

3. ARDS'de Yeni Tanımlar ve Tedavi Yönetimindeki Gelişmeler

Uzm. Dr. Davut AYDIN¹, Prof. Dr. Gökhan M. MUTLU²

¹ SBÜ, Trabzon Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları ve Yoğun Bakım Kliniği, Trabzon

² Chicago Üniversitesi, Göğüs Hastalıkları ve Yoğun Bakım Bölümü, Chicago, ABD

ÖZET

Akut Respiratuvar Distres Sendromu (ARDS), yüksek mortaliteye sahip bir sendrom olup, tedavisinde en temel yaklaşım ARDS'ye sebep olan hastalığın tedavisinin yanında solunum desteğinin hastaya zarar vermeyecek şekilde uygulanmasıdır. Destek tedaviler ile bunların potansiyel yan etkileri arasında hasta lehine bir dengenin sağlanması, tedavi başarısının artırılması ve hayatta kalma oranlarının iyileştirilmesi açısından büyük bir önem taşımaktadır. Tedavilerin etkili olabileceği özel alt grupları tanımlamak ve bu gruplarda etkinliğini değerlendirecek araştırmalar yürütmek, faydaların daha ileriye taşınmasında kritik bir rol oynayacaktır. Global pandemi sonrası artan araştırmalar ışığında, bu bölümde ARDS'nin tanımındaki yeni gelişmeler ve tedavi stratejilerindeki güncel yaklaşımlar özetlenecektir.

1. GİRİŞ

Akut Respiratuvar Distres Sendromu (ARDS), çeşitli nedenlere bağlı olarak ortaya çıkan ancak ortak klinik ve patolojik özellikleri paylaşan bir dizi klinik durumu tarif eder. Alveoler epitel ve kapiller endotelde akut hasar izlenen bir inflamasyonla karakterize, akciğerlerde bilateral ve yaygın tutulum yapan, geleneksel oksijen destek yöntemlerinin yetersiz kaldığı, refrakter hipoksemi ile seyreden, mortalite oranının yüksek olduğu bir klinik tablo olarak tanımlanmıştır (1-3). 1967 yılında Ausbaugh ve arkadaşları tarafından ilk kez "Yetişkin Solunum Sıkıntısı Sendromu" olarak tanımlanan klinik tabloda, oksijen tedavisine dirençli hipoksemi, her iki akciğerde yaygın infiltrasyonlar ve otopsi incelemelerinde intraalveoler hiyalen membran formas-

yonları tespit edilmiş (1), Vietnam Savaşı sırasında yanık ve travma hastalarında aynı klinik tablo non-kardiyojenik akciğer ödemi olarak tanımlanmıştır. Savaşın yoğun yaşandığı Da Nang bölgesinde bu tür vakaların sıkça görülmesi nedeniyle, bu tablo "Da Nang Akciğeri" olarak da anılmıştır. Yıllar içerisinde bu vakalar, şok akciğeri, travmatik ıslak akciğer, konjestif ateletazi ve post-perfüzyon akciğeri gibi çeşitli isimler almıştır (4). ARDS, Murray ve arkadaşları tarafından 1988 yılında; röntgen bulguları, hipoksemi şiddeti, respiratuvar kompliyanstaki bozulma derecesi ve ekspiryum sonu pozitif basınç (positive end-expiratory pressure: PEEP) ihtiyacı göz önüne alınarak tanımlanmış (5), 1994 yılında Amerika-Avrupa Uzlaşma Konferansı'nda tanı kriterleri gözden geçirilmiş ve yeniden tanımlanmıştır (6). Uzlaşma raporunda;

- I. Akut başlangıçlı solunum sıkıntısı,
- II. Akciğer grafisinde bilateral infiltrasyonların varlığı,
- III. Akciğer ödemin kardiyojenik nedenlerini ekarte etmek için pulmoner kapiller wedge basıncının 18 mmHg'nin altında olması veya yüksek sol atriyal basınca ilişkin kanıtların olmaması,
- IV. Arteriyel kısmi oksijen basıncı ile inspire edilen oksijen fraksiyonu arasındaki oranın ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) 200 mmHg ya da daha düşük olması,

ARDS tanı kriterleri olarak tanılanmıştır.

Akut akciğer hasarı "Acute Lung Injury (ALI)" tanımlaması ise $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ oranı 300 mmHg ya da daha düşük olan her vaka için kullanılmıştır. 1994'deki bu tanımlamanın içerisindeki süre, infiltrasyon tanımlarının belirli olmaması, PEEP etkisinin hesaba katılmamış olması gibi sınırlayıcı sebeplerden dolayı 2011 yılında Avrupa Yoğun Bakım Derneği (European Society of Intensive Care Medicine: ESICM) Kongresi'nde yeni ARDS tanımlaması yapılmıştır. Bu tanımlama temel alınarak oluşturulan 2012 Berlin kriterleri ile ARDS, süre, radyolojik bulgular, klinik tablo (akciğer ödeminin etiyojisi) ve hipoksemi derecesi gibi faktörler açısından yeniden tanımlanmıştır (7). Bu yeni tanımlamaya göre, ALI terimi kaldırılmış ve ARDS aşağıdaki kriterler dikkate alınarak tanımlanması önerilmiştir;

1. Bir hafta içerisinde ortaya çıkan veya kötüleşen solunumsal semptomlar,
2. Plevral efüzyon, kitle, nodül ya da atelektazi ile açıklanmayan bilateral pulmoner infiltrasyonlar,
3. Durumun kalp yetmezliği ya da artmış sıvı yükü ile açıklanamaması (gerekirse ekokardiyografi ile kardiyojenik akciğer ödeminin dışlanması),
4. Diğer kriterlere ek olarak en az 5 cmH_2O PEEP desteği altında $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg olması ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$ olduğunda ağır ARDS, $100 \leq \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ olduğunda orta ARDS, $200 \leq \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ olduğunda hafif ARDS).

ARDS'nin yönetimine yönelik çalışmalar sürerken, "Koronavirüs Hastalığı 2019" (Coronavirus Disease 2019: COVID-19) pandemisinin ortaya çıkışı, bu alanda yapılan araştırmalara olan ilgiyi kaçınılmaz biçimde artırmıştır. Son olarak 2023 yılında gerçekleştirilen ESICM konferansında

ARDS tanımlaması, fenotipleme ve solunumsal tedavi stratejilerine yönelik önerilerin bulunduğu bir rehber yayımlanmıştır. Mekanik ventilasyon uygulanmadan yüksek akışlı nazal oksijen tedavisi (HFNO) ile takip edilen hastalarda, standart PEEP değerleri olmaması nedeniyle oksijenizasyon kriteriyle ilgili sorunlar olduğu, tanımlamanın HFNO uygulanan hastaları da kapsayacak şekilde modifiye edilmesi gerektiği vurgulanmıştır. Akciğer grafisinin düşük güvenilirliği ve kaynak erişimindeki heterojenite sebebiyle radyografik kriterin gözden geçirilmesi, tomografi ve akciğer ultrasonunun kriter dahil edilmesine yönelik tartışmalar üzerinde durulmuştur. Tıbbi kaynakların kısıtlı olduğu durumlarda, tanıda oksijenizasyon durumunu değerlendirmek için $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ oranı yerine $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ oranının kullanılabilirliğinin altı çizilmiştir. Akciğer inflamasyonu ve immün yanıtın ölçülebilmesi ve kriterlere eklenmesi ile ARDS'nin kavramsal patofizyolojik modeli ile uyumlu yeni bir tanımlama elde edilebileceği belirtilmiştir (8,9). Bu çabalar sonucunda, kanıtlar ve uygulamalardaki gelişmeler doğrultusunda, 2023 yılında yeni "Global ARDS tanımı" yapılmış ve Berlin tanımındaki eksik yönler giderilmeye çalışılmıştır (Tablo 1) (10).

