correspondence:

Prof.Dr. Rukiye Pınar Bölüktaş

İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, İstanbul, Türkiye

E-mail: rukiye.boluktas@izu.edu.tr

Başvuru Tarihi: 01.02.2021

Kabul Tarihi: 23.03.2021

GİRİŞ

Akut Respiratuar Distres Sendromu (ARDS) akut gelişen, her iki akciğeri içine alan, kapiller endotelyal hasar, yaygın pulmoner infiltrasyon ve oksijen tedavisine dirençli hipoksemi ile karakterize, yaşamı tehdit eden bir durumdur (1).

ARDS, ilk olarak 1967 yılında Lancet'te yayınlanan bir makalede Ausbaugh ve ark. tarafından tanımlanmıştır. Ausbaugh ve ark. travma ve enfeksiyon nedeniyle yoğun bakımda izledikleri 272 hastadan 12'sinde oksijen tedavisine rağmen düzelmeyen ciddi takipne, dirençli hipoksemi ve akciğer görüntülemesinde geniş infiltrasyon alanlarının olduğu ortak bulgulardan bahsetmiştir. Hayatını kaybeden 7 hastanın yapılan otopsilerinde alveoler yapı içinde hyalen membran varlığı tespit edilmiş ve kliniği yenidoğan solunum sıkıntısı sendromu bulgularına benzetilen bu duruma "Yetişkin Solunum Sıkıntısı Sendromu" adı verilmiştir (2).

Takip eden yıllarda ARDS Vietnam Savaşı ile birlikte anılır olmuştur. O yıllarda Amerikan ordusu Vietnam'da yaralanan askerlerinin hayatını kurtarmak için eşi benzeri görülmemiş düzeyde tıbbi kaynaklarını harcamış; kurtarma helikopterlerinin hizmete sunulması ile askerlerin bir saatten daha kısa sürede yoğun bakım hizmetlerine erişiminin sağlanması mortalite oranlarını önemli ölçüde azaltmıştır. Vietnamdaki çatışmalar sırasında, Amerikan ordusundaki sağlık ekipleri, ilk resüsitasyona yanıt veren bir grup yaralı askerin, daha sonra solunum sıkıntısı nedeniyle hayatlarını kaybettiklerine, bu kişilerde oksijen tedavisine yanıt vermeyen persistan hipoksemi geliştiğine tanıklık etmişlerdir. Yine, bu askerlerin çoğunda belirgin bir göğüs, baş veya eklem travması bulunmuyordu; bazılarında ise yanıklar vardı. Olguların akciğer grafisinde sol ventrikül yetmezliği ile ilişkili olmayan pulmoner ödem mevcuttu; daha sonraki dönemlerde, non-kardiyojenik pulmoner ödem adı verilen bu gözlem ARDS'yi tanımlayıcı bir özellik olarak kabul edilmiştir. Özellikle ciddi çatışmaların olduğu Da Nang bölgesinde vakaların yoğun görülmesi nedeni ile, Da Nang akciğeri (Da Nang Lung), daha yaygın kullanılan eş anlamlı olarak ta Nam akciğeri (Nam lung) olarak adlandırılmıştır. ARDS, yıllar içerisinde şok akciğeri, konjestif atelettazi, post

perfüzyon akciğeri ve travmatik ıslak akciğer isimleri ile de anılmıştır (3).

ARDS klinik sendrom olarak 1988 yılında Murray, Matthay, Luce ve Flich tarafından geliştirilen akciğer röntgen skoru, hipoksemi skoru, ventile edilirken ekspiratuar sonu pozitif basınç (Positive End-Ekspiratuar Pressure-PEEP) skoru ve akciğer kompliyans skoru dikkate alınarak hesaplanan Akciğer Hasar Skoru (Lung Injury Score-LIS) ile tanımlanmıştır (4).

Tanı kriterleri 1994 yılında yapılan Amerikan Avrupa Konsensus Konferansı'nda (American European Consensus Conference-AECC) yeniden gözden geçirilmiş ve ARDS akciğer grafisinde bilateral diffüz infiltrasyonun olduğu, sol atriyal hipertansiyon klinik bulgusunun (ya da ölçüldü ise, pulmoner kapiller kama basıncının [Pulmonary capillary wedge pressure-PCWP 18 mmHg ya da daha yüksek olduğu) ve PaO₂/FiO₂ oranının 200 mmHg ya da daha az olduğu akut başlangıçlı hipoksi olarak tanımlanmıştır. Akut akciğer hasarı da (Acute Lung Injury-ALI) aynı kriterler kullanılarak tanımlanmış, ancak PaO₂/FiO₂ oranı için eşik değer 300 mmHg olarak alınmış; bu şekilde ARDS, ALI'nın bir alt grubu olarak kabul edilmiştir (5).

Akut kavramının sınırlı olması, ALI/ARDS ayrımının net olarak yapılamaması, akciğer grafisindeki bilateral infiltrasyon kavramının net olarak tanımlanmamış olması vb birçok sınırlayıcı sebeple, zaman içinde AECC kriterleri epidemiyolojik, mortalite ve klinik araştırmalara dahil etme ölçütleri açısından karşılaştırmalı çalışmalar yapılması için yeterli olmamıştır (6). Bu sınırlayıcı sebepler, 2011 yılının sonunda Almanya Berlin'de gerçekleşen 24. European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) Kongresi'nde ESICM ile birlikte American Thoracic Society (ATS)'nin ARDS'nin yeniden tanımlanması ile ilgili yaptığı çalışmada dile getirilmiştir. 2012 yılında Berlin tanımlaması olarak literatüre geçen yeni kriterlere göre, akut başlayan, her iki akciğerde yaygın infiltrasyon ile ortaya çıkan, klinik tablosu kalp yetmezliği ya da sıvı yükü varlığı ile açıklanamayan ve PaO₂/FiO₂ oranı $\leq$ 300 olan her hasta ARDS olarak kabul edilir (Tablo 1), (7).

