

# Akut Respiratuar Distres Sendromu

## Acute Respiratory Distress Syndrome

**Dr. Aslıhan YALÇIN**

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları ve Yoğun Bakım Kliniği, İstanbul

### ÖZET

*Akut Respiratuar Distres Sendromu (ARDS); kardiyojenik akciğer ödemi kaynaklı olmayan, diffüz-bilateral akciğer infiltrasyonları ve hipoksemi ile karakterize bir solunum yetmezliği tablosudur. Pek çok hastalık ve durum ARDS nedeni olabilir. Bu sendromda mortalite morbidite kadar yüksektir. Tedavisi; alta yatan neden iyileşene kadar, akciğer koruyucu ventilasyon teknikleri kullanarak mekanik ventilasyon uygulamasıdır. Genetik yatkınlık ve gen tedavisi, farmakoterapi seçenekleri ve ekstrakorporeal yaşam destek sistemlerinin ARDS tedavisindeki yeri halen araştırılmaktadır.*

**Anahtar Kelimeler:** Akut solunum sıkıntısı, mekanik ventilasyon, akciğer koruyucu ventilasyon teknikleri.

### SUMMARY

*Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) is a clinical situation of respiratory failure with diffuse, bilateral lung infiltrates and severe hypoxemia caused by non-cardiogenic pulmonary edema. Multifarious diseases and conditions can cause ARDS. Mortality rates are as high as its morbidity rates. Treatment of ARDS has been still supportive and includes mechanical ventilation using a lung protective strategy till the the underlying injury recovers. Genetic liability and gen therapy, pharmacotherapy and extracorporeal life support systems can be a choice of treatment and have been under investigation.*

**Keywords:** Acute respiratory failure, mechanical ventilation, lung protective ventilation techniques.

### Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Uzm. Dr. Aslıhan YALÇIN  
Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları ve Yoğun Bakım Kliniği, İstanbul  
e-posta: asligibidr@gmail.com  
DOI: 10.5152/gghs.2018.025

## GİRİŞ

Bundan 50 yıl önce Ausbaugh ve arkadaşları ilk kez; travma ve enfeksiyon nedeni ile takip ettikleri hastaların 12 tanesinde takipne, dirençli hipoksemi ve akciğer grafisinde yaygın infiltrasyonlarla seyreden ortak bir tablodan bahsetmiştir<sup>(1)</sup>. Kaybedilen yedi hastanın altısının otopsi sonucu alveol içi hiyalen membran varlığını gösterilmiş ve yenidoğan solunum sıkıntısı sendromu patolojik bulgularına benzetilmiştir. Oniki hastada tanımlanan bu ortak duruma “Yetişkin Solunum Sıkıntısı Sendromu” adı verilmiş daha sonra “Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu” (Acute Respiratory Distress Syndrome; ARDS) olarak değiştirilmiştir. Mortalite ve morbiditesi yüksek, yaygın görülen bir tablodur. Tedavisi oldukça maliyetli olabildiğinden son zamanlarda mortalitesinden daha çok morbiditesi önemsenmektedir. Yakın zamanda yapılmış 29.144 hastayı kapsayan çok merkezli bir çalışmada<sup>(2)</sup>, yoğun bakımda yatan hastaların %10’u ve mekanik ventilatörde izlenen hastaların %23’ünde ARDS saptanmıştır. Şiddetli ARDS grubunda mortalitenin %46 olduğu görülmüştür<sup>(2)</sup>. Hayatta kalan hastalarda ise kognitif fonksiyon bozukluğu, depresyon, pos-travmatik stres bozukluğu ve persistan kas güçsüzlüğü riski yüksektir<sup>(3,4)</sup>.

## TANIM VE PATOLOJİ

Patolojik özellikleri olan permeabilite artışı, ödem ve inflamasyonu yatak başında gösterebilecek yöntemlerin ya da bu tabloya özel biyomarker olmayışı nedeni ile ARDS tanımı hep klinik ve radyoloji parametrelere göre yapılmıştır. Tanı kriterleri 1994 yılında belirlenmiş, çeşitli değişiklikler yapılmış ve son hali

2012 yılında Berlin tanımlaması adı altında ortak uzlaşma raporları ile açıklanmıştır<sup>(5)</sup>. Buna göre; akut başlayan, her iki akciğerde yaygın infiltrasyon ile ortaya çıkan, klinik tablosu kalp yetmezliği ya da sıvı yükü varlığı ile açıklanamayan ve  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  oranı  $\leq 300$  olan her hasta ARDS kabul edilir. Berlin tanımlaması minimum PEEP değeri altındaki hipoksemi derecesini temel alır. Buna göre ARDS şiddeti; hafif, orta, ağır olmak üzere üç grupta sınıflandırılır (Tablo 1)<sup>(5)</sup>.

Gözlemsel çalışmalara göre aslında risk grubu hastalarının büyük kısmında ilk 72 saatte, hemen tamamında ise bir haftada ARDS gelişmektedir<sup>(6)</sup>. Risk faktörleri nonspesifik ve çeşitlidir. Olguların %20’sinde ise hiç risk faktörü olmadan ARDS gelişebileceği bildirilmiştir<sup>(6)</sup>. Akciğeri direkt ve indirekt olarak etkileyen pek çok faktör ARDS gelişimi için risk oluşturabilir. ARDS risk faktörleri Tablo 2’de özetlenmiştir. Risk faktörlerinin yokluğunda ya da daha sili bir tabloyla karşımıza çıktığında ARDS’yi tam olarak tanımak mümkün olmayabilir. Bu durumda ARDS’yi taklit eden tablolardan bahsedilir. Bu durumlar Tablo 3’te özetlenmiştir.

Patolojisinden yoğun inflamasyonun neden olduğu yaygın alveol hasarı sorumlu tutulmaktadır. Bu süreç eksüdatif, proliferatif ve fibrotik evrelerden oluşur. Eksüdatif evre; ödem, hemoraji, alveollerde hiyalen membranlar oluşumu ile karakterizedir, Tip 1 epitel hücre hasarı vardır, ilk bir haftada görülür. Proliferatif evrede Tip 1 epitel hücrelerinin yerini almak üzere Tip 2 epitel hücreleri proliferatif olur, fibroblast ve miyofibroblast aktivasyonu ile fibrin formasyonu, gr anülasyon başlar. Dördüncü günden 10. güne kadar

**Tablo 1. ARDS Berlin tanı kriterleri.**

- 1. Akut başlangıç:** Semptomların başlangıcı, kötüleşmesi ya da risk faktörünün fark edildiği andan itibaren ilk yedi gün.
- 2. Radyolojik olarak bilateral yaygın infiltrasyonlar:** Efüzyon, atelektazi, nodul ya da kitle ile uyumlu olmayan infiltrasyonlar ARDS ile uyumlu olabilir.
- 3. Klinik tablonun kalp yetmezliği ya da sıvı yükü varlığı ile açıklanamaması:** İdeal olanı akciğer ödemi de radyolojik olarak ayırtabilmektir, ancak günlük pratikte objektif olarak ayır edilebilmesi güçtür (nejm). Bu nedenle genellikle tomografi, ekokardiyografi gibi destekleyici testlere gerek duyulur. Son yıllarda olguların yaklaşık üçte birinde kalp yetmezliği ve volüm yükünün ARDS’ye eşlik ettiği kabul görmektedir (nejm)
- 4. Hipoksemi:** Diğer kriterlerle beraber  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$  olması.