2. PATOFİZYOLOJİ

ARDS'nin altında yatan mekanizma oldukça karmaşıktır. Bu mekanizma özetle hem sistemik hem de akciğer düzeyinde, çeşitli doku hasarı, inflamasyon ve pıhtılaşma yollarının değişken düzeyde etkileşim aktive olmaları ve disregülasyonu ile açıklanabilir. Akciğerde görülen klasik histopatolojik bulgu, nörofillerin neden olduğu alveolit ve hiyalin membran birikimiyle karakterize edilen diffüz alveolar hasardır. Alveolar-kapiller bariyerin her iki tabakasındaki hasar, ARDS için tipiktir ve karakteristik fizyolojik anormalliklere doğrudan katkıda bulunmaktadır. Hasar süreci sırasıyla eksüdatif, proliferatif ve fibrotik fazlardan oluşur.

İlk bir haftada görülen eksüdatif fazda inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve tip 1 pnömosit hasarı ön plandadır. Aktive olmuş epitelyal hücrelerden proinflamatuvar sitokin salınımı ve adezyon moleküllerin üretimi, polimorfonükleer lökosit birikimiyle sonuçlanır. Pulmoner epitelyal glikokaliks tabakasında bozulma sonucu alveolere proteinden zengin ödem sıvısı sızar ve daha sonra hiyalin membranlar görülmeye başlar. Kapiller endotel hasarı, alveoler hemoraji, trombosit aktivasyonu ve mikrotrombüs oluşumu diğer değişikliklere

Tablo 1. Yeni Global ARDS tanımının diyagnostik kriterleri.

Tüm ARDS kategorilerine uygulanan kriterler			
Risk faktörleri	Akut bir risk faktörü, örneğin pnömoni, non pulmoner enfeksiyon, travma, kan transfüzyonu, aspirasyon veya şok gibi durumlar tarafından tetiklenme olmalıdır. Pulmoner ödem, tek başına veya birincil olarak kardiyojenik pulmoner ödem veya sıvı yüklenmesine bağlı olmamalıdır. Hipoksemi ile gaz değişimindeki diğer anormallikler birincil olarak ateletaziye bağlı olmamalıdır. ARDS için tetikleyici olduğu bilinen bir risk faktörü mevcutsa, bu durumlar eşliğinde de ARDS tanısı konulabilir.		
Zamanlama	Tetikleyici risk faktörünün tahmin edilen başlangıcından itibaren bir hafta içinde başlayan ya da kötüleşen hipoksemik solunum yetersizliği ve solunumsal semptomlar.		
Akciğer görüntüleme bulguları	Göğüs röntgeni ve bilgisayarlı tomografi ile tespit edilen bilateral opasiteler veya ultrasonla görülen bilateral B çizgileri ve/veya konsolidasyonlar. Bu görüntülerin plevral efüzyon, ateletazi veya nodüller/kitlelerle tam olarak açıklanamaması gerekir.		
Spesifik ARDS kategorisine uygulanan kriterler			
	Entübe olmayan ARDS	Entübe ARDS	Kaynak sınırlı olan ortamlar için modifiye tanımlama
Oksijenizasyon	HFNO'da akış hızı minimum 30 L/dakika ya da NIV/CPAP desteğinde minimum 5 cmH ₂ O PEEP desteğinden PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 300 mmHg veya SpO ₂ /FiO ₂ ≤ 315 (SpO ₂ ≤ %97).	Hafif: 200 < PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 300 mmHg ya da 235 < SpO ₂ /FiO ₂ ≤ 315, (SpO ₂ ≤ %97), Orta: 100 < PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 200 mmHg ya da 148 < SpO ₂ /FiO ₂ ≤ 235, (SpO ₂ ≤ %97), Ağır: PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 100 mmHg ya da SpO ₂ /FiO ₂ ≤ 148 (SpO ₂ ≤ %97).	SpO ₂ /FiO ₂ ≤ 315 (SpO ₂ ≤ %97). Kaynak sınırlı ortamlarda tanı koymak için PEEP ya da minimum oksijen akış hızı gerekli değildir. Arteriyel kan gazı ve/veya HFNO, NIV ve mekanik ventilasyonun rutin olarak mevcut olmadığı ortamlarda uygulanabilir.

eşlik eder. Tip 2 pnömosit hasarı surfaktan üretimini dolayısıyla akciğer fonksiyonlarını bozar. Hasar başlangıcından sonraki 7-21 günlük periyot içerisinde proliferatif faz görülür. Bu fazda tip 2 pnömosit proliferasyonu başlar, fibroblast ve miyofibroblast aktivasyonu, fibrin formasyonu ve granülasyon görülür. Hayatta kalan ancak proliferatif fazda iyileşme göstermeyen bir grup hasta 21. günden sonra fibrotik faza geçiş yapar. Bu evre kollajen birikimi, alveoler mimaride bozulma ve fibröz doku oluşumu ile sonuçlanır.

Tüm bu hasarlar sonucunda gelişen solunum yetersizliği ile başa çıkmak için uygulanan mekanik ventilasyon, ARDS patolojisine benzer şekilde akciğer hasarına neden olabilir. Bu durumda, ventilatör ilişkili akciğer hasarı (ventilator-induced lung injury: VILI) olarak bilinen, alveollerin aşırı gerilmesi ve yüksek basınca maruz kalması so-

nucunda alveolokapiller arayüzde stres hasarı ile inflamatuvar eksüda birikimi gibi özellikler sergileyen bir tablo ortaya çıkmaktadır (11,12). Ancak patoloji preparatında gözlemlenen değişikliklerin ne kadarının primer akciğer hasarına ne kadarının VILI'ye dayandığını belirlemek çoğu zaman mümkün değildir.

Akciğer epitel ve endotel hasarı sonucu ortaya çıkan değişiklikler, ventilasyon perfüzyon dengesizliği ve şant gibi gaz değişimini bozan patofizyolojik sonuçlardan sorumludur. Bozulan pulmoner kompliyans sonucu solunum iş yükü (work of breathing: WOB) artar. Bozulan surfaktan üretimi mikrotelektaziler ve ekspiryum sonunda belirginleşen alveoler kollaps, WOB'de daha da artışa neden olur. Akciğer endotelinde koagülasyon yollarının aktive olması, pulmoner mikrovasküler trombozlara yol açabilir ve bu da ölü boşluğun art-

masına neden olur; artan ölü boşluk ventilasyonu, gaz değişim bozukluklarının ağırlaşmasına katkıda bulunur. Vasküler trombozlar ve hipoksik vazokonstrüksiyon, pulmoner arteryel hipertansiyon ve akut sağ kalp yetmezliğine yol açar. Tüm bu patofizyolojik değişikliklerin yanında inflamatuvar mediyatörlerin sistemik dolaşıma sızması sonucu gelişen sistemik yanıt, akciğer dışı organ hasarı ve çoklu organ disfonksiyonuna yol açar (13,14). COVID-19'a bağlı gelişen ARDS olgularında, COVID-19 dışı ARDS olgularına kıyasla daha yaygın alveolar kapiller mikrotrombüs oluşumu, daha yüksek ölü boşluk solunumu ve erken dönemde görece daha yüksek pulmoner kompliyans olduğu ortaya konmuştur (15).