Tablo 1. ARDS Berlin Kriterleri

Zamanlama	Akut başlangıç (Bir hafta içinde başlayan veya kötüleşen solunum semptomları)
Radyolojik	Bilateral yaygın infiltrasyonlar (Effüzyon, nodül, kitle ya da atelektazi ile uyumlu olmayan)
Klinik tablo	Kalp yetmezliği ya da sıvı yükü varlığı ile açıklanamayan klinik tablo
Hipoksemi	Diğer kriterler ile beraber $PaO_2/FiO_2 \leq 300$

AECC kriterlerinde hipoksemi PEEP veya sürekli pozitif hava yolu basıncı (Continuous Positive Airway Pressure-CPAP) değerinden bağımsız olarak, PaO_2/FiO_2 değerinin $\leq 300\text{mmHg}$ 'dan düşük olması şeklinde tanımlanmakta idi; Berlin tanımlaması ise minimum PEEP değeri altındaki hipoksemi derecesini temel alır. Buna göre ARDS şiddeti; hafif ($300 \geq PaO_2/FiO_2 > 200$), orta ($200 \geq PaO_2/FiO_2 > 100$) ve ağır ($PaO_2/FiO_2 \leq 100$) olmak üzere üç grupta sınıflandırılır. Yine AECC kriterlerinde ALI olarak tanımlanan grup, Berlin tanımlamasında hafif ARDS grubu olarak değerlendirilmektedir (7).

Berlin tanımı, akciğer radyografilerinin yorumlanması ve akciğer ödeminin kökeninin belirlenmesi için bir rehber sunsa da, bu iki alan hala klinisyenlerin yorumuna açıktır, dolayısı ile ARDS'nin doğru şekilde tanınması ve tedavisinin yapılmasında halen sorunlar bulunmaktadır. Yakın bir zamanda, ARDS'nin şiddetinin, sonuçlarının ve tedaviye yanıtın öngörülmesinde kullanılabilecek Akciğer Ödeminin Radyografik Değerlendirmesi (Radiographic Assessment of Lung Edema-RALE) geliştirilmiştir. RALE skorunun ölen donörlerin eksize edilen akciğer ağırlıkları ile ilişkili olduğu görülmüştür (8). RALE skorunun kullanımının yaygınlaşmasından önce geniş örnekleme validasyonu yapılmalıdır. ARDS tanısında akciğerlerin ultrasonografi ile incelenmesi ümit verici olsa da, bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. ARDS'nin duyarlı ve spesifik biyomarkerları tanının erken dönemde ve doğru olarak yapılmasında yarar sağlayabilir (9).

Ciddi Akut Solunum Yetmezliği'nin (Severe Acute Respiratory Failure -Lung SAFE) global etkisini saptamak için yapılan bir çalışmada, tüm ARDS'li hastaların %60,2'sinin hekim tarafından tanındığı, ARDS'nin tanılama oranının hafif

ARDS'de %51,3, ciddi ARDS'de ise %78,5 olduğu bildirilmiştir (10).

ARDS'nin erken dönemde tanınmasını etkileyen birkaç faktör mevcuttur. Hasta başına düşen hemşire sayısının fazla olması, hasta başına düşen hekim sayısının fazla olması, hastanın genç olması, PaO_2/FiO_2 oranının düşük olması, pnömoni ya da pankreatit varlığı klinisyenin tanı koyma oranını arttıran bağımsız faktörler olarak öne çıkmaktadır. Buna karşın risk faktörlerinin olmaması, kardiyak yetmezliğin tabloya eşlik etmesi klinisyenlerin ARDS'yi tanılama oranlarını azaltmaktadır (10-11).

EPİDEMİYOLOJİ

Birçok çalışmada ARDS'nin insidansı, sonuçları ve popülasyon ölçütleri ayırt edilmeye çalışılmıştır. Ancak standardize edilmiş tanımlara rağmen, vakaların belirlenmesinde gözlemciler arası değişkenlik, vaka tanımlarının yapılmasındaki farklılıklar, yoğun bakım ünitesi (YBÜ) yatakları gibi tıbbi kaynakların mevcudiyetindeki coğrafi farklılıklar, popülasyonlarda risk faktörlerinin heterojenliği ve doğrudan ARDS'ye atfedilebilen mortaliteyi belirlemede yaşanan problemler epidemiyolojik çalışma sonuçlarının tutarsız olmasına yol açmaktadır (10, 12-14).

YBÜ'de yatan hastalarda ARDS insidansı ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir. Avrupa ülkelerinde yoğun bakım hastalarındaki ARDS insidansı 7.1-12,5 arasında değişmektedir. 50'den fazla ülkeden 29 144 yoğun bakım hastasının dahil edildiği bir çalışmada, ARDS prevalansı %10,4 olarak bulunmuş; mekanik ventilasyon uygulanan 12 906 hastanın %23,4'ü Berlin ARDS kriterleri ile uyum göstermiştir. Avrupa, Kuzey Amerika, Güney Amerika, Asya, Afrika ve Okyanusya'da 4 haftalık insidans yoğun bakım yatağı başına sırası ile 0,48, 0,46, 0,31, 0,27, 0,32 ve 0,57 vakadır (15).

ARDS gelişmeyen hastalar ile kıyaslandığında, ARDS'li hastalarda mortalite oranının oldukça yüksek olduğu (15-16), ARDS olmayanlarda mortalitenin %12, olanlarda ise %29 olduğu rapor edilmiştir. Daha da önemlisi, hastalar ciddi ARDS'ye doğru ilerledikçe mortalite oranı %40'a kadar yükselebilmektedir (15). Riviello ve ark. (12), ARDS'li hastaların %30,9'unun yoğun bakıma yatırıldığını ve hastane mortalite oranının %50

olduğunu bildirmiştir. Güney Kore’de 14 600 ARDS hastasının dahil edildiği çalışmada bir aylık ve 1 yıllık mortalite oranları sırası ile %48,6 ve %70,3 olarak bulunmuştur (17). Yapılan sistematik bir derlemede ise mortalitenin %11-85 arasında değiştiği; randomize kontrollü ve prospektif gözlemsel çalışmalarda mortalitenin daha yüksek oranlarda olduğu görülmüştür (18).

ARDS morbidite açısından da ciddi sonuçlar doğurmaktadır. Herridge ve ark. (19) çalışmasına göre hayatta kalan hastalarda persistan kas güçsüzlüğü, polinöropati ve eklem kontraktürlerinden donmuş eklem ve diş kayıplarına kadar değişebilen geniş yelpazede fiziksel sorunlar, ve kognitif işlev bozukluğu, depresyon ve posttravmatik stres bozukluğu gibi psiko-sosyal sorunlar yaygındır. Bu sorunların taburculuktan sonra 5 yıl geçmesine rağmen tamamen iyileşmediği bildirilmektedir. Bein, Weber-Carstens ve Apfelbacher çalışmasında (20) ARDS tedavisi görüp iyileşen hastalarda bedensel işlevlerde bozulmanın (kas gücü, yürüme ve/veya SF-36 fiziksel skoru) taburculuk sonrası 6 ay-2 yıllık sürede hala mevcut olduğu; ARDS olmayan hastalarla kıyaslandığında, taburculuğu takiben erken dönemde yoğun şekilde fizik tedaviye başlanmış olsa bile, ARDS’li hastalarda fiziksel fonksiyon performansında iyileşme olmadığı saptanmıştır. Ek olarak bu hastalarda %26-33 oranında depresyon, %38-44 oranında anksiyete ve %22-24 oranında post-travmatik stres hastalığı rapor edilmiştir. Tüm bunlar hem hastaların hem de hasta ailelerinin yaşam kalitesini etkilemektedir.