### ARDS Şiddeti:

PEEP $\geq 5$ cmH <sub>2</sub> O iken;	$300 \geq \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 200$	Hafif	ARDS
PEEP $\geq 5$ cmH <sub>2</sub> O iken;	$200 \geq \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 100$	Orta	ARDS
PEEP $\geq 5$ cmH <sub>2</sub> O iken;	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$	Ağır	ARDS

**Tablo 2. ARDS risk faktörleri.**

- Sepsis
- Travma
- Multipl ve uzun kemik kırıkları
- Yanık
- Masif kan transfüzyonu
- Pnomöni
- Aspirasyon
- İnhalasyon hasarı
- Akciğer kontüzyonu
- Boğulayazma
- By-pass cerrahisi, transplantsyon, embolektomi sonrası reperfüzyon hasarı
- Pankreatit
- Yağ embolisi

**Tablo 3. ARDS'yi taklit eden durumlar.**

- Konjestif kalp yetmezliği
- İnterstisyel akciğer hastalığı
- Bağ dokusu hastalıklarının akciğer tutulumu
- Diffüz alveoler hemoraji
- İlaç ilişkili akciğer hasarı
- Maligniteler
- Tüberküloz

devam eder. Daha sonra ortamda kollajen birikmesi ile fibroz doku oluşumu ve fibrotik evre başlar. Tüm bu bulgular ARDS hastalarında otopsi çalışmaları ile elde edilmiştir. Ancak bu bulguların primer ARDS nedeninden mi yoksa bu hastalara uygulanan mekanik ventilatör stratejileri nedeni ile ventilatör ilişkili akciğer hasarından (Ventilatör Induced Lung Injury; VILI) mı olduğu henüz aydınlatılmamıştır. Son yıllarda akciğer koruyucu mekanik ventilatör stratejilerinin yaygın kullanımı ile bu konuda yapılan çalışmaların daha sağlıklı sonuçlar vereceği beklenmektedir.

### EPİDEMİYOLOJİ

Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda yaklaşık 200.000 ARDS olgusuna rastlandığı ve bunların 75.000'nin kaybedildiği bildirilmiştir<sup>(7)</sup>. Tüm dünyada yılda yaklaşık 3 milyon insanı etkilemektedir. Mortalitesi %35-46 olup, yüksektir. ARDS'den iyileşip sağ kalanlarda, taburculuk sonrası beş yıl boyunca fiziksel, nöropsikiyatrik ve kognitif sekel kalma olasılığının yüksek olduğu gösterilmiştir<sup>(3,4,7)</sup>. Tedavisi oldukça maliyetli olabileceğinden morbiditesi yüksek olan

bu tablo için son yıllarda maliyet analizi çalışmaları yapılmakta, tedavi masraflarının bu maliyete değip değmeyeceği tartışılmaktadır.

### GENETİK YATKINLIK

Risk faktörleriyle karşılaşan her hastada ARDS gelişmemektedir. Bu durum genetik yatkınlık zemininde gelişebileceği konusunu gündeme getirmiştir. Yapılan çalışmalarda 40'tan fazla ARDS ilişkili gen tanımlanmıştır (Angiotensin-converting enzyme (ACE), interleukin 10 (IL-10), tumor necrosis factor (TNF), and vascular endothelial growth factor (VEGF) kodlayan genler, SOD3, MYLK, NFE2L2, NAMPT ve SFTPB genleri)<sup>(8)</sup>. Travma ilişkili ARDS ile yapılmış bir çalışmada genetik polimorfizm açısından anlamlı bir şey bulunamamıştır<sup>(9)</sup>. Biyomarker çalışmaları da genetik çalışmalara paralel seyretmektedir. Serum ACE düzeyi yüksekliği ile ARDS arasında bir ilişki bulunmuş<sup>(10)</sup>, hatta ACE2 proteinin SARS-CoV (severe acute respiratory syndrome Coronavirus)<sup>(11,12)</sup> reseptörü olduğu gösterilmiştir. Renin-anjiotensin sistemi blokajı ile SARS-CoV ilişkili ARDS tedavisi üzerine deneysel çalışmalar mevcuttur<sup>(13)</sup>. Bunun dışında artmış sistemik inflamasyon (IL-6, IL-8), epitelyal hasar (Surfaktan protein D), endotelial hasar (angiopietin 2), koagulopati belirteçlerinin de (Protein C seviyesi düşüklüğü, plasminojen aktivator inhibitör 1 yüksekliği) de ARDS seyri ve tedavisinde önemli olabileceğini vurgulayan çalışmalar mevcuttur<sup>(6)</sup>.

### TEDAVİ

Hakkında cevaplanmamış pek çok soru bulunan ARDS için halen standart bir tedavi yöntemi yoktur. Bu yüzden ARDS hastaları; altta yatan hastalık iyileşene kadar destekleyici tedavi yöntemleri ile izlenmektedir. Bu destekleyici tedavi yöntemlerinin başında mekanik ventilatör (MV) desteği gelir<sup>(14)</sup>.

Normal akciğer alanlarının yanı sıra, konsolide ve atelektatik alanlar bir aradadır ve her bir alanın mekanik özellikleri farklıdır. Sağlam kalan akciğer alanları tüm akciğerin %20-30 kadar olduğundan ARDS akciğeri aynı zamanda bebek akciğeri olarak adlandırılır<sup>(15)</sup>. Pozitif basınçlı ventilasyonun amacı bu heterojen yapıdaki akciğeri açmak ve açık olarak kalmasını sağlamaktır<sup>(16)</sup>. Mekanik ventilatör desteğinin kendisinin de akciğer hasarına neden olduğu anlaşıldığından beri ARDS hastalarında pek çok çalışma yapılmış ve hasarı önleyici ventilasyon yöntemleri geliştirilmiştir. Son olarak Mart 2017'de, erişkin ARDS hastalarında MV uygulanırken nasıl bir yöntem izleneceği konusunda, American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/

Society of Critical Care Medicine tarafından ortak olarak oluşturulmuş bir rehber yayınlanmıştır<sup>(17)</sup>.