3. KLİNİK BULGULAR

ARDS'nin karakteristik özellikleri, tetikleyici faktörün ardından 48-72 saat içinde belirginleşir ve sıklıkla hızla kötüleşme eğilimindedir. ARDS'li hastalarda, altta yatan nedene bağlı olarak spesifik bulgular görülmekle birlikte, ani gelişen solunum sıkıntısı, takipne ve hipoksemik solunum yetmezliği gibi ortak belirti ve bulgular birlikte görülmektedir. Alveolo-arteryel oksijen gradient değeri artmış olarak hesaplanır. Konvansiyonel yöntemlerle verilen oksijen desteği tablo ilerledikçe yetersiz kalır. Ateş, taşikardi, bilinç değişiklikleri, siyanoz ve diaforez tabloya eşlik edebilir. Solunum sistemi oskültasyonunda genellikle bilateral yaygın raller duyulur.

Semptom başlangıcından sonraki ilk saatlerde normal olan akciğer grafisi bulguları ilk 24 saat sonunda bilateral yaygın alveolar infiltrasyonlar şeklinde görülür. Bilgisayarlı tomografide görülen opasiteler heterojendir ve dependan akciğer alanlarında daha yaygın görülmeye eğilimindedir. Göğüs röntgenindeki opaklıkların yoğunluğu ve yaygınlığına dayanarak hesaplanan RALE skorunun ARDS şiddetini belirlemede kullanılabileceği savunulmuş, bu skorun artmış akciğer hasarı, düşük PaO₂/FiO₂ oranı ve kötü sağkalım oranıyla ilişkilendirildiği gösterilmiştir (16). Yapay zekâ ve makine öğrenimi yöntemleriyle geliştirilen görüntü işleme yazılımlarıyla dizayn edilen tanısal ARDS algoritmaları, bazı kısıtlamalara rağmen umut verici sonuçlar sağlayarak ARDS teşhisinde ve takibinde yeni yaklaşımlar sunmaktadır (17,18).

4. ETYOLOJİ

ARDS ile ilişkilendirilebilecek birçok predispozan tıbbi durum vardır. Bu durumlar alışılmış olarak pulmoner (direkt) ve ekstra pulmoner (indi-

rekt) akciğer hasarı olarak sınıflandırılabilir. Pandeminin getirdiği yeni şartlar, mevcut tüm bilgilerin yeniden ele alınmasını gerektirirken, ARDS'ye neden olan faktörler arasında pnömoniler hâlâ tartışmasız birinci sıradaki yerini korumaktadır. Non-pulmoner sepsis, gastrik içeriğin aspirasyonu, boğulayazma, toksik gaz inhalasyonu, pankreatitler, yanıklar, transfüzyon reaksiyonları ve toraks travmaları önde gelen diğer nedenlerdir (19).

Tetikleyici bir maruziyeti olan her hastada ARDS gelişmemesi, ilgiyi genetik yatkınlıkla ilgili araştırmalara yöneltmiştir. Anjiyotensin converting enzyme-2 (ACE-2) molekülünün koronavirüs için bir reseptör olduğu ve ağır hastalık gelişiminde rolü olduğu gösterilmiştir (20). Tümör nekroz faktörü (TNF)-alpha, vasküler endotelial büyüme faktörü ve interlökin 10 (IL-10) gibi inflamasyon ve doku hasarıyla ilişkili molekülleri kodlayan birçok genin ARDS gelişimi ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir (21). Artmış ARDS riskiyle ilişkilendirilen diğer faktörler arasında sigara içme, alkolizm, siyah ırk ve ileri yaş yer almaktadır (22-25).

5. EPİDEMİYOLOJİ

Hasta popülasyonları, risk faktörleri, kaynaklar ve dünya genelindeki uygulama tarzlarındaki farklılıklar nedeniyle mevcut epidemiyolojik tahminler kesinlikten uzaktır. Destekleyici bakımın iyileştirilmiş durumda olması, ölüm oranlarını azaltmış olsa da etkili hedefe yönelik tedaviler hala geliştirilememiştir. Pandemi öncesi yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, ARDS insidansı, yüz bin kişi içinde 10,1 ila 86,2 arasında değişen bir aralıkta rapor edilmiştir (26-28). 2004 yılında Brun-Buisson ve ekibinin yaptığı bir çalışmada, tüm ARDS hastalarındaki hastane ölüm oranı %57,9 olarak rapor edilmiştir (29). Oniki yıl sonra, Bellani ve arkadaşları tarafından bu oran %40 olarak bildirilmiştir (30). Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından pandemi ilan edilmesinden sonra Mayıs 2024'e kadar geçen süre içinde DSÖ tarafından dünya genelinde 775 milyondan fazla COVID-19 olgusu ve 7 milyondan fazla hastalık ile ilişkilendirilmiş ölüm bildirilmiştir (31). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan ülke çapındaki veri analize göre, COVID-19'a bağlı solunum yetmezliği olan hastaların hastane içi mortalite oranı %13,6 olarak tespit edilirken, mekanik ventilasyon desteği gerektiren olgularda bu oranın çok daha yüksek, (%55,9) olduğu bulunmuştur (32). Araştırmalar, ağır ARDS vakalarının daha yüksek ölüm oranlarıyla ilişkilendirildiğini ve sendromun şiddeti ile

mortalite oranları arasında belirgin bir korelasyon bulunduğunu ortaya koymaktadır (26,29,32,33). ARDS, yüksek tedavi ve bakım maliyeti, ciddi morbiditesi ve yüksek mortalitesi ile dikkat çeken bir tıbbi durumdur. Bu yükün yanında kısa ve uzun dönemde sağ kalanlarda olumsuz fiziksel, bilişsel ve psikiyatrik sonuçlarla sıkça ilişkilendirilmektedir (34,35).

6. ARDS'DE SUBFENOTİPLER

ARDS'nin hem klinik hem de biyolojik olarak heterojen olduğuna dair bolca kanıt bulunmaktadır. Sendromun ilk tanımlandığı 1967 yılından buyana daha hassas ve etkin müdahaleler yapılabilmesi amacıyla hastalar daha homojen alt gruplara ayrılarak incelenmişlerdir. Diğer ARDS olgularından ayırıcı özellikleri ile güvenilir bir şekilde ayrılabilen bu alt gruplara subfenotip, belirgin bir fonksiyonel veya patofizyolojik mekanizma ile tanımlanan ve tercihen hedeflenmiş bir tedaviye farklı bir yanıt veren alt fenotiplere de endotip adı verilmektedir (36). ARDS; klinik, görüntüleme bulguları, fizyolojik parametreler veya biyobelirteç verileri temelinde alt gruplara ayrılmıştır. Küresel pandemi sonrası, ARDS'nin çeşitliliğine olan ilgi sonucunda subfenotipler ve bu fenotiplerin tedavilere verdikleri yanıtlar daha çok incelenmeye başlamış, bu sayede sendromun heterojen yapısı daha iyi anlaşılmağa başlamıştır.