Hastaların yoğun bakımda tedavi edilmesi zorunluluğu nedeniyle ARDS’nin maliyeti de oldukça yüksektir. Hasta başına günlük maliyetin 2100 USD olduğu, yıllık maliyetin ise 53 300 USD olduğu bildirilmiştir (21).

ETYOLOJİ

ARDS için birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Akciğer enfeksiyonu ya da aspirasyonun yanı sıra sepsis, travma, yanıklar, taze donmuş plazma transfüzyonu, massif kan transfüzyonu, ilaç intoksikasyonları, yağ embolisi, toksik gaz ve dumanların inhalasyonu, boğulayazma (tatlı ya da tuzlu su ile), akciğer kontüzyonu, akut pankreatit ve elektif cerrahi gibi akciğer dışı nedenlerin pulmoner

hasarla sonuçlanan inflamatuvar süreci tetiklediği bilinmektedir (22-23). ARDS genellikle yukarıda anılan durumlara sekel olarak gelişir. Hastalıklar majör travmalı hastayı daha da komplike hale getirir (24).

ARDS’ye yatkınlığı artıran birçok durum iyi bilinmesine karşın, bireysel ve çevresel risk faktörleri konusundaki farkındalık istenen düzeyde değildir. Kronik alkol kullanımının (25) ve aktif ya da pasif sigara içiciliğinin (26) ARDS insidansını arttırdığı bilinmektedir. Rhee ve ark. (27) yaptıkları prospektif çalışmada, çapı <2,5 µm solunabilir partikül ve ozona uzun süre maruziyetin ARDS gelişimi için bağımsız risk faktörü olduğunu bulmuştur. Yine vitamin D eksikliğinin ARDS gelişimi için risk faktörü olduğu gösterilmiş (28-29); ciddi derecedeki vitamin D eksikliği post-op birinci günde ekstrasvasküler akciğer sıvı indeksi ve pulmoner vasküler permeabilite indeksi gibi alveolar hasar markırlarında artış ile ilişkili bulunmuştur (28).

Pnömoni, sepsis ya da travma gibi, klinik risk faktörü olan önemli sayıdaki hastada ARDS gelişmediği de gözlenmektedir; bu da hastalığın patogenezinde genetik yatkınlığı da içeren başka sebeplerin olduğunu göstermektedir (30-31).

ARDS gelişimi, hasar yanıtı ve iyileşme paterninin genetik faktörlerden etkilendiği bilinmektedir. Monogenetik hastalıklardan farklı şekilde, ARDS’de çoklu genlerin ve yolakların etkisi söz konusudur (30-31). ARDS’de genler ve genetik varyasyonların incelendiği 206 araştırmanın gözden geçirildiği bir çalışmada 201 gende varyasyonların olduğu saptanmıştır. Bu genlerin ürünleri endotel fonksiyonu, reaktif oksijen metabolitlerinin üretimi, inflamasyon, koagülasyon ve apoptozis gibi akciğer hasarı ve iyileşmesinde rol alan yolaklarda görev almaktadır. ARDS’de polimorfizm saptanan genetik biyomarkırlar epitelyal yaralanma markırlarından (receptor of advanced glycation end products-RAGE) endotelyal aktivasyon/hasar faktörü (angiopoetin-ANGPT-1), intersellüler adezyon molekülü 1 (intercellular adhesion molecule 1- ICAM-1), vasküler endotelyal büyüme faktörü (vascular endothelial growth factor-VEGF), pro-inflamatuvar moleküller (IL-1B, IL-6, IL-8, IL-18,), antiinflamatuvar molekül (IL-10), angiotensin-konvertin enzimi (ACE), tümör nekroz faktörü

(TNF), koagülasyon ve fibrinolizis proteinleri (pediocin PA-1), makrofaj markırları (high mobility group box 1-HMGB1) ve makrofaj migrasyon inhibitör faktörünü (MIF) içeren geniş bir yelpazededir (31). Avrupa kökenli bir popülasyonda beş ANGPT2 genetik varyansının plazma angiopoietin 2 düzeylerinin artması ile ilişkili olduğu, bunlardan ikisinin ise doğrudan ARDS gelişme riski ile ilişkili olduğu saptanırken; Afrika kökenli insanlarda bu gen ile önemli bir ilişki bulunamamıştır (30). Trombosit sayısı ve koagülasyon ile ilgili genlerin ARDS'deki endotelial hasar için endirekt mediatörler olduğu bildirilmiş; ARDS'li bireylerde trombosit sayısı ile ilişkili 5 gen (BAD, LRRC16A, CD36, JMJD1C, SLMO2) ve trombosit sinyal sistemi ve koagülasyon ile ilişkili 5 yolak (homeostazis, trombosit aktivasyonu, sinyal iletimi ve agregasyon, trombosit degranülasyonu, kompleman ve koagülasyon kaskadı) olduğu bildirilmiştir. ARDS'siz sepsis olguları ile karşılaştırıldığında, sepsis ile indüklenen ARDS olgularında alveoler boşlukta nötrofil infiltrasyonu ve sitokin fırtınasına yol açan nötrofil ile ilişkili genler (OLFM4, CD24, LCN2, BPI, RBP7, UTS2) bildirilmiştir (31).

Tüm bunlarla birlikte virülen faktörlerin (örneğin H1N1 influenza), eşlik eden durumların (örneğin splenektomiden sonra pnömokokal pnömöni) ve çevresel maruziyetin (alkol kullanımı ya da aktif sigara içiciliği ve mekanik ventilasyon uygulamalarına bağlı yaralanmalar vb) farklı olması genetik bulguların yorumlanmasını zorlaştırmaktadır.