### Koruyucu Mekanik Ventilasyon Stratejileri

Akciğer mekaniklerini ve her solukta pozitif basınca verdiği yanıtı dikkate alarak; TV ve PEEP düzenlemeleri, pron pozisyonu ve recruitment manevraları uygulamalarını içermektedir. Amaç kan gazı parametrelerini düzeltmek değil, akciğerde yeni bir hasar oluşturmadan yaşamı idame ettirebilecek ventilasyon desteğini sağlamaktır.

### Mod

Çalışmalarda en çok kullanılan volüm A/C moddur. Ancak ARDS hastalarında kullanılan hiçbir MV modunun bir diğerine üstünlüğü gösterilememiştir.

### Tidal Volüm

Akciğer koruyucu ventilasyon stratejisi denince ilk akla gelen uygulama TV kısıtlamalarıdır. Yüksek TV ile VILI oluştuğu artık bilinmektedir. Deneysel ve klinik pek çok çalışmada yüksek hava yolu basıncına neden olan MV uygulamaları ile kapiller permeabilite artışı, non-hidrostatik akciğer ödemi ve doku hasarı geliştiği bildirilmiştir<sup>(18)</sup>. Daha sonraki çalışmalar göstermiştir ki VILI; özellikle inspirasyon sonu akciğer volümleri ve bu volümlerin alveol düzeyinde oluşturduğu basınç ile (plato basıncı) doğrudan ilişkilidir<sup>(19)</sup>. 1993 yılında ilk kez ARDS'de MV uygulamaları sırasında plato basıncı takibinin önemi vurgulanmış ve protokoller bu parametre üzerinden belirlenmiştir<sup>(20)</sup>. Heterojen yapıda ve bir bebek akciğeri kadar küçük hacimde olan ARDS akciğerine total akciğer kapasitesinin altında volümler uygulanırsa hasarın azaltılacağı düşünülmüş, uygulanacak TV plato basıncı takip edilerek titre edilmeye başlanmıştır.

Bu konuda yapılan çalışmalardan yola çıkarak MJ Tobin 2000 yılında yayınlanan bir yazısında 32 cmH<sub>2</sub>O altındaki plato basınçlarının güvenli olduğunu belirtmiştir<sup>(21)</sup>. ARDS tanı kriterleri taşıyan 861 olgu ile yapılmış, prospektif, randomize, kontrollü bir ARDS Network çalışması olan ARMA çalışmasında<sup>(22)</sup>; tahmini vücut ağırlığına göre 6 mL/kg TV ile 12 mL/kg uygulamanın klinik sonuçları incelenmiş, çalışma düşük TV uygulanan grupta 12 mL/kg uygulanan gruba göre mortalitenin %22 daha düşük olduğunun görülmesi nedeniyle sonlandırılmıştır.

Aynı çalışmada mortalitedeki iyileşmenin yanısıra, MV desteği olmadan ve çoklu organ yetmezliği bulunmadan geçirilen gün sayısı düşük TV grubunda daha yüksek bulunmuştur. ARMA çalışmasında 12

mL/kg TV uygulanan grupta plato basıncı ortalaması 33 cmH<sub>2</sub>O bulunmuştur<sup>(22)</sup>. Düşük TV (ortalama 6.8+1.2 mL/kg) ile konvansiyonel TV (ortalama 11.4 + 1.1 mL/kg) uygulamalarını karşılaştıran, 1629 hastayı kapsayan, dokuz randomize kontrollü çalışma 22-29 ile yapılmış bir metaanalize göre; karşılaştırılan iki grup arasında TV farkı ne kadar fazla ise mortalite düşük TV grubunda o kadar azdır (yedi çalışma 1481 hasta), barotravma açısından anlamlı bir fark yoktur (üç çalışma, 1029 hasta). Düşük TV ile beraber yüksek PEEP uygulanırsa da mortalite oranlarında anlamlı derecede düşme görülmektedir<sup>(14)</sup>.

ATS, ESICM ve SCCM'nin 2017 yılında yayınladığı yeni rehber<sup>(14)</sup> göre ARDS tanısı varlığında;

1. TV tahmini kiloya göre 4-8 mL/kg olmalı, bu değerleri geçmemelidir.

Tahmini kilo formülü:

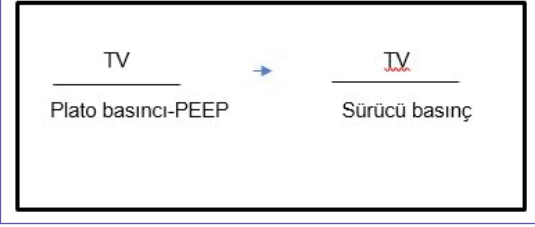
Erkek= 50 + 0.91 [boy (cm)-152.4] kg

Kadın= 45.5 + 0.91 [boy (cm)-152.4] kg

2. İnspiratuar basınçlar takip edilmeli ve plato basıncı 30 cmH<sub>2</sub>O altında tutulmalıdır.

Özellikle şiddetli ARDS varlığında oksijenasyonu düzeltmek ve koruyucu ventilasyon uygulamak için spontan solunumu baskılamak gerekebilir. Derin sedasyon ile beraber ilk 48 saatte nöromusküler bloker kullanımının oksijenasyon ve 90 günlük mortaliteyi düzelttiğini ileri süren çalışmalar mevcuttur<sup>(30)</sup>. Spontan solunumun ARDS hastalarındaki etkileri konusunda yeterli bilgi yoktur. Oksijenasyonu düzelttiği, daha homojen havalanma sağladığı, sedatif ihtiyacını ve ventilatör ilişkili diyafram disfonksiyonu riskini azalttığını savunan çalışmalar mevcuttur<sup>(31)</sup>. Ancak yapılacak yeni randomize kontrollü çalışmalar ile ARDS'de spontan solunum ve parsiyel MV desteği konusunda daha net bilgilere ulaşılabilecektir.