Direkt akciğer hasarına neden olan sebeplerle gelişen ARDS olgularında, indirekt/ekstrapulmoner nedenlere sahip hastalara göre daha fazla alveol epitel hasarı ve alveoler inflamasyon mevcuttur. Ekstrapulmoner risk faktörüne bağlı ARDS'de ise endotel hasarı ve sistemik inflamasyon daha fazladır (37-39). Ekstrapulmoner nedenlerden kaynaklanan hasarın; daha yaygın etkilenme yarattığı için, bölgesel direkt pulmoner hasara göre, PEEP gibi akciğer açma stratejilerine daha iyi yanıt verme eğiliminde olduğu görülmüştür (39). Ancak şu anda bu klinik kategorilerin ARDS tedavilerine farklı şekilde yanıt verdiğini kanıtlayacak yeterli düzeyde veri bulunmamaktadır. 2014 yılında Calfee ve arkadaşları tarafından klinik özellikler ve plazma proinflamatuvar biyobelirteçleri temelinde biyolojik subfenotipler olarak hiperinflamatuvar ve hipoinflamatuvar tipler tanımlanmıştır (40). Bu tanımlamada IL-6, IL-8 ve tümör nekroz faktörü reseptör-1, bikarbonat ve protein-C plazma seviyeleri kullanılmış ve bu fenotipleri birbirinden hızlı bir şekilde ayırmak

için sadece klinik verilere dayanan sade bir biyomarker modeli ve makine öğrenimi temelli bir model geliştirilmiştir (41,42). Hiperinflamatuvar ARDS'nin trombositopeni, ekstrapulmoner sepsis ve metabolik asidoz ile ilişkilendirildiği ayrıca daha fazla vazopressör desteği gerektirdiği belirtilmiştir. Ayrıca, bu fenotipe sahip hastaların hipoinflamatuvar gruptaki hastalara göre yoğun bakımda kalış süresinin daha uzun olduğu, ventilatörsüz gün sayısının daha düşük olduğu ve 90 günlük mortalite oranlarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (40,43,44). Hiperinflamatuvar alt fenotipe sahip hastalarda; anti-inflamatuvar tedavilerin, yüksek PEEP uygulamasının ve liberal sıvı tedavisinin sağkalıma yararlı etkileri gözlemlenmiştir (40,43-45).

Bilgisayarlı tomografi görüntüleme bulgularına göre, ARDS'nin diffüz ve yamalı havalanma kaybı ile belirginleşen non-fokal tip ve dorsal-inferior konsolidasyonlarla görülen fokal tip olmak üzere iki morfolojik subfenotipi tanımlanmıştır. Non-fokal tipteki hastaların alveolar rekrütment stratejileri ile gaz değişimi ve akciğer mekaniklerinde daha fazla iyileşme sağladığı, fokal tipteki hastaların ise prone pozisyonuna daha iyi yanıt verdiği tespit edilmiştir (46). BT görüntüleme ile doğru sınıflandırılan hastalarda, radyolojik subfenotipe yönelik kişiselleştirilmiş ventilasyon stratejilerinin mortaliteyi azalttığı saptanmıştır. Non-fokal ARDS hastalarına ideal kiloya göre 6 mL/kg tidal hacim verilmiş, rekrütman manevraları gerçekleştirilmiş ve yüksek PEEP uygulanmıştır. Fokal ARDS hastalarına ise ideal kiloya göre 8 mL/kg tidal hacim ve düşük PEEP verilmiş, prone pozisyon uygulanmış ve bu kişiselleştirilmiş uygulamaların sağkalımı arttırdığı üzerinde durulmuştur (47).

Bilgisayarlı tomografi verileri yanında şant fraksiyonu ve ölü boşluk ventilasyonu gibi fizyolojik parametrelerin kullanıldığı bir analizde fizyolojik fenotipler, rekrütabl ve non-rekrütabl olarak iki grupta sınıflandırılmış; rekrütabl grupta daha düşük PaO₂/FiO₂ oranı, daha yüksek ölü boşluk ventilasyonu, daha düşük solunum sistemi kompliyansı, bilgisayarlı tomografide havalanmayan ve az havalan alanlarda artış ve mortalite oranında artış tespit edilmiştir. Ayrıca, PEEP seviyesinin artırılması, geri kazanılabilen (rekrütabl) fenotipe sahip hastalarda akciğer havalanması, solunum sistemi kompliyansı ve arteryel oksijenizasyonunda daha belirgin bir iyileşme sağlamıştır (48).

Günümüzdeki araştırmalar, COVID-19'a bağlı solunum yetmezliğinin, tipik ARDS'den farklı patofizyolojik süreçlerle geliştiğini ortaya koymuştur. Erken dönemde akciğer kompliyansının nispeten korunmuş olduğu, PEEP ile akciğerin daha düşük oranda rekrutabilite gösterdiği ve havalanan akciğer alanındaki kayıplarla karşılaştırıldığında intrapulmoner şant fraksiyonlarının orantısız şekilde yüksek olduğuna dikkat çekilmektedir. Hastalığın ilerleyen safhalarında ise inflamasyonun artışı ya da akciğer koruyucu olmayan mekanik ventilasyona bağlı akciğerin yüksek strese maruz kalmasına bağlı olarak, elastansın ve rekrutabilitenin artmasıyla birlikte, klinik tabloların giderek klasik ARDS'ye daha çok benzemeye başladığı gözlemlenmiştir. Gattinoni tarafından COVID-19 ilişkili ARDS olgularında zamana bağlı bir spektrum içerisinde H-tipi (yüksek akciğer ağırlığı, yüksek elastans, yüksek şant oranı ve yüksek rekrutabilite) ve L-tipi (düşük akciğer ağırlığı, düşük elastans, düşük ventilasyon perfüzyon oranı ve düşük rekrutabilite) ARDS olmak üzere iki fenotip tanımlanmıştır. H-tipi ARDS'li hastaların tedavisinde, daha düşük tidal hacimler ve daha yüksek PEEP kullanılarak daha iyi sonuçlar elde edebileceği, L-tipi ARDS'li hastaların yönetiminde, daha yüksek tidal hacimler ve görece daha düşük PEEP seviyeleri ile daha fazla fayda sağlayabileceği vurgulanmıştır (49,50).

Hiçbir tek klinik veya biyolojik değişken, subfenotipi tanımlamak için tek başına yeterli değildir. Fenotipleme girişimleri daha hassas bir tedaviyi hedeflerken, klinik çalışmaları ve hasta yaklaşımını daha karmaşık hale getirmektedir. Bu sıkıntılara rağmen, subfenotiplerin daha iyi anlaşılması ve bu alandaki ilerlemeler, ARDS tedavisinde olası gelişmelere umut vermektedir.

7. ARDS'DE SOLUNUM DESTEĞİ

Son yıllarda ARDS üzerine yapılan artan sayıda çalışmalara rağmen, sendroma özgü bir tedavi henüz bulunamamıştır. ARDS tedavisinin temelini destek tedavisi oluşturmakta olup, bu tedavinin en önemli bileşeni, uygun şekilde uygulanan solunum desteğidir. Destek tedavi stratejisinin temel unsurları, şant fraksiyonunu düşürmek, oksijen taşınmasını artırmak, oksijen tüketimini azaltmak ve ek hasarların önlenmesini sağlamaktır.

Takepne nedeniyle ARDS hastalarında tepe inspirasyon akım hızı genellikle yüksektir ve konvansiyonel oksijen verme yöntemleri ile bu akım

hızlarına ulaşamaz. HFNO, bu hastalarda gereksinimleri karşılayan bir alternatif olabilir. Bu yöntemle, geniş bir nazal ara yüz kullanılarak ısıtılmış ve nemlendirilmiş oksijen, %21-100 aralığında, cihazın ve ara yüzün özelliklerine bağlı olarak 100 L/dakika akım hızına ulaşabilecek şekilde hastaya verilebilir. Bu yüksek akımın sağladığı PEEP etkisi ve hava yolu süpürme etkisi sayesinde ölü boşlukta azalma, solunum iş yükünde azalma ve gaz değişiminde iyileşme sağlanır. Ayrıca, bu yöntemle yapılan aktif ısıtma ve nemlendirme ile trakeobronşiyal sekresyonların viskozitesi azaltılarak mukosilyer klirens iyileştirilir.