PATOFİZYOLOJİ

Sağlıklı koşullarda, alveoler epitelin %40'ını oluşturan, buna karşın alveol duvar yüzeyinin %95'ini kaplayan Tip I pnömositlerin mitoz potansiyeli yoktur, bu nedenle de rejenerasyon yetenekleri bulunmamaktadır. Alveol yüzeyinin %3'ünü oluşturan, ancak sayıca %60'ına tekabül eden Tip II pnömositler akciğer surfaktanı olarak bilinen fosfolipid salgırlarlar. Surfaktan alveollerin yüzey gerilimini azaltır, böylece alveollerin açık kalması sağlanır ve gaz değişimi kolaylaşır (32). Sağlıklı bir akciğerde sirkülasyon interstisyel alanda minimum sıvı kalmasını sağlayacak ve alveollerde sıvı birikmesini önleyecek şekilde

düzenlenmiştir. İnterstisyel lenfatikler ile alveoller arasında bulunan ve sızmayı önleyen sıkı bağlantılar ve intravasküler proteinlerin onkotik basıncı sayesinde bu denge korunur. Ancak akciğerin herhangi bir nedenle hasarlanması ile patolojik süreç başlar (23).

Etyolojik nedenler farklı olsa da, ARDS'de akciğerlerde oluşan patolojik yanıt hep aynıdır. ARDS alveolar-kapiller hasar ile başlayarak eksüdatif evre, akciğer fonksiyonlarının düzelmesi ve iyileşme ile karakterize proliferatif evre ve akut hastalık sürecinin sonuna işaret eden fibrotik evre olmak üzere farklı fazlarla ilerler (1).

Tip 1 epitel hücre harabiyetinin olduğu ve ilk 72 saatte görülen eksüdatif evrede, yaygın alveolar hasarın temel özellikleri olan proteinden zengin sıvıların, hücrelerin, inflamatuvar mediatörlerin ve koagülasyon faktörlerinin interstisyuma ve alveolar alana dolması sonucu ödem görülür (24). Kardiyojenik olmayan akciğer ödemi ARDS vakalarında ilk izlenen bulgudur. Bu dönemdeki diğer bulgular alveolar hemoraji, beyaz küre birikimi (nötrofil yoğunlukta olmak üzere), fibrin birikimi ve alveolar ödemin surfaktan sentezini olumsuz yönde etkilemesi sonucu gelişen alveolar atelektezi, yani kollapstır (23). Histopatolojik olarak, eozinofilik birikimler olarak ta adlandırılan hiyalin membran oluşumu tipiktir. Bu evrede akciğer grafisinde iki taraflı infiltrasyon tespit edilir (1). Genel olarak 4. günden başlayarak 10. gün sonuna kadar devam eden proliferatif evrede, Tip 1 epitel hücrelerinin yerini almak üzere Tip 2 epitel hücreleri proliferatör olur; fibroblast ve miyofibroblast aktivasyonuna bağlı olarak fibrin formasyonu ve granülasyon başlar. Fibrotik evrede ise proliferatif evreyi takiben ortamda kollajen birikmesi ile fibroz doku gelişmesi söz konusudur (1, 24). Akciğer grafisinde buzlu cam görüntüsü mevcuttur. Bu fazdan sonra iyileşme genellikle aylar süren bir dönemde gerçekleşir (23).

ARDS'de endotelial hücre hasarının nedenleri artık bilinmektedir. ARDS patogenezinde inflamasyon, apoptozis ve tromboz başta olmak üzere çok farklı biyolojik süreçler rol oynamaktadır. Akciğer hasarını tetikleyen olayı takiben birtakım hücrel ve kimyasal mediatörler aktif hale geçer. Nötrofillerin uyarılması ile akciğerde inflamatuvar hücrelerden, akciğerin epitelyum hücrelerinden ve fibroblastlar tarafından üretilen proinflamatuvar

sitokinler (TNF-alfa, interlökin-1, interlökin-6 ve interlökin-8 vb) salgılanmaya başlar. Sitokin salınımı ile başlayan akciğerlere yoğun nötrofil birikimi, reaktif oksijen ürünleri ve proteaz salınımı kapiller endotel ve alveol epitelinde harabiyete neden olur (23). Ekstravasküler akciğer sıvısının artması akciğer kompliyansını düşürerek solunum işinin artmasına yol açar. Ventile olmayan akciğer alanlarında perfüzyon devam ettiği için ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğu ve aynı zamanda sağdan-sola intrapulmoner şant nedeniyle oksijen tedavisine dirençli arterial hipoksemi görülür. Solunum yetmezliğinin önemli bir bileşeni de pulmoner ölü boşluktaki artışa paralel olarak solunum sayısının artması sonucunda artmış karbondioksit atımıdır. Pulmoner ölü boşluğun artması ve solunum kompliyansında azalma ARDS'de mortalitenin bağımsız prediktörleridir (1, 23).

Özet olarak, inflamasyon alveoler ve kapiller ödeme, fibroblast proliferasyonu surfaktan sentezini bozarak atelektaziye ve fibrosiz ölü boşlukta artmaya yol açar; tüm bu patolojik süreç hipoksemi, hiperkapni ve akciğer kompliyansında azalma ile sonuçlanır (1, 23-24).

TANI

ARDS tanısı hem klinik ve hem de radyolojik parametrelere göre yapılır; son bir hafta içinde gelişen ve kötüleşen, klinik tablosu kalp yetmezliği ya da sıvı yükü varlığı ile açıklanamayan dispne, takipne, göğüs ağrısı gibi respiratuvar semptomların olduğu, radyolojik incelemede bilateral opasiteler, konsolidasyon ve buzlu cam opasitelerinin varlığı ARDS olarak değerlendirilir (13). İlk tanı konulduktan sonra klinik tablonun şiddeti hafif ARDS:

$300 \geq \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 200$ (PEEP ≥ 5 cmH₂O); orta ARDS: $200 \geq \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 100$

(PEEP ≥ 5 cmH₂O) ve ağır ARDS: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$ (PEEP ≥ 5 cmH₂O) şeklinde sınıflandırılır (7).

TEDAVİ

ARDS'yi önleme ve tedavi etmede etkinliği kanıtlanmış herhangi bir ilaç bulunmamaktadır. Mevcut tedavi prensipleri destekleyicidir. Destekleyici yaklaşımın temeli şant fraksiyonunun azaltılması, oksijen iletiminin artırılması, oksijen

tüketiminin azaltılması ve daha fazla hasarın önlenmesine dayanır (23).

Yaygın inflamasyon ve hava yolları direnci nedeni ile sürdürülemeyen solunum işlevini gerçekleştirmek için, iyileşme belirtileri görülünceye kadar hastalar mekanik ventilatöre (MV) bağlanır, aşırı sıvı yükü azaltılmaya çalışılır ve beslenme desteği verilir (23, 33).