Son zamanlarda; plato basıncı ile PEEP arasındaki fark olan sürücü basıncın (driving pressure) ARDS prognoz ve mortalitesini tahmin etmede TV ve PEEP'ten daha üstün olduğuna inanılmaktadır<sup>(32)</sup>. Sürücü basınç aslında akciğer statik kompliyansına göre olan TV değişikliklerini yansıtır (Şekil 1). Dolayısıyla ARDS'de uygulanacak TV'nin belirlenmesinde plato basıncına göre daha güvenilir bir parametre olabilir<sup>(33)</sup>. Sağlam kalan akciğer alanlarının kompliyansına göre verilen TV fizyolojiye daha uygun olabilir. Henüz ideal sürücü basınç limitleriyle ilgili yeterli veri yoktur. Ne kadar düşük olursa akciğer hasarı o kadar az olacaktır. 15 cmH<sub>2</sub>O altında tutulması öne-

**Şekil 1. Komplians & Driving Pressure ilişkisi.**

rilse de<sup>(33)</sup> yeni çalışmalar ideal sürücü basınç değerleri ile ilgili değerli bilgiler verecektir.

**Permisif Hiperkapni**

Düşük TV uygulamaları alveollerden CO<sub>2</sub> atılımını azaltacağından hiperkapni nedeni olabilir. Koruyucu MV teknikleri arteriyel CO<sub>2</sub> basıncının (PaCO<sub>2</sub>) belli düzeylerde yüksek seyretmesine izin verir. PaCO<sub>2</sub>'deki yükselme saatte 10 mmHg'dan fazla olmamalıdır. Bu artışı yavaşlatmak için solunum sayısı artırılabilir ancak oto-PEEP oluşumuna dikkat edilmelidir. pH 7.20 ve/veya PaCO<sub>2</sub> 80 mmHg olana kadar TV değişikliği yapılmadan MV desteğine devam edilir.

**PEEP**

PEEP uygulamalarının oksijenasyonu düzelttiği ARDS'nin ilk tanımlandığı yıllardan beri bilinmektedir. PEEP; surfaktan yetersiz kalınca kapanan alveollerin açık kalmasını sağlar, intrapulmoner şant azalır ve böylece oksijenasyon düzelir<sup>(1,34,35)</sup>. Ayrıca, açılmış alveolün ekspiryum sonunda tekrar kapanmasını önler, böylece VILI oluşma riskini azaltır<sup>(36)</sup>. Açık alveol sayısı arttıkça ventilasyona katılan alveol sayısı artar, komplians düzelir<sup>(37)</sup>, daha homojen bir ventilasyon sağlanır<sup>(38,39)</sup>. Öte yandan belli düzeylerin üzerine çıkınca PEEP'in olumsuz etkileri ortaya çıkabilir. PEEP plevra basıncını artırınca sağ kalp basınçları da artar ve kalbe olan venöz geri dönüş azalır, dolayısıyla sol ventriküle gelen kan miktarı azalır ve kardiyak debi düşer<sup>(40,41)</sup>. Alveollerin aşırı gerilmesi alveol çevresindeki kapiller damarlarda mekanik baskıyla daralma ve direnç artışı, pulmoner vasküler direnç artışı ile

sonuçlanır ve sağ kalp ard yükü artar, yine sol ventriküle gelen kan miktarı azalır ve kardiyak debi düşer<sup>(42,43)</sup>. Ayrıca, alveollerde aşırı gerilime nedeni olursa VILI oluşumuna sebep olabilir.

Uygulanacak ideal PEEP ne olmalıdır sorusuna cevap arayan pek çok çalışma mevcuttur. 1995 yılında ARDS Network pratik olarak kullanılabilir, FiO<sub>2</sub> değerine göre uygulanabilecek PEEP düzeylerini gösteren bir çizelge geliştirmiştir (Tablo 4)<sup>(22)</sup>. PEEP'in VILI'yi önleyici etkisi konusunda edinilen bilgiler arttıkça bu çizelge modifiye edilmiş ve PEEP düzeyleri artırılmıştır (Tablo 4)<sup>(44)</sup>. Yüksek PEEP ile erken dönemde oksijenasyon düzelse de uzun dönem sonuçları ve sağ kalım hakkında yeterli veri yoktur.

Uygulanan PEEP değerlerinin orta ve ağır ARDS'de yüksek tutulması önerilmektedir<sup>(17)</sup>. Oksijenasyonu düzeltmek için FiO<sub>2</sub>'den önce PEEP değerleri titre edilmelidir. Bu sırada yapılırken plato basıncını 30 cmH<sub>2</sub>O altında tutmaya dikkat edilmelidir. PEEP oksijenasyon, akciğer mekanikleri ya da görüntüleme ile titre edilebilir, ancak hangisinin en güvenilir yöntem olduğu konusunda henüz yeterli bilgi yoktur<sup>(17)</sup>. Yüksek PEEP her hastada oksijenasyonu düzeltmeyebilir. Transpulmoner basınç takibi ile PEEP titrasyonu yeni bir yöntem olup, bu konuda yapılan çalışmalar devam etmektedir (EPVent2, ClinicalTrials.gov NCT01681225). Transpulmoner basınç hava yolu basıncı ile plevra basıncı arasındaki farktır ve akciğer parankimi kaynaklı mekanikleri göğüs duvarı etkilerinden bağımsız olarak hesaplamayı mümkün kılar. Özofagus distaline yerleştirilen bir manometre ile plevra basıncı ölçülür ve hesaplanan transpulmoner basınç doğrultusunda PEEP ve TV titrasyonu yapılabilir. Plevra basıncı yüksek olursa transpulmoner basınç düşük olacaktır, bu durumda uygulanan PEEP düzeyini artırmak gerekir, plevra basıncının normal olması durumunda transpulmoner basınç daha yüksek olacağından PEEP düzeyleri daha düşük tutulabilir. Böylece alveolün aşırı distansiyon olmadan açık kalmasını sağlayacak PEEP düzeyi bulunabilir. Seri

**Tablo 4. Düşük ve yüksek PEEP/FiO<sub>2</sub> çizelgeleri (22 ve 44 no'lu kaynaklardan uyarlanmıştır).**

Düşük PEEP/FiO <sub>2</sub>														
FiO <sub>2</sub> (%)	30	40	40	50	50	60	70	70	70	80	90	90	90	100
PEEP (cmH <sub>2</sub> O)	5	5	8	8	10	10	10	12	14	14	14	16	18	18-24
Yüksek PEEP/FiO <sub>2</sub>														
FiO <sub>2</sub> (%)	30	30	40	40	50	50	50	60	70	80	80	90	100	
PEEP (cmH <sub>2</sub> O)	12	14	14	16	16	18	20	20	20	20	22	22	22-24	

olarak alınan tomografi, akciğer ultrasonu ve elektiriksel impedans tomografisi görüntüleri ile de PEEP titrasyonu yapılabilir. Görüntüleme yöntemleri PEEP titrasyonu halen üzerinde çalışılan bir konudur<sup>(45-48)</sup>.