PEEP kriterinin Berlin tanımlamasına uygun olarak belirlenememesi nedeniyle, HFNO uygulamasına dair araştırmalar ve rehber önerileri genellikle tüm akut hipoksemik solunum yetmezliği hastaları üzerinde yoğunlaşmıştır. Bu durum nedeniyle, genel görüş, ARDS tanımlamasının HFNO desteği gören hastaları da kapsayacak şekilde yeniden gözden geçirilmesi ve güncellenmesi gerektiği yönündedir. FLORALI çalışmasının 2015 yılında yayımlanmasının ardından, akut hipoksemik solunum yetmezliği tablosunda HFNO kullanımını belirgin şekilde artmış ve bu artış, COVID-19 pandemisi sırasında daha da hız kazanmıştır (51). HFNO'nun, akut hipoksemik solunum yetmezliği olan hastalarda entübasyon riskini azaltmada konvansiyonel oksijen tedavisine kıyasla üstün olduğu, ancak ölüm oranlarını azaltmada aynı derecede etkili olmadığı gösterilmiştir (51-53). Avrupa Yoğun Bakım Tıbbi Derneği (European Society of Intensive Care Medicine- ESICM) ARDS rehberinde, COVID-19'a bağlı solunum yetmezliği gelişen hastalar dâhil olmak üzere, kalp yetmezliğine bağlı akciğer ödemi ve kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOA) alevlenmesi dışındaki hipoksemik solunum yetmezliklerinde, entübasyondan kaçınmak amacıyla HFNO'nun konvansiyonel oksijen tedavisine tercih edilmesi önerilmiş, ancak sağkalım üzerindeki etkisi hakkında bir değerlendirme yapmamayı uygun bulmuştur (54). HFNO'nun düşük düzeyde PEEP etkisi dışında solunum kaslarına destek sağlamadığını göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle ilk saatlerde başarısızlık riski açısından dikkatle izlenmeli; solunum kas yorgunluğu belirginleşen, oksijenizasyonu düzelmeyen ve hipoksemi bulguları devam eden hastalar hızlıca mekanik ventilasyon endikasyonu için değerlendirilmelidir ve ihtiyaç duyulan entübasyon geciktirilmemelidir. HFNO uygulanan hastalar için tedavi

başarısızlığı ve mekanik ventilasyon gereksinimini öngörmeye ROX indeksi $[(SpO_2/FiO_2)/\text{solunum hızı}]$ kullanımının faydalı olabileceği belirtilmiştir (55).

Hipoksemik solunum yetmezliğinde, invaziv olmayan bir ara yüzle sürekli pozitif hava yolu basıncı (continuous positive airway pressure-CPAP) uygulanması, alveoler açıklığı koruyarak akciğer kompliyansını iyileştirir, fonksiyonel rezidüel kapasiteyi artırır ve oksijenlenmeyi optimize eder. Buna rağmen, bu olumlu etkiler ARDS vakalarında desteğe herhangi bir nedenle ara verilmesi durumunda hızla kaybolabilir. ARDS gibi iyileşme süresi haftalar sürebilen durumlarda, tedavinin uzun süre ve minimum kesinti ile devam ettirilmesi zor olabilir. Bu durum, hastanın tedaviye uyumunu güçleştirebilir ve bası yaraları gibi lokal yan etkilerin sıklığını artırabilir. Helmet maskesi kullanılarak CPAP uygulanmasının seçilmiş ARDS hastalarının sonuçlarına katkıda bulunabileceği, uyumu arttırabileceği ve lokal yan etkileri azaltabileceği gösterilmiştir (56). LUNG SAFE çalışmasında ARDS hastalarında %15 oranda non invaziv ventilasyon (NIV) uygulandığı tespit edilmiş, tedavinin başlangıcında şiddetli olgularda ($PaO_2/FiO_2 < 150$ mmHg) NIV uygulaması ile mortalitenin arttığı belirtilmiştir (57). ARDS olgularında, NIV başarısızlığına yol açan bağımsız risk faktörleri olarak şok, metabolik asidoz, ağır hipoksemi ve yüksek hastalık ciddiyeti skorlaması öne çıkmaktadır (58).

COVID-19 hastalarında yapılan iki randomize kontrollü çalışmanın verilerinde, NIV ve HFNO uygulamaları karşılaştırıldığında mortalite açısından anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (59,60). National Institute of Health and Surviving Sepsis Campaign tarafından yayımlanan klinik uygulama kılavuzunda COVID-19 ilişkili ARDS başlangıç tedavisinde HFNO'yu NIV'ye kıyasla zayıf bir öneriyle desteklemiş ve HFNO'nun mevcut olmadığı veya başarısız olduğu durumlarda NIV kullanımının göz önünde bulundurulmasını önermiştir (61). COVID-19 pandemisinin ilk yılında, farklı ülkelerde hazırlanan algoritmalarda PaO_2/FiO_2 oranı ≥ 150 mmHg olan hastalarda NIV ve HFNO kullanımının değerlendirilmesi gerektiği belirtilmiştir. Bunun yanında, PaO_2/FiO_2 oranı ≤ 150 mmHg olan ve ilk bir-iki saatlik izlemde hipoksemi ve takipnenin kötüleştiği hastalarda invaziv mekanik ventilasyona geçilmesi gerektiği ifade edilmiştir (62,63).

I. Akciğer Koruyucu Mekanik Ventilasyon Stratejileri

ARDS'de solunum desteği planlanırken, primer etkenin yarattığı akciğer hasarının yanı sıra kliniğin kötüleşmesine katkıda bulunan iki kritik faktör daha göz önünde bulundurulmalıdır. Bunlar:

1. Ventilatör kaynaklı akciğer hasarı Ventilator-Induced Lung Injury (VILI),
2. Artmış solunum dürtüsüne bağlı olarak hızlı ve derin solumaların neden olduğu hastanın kendine verdiği zarar (P-SILI: patient self-inflicted lung injury) olarak sayılabilir.

ARDS'de solunumsal destek stratejilerinin en önemli amacı akciğerleri bu ek hasarlardan korumaktır.

1. ARDS'de mekanik ventilasyonun potansiyel zararlı etkileri: ARDS tedavisinde en kritik bileşen olan mekanik ventilasyon, doğru uygulanmadığında ciddi zararlar doğurabilir. Mekanik ventilasyon sırasında akciğerlerde gelişen bu hasar, ventilatörle ilişkili akciğer hasarı (Ventilatory Associated Lung Injury-VALI) olarak adlandırılır. Mekanik ventilasyona bağlı gelişen bu hasarların tanınması yoğun bakım bilimindeki en önemli keşiflerden birisidir. Eğer mekanik ventilasyonun doğrudan akut akciğer hasarına veya yaralanmasına neden olduğu laboratuvar ortamında kanıtlanırsa, bu duruma ventilatör kaynaklı akciğer hasarı VILI adı verilir. VILI patogeneğinde alveollerin aşırı derecede gerilimi ve siklik atelektazi gibi mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır (64,65). ARDS'nin klinik kötüleşmesinin ve VILI'nin birbirinden ayırt edilmesi son derece zordur. Her iki klinik tabloda da hastanın oksijen ve PEEP ihtiyacında artma ile bilateral interstisyel alveoler opasite artışı görülmektedir.

Solunum desteğinin temel bileşenlerinden biri olan oksijen tedavisinin, mitokondrilerde oksijenli solunumun ve hücresel fonksiyonların sürdürülmesi açısından kritik önemde olduğu bilinmektedir. Ancak, yüksek oranda ve uzun süreli oksijen verilmesinin, akciğer ve beyin gibi dokularda serbest radikallerin oluşumuna ve dolayısıyla doku hasarına neden olabileceği gösterilmiştir (66). ARDS olgularında bu yüksek oksijen desteğine bağlı olarak ortaya çıkan akciğer hasarına "oksitravma" adı verilmektedir ve bu oksitravma, ARDS'de bozulmuş fizyolojik durumu daha da kötüleştirebilir. Bu nedenle, bu hastalarda, hedeflenen oksijen saturasyonuna ulaşmak için minimum

FiO₂ kullanılmalı ve diğer stratejiler göz önünde bulundurularak erken dönemde oksijen desteği makul seviyelere çekilmelidir (67). Çok yakın zamanda yapılan bir çalışmada, makine öğrenimi kullanılarak yoğun bakımda mekanik ventilasyona tabi tutulan hastalarda düşük (%88-92) ve yüksek (%96-100) SpO₂ hedeflerinin mortalite üzerindeki etkileri incelenmiş ve düşük SpO₂ hedefinin yüksek SpO₂ hedefine kıyasla mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (68).