Destekleyici tedavi yöntemlerinin en önemlisi MV'dir. MV'nin amacı heterojen yapıdaki akciğeri açmak ve açık olarak kalmasını sağlamak, böylece yeterli ventilasyon ve oksijeni sağlamaktır. Ancak MV desteğinin akciğer hasarına yol açabileceği ya da mevcut alveoler hasarı şiddetlendirebileceği; ventilatör ile ilişkili akciğer hasarının özellikle inspirasyon sonu akciğer volümleri ve bu volümlerin alveol düzeyinde oluşturduğu basınç ile (plato basıncı) doğrudan ilişkili olduğu bilinmektedir (24). Bu nedenle koruyucu MV stratejileri izlenerek atelektazmayı (atelektaziye maruz kalma), volutravmayı (yüksek tidal hacimlere maruz kalma) ve barotravmayı (yüksek plato basınçlarına maruz kalma) önlemeye özen gösterilmelidir (9, 34).

Koruyucu MV yaklaşımı, hastanın her solukta pozitif basınca verdiği yanıt dikkate alınarak; tidal volüm (TV), PEEP düzenlemeleri, prone pozisyonu (PP) ve recruitment manevra (RM) uygulamalarını içerir (33).

ARDS'li hastaların akciğer genişleme kapasitesi çok düşük olduğundan, ventilatör ayarları klasik ventilasyondan farklıdır. ABD Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü (National Institutes of Health-National Heart, Lung & Blood Institute, NIH-NHLBI) ARDS Klinik Network (ARDSnet) Ventilasyon Protokolü önerileri şu şekildedir: TV 4 - 8 ml/hastanın ideal kilosu; dakikada 35'e kadar çıkabilen solunum hızı; PaO₂ 55-80 mmHg ya da SpO₂ %88-95, plato basıncı < 30 cmH₂O, pH 7.30-7.45, ve inspirasyonun ekspirasyona oranı 1:1 ya da 1:3. FiO₂ değerine göre uygulanabilecek PEEP düzeyleri çizelge halinde verilmiştir (Tablo 2), (1, 35).

Tablo 2. ARDS’de Akciğer Korucuyu Ventilator Stratejisi

Ventilatör modu	Volüm asist kontrol													
Tidal volüm hedefi	4-8 ml/hastanın ideal kilosu													
Başlangıç tidal volüm	6 ml/hastanın ideal kilosu													
Plato basıncı hedefi	≤ 30 cmH ₂ O													
Solunum sayısı/dk	Solunum sayısı 6-35/dk													
pH	pH 7.30-7.45													
Inspirasyon/Ekspirasyon oranı	1:1-1:3													
Oksijenasyon hedefi	PaO ₂ 55-80 mmHg ya da SpO ₂ %88-95													
	FiO ₂ ihtiyacına göre ayarlanması gereken PEEP değerler													
FiO ₂ (%) ve PEEP (cmH ₂ O)	30	40	40	50	50	60	70	70	70	80	90	90	90	100
	ve	ve	ve	ve	ve	ve	ve	ve	ve	ve	ve	ve	ve	ve
	5	5	8	8	10	10	10	12	14	14	14	16	18	18-24
Weaning	FiO ₂ /PEEP ≤ 0.40/8 olduğunda basınç asist ile weaning yapılmalıdır.													

Akciğer koruyucu ventilasyon stratejisinin en önemli parametresi TV kısıtlamalarıdır. ARDS hastalarında MV’da akciğer kapasitesinin altında volümler uygulamanın, bir başka ifade ile düşük TV ile (6 ml/hastanın ideal kilosu) ateletazik bölgelerdeki inflamasyon ve hasarın azaldığı saptanmış, geleneksel yöntemle göre düşük TV uygulanan grupta MV’de kalma gün sayısının daha az ve mortalite oranının daha düşük olduğu görülmüştür (36). TV 4 - 8 ml/hastanın ideal kilosu olacak şekilde ayarlanmalıdır (1, 35).

Kadın ve erkek için TV hesaplama için ideal kg aşağıdaki formül ile belirlenir (35).

Erkek $50 + (0.91 \times [\text{Boy cm} - 152.4])$

Kadın $45.5 + (0.91 \times [\text{Boy cm} - 152.4])$

PEEP

MV yönetiminde yüksek PEEP değeri (minimum ≥ 5cmH₂O) ile hava yolu basıncı atmosferik basıncın üstünde tutularak alveollerin kollabe olması önlenmekte; akciğer kompliyansında düzelme sağlanmakta, bunların sonucunda oksijenlenme desteklenmekte; açık alveol sayısı arttıkça da homojen ventilasyon sağlanmaktadır (23-24).

Walkey ve ark. çalışmasında (36) düşük TV düşük mortalite hızı ile ilişkili bulunmuş; düşük TV, yüksek PEEP ile birlikte uygulandığında

mortalite oranlarının daha da düştüğü rapor edilmiştir.

Pekçok çalışmada uygulanacak ideal PEEP ne olmalıdır sorusuna yanıt aranmıştır. PEEP titrasyonu için optimal bir yaklaşım bulunmasa da oksijenasyonu temel alan PEEP titrasyonu en yaygın kullanılan yöntemdir (32). ARDS Klinik Network tarafından FiO₂ değerine göre uygulanabilecek PEEP düzeylerinin gösterildiği bir çizelge pratikte kullanım açısından iyi bir rehberdir (Tablo 2), (1).

İdeal PEEP hesaplaması hastaya özel olarak düzenlenmelidir. Hedef, hemodinamiyi bozmayacak, PEEP seviyesini titre etmektir. ARDS’da oksijenasyon hedefleri de halen tartışmalı bir konu olmakla birlikte, %88-92 arası saturasyon değerleri ve PaO₂ 55-80 mmHg olacak şekilde bir hedef değeri önerilmektedir (1, 35). Barotravmayı önlemek için plato basıncı < 30 cmH₂O (35) ve sürücü basıncı (plato basıncı – PEEP) <15 cmH₂O olmalıdır (1).

Prone Pozisyonu (PP)

ARDS hastalarında supine pozisyonunda, üstteki akciğer alanları ve kalbin ağırlığı altında kalan, akciğerlerin alt ve arkada kalan bölgelerinde ateletazi daha fazla görülür (24). Hastalar PP’da yatırıldıklarında akciğerler üzerindeki baskı ve gerilim hafifler, dorsal göğüs duvarı bölümlerinde kompliyans artar, bu bölgeler daha iyi havalanır, buna bağlı olarak ta CO₂ atılımı artar, oksijenasyon

düzelir (37). PP'nin MV süresini kısalttığı (38) ve orta ve ciddi ARDS'li hastalarda günde en az 12 saat PP uygulamanın mortalite oranlarını düşürdüğü (39) bildirilmiştir. MV başlamasını takiben 24/36 saat içinde PP verilmesi daha etkili olmaktadır (37). ARDS olgularında günde en az 12 saat/gün şeklinde PP uygulanması önerilmektedir (35). PP için tek kontrendikasyon unstabil spinal kırıklardır; PP'nin en yaygın komplikasyonları ise basınç yaraları ve fasiyal ödemdir (40).