Uygulanan TV ve PEEP ile alveollerin gergin mi yoksa atelektatik mi olduğu statik volüm-basınç eğrileri ile takip edilebilir (Şekil 2). Bu eğrilerde bulunan alt kırılma noktası alveollerin açılmaya başladığı, üst kırılma noktaları da aşırı gerilmeye başladığı noktayı işaret etmektedir. Buna göre alt kırılma noktası değerinin üzerinde PEEP uygulanarak üst kırılma noktasına gelindiğinde PEEP artışı durdurulabilir.

### Pron Pozisyonu (Yüzüstü Pozisyonu)

Sırtüstü pozisyonda akciğerlerin altta ve arkada kalan bölgeleri, üstteki akciğer alanları ve kalbin ağırlığı altında kaldıkları için bu bölgelerde atelektazi çok daha fazla görülür. ARDS hastalarında bası yapan alanların ağırlığı daha fazladır, dolayısıyla da atelektazi daha fazla olacaktır. Yüzüstü çevrilen hastalarda dorsal göğüs duvarı bölümlerinde kompliyans artar ve bu bölgelerin daha iyi havalanması ile oksijenasyon düzelir, CO<sub>2</sub> atılımı artar<sup>(49)</sup>. Pron pozisyonuna yanıt ARDS'nin erken dönemlerinde daha iyidir<sup>(50)</sup>. Son rehberlerde yalnızca şiddetli ARDS olgularında, günde en az 12 saat uygulanması önerilmektedir<sup>(17)</sup>.

### Recruitment Manevraları (RM)

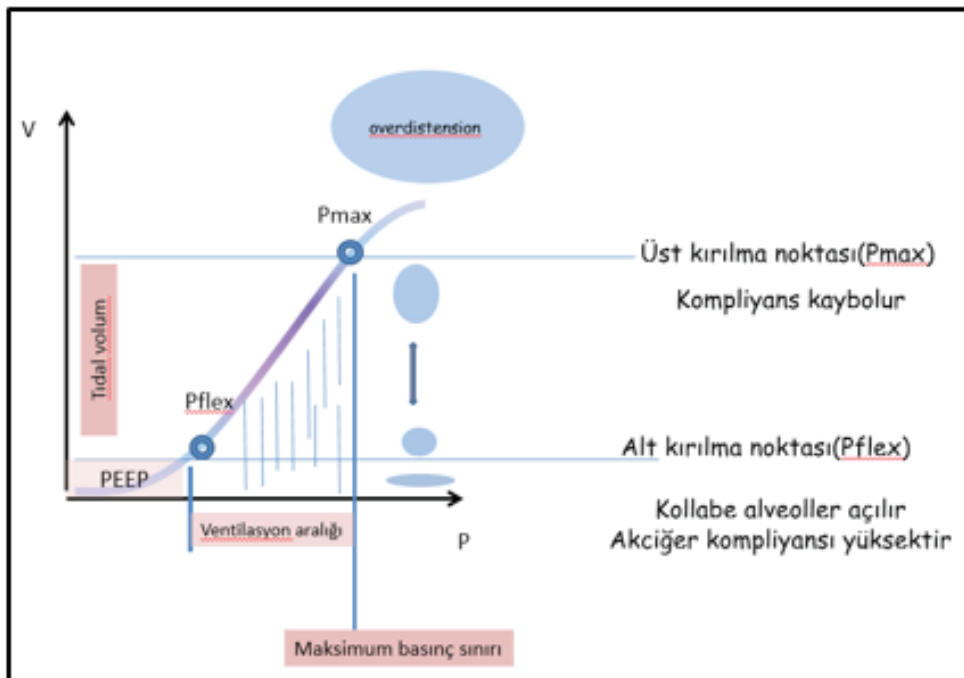
ARDS'de hem alveoler hem de interstisyel ödem nedeni ile akciğer ağırlığı artar ve arka ve altta kalan akciğer alanlarında atelektazi daha fazla görülür<sup>(51)</sup>. Atelektazi ile solunuma katılan akciğer alanları azalır, havalandırılan ve havalanmayan alanlar arasında gerilim artar ve bu durum daha fazla akciğer hasarına neden olur<sup>(24,25)</sup>. Atelektatik alveolleri açmak için gerekli basınç düzeyleri onları açık tutmak için gerekenden oldukça yüksektir. Bununla beraber bu alveollerin tekrar atelektaziye gitme eğilimi de oldukça yüksektir. Recruitment Manevraları ile havayolu basıncı geçici olarak artırılarak kollabe olan alveollerin açılması ve daha fazla akciğer alanının ventilasyona katılması sağlanır<sup>(52)</sup>. Bu nedenle ARDS hastalarında RM kullanımı önerilmektedir<sup>(17)</sup>.

Sık kullanılan RM yöntemleri;

Belirli aralıklarla hastayı ventilatörden ayırdıktan sonra (örneğin; aspirasyon yapıldıktan sonra)

1. Belli sürelerle ve belli sayıda yüksek basınç: Dakikada üç kez, 40 saniye süre ile 30-40 cm H<sub>2</sub>O basınç uygulamak.
2. Sürücü basıncı sabit tutmak kaydıyla artan düzeylerde PEEP uygulamak<sup>(53)</sup>.
3. Artan sürücü basınçla artan düzeylerde PEEP uygulamak<sup>(54)</sup>.

Şekil 2. Volüm-basınç eğrisi & alveollerin açılabilme durumu.



Ancak hemodinamik yan etkileri olabileceğinden hipovolemik ve şoktaki hastalarda zamanlama ve uygulama konusunda dikkatli olunmalıdır. Bu manevraların ne sıklıkla, hangi basınç düzeylerine kadar, ne süreyle ve ne şekilde yapılması gerektiğine dair bir görüş birliği yoktur. Halen devam etmekte olan ART (Alveolar Recruitment for Acute Respiratory Distress Syndrome Trial, ClinicalTrials.gov NCT01374022) ve PHARLAP (Permissive Hypercapnia, Alveolar Recruitment and Low Airway Pressure, ClinicalTrials.gov NCT01667146) çalışmalarının RM kullanımı konusunda yol gösterici olacağı düşünülmektedir.

**Refrakter hipoksemi:** Uygun PEEP ve FiO<sub>2</sub> uygulamaları hipoksemiye düzeltmek için yeterli olmayabilir. Böyle bir durumda inspiyum-ekspiryum oranı (I:E) artırılarak inspiyasyon süresi uzatılabilir. Basınç kontrollü modlarda direkt inspiyasyon süresi artırılabilirken, volüm kontrollü modlarda inspiyatuar akım hızı düşürülerek, kare akım formundan deselere akım formuna geçilerek artırılabilir. İnspiyum süresini uzatmak derin sedasyon ve nöromusküler kullanımı gerektirir. Uzun süreli uygulandığında ekspiryum süresi kısaldığı için hava hapsi ve oto-PEEP oluşumu, barotravma nedeni olabileceği unutulmamalıdır.