Yüksek tidal hacimlerin alveollerde yarattığı aşırı gerilim nedeniyle gelişen alveol hasarı volüt travma olarak isimlendirilmiştir. Hayvan deneylerinde, bu tür bir hasarın hava yolu basıncından bağımsız olarak yüksek tidal volümlere bağlı olarak geliştiği ortaya konmuştur (69,70). Kollabe olmuş ve ek süda ile dolmuş alveoller ventilasyona katılamadığından, ARDS'de havalanabilen non-atelektatik akciğer alanı, neredeyse bir bebek akciğeri kadar küçüldüğü "bebek akciğeri (baby lung)" konsepti ile ortaya konmuştur. Bu dikkate alındığında, konvansiyonel mekanik ventilasyonlarda kullanılan tidal hacimler (ideal kilo başına 6-8 mL), tidal volümün orantısız bir şekilde sağlam akciğer bölgelerine yönlendirilmesine ve aşırı gerilim nedeniyle volüt travmaya yol açarak hasarın daha da kötüleşmesine neden olabilir (71).

Tidal volümün oluşturduğu alveol gerilimi, plato basıncı (P_{plato}) ve transpulmoner basınçla (P_{TP}) doğru orantılıdır ve P_{TP} alveolar basınç ile plevral basınç arasındaki fark kullanılarak hesaplanır (72). İnspirasyon sonunda hava akışı durdurularak ölçülen P_{plato}, alveoler basıncı tahmin etmek için kullanılır hem akciğerlerin hem de göğüs duvarını genişleten basıncı gösterir. Plevral basınç ise özel kateter kullanılarak ölçülebilen özefagus basıncı (P_{EOS}) ölçülerek tahmin edilebilir. Mekanik ventilasyon sırasında hava yolu basıncı (P_{aw}) ve P_{TP} yüksekliğine bağlı olarak ortaya çıkan pnömomedias-tinum, pnömotoraks veya subkütan amfizem gibi tablolar, barotravmanın sonuçlarıdır.

Hayvan deneylerinde, hasarlı alveollerdeki döngüsel alveoler açılma ve kapanmasının komşu alveollerin genişlemesine, gerilmesine ve dolayısıyla bu alveollerde de hasarına yol açabileceği gösterilmiştir (73). Bu duruma sıklık atelektazi ya da atelekt ravma adı verilir. Atelekt ravmanın VILI'ye neden olduğu düşünülse de volüt travmaya göre katkısının ne ölçüde olduğu tam olarak belirlenememiştir. PEEP uygulamasının alveoler heterojeniteyi azaltarak bu zararlı etkiyi azalttığı gösterilmiştir (69).

Mekanik etkiye karşı ortaya çıkan inflamatuvar yanıtın tetiklediği mediyatörlerin salınımıyla hem akciğerlerde hem de diğer organlarda oluşan ek hasar biyotravma olarak isimlendirilir. Biyotravma mekanik hasara uğramamış akciğer alanlarında da ek hasarı tetikleyebilir. Akciğerlerdeki bu ek hasarın ötesinde biyotravmanın, ekstrapulmoner organ tutulumuna ve çoklu organ yetmezliği gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (74).

Amato ve ekibi, 2016 yılında yayınladıkları çalışmada, plato basıncı ile PEEP arasındaki fark olarak tanımlanan sürücü basıncın (driving pressure), alveolleri genişletmek için gereken transtorasik basıncı oluşturduğunu ve bu basıncın VT veya PEEP'e göre survi açısından daha önemli olduğunu ortaya koymuşlardır (75). Yine aynı yıl yapılan başka bir çalışma, akım hızının VILI ile olan bağlantısını ortaya koymuştur. Yüksek hava akımının oluşturduğu gerilme oranının, ventilatör kaynaklı akciğer ödemi ve hasarına sebep olabileceği tespit edilmiştir. Bunun yanı sıra, düşük hava akımında vücudun solunum işini artırarak verdiği tepkinin de VILI'ye katkıda bulunabileceği vurgulanmıştır. Bu tür hasar, Yunanca "rheo-" (akım) kökünden türeyen "rheotrauma" olarak isimlendirilmiştir (76). Bunların yanında aynı basınç altında artan solunum hızının pulmoner ödem ve perivasküler kanamada artışa yol açtığı tespit edilmiş, solunum hızının VILI gelişimi üzerindeki etkilerine kronotravma ismi verilmiştir (77). Son olarak, tüm ventilatör kaynaklı akciğer hasarlarını tek bir denklemle ilişkilendirebileceğini gösterilmiştir. Bu denklemde, birim zamanda yapılan solunum işini temsil eden mekanik güç kullanılmıştır. Bu güç tarafından solunum sisteminde oluşturulan hasara ergotravma adı verilmiştir. Ergotravma, solunumsal mekanik gücün bileşenleri olan solunum hızı, tidal volüm, transhava yolu basıncı, transtorasik basınç ve PEEP gibi değişkenlerden etkilenir. Bu kavram, akciğerdeki tüm rezistif ve elastik işlerin toplam etkisini ifade etmektedir (78,79).

Spontan solunumu devam eden bir hastada artan solunum dürtüsü sonucu ortaya çıkan hızlı ve derin solunumlar, hasta kaynaklı akciğer hasarına yol açarak primer hastalık ve ventilatör kaynaklı akciğer hasarını ile oluşan tabloyu daha da kötüleştirir. P-SILI'de birçok mekanizma sorumlu tutulmaktadır:

1. Hastanın artan dürtüsü nedeniyle transpulmoner basınç ve tidal volümlerin artması,

2. İspiratuvar çabaların dorsal konsolide alanlarda büyük transpulmoner basınç dalgalanmalarına yol açması, bu durumun havanın bağımlı bölgelerden bağımsız bölgelere yönlendirmesi (pendelluft fenomeni) ve sonucunda bağımlı akciğer alanlarının aşırı gerilmesi,
3. Solunum çabasıyla oluşturulan negatif plevral basıncın transvasküler basıncı yükselterek pulmoner ödemini arttırması,
4. Spontan solunumların hasta-ventilatör asenkronisi ile sonuçlanması.

Mekanik ventilasyon altında olan ya da spontan solunum yapan hastaların solunum çabasını dikkatle izlemek, bu olası hasar mekanizmalarını tanımlamak ve hafifletmek açısından kritik bir öneme sahiptir (80).

2. Akciğer koruyucu mekanik ventilasyon stratejisinin ana hatları: Geleneksel mekanik ventilasyon stratejileri, temel olarak gaz değişimini iyileştirmeye ve kan gazı değerlerini normal seviyelere getirmeye odaklanmıştır. Buna karşılık, akciğer koruyucu ventilasyonun ana hedefi, kabul edilebilir ya da tolere edilebilir arteriyel kan gazı seviyelerini koruyarak, akciğerin bağımlı olmayan bölgelerini VILI'ye karşı korumaktır. Amato ve çalışma arkadaşlarının (81) yanı sıra ARDS Network (ARDSNet) (82) araştırmaları, akciğer koruyucu ventilasyon stratejilerinin, geleneksel yöntemlere kıyasla ARDS hastalarında mortaliteyi anlamlı şekilde azalttığını ortaya koyarak bu alanda bir dönüm noktası oluşturmuştur. Bu çalışmalar, özellikle düşük tidal volüm uygulamasının VILI'yi azaltarak hastaların daha iyi klinik sonuçlar elde etmesini sağladığını göstermiş ve bu bulgular akciğer koruyucu ventilasyonun ARDS tedavisinde standart hale gelmesine öncülük etmiştir.