Rekrutman Manevraları (RM)

ARDS'de alveoler ve interstisyel ödeme bağlı akciğer ağırlığı artar, akciğerin arka ve altta kalan alanlarında atelektazi daha fazla görülür. Atelektaziye bağlı solunuma katılan akciğer alanları azalır, havalanan ve havalanmayan alanlar arasında gerilimin artması akciğer hasarını daha da artırır. Atelektazileri açma manevraları olarak ta bilinen recruitment manevraları ile havayolu basıncı geçici olarak artırılır, kollabe olan alveollerin açılması sağlanır, böylece daha fazla akciğer alanı ventilasyona katılmış olur (24, 41). ARDS'li hastalarda sık kullanılan recruitment manevraları hastayı belirli aralıklarla ventilatörden ayırdıktan sonra (örneğin aspirasyon yapılmasını takip eden dönemde) belli sayıda belli sürelerle yüksek basınç uygulamak (dakikada 3 kez, 40 saniye süre ile 30–40 cm H₂O basınç); sürücü basıncı sabit tutarak artan düzeylerde PEEP uygulamak ve artan sürücü basınçla artan düzeylerde PEEP uygulamak olarak özetlenebilir (24).

Yakın zamanda yapılan sistematik gözden geçirme ve metaanaliz çalışmasında, RM'nin oksijenasyonu arttırdığı, buna karşın 28 günlük mortalite üzerinde iyileştirici bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (42).

Ekstrakorporal Membran Oksijenasyonu (ECMO)

ARDS'de, ekstrakorporal membran oksijenasyonu (ECMO) geleneksel tedaviye yanıt vermeyen ağır hipoksehide kurtarma tedavisi olarak ve ventilatör ile ilişkili akciğer hasarını önlemek için akciğer dinlendirme olmak üzere iki temel endikasyon ile uygulanır (43). ECMO kullanımında hastanın kanı geniş bir santral ven aracılığıyla alınıp, oksijenizasyonu ve karbondioksit atılımı sağladıktan sonra tekrar santral ven aracılığıyla hastaya verilir (24). ECMO kullanımında amaç kardiyorespiratuar fonksiyon

yetmezliği olan, ancak reversibl olduğu düşünülen ARDS vakalarında akciğerleri dinlendirmek, böylece iyileşme için zaman kazanmaktır (43).

Geçtiğimiz 25-30 yıl içinde yapılan çoğu çalışmada ECMO'nun etkin olmadığı gösterilmiştir. Bunun başlıca sebepleri arasında ARDS başlangıcı ile desteğin başlaması arasında geçen sürenin uzunluğu, kullanılan cihazların zayıf oksijenasyon ve CO₂ giderme kapasiteleri ve yoğun antikoagülasyona bağlı kanama gibi komplikasyonlar sayılabilir (43).

Şimdiye kadar, ECMO kullanımını destekleyen en iyi kanıt sunan araştırma, ECMO ile kaliteye ayarlanmış yaşam süresinin artırılabilirliğini gösteren CESAR çalışmasıdır (44). Serpa ve ark. tarafından yapılan meta-analizde ise (45), ECMO sonrası daha düşük TV, PEEP, sürücü basınç, solunum hızı ve dakika ventilasyonu uygulandığı, bunlardan yalnızca sürücü basıncın hastane içi mortalitede bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Combes ve ark. tarafından yapılan çalışmada ciddi ARDS'li hastalar acil veno-venöz ECMO ve geleneksel tedavi grubu olarak randomize edilmiştir. Kontrol grubunda olupta refrakter hipoglisemi gelişen %28 oranındaki hastaya da ECMO uygulanmak zorunda kaldığı için çalışma erken dönemde sonlandırılmıştır. Çalışma sonunda ECMO'nun şiddetli ARDS hastalarında kurtarma manevrası olarak kullanılmasının uygun olmadığı; ECMO'ya başlamadan önce prone pozisyonu ve nöromusküler blokaj gibi kanıta dayalı yöntemlerin kullanılmasının daha akılcı bir yaklaşım olacağı belirtilmiştir (22).

Tüm çalışma sonuçları birlikte değerlendirildiğinde, önce kanıt değeri yüksek olan MV teknikleri ve farmakoterapinin kullanılması, sonuç alınamazsa ECMO için karar verilmesi daha akılcı görünmektedir (35).

Sıvı Yönetimi

ARDS'li hastalarda sıvı yönetimi konusu tartışmalıdır. Optimal sıvı yönetimi, akciğer ödemi artırarak gaz değişiminde daha fazla bozulma yaratmayacak ve vücuda yeterli oksijen sunumunu sağlayacak şekilde yapılmalıdır. ARDS'li hastalarda pozitif sıvı dengesi uzamış mekanik ventilasyon süreleri, uzamış yoğun bakım ve hastane yatış süresi ve yüksek mortalite ile ilişkilidir. Çeşitli klinik ortamlarda yürütülen

randomize kontrollü araştırmalarda kısıtlayıcı sıvı yönetimi ile liberal sıvı yönetimi karşılaştırılmış; ekstrasvasküler akciğer sıvısı, PCWP ve santral venöz basınç (central venous pressure-CVP) takibi yapılarak sıvı kısıtlaması yapılmış; diürez için furosemid kullanılmış ya da hipoproteinemik hastalara albümin replasmanı yapılmıştır. Sonuç olarak sıvı kısıtlaması oksijenlenmede iyileşme sağlamış, MV'ye bağlı kalma süresini azaltmış, ancak mortalite oranlarında değişiklik yaratmamıştır (46).

Sıvı yönetimi ARDS'nin dönemine göre (erken ya da geç dönem) farklılık gösterebilir. ARDS'nin erken döneminde intraalveolar ödemi azaltmak için sıvı kısıtlaması ve diüretik tedavisi, böbrek fonksiyonlarının iyi olmaması halinde veno-venöz hemofiltrasyon yarar sağlar. Öte yandan sıvı kısıtlamasının kardiyak outputu azalttığı ve organların perfüzyonu ile oksijenizasyonunu düşürdüğü akıldan çıkarılmamalıdır (46).