### Yüksek Frekanslı Osilatuar Ventilasyon (HFOV)

Yüksek frekanslarda küçük TV'lerin verilebildiği alternatif bir ventilasyon tekniğidir. Özel bir ventilatör kullanılarak 1-5 mL'lik TV'leri, yüksek hava yolu basınçları ile dakikada 60-300 kez uygulanabilir. Derin sedasyon gerektirir, tecrübeli kişiler tarafından uygulanmalıdır. Kollabe alveollerin açılmasını sağladığı, düşük TV uygulaması nedeniyle de akciğer hasarını önlediği düşünülmektedir. Ancak koruyucu MV teknikleriyle karşılaştırıldığı çalışmalarda mortalite, oksijenasyon ve CO<sub>2</sub> atılımı açısından faydası gösterilememiştir. ATS, ESICM ve SCCM 2017 rehberi orta ve ağır ARDS olgularında HFOV kullanımını önermektedir<sup>(17)</sup>.

### ECMO (Extracorporeal Membrane Oxygenation)

Venövenöz ECMO ARDS hastalarında kullanımı giderek artan bir ekstrakorporeal destek yöntemidir. Hastadan kanı geniş bir santral ven aracılığıyla alır, oksijenasyon ve karbondioksit atılımı sağladıktan sonra tekrar santral ven aracılığıyla hastaya verir. Hem oksijenasyon hem de karbondiyoksit atılımının bozulduğu, hemodinamik sorunu olmayan hastalarda venö-venöz ECMO yaşam kurtarıcı olabilir. Ancak ARDS hastalarında ne zaman ECMO

kullanılacağı konusunda henüz yeterli kanıt yoktur. Şimdilik önerilen önce kanıt değeri yüksek olan MV teknikleri ve farmakoterapinin kullanılması, fayda sağlanamaz ise ECMO için karar verilmesi yönündedir<sup>(17)</sup>. ECMO'ya göre daha düşük kan akımı ile çalışan ekstrakorporeal CO<sub>2</sub> removal (ECCO2R); oksijenasyonu iyi ancak karbondioksit atılımı bozuk olan hastalarda kullanılmaya başlanmıştır. ECCO2R çok düşük TV (3 mL/kg) ile akciğer koruyucu ventilasyonu mümkün kılmaktadır (Ultraprotektif MV). Bu konuda devam eden çalışmalar mevcuttur. SUPERNOVA (Strategy of UltraProtective Lung Ventilation with Extracorporeal CO<sub>2</sub> Removal for New-Onset Moderate to Severe ARDS, ClinicalTrials.gov NCT02282657), REST (Protective Ventilation with Venovenous Lung Assist in Respiratory Failure, ClinicalTrials.gov NCT02654327).

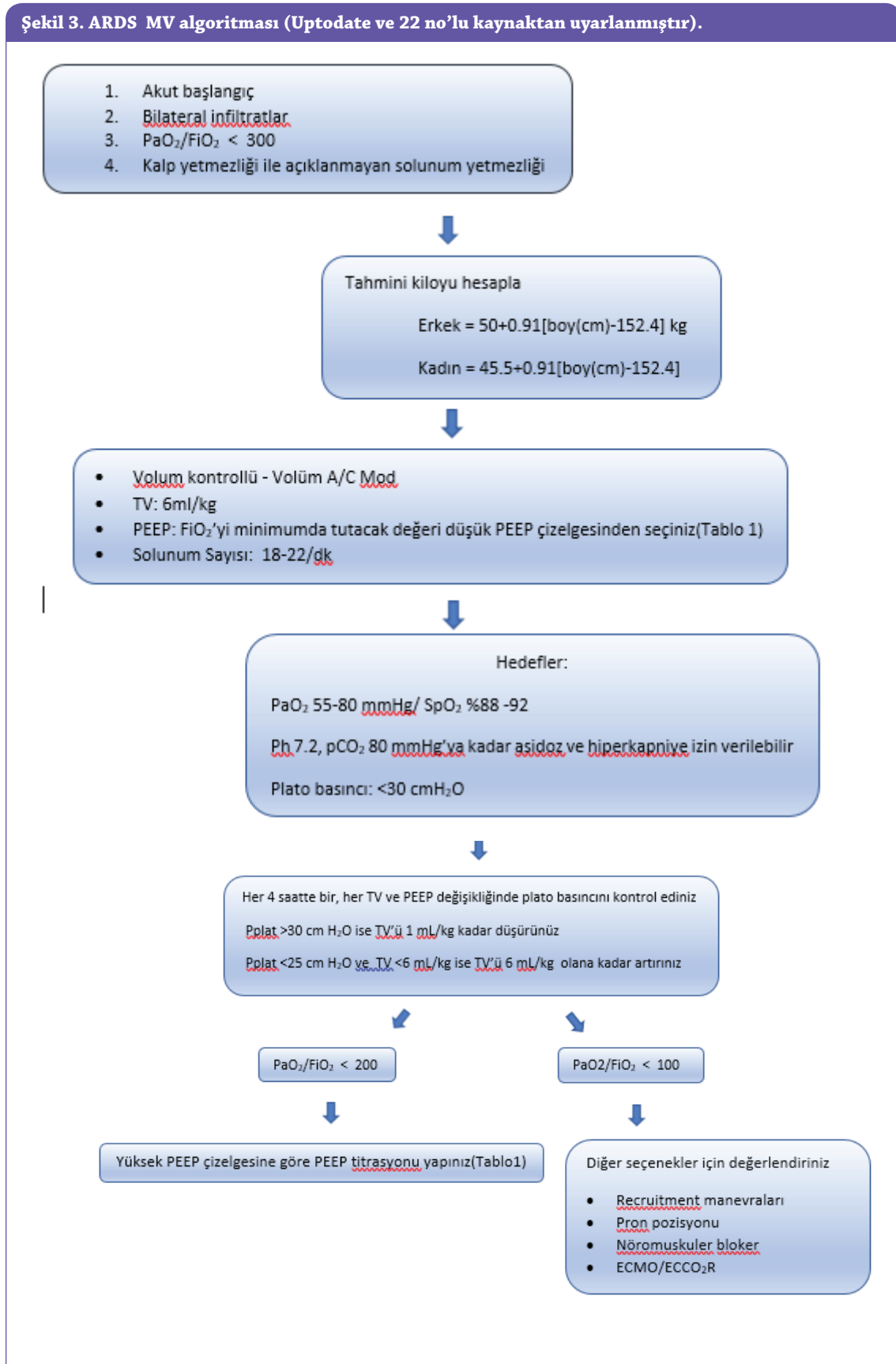
ARDS hastalarında önerilen MV algoritması Şekil 3'te özetlenmiştir.