Akciğer koruyucu mekanik ventilasyon stratejileri maddeler halinde şu şekilde özetlenebilir:

- Düşük tidal volüm uygulaması: tahmini vücut ağırlığına (Predicted Body Weight: PBW) göre 4-6 mL/kg,
- P_{Plato} değerinin ölçülmesi ve sınırlandırılması ($< 30 \text{ cmH}_2\text{O}$),
- Driving pressure (sürücü basınç) değerinin hesaplanması ve sınırlandırılması ($< 15 \text{ cmH}_2\text{O}$),
- Permisif hiperkapni,
- Optimal PEEP uygulanması,

- Recruitment manevraları,
- FiO_2 değerinin mümkün olduğunca kısıtlanması,
- Prone pozisyonlama,
- Sedasyon ve nöromusküler blokör kullanımı.

3. Düşük tidal volüm, plato basıncı ve sürücü basınç: Geçmişte, düşük tidal volümle ventilasyonun kötü havalanan bölgelerde akciğer hacmi kaybına yol açarak şant fraksiyonunu artırdığı ve hipoksemiye neden olduğu gösterildiğinden, ideal vücut ağırlığına göre 12-15 mL/kg aralığında yüksek tidal volüm kullanımı yaygın olarak tercih edilmekteydi. Ancak VILI'nin tanımlanması ve bu konudaki bilgilerin artmasıyla birlikte, yüksek tidal volümlerin akciğerlerde aşırı gerilime yol açarak alveoler hasara neden olduğu ve bu büyük volümlerin hasta için zararlı olabileceği, ARDS'li hastalarda etkili pulmoner gaz hacmi azaldığından (baby lung), normal tidal volümlerin dahi aşırı distansiyon ve VILI'ye yol açabileceği anlaşılmıştır. ALI ve ARDS tanı kriterlerini karşılayan hastaların dahil edildiği çok merkezli, randomize ARMA (Alveolar Recruitment for Mechanically Ventilated Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome) çalışmasında, geleneksel ventilasyon yöntemi olarak 12 mL/kg tidal volüm ve 50 cmH_2O 'ya kadar plato basıncının sınırlandırıldığı bir yaklaşım, 6 mL/kg tidal volüm ve 30 cmH_2O 'yu aşmayan plato basıncı ile uygulanan düşük tidal volüm ventilasyon stratejisiyle karşılaştırılmıştır. Çalışma 861 hastanın kaydedilmesinin ardından, düşük tidal volümle tedavi edilen gruptaki mortalite oranının, geleneksel tidal volümle tedavi edilen gruba göre anlamlı derecede düşük olması nedeniyle sonlandırılmıştır. Ayrıca, bu gruptaki hastaların ilk 28 gün içinde ventilatörsüz geçirdiği gün sayısının da daha fazla olduğu tespit edilmiştir (83). Berlin tanımlamasından önce düşük tidal volüm uygulamalarının mortalite ve ventilatörsüz gün sayısı açısından etkinliğini inceleyen çalışmalarda istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilememiştir (81-85). Güncel ARDS tanımı yapıldıktan hemen sonraki dönemde (85,87) ve COVID-19 pandemisinde (88,89) düşük tidal volüm (4-8 mL/kg/PBW) uygulamasının sağkalıma değişken düzeyde ve uygulanan PEEP düzeyine bağımlı olan olumlu etkileri ortaya konmuştur. Buna ek olarak, düşük tidal volüm ventilasyonu ile ilgili hayvan ve insan çalışmalarından elde edilen güçlü fizyolojik veriler nedeniyle, ESICM rehberi, COVID-19'a bağlı ve COVID-19'a bağlı olmayan tüm ARDS hastalarının

da mortaliteyi azaltma amacıyla düşük tidal volüm ventilasyonunu önermektedir (54,90).

Düşük tidal volüm uygulamaları, akciğerlerde CO₂ atımının azalmasına ve dolayısıyla hiperkapniye yol açabilir. Düşük tidal volüm ventilasyonunun sağladığı yararlar dikkate alındığında, olası zararları kesin olarak kanıtlanmadığı müddetçe hiperkapniye izin verilmektedir. Bu durum, "permisif hiperkapni" olarak adlandırılmaktadır. Volütravmayı önlemek amacıyla diğer akciğer koruyucu mekanik ventilasyon stratejileri ve düşük tidal volüm kullanıldığında, yeterli dakika hacmini sağlamak ve hipoventilasyonu önlemek için mekanik ventilatörde ayarlanan solunum frekansının artırılması kritik öneme sahiptir. Derin sedasyon ve nöromusküler blokörlerin kullanıldığı durumlarda solunum dürtüsünü azaldığı için, hipoventilasyon, hiperkarbi ve solunumsal asidoz risklerini önlemek amacıyla solunum frekansının artırma manevrası daha da önemli hale gelmektedir. Bunun yanında artmış hava yolu direnci durumunda solunum frekansının artırılması, ekspiryum zamanını kısaltabilir ve dinamik hiperinflasyona yol açabilir. Bunun sonucunda artan intratorasik basınç nedeniyle preload ve kardiyak output olumsuz etkilenerek hemodinamik instabilite ortaya çıkabilir. Bu durum, oto-PEEP'in ölçülmesi ve dikkatle takip edilmesi, ayrıca frekansın çoğunlukla 30/dakika üzerine çıkılmaması ile önlenebilmektedir (82).

Belirli bir tidal volümün yol açtığı stres ve gerilme, iki temel basıncı ölçerek değerlendirilebilir. Bu basınçlar P_{plato} ve sürücü basıncıdır. İnspiryumun sonunda alveol ve hava yollarındaki hava akışının statik hale geldiği andaki basıncı ifade eden P_{plato}, kısa süreli inspiratuvar pause manevrası ile ölçülür ve bu değer akciğer dokusuna uygulanan stres ve akciğerlerin kompliyansı hakkında bilgi sağlar. Yüksek P_{plato} alveoler rüptüre ve barotravmaya yol açabilir. Akciğer koruyucu mekanik ventilasyon stratejisinin bir diğer amacı da hava yolu basıncının sınırlayarak bu barotravma riskini azalmaktır. ARMA çalışmasının önemli sonuçlarından biri de P_{plato}'nun 30 cmH₂O nun altında tutulması ile sağkalım ve ventilatörsüz gün açısından sağladığı faydaların gösterilmiş olmasıdır (81). Hager ve ekibi, ARDSNet verilerini inceledikleri araştırmada düşük P_{plato} değerlerinin olumlu sonuçlar doğurduğunu belirlemiştir (91). Ancak bu durumun neden-sonuç ilişkisi taşıyıp taşımadığı veya P_{plato} değerleri yüksek olmadığında da tidal volümün azaltılma-