Beslenme Desteği

ARDS'li hastaların çoğunluğu iyileştikten sonra bile, yeme güçlüğü yaşar, kas kaybı yaygın görülen bir sorundur. Bu nedenle, gastrointestinal sistem değerlendirilerek, erken dönemle enteral ya da parenteral beslenmeye geçilmesi önemlidir. Bazı araştırmacılar, antienflamatuar ve vazodilatasyon etkileri nedeniyle düşük karbonhidrat ve yüksek yağ içeriği olan diyet önermektedirler. Yüksek yağlı, düşük karbonhidratlı, gama-linoleik asid ve eicosapentaenoik asid içeren beslenme şeklinin oksijenasyonu düzelttiği ve yoğun bakım enfeksiyonlarını azalttığı bildirilmiştir. ARDS'li hastalarda destek ürünler ile ilgili birçok çalışma yapılmış, ancak hiçbirinin önemli bir etkisinin olduğu gösterilememiştir (23).

Farmakolojik Tedavi

ARDS etyolojisinde toplum kaynaklı pnömoni önemli bir yer tutar. Viral pnömoniyi bakteriyel koinfeksiyondan ayırd etmede bronkoscopi gibi invazif tetkikler faydalı olabilir. Antibiyotik tedavisinin ampirik kullanımından kaçınılması önemlidir; aksi halde antibiyotik direnci, takiben de nazokomiyal enfeksiyon gelişebilir (47). Sedasyon ve analjezi, ARDS de MV toleransını arttırdığı ve oksijen tüketimini azalttığı ölçüde yararlı olabilir. İyi planlanmamış sedasyon MV süresini uzatmakta ve mortaliteyi arttırmaktadır (9). İnhal nitrik oksit (NO) selektif olarak pulmoner vasküler direnci

azaltır, pulmoner vazodilatasyon yapar, böylece iyi ventile edilen akciğer bölgelerinde şant fraksiyonunda azalma, oksijenizasyonda artma ve pulmoner ödemde azalma sağlar, ancak mortalitede azaltma sağlamaz. NO'nun rutin kullanımı önerilmemektedir (24). Kortikosteroid kullanımı konusunda yapılan çalışma sonuçları birbiri ile çelişmektedir, kortikosteroid kullanan hastaların enfeksiyon yönünden yakın takibi önemlidir (48). ARDS'de surfaktan, statinler, beta-2 adrenerejik ajanlar, aspirin, keratinosit büyüme faktörü, vitamin C ve vitamin D gibi çeşitli farmakolojik yöntemler denense de etkinlikleri tam olarak gösterilememiştir (9).

ÖNLEME

ARDS'ye yol açan birçok faktör bilinmesine rağmen, ARDS'yi önlemek mümkün değildir. Bununla birlikte yüksek risk taşıyan hastalarda sıvı yönetiminin dikkatli bir şekilde yapılması yararlı olabilir. Besleme sırasında hastaların başının yüksekte tutulması aspirasyonu önlemek açısından önemlidir. ARDS açısından yüksek riskli hastalarda akciğeri koruyucu mekanik ventilasyon stratejileri yarar sağlayabilir.

SONUÇ

Morbidite ve mortalitesi oldukça yüksek olan, sağlanan hastaların ise yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen ARDS son 50 yıldır yıkıcı bir sendrom olarak tıp dünyasını meşgul etmektedir. Birçok risk faktörü tanımlanmasına rağmen, şimdiye kadar korunmaya yönelik bir strateji yoktur. ARDS yönetimi konusu halen tartışmaya açık olsa da ARDS prognozunda farkındalık, erken tanı, erken müdahale ve iyi klinik takibin yeri yadsınmaz. Düşük tidal volüm (4-8 mL/kg, tahmini vücut ağırlığına göre) + sınırlı plato basıncı (<30 cmH₂O) mortaliteyi azaltan ispatlanmış tek tedavidir. Yine de erken tanı ve tedavi konusunda daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Diamond M, Peniston Feliciano HL, Sanghavi D, Mahapatra S. Acute respiratory

- distress In: StatPearls. [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
2. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967; 2(7511):319-23.
 3. Cutts S, Talboys R, Paspula C, Ail D, Premphie EM, Fanous R. History of adult respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2016; 4(7):547-48.
 4. Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138(3):720-23.
 5. 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(3 Pt 1):818-24.
 6. Thompson BT, Matthay MA. The Berlin definition of ARDS versus pathological evidence of diffuse alveolar damage. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187:675-77.
 7. ARDS Definition Task Force. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012; 307(23):2526-33.
 8. Warren MA, Zhao Z, Koyama T, Bastarache JA, Shaver CM, Semler MW, et al. Severity scoring of lung oedema on the chest radiograph is associated with clinical outcomes in ARDS. *Thorax* 2018; 73(9):840-46.
 9. Nanchal RS, Truitt JD. Recent advances in understanding and treating acute respiratory distress syndrome. *F1000Res* 2018; 7:1322.
 10. Bellani G, Pham T, Laffey JG. Missed or delayed diagnosis of ARDS: a common and serious problem. *Intensive Care Med* 2020; 46(6):1180-83.
 11. Weiss CH, Baker DW, Tulas K, Weiner S, Bechel M, Rademaker A, et al. A critical care clinician survey comparing attitudes and perceived barriers to low tidal volume ventilation with actual practice. *Ann Am Thorac Soc* 2017; 14(11):1682-89.
 12. Riviello ED, Kiviri W, Twagirimugabe T, Mueller A, Banner-Goodspeed VM, Officer L, et al. Hospital incidence and outcomes of the acute respiratory distress syndrome using the Kigali modification of the Berlin definition. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193(1):52-59.
 13. Peng JM, Qian CY, Yu XY, Zhao MY, Li SS, Ma XC, et al. China Critical Care Clinical Trial Group (CCCCTG). Does training improve diagnostic accuracy and inter-rater agreement in applying the Berlin radiographic definition of acute respiratory distress syndrome? a multicenter prospective study. *Crit Care* 2017; 21(1):12.
 14. Vercesi V, Pisani L, van Tongeren PSI, Lagrand WK, Leopold SJ, Huson MMA, et al. Lung Ultrasound Consortium. External confirmation and exploration of the Kigali modification for diagnosing moderate or severe ARDS. *Intensive Care Med* 2018; 44(4):523-24.
 15. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. *JAMA* 2016; 315(8):788-800.
 16. Summers C, Singh NR, Worpole L, Simmonds R, Babar J, Condliffe AM, et al. Incidence and recognition of acute respiratory distress syndrome in a UK intensive care unit. *Thorax* 2016; 71(11):1050-51.
 17. Oh TK, Song IA, Lee AJH. Association of economic status and mortality in patients with acute respiratory distress syndrome. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17(6):1815.
 18. Máca J, Jor O, Holub M, Sklienka P, Burša F, Burda M, et al. Past and present ARDS mortality rates: a systematic review. *Respir Care* 2017; 62(1):113-22.
 19. Herridge MS, Moss M, Hough CL, Hopkins RO, Rice TW, Bienvenu OJ, et al. Recovery and outcomes after the acute respiratory distress syndrome (ARDS) in patients and their family caregivers. *Intensive Care Med* 2016; 42(5):725-38.
 20. Bein T, Weber-Carstens S, Apfelbacher C. Long-term outcome after the acute respiratory distress syndrome: different from general critical illness? *Curr Opin Crit Care* 2018; 24(1):35-40.
 21. Marti J, Hall P, Hamilton P, Lamb S, McCabe C, Lall R, et al. One-year resource utilisation, costs and quality of life in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS): secondary analysis of a randomised controlled trial. *J. Intensive Care* 2016; 4:56.
 22. Combes A, Hajage D, Capellier G, Demoule A, Lavoué S, Guervilly C, et al. EOLIA Trial Group, REVA, and ECMONet. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2018; 378(21):1965-75.
 23. Matthay MA, Zemans RL, Zimmerman GA, Arabi YM, Beitler JR, Mercat A, et al. Acute respiratory distress syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2019; 5(1):18.