Hafif ARDS'de yüksek akımlı oksijen ve helmet maske ile non-invazif mekanik ventilasyon desteği invazif mekanik ventilasyona alternatif olabilir, ventilatör ilişkili akciğer hasarını önleyici etkisi olabilir. Ancak ağır ARDS'de önerilmez hatta artmış solunum işi ve destek gereksinimi nedeni ile VILI'yi artırabilir.

### FARMAKOTERAPİ

ARDS için spesifik bir farmakolojik tedavi yoktur. İnhal nitrik oksit (NO) geçici olarak oksijenasyonu düzeltir ve sağ kalan hastalarda akciğer fonksiyonları üzerine olumlu etkilidir, ancak mortalite üzerine etkisi gösterilememiştir, akut böbrek hasarına neden olur<sup>(55)</sup>. Glukokortikoidler oksijenasyonu düzeltebilir, havayolu basınçlarını düşürebilir, ancak mortalite üzerine olumlu etkisi gösterilememiştir, geç başlanırsa (14 gün sonra) zararlı etkileri olduğu gösterilmiştir<sup>(56)</sup>. Sürfaktan replasmanı, nötrofil elastaz inhibisyonu ve antikoagulan ve nonsteroid anti-inflamatuvar ajanlar (ketokonazol, lysofylline), statinler, albuterol ile yapılmış çalışmalar mevcuttur<sup>(57)</sup>. Son yıllarda intravenöz mezenkimal hücre kök hücre uygulamaları ile akciğer hasarının önlenilebilirliği üzerinde çalışılmaktadır<sup>(58)</sup>. Ayrıca, ventilatörde kalın süreyi kısalttığı gösterildiğinden ARDS olgularında sıvı kısıtlamaları ve diüretik tedavileri önerilmektedir, albümin replasmanı tartışmalıdır<sup>(59,60)</sup>. Bu olguların beslenmeleri açısından yapılan çalışmalar enteral beslenmenin üstünlüğünden bahsetmektedir, ancak trofik beslenme ile normal kalori ile beslenme arasında mortalite açısından fark bulunamamıştır<sup>(61)</sup>.

Şekil 3. ARDS MV algoritması (Uptodate ve 22 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır).





**KAYNAKLAR**

1. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967; 2: 319-23.
2. Ware LB, Matthay MA. The acute re- spiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342: 1334-49.
3. Herridge MS, Moss M, Hough CL, et al. Recovery and outcomes after the acute re- spiratory distress syndrome (ARDS) in pa- tients and their family caregivers. *Intensive Care Med* 2016; 42: 725-38.
4. Herridge MS, Tansey CM, Matté A, et al. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2011; 364: 1293-304.
5. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS; ARDS Definition Task Force. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012; 307: 2526-33.
6. Thompson BT, Chambers RC, Liu KD. Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 2017; 377: 562-72.
7. Fan E, Brodie D, Slutsky AS. Acute Respiratory Distress Syndrome: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA* 2018; 319: 698-710.
8. Meyer NJ, Christie JD. Genetic heterogeneity and risk of acute respiratory distress syndrome. *Semin Respir Crit Care Med* 2013; 34: 459-74.
9. Christie JD, Wurfel MM, Feng R, et al. Genome wide association identifies PPF1A1 as a candidate gene for acute lung injury risk following major trauma. *PLoS One* 2012; 7(1): e28268.
10. Marshall RP, Webb S, Bellin GJ, et al. Angiotensin converting enzyme in- sertion/deletion polymorphism is associ- ated with susceptibility and outcome in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 646-50.
11. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a func- tional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003; 426: 450-4.
12. Kuba K, Imai Y, Rao S, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med* 2005; 11: 875-9.
13. Imai Y, Kuba K, Rao S, et al. Angio- tensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature* 2005; 436: 112-6.
14. Fan E, Needham DM, Stewart TE. Ventilatory management of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2005; 294: 2889-2896.
15. Gattinoni L., Presenti A. Avalli L., Pressure-volume curve of total respiratory system in acute respiratory failure. *Am Rev Res Dis* 1987;136:730-736.
16. Lachmann B., Open up the lung and keep the lung open. *Intensive Care Med* 1992; 18: 319-321.
17. Fan E., Del Sorbo L., Goligher EC. 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 May 1; 195(9): 1253-1263.
18. Dreyfuss D, Basset G, Soler P, Saumon G. Intermittent positive-pressure hyperventilation with high inflation pressures produces pulmonary microvascular injury in rats. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 880-884.
19. Dreyfuss D, Soler P, Basset G, Saumon G. High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 1998; 137: 1159-1164.
20. Slutsky AS (1994) Consensus conference on mechanical ventilation-January 28-30, 1993 at Northbrook, Illinois, USA. *Intensive Care Med* 1993; 20: 64-79.
21. Tobin MJ. Culmination of an era in research on the acute respiratory distress syndrome [editorial; comment]. *N Engl J Med* 2000; 342: 1360-1361.
22. Network ARDS; The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342: 1301-1308.
23. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, Kairalla RA, Deheinzelin D, Munoz C, Oliveira R, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338: 347-354.
24. Villar J, Kacmarek RM, Pe´ rez-Me´ ndez L, Aguirre-Jaime A. A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: a randomized, controlled trial. *Crit Care Med* 2006; 34: 1311-1318.
25. Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E, Delclaux C, Chastre J, Fernandez- Monde´ jar E, Cle´ menti E, Mancebo J, Factor P, Matamis D, et al. Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome: the Multicenter Trail Group on Tidal Volume reduction in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1831-1838.
26. Brower RG, Shanholtz CB, Fessler HE, Shade DM, White P Jr, Wiener CM, Teeter JG, Dodd-o JM, Almog Y, Piantadosi S. Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med* 1999; 27: 1492-1498.
27. East TD, Heermann LK, Bradshaw RL, Lugo A, Sailors RM, Ershler L, Wallace CJ, Morris AH, McKinley B, Marquez A, et al. Efficacy of computerized decision support for mechanical ventilation: results of a prospective multi-center randomized trial. *Proc AMIA Symp* 1999: 251-255.
28. Orme J, Romney JS, Hopkins RO, Pope D, Chan KJ, Thomsen G, Crapo RO, Weaver LK. Pulmonary function and health-related quality of life in survivors of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 690-694.
29. Wu G, Lu B. The application of low tidal volume pressure-controlled ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome [in Chinese]. *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao* 1998; 23: 57-58.

30. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2010; 363(12): 1107–1116.
31. Gama de Abreu M, Guldner A, Pelosi P. Spontaneous breathing activity in acute lung injury *Curr Opin Anaesthesiol* 2012; 25(2): 148–55.
32. Amato MBP, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa EL, Schoenfeld DA, Stewart TE, Briel M, Talmor D, Mercat A, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2015; 372: 747–755.
33. Guilermo B, Retamal J, Bruhn A. Driving pressure: a marker of severity, a safety limit, or a goal for mechanical ventilation? *Crit Care* 2017; 21: 199.
34. Faridy EE, Permutt S, Riley RL. Effect of ventilation on surface forces in excised dogs' lungs. *J Appl Physiol* 1966; 21: 1453–1462.
35. Me´lot C. Contribution of multiple inert gas elimination technique to pulmonary medicine. 5. Ventilation-perfusion relationships in acute respiratory failure. *Thorax* 1994; 49: 1251–1258.
36. Caironi P, Cressoni M, Chiumello D, Ranieri M, Quintel M, Russo SG, Cornejo R, Bugedo G, Carlesso E, Russo R, et al. Lung opening and closing during ventilation of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 578–586.
37. Protti A, Andreis DT, Monti M, Santini A, Sparacino CC, Langer T, Votta E, Gatti S, Lombardi L, Leopardi O, et al. Lung stress and strain during mechanical ventilation: any difference between statics and dynamics? *Crit Care Med* 2013; 41: 1046–1055.
38. Di Marco F, Devaquet J, Yazidi A, Galia F, da Costa NP, Fumagalli R, Brochard L. Positive end-expiratory pressure-induced functional recruitment in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2010; 38: 127–132.
39. Cressoni M, Cadringer P, Chiurazzi C, Amini M, Gallazzi E, Marino A, Brioni M, Carlesso E, Chiumello D, Quintel M, et al. Lung inhomogeneity in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: 149–158.
40. Barach AL, Eckman M, Ginsburg E, Rumsey C, Korr I, Eckman I, Besson G. Studies on positive pressure respiration: general aspects and types of pressure breathing: effects on respiration and circulation at sea level. *J Aviat Med* 1946; 17: 290–32.
41. Motley HL, Cournand A, Eckman M, Richards J. Physiological studies on man with the pneumatic balance resuscitator, Burns model. *J Aviat Med* 1946; 17: 431–461.
42. Jardin F, Delorme G, Hardy A, Auvert B, Beauchet A, Bourdarias JP. Reevaluation of hemodynamic consequences of positive pressure ventilation: Emphasis on cyclic right ventricular afterloading by mechanical lung inflation. *Anesthesiology* 1990; 72: 966–970.
43. Mekontso Dessap A, Boissier F, Charron C, Be´got E, Repesse´ X, Legras A, Brun-Buisson C, Vignon P, Vieillard-Baron A. Acute cor pulmonale during protective ventilation for acute respiratory distress syndrome: prevalence, predictors, and clinical impact. *Intensive Care Med* 2016; 42: 862–870.
44. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, Matthay MA, Morris A, Ancukiewicz M, Schoenfeld D, Thompson BT; 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: 327–336.
45. Cressoni M, Chiumello D, Carlesso E, Chiurazzi C, Amini M, Brioni M, Cadringer P, Quintel M, Gattinoni L. Compressive forces and computed tomography-derived positive end-expiratory pressure in acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 2014; 121: 572–581.
46. Bouhemad B, Brisson H, Le-Guen M, Arbelot C, Lu Q, Roby J-J. Bedside ultrasound assessment of positive end-expiratory pressure induced lung recruitment. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 341–347.
47. Costa ELV, Borges JB, Melo A, Suarez-Sipmann F, Toufen C Jr, Bohm SH, Amato MBP. Bedside estimation of recruitable alveolar collapse and hyperdistension by electrical impedance tomography. *Intensive Care Med* 2009; 35: 1132–1137.
48. Kobylanski J, Murray A, Brace D, Goligher E, Fan E. Electrical impedance tomography in adult patients undergoing mechanical ventilation: a systematic review. *J Crit Care* 2016; 35: 33–50.
49. Guerin C, Badet M, Rosselli S, et al. Effects of prone position on alveolar recruitment and oxygenation in acute injury. *Intensive Care Med* 1999; 25: 1222–30.
50. Albert RK. The prone positioning acute respiratory distress syndrome: Where we are, and where do we go from here. *Crit Care Med* 1997; 25: 1453–4.
51. Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, Chiumello D, Ranieri VM, Quintel M, Russo S, Patroniti N, Cornejo R, Bugedo G. Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2006; 354: 1775–1786.
52. Lim S-C, Adams AB, Simonson DA, Dries DJ, Broccard AF, Hotchkiss JR, Marini JJ. Intercomparison of recruitment maneuver efficacy in three models of acute lung injury. *Crit Care Med* 2004; 32: 2371–2377.
53. Hodgson CL, Tuxen DV, Davies AR, Bailey MJ, Higgins AM, Holland AE, Keating JL, Pilcher DV, Westbrook AJ, Cooper DJ, et al. A randomised controlled trial of an open lung strategy with staircase recruitment, titrated PEEP and targeted low airway pressures in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 2011; 15: R133.
54. Fan E, Wilcox ME, Brower RG, Stewart TE, Mehta S, Lapinsky SE, Meade MO, Ferguson ND. Recruitment maneuvers for acute lung injury: a systematic review. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 1156–1163.
55. Griffiths MJ, Evans TW. Inhaled nitric oxide therapy in adults. *N Engl J Med* 2005; 353: 2683–95.
56. The 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.

57. Boyle AJ, Mac Sweeney R, McAuley DF. Pharmacological treatments in ARDS; a state-of-the-art update. *BMC Med* 2013; 11: 166.
58. Wilson JG, Liu KD, Zhuo H, et al. Mesenchymal stem (stromal) cells for treatment of ARDS: A phase 1 clinical trial. *Lancet Respir Med* 2015; 3: 24-32.
59. Martin GS, Moss M, Wheeler AP, Mealer M, Morris JA, Bernard GR. A randomized, controlled trial of furosemide with or without albumin in hypoproteinemic patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2005; 33: 1681-7.
60. Martin GS, Mangialardi RJ, Wheeler AP, Dupont WD, Morris JA, Bernard GR. Albumin and furosemide therapy in hypoproteinemic patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2002; 30: 2175-82.
61. The National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network. Initial trophic vs full enteral feeding in patients with acute lung injury: the EDEN randomized trial. *JAMA* 2012; 307: 795- 803.