24. Yalçın A. Akut respiratuar distress sendromu. Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi 2018; 6(2):146-56.
25. Simou E, Leonardi-Bee J, Britton J. The Effect of alcohol consumption on the risk of ARDS: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2018; 154(1):58-68.
26. Moazed F, Hendrickson C, Conroy A, Kornblith LZ, Benowitz NL, Delucchi K, et al. Cigarette smoking and ARDS after blunt trauma: the influence of changing smoking patterns and resuscitation practices. *Chest* 2020; 158(4):1490-98.
27. Rhee J, Dominici F, Zanobetti A, Schwartz J, Wang Y, Di Q, et al. Impact of long-term exposures to ambient PM_{2.5} and ozone on ARDS risk for older adults in the United States. *Chest* 2019; 156(1):71-79.
28. Dancer RC, Parekh D, Lax S, D'Souza V, Zheng S, Bassford CR, et al. Vitamin D deficiency contributes directly to the acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Thorax* 2015;70(7):617-24.
29. Xu J, Yang J, Chen J, Luo Q, Zhang Q, Zhang H. Vitamin D alleviates lipopolysaccharide induced acute lung injury via regulation of the renin angiotensin system. *Mol Med Rep* 2017; 16(5):7432-38.
30. Reilly JP, Wang F, Jones TK, Palakshappa JA, Anderson BJ, Shashaty MGS, et al. Plasma angiopoietin-2 as a potential causal marker in sepsis-associated ARDS development: evidence from Mendelian randomization and mediation analysis. *Intensive Care Med* 2018; 44(11):1849-58.
31. Lynn H, Sun X, Casanova N, Gonzales-Garay M, Christian B, Garcia JNC. Genomic and genetic approaches to deciphering acute respiratory distress syndrome risk and mortality. *Antioxid Redox Signal* 2019; 31(14):1027-52.
32. Pan C, Liu L, Xie JF, Qiu HB. Acute respiratory distress syndrome: challenge for diagnosis and therapy. *Chin Med J* 2018; 131:1220-4.
33. Pelosi P, Rocco PRM, Gama de Abreu M: Close down the lungs and keep them resting to minimize ventilator-induced lung injury. *Crit Care* 2018; 22(1):72.
34. Vasques F, Duscio E, Cipulli F, Romitti F, Quintel M, Gattinoni L. Determinants and prevention of ventilator-induced lung injury. *Crit Care Clin* 2018; 34(3):343-56.
35. Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, Hodgson CL, Munshi L, Walkey AJ, et al. An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: mechanical ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195(9):1253-63.
36. Walkey AJ, Goligher EC, Del Sorbo L, Hodgson CL, Adhikari NKJ, Wunsch H, et al. Low tidal volume versus non-volume-limited strategies for patients with acute respiratory distress syndrome. a systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc* 2017; 14(Suppl 4):S271-79.
37. Setten M, Plotnikow GA, Accotell M. Prone position in patients with acute respiratory distress syndrome. *Rev Bras Ter Intensiva* 2016; 28(4):452-62.
38. Aguirre-Bermeo H, Turella M, Bitondo M, Grandjean J, Italiano S, Festa O, et al. Lung volumes and lung volume recruitment in ARDS: a comparison between supine and prone position. *Ann Intensive Care* 2018; 8(1):25.
39. Munshi L, Del Sorbo L, Adhikari NKJ, Hodgson CL, Wunsch H, Meade MO, et al. Prone position for acute respiratory distress syndrome. a systematic review and metaanalysis. *Ann Am Thorac Soc* 2017; 14:S280-88.
40. Guérin C, Albert RK, Beitler J, Gattinoni L, Jaber S, Marini JJ, et al. Prone position in ARDS patients: why, when, how and for whom. *Intensive Care Med* 2020; 46(12):2385-96.
41. Goligher EC, Hodgson CL, Adhikari NKJ, Meade MO, Wunsch H, Uleryk E, et al. Lung recruitment maneuvers for adult patients with acute respiratory distress syndrome. a systematic review and meta- analysis. *Ann Am Thorac Soc* 2017; 14(Suppl 4):S304-11.
42. Pensier J, de Jong A, Hajjaj Z, Molinari N, Carr J, Belafia F, et al. Effect of lung recruitment maneuver on oxygenation, physiological parameters and mortality in acute respiratory distress syndrome patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2019; 45(12):1691-1702.
43. Alessandri F, Pugliese F, Ranieri VM. The role of rescue therapies in the treatment of severe ARDS. *Respir Care* 2018; 63(1):92-101.
44. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, et al. 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(9698):1351-63.
45. Serpa Neto A, Schmidt M, Azevedo LC, Bein T, Brochard L, Beutel G, et al. Associations between ventilator settings during

extracorporeal membrane oxygenation for refractory hypoxemia and outcome in patients with acute respiratory distress syndrome: a pooled individual patient data analysis: mechanical ventilation during ECMO. *Intensive Care Med* 2016; 42(11):1672–84.

46. Vignon P, Evrard B, Asfar P, Busana M, Calfee CS, Coppola S, et al. Fluid administration and monitoring in ARDS: which management? *Intensive Care Med* 2020; 46(12):2252-64.

47. Shah RD, Wunderink RG. Viral pneumonia and acute respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 2017; 38(1):113-25.

48. Reddy K, O’Kane C, McAuley D. Corticosteroids in acute respiratory distress syndrome: a step forward, but more evidence is needed. *Lancet Respir Med* 2020; 8(3):220-22.