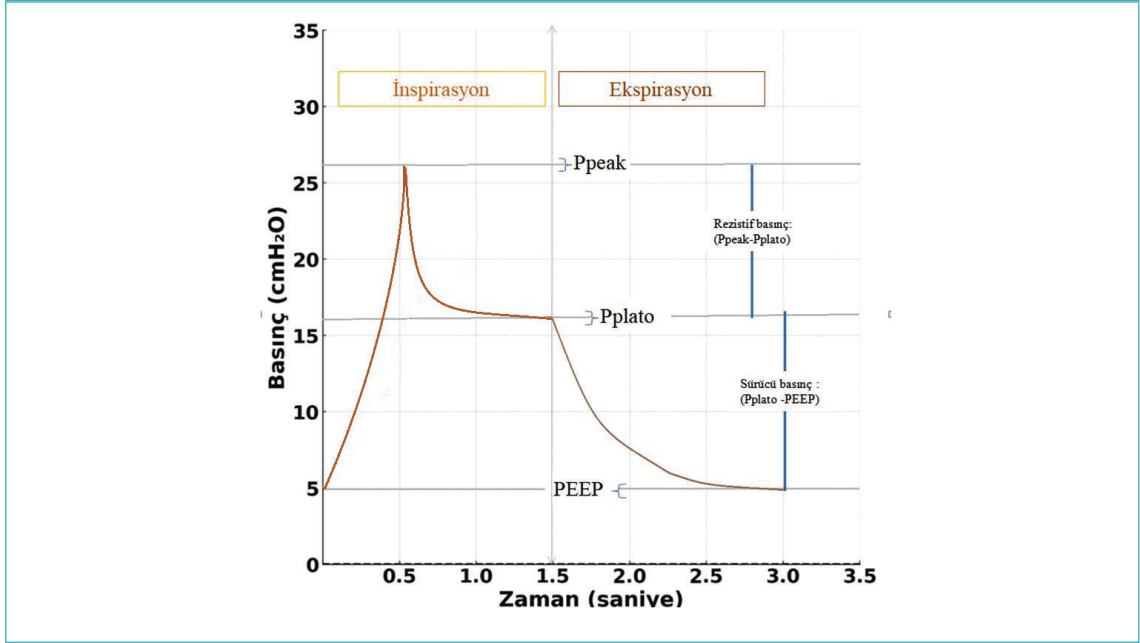
sının hedeflenip hedeflenmemesi gerektiği konusunda net bir görüş birliği bulunmamaktadır.

Sürücü basınç, inspirasyon sonu ve ekspirasyon sonu arasındaki alveolar basınç farkını ifade eder, akciğerin statik kompliyansına göre olan tidal volüm değişikliğini yansıtır. P_{plato} ile PEEP arasındaki fark (P_{plato}-PEEP) ya da tidal volüm ile solunum sistemi kompliyansı oranı (TV/C_{RS}) hesaplanarak belirlenir (Şekil 1). COVID-19'a bağlı L fenotipi hastalarda olduğu gibi akciğer kompliyansının daha iyi olan hasta gruplarında daha düşük sürücü basıncı ölçülmesi beklenmektedir. Yüksek sürücü basıncın akciğerlerde daha fazla stres ve potansiyel olarak VILI ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (92). Üç bin beşyüz altmış iki ARDS hastasını kapsayan büyük bir retrospektif çalışmada, ideal vücut ağırlığına göre sınırlanmış tidal volümle kıyaslandığında sürücü basınç kısıtlanmasının sağkalım ile daha güçlü bir ilişki gösterdiği belirlenmiştir (88). Mevcut durumda güvenli sürücü basınç limitleri hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır. Düşük sürücü basıncı değerlerinin (özellikle 15 cmH₂O altında), akciğer hasarını azaltma potansiyeli taşıdığı belirtilmektedir (93).

4. Optimal PEEP ayarlanması: Akciğerin yapısal heterojenliği, alveolar kompliyans ve distansiyondaki bölgesel farklılıklarla birleştiğinde, ARDS'de VILI'nin önemli bir tetikleyici unsurları olarak değerlendirilmektedir. Bu tür durumlarda hipokseminin düzeltilmesi ve VILI'nin önlenmesi için uygulanan en etkili tedavi stratejilerinden biri, kollabe olmuş akciğer ünitelerini yeniden açmak amacıyla uygun PEEP ayarının yapılmasıdır. Ekspiryum sonrasında alveol içindeki basıncın sıfırın üzerinde pozitif bir değerde tutulması (PEEP uygulaması), alveoller ve küçük hava yollarındaki kollapsı önler. PEEP'in doğru ayarlanması, sürekli açılma ve çökme döngülerinin neden olduğu atelektravmayı engelleyerek açık alveol sayısını artırır ve ventilasyonu daha dengeli hale getirir. Ayrıca, bu uygulama, fonksiyonel rezidüel kapasite ve akciğer kompliyansını iyileştirirken, ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğunu ve şant fraksiyonunu düzeltir.

Hastalar için optimum seviyede PEEP ayarlanması, ARDS yönetiminde tartışmaların devam ettiği bir konudur. Gereğinden düşük ayarlanan PEEP, gaz değişimini yeterince düzeltilmediği gibi, VILI'yi önlemede de yetersiz kalmaktadır. Diğer taraftan, aşırı yüksek PEEP ayarları alveoler overdistansiyon ve barotravmaya yol açabilir; intrato-

Şekil 1. Volüm hedefli ventilasyon modunda basınç zaman grafiği.



rasık basıncı artırarak kalbin venöz geri dönüşünü azaltabilir ve sonuç olarak kardiyak debiyi düşürerek hemodinamik instabiliteye neden olabilir. Optimum PEEP ayarına ilişkin yanıt arayan birçok çalışma bulunmaktadır. Aşırı alveolar gerilme ile hemodinamik bozulmayı önlemek amacıyla, plato basıncının 30 cmH₂O'nun üzerine çıkmayacağı ve oksijenizasyon hedeflerini karşılayacak en uygun alveolar heterojenliği sağlayan PEEP değeri belirlenmelidir. Orta ve ağır ARDS durumlarında yüksek PEEP değerlerinin uygulanması önerilmektedir (90). Buna karşın yüksek PEEP her hastada gaz değişimini düzeltmeyebilir. Oksijenizasyon durumu, akciğer mekanikleri, fonksiyonel ölçümler ve görüntüleme yöntemleri ile PEEP değerleri titre edilerek optimum değere ulaşmak mümkündür. Ancak bu yöntemlerin yaygın olarak kullanılmadığı ve klinik sonuçları iyileştirdiğine dair kesin bir kanıt bulunmadığı dile getirilmelidir.

ARDS Network, FiO₂ değerine göre uygulanabilir PEEP düzeylerini gösteren bir tablo oluşturmuştur (Tablo 2) (82,95). PEEP uygulamasının VILI'yi önleyici etkisine dair edinilen veriler arttıkça, bu tablo güncellenmiş ve daha yüksek PEEP düzeyleri önerilmiştir. Yüksek PEEP uygulamaları oksijenizasyonun iyileşmesine katkı sağladığı görülmüş olsa da uzun dönem sonuçlar, ventilatörsüz gün sayısı ve sağkalım konusundaki etkileri konusunda veriler yeterli değildir (95). ALVEOLI (96) ve LOVS (97) çalışmaları titrasyon tablolarını kullanarak, yüksek ve düşük PEEP/FiO₂ stratejilerini karşılaştırmışlardır. EXPRESS (98) çalışması ise PEEP'in, plato basıncını 28-30 cmH₂O aralığında sabitlemek için ayarlandığı bir strateji (bu, yüksek PEEP stratejisi olarak tanımlanmıştır) ile PEEP'in 5 ila 9 cmH₂O arasında ayarlandığı düşük PEEP stratejisini karşılaştırmıştır. Üç çalışmada da yüksek ve düşük PEEP uygulamalarında mortalite ve

Tablo 2. FiO₂ değerine göre uygulanabilir PEEP düzeyleri için ARDS Network önerileri.

Düşük PEEP														
FiO ₂	30	40	40	50	50	60	70	70	70	80	90	90	90	100
PEEP	5	5	8	8	10	10	10	12	14	14	14	16	18	18-24
Yüksek PEEP														
FiO ₂	30	30	40	40	50	50	50	60	70	80	80	90	100	
PEEP	12	14	14	16	16	18	20	20	20	20	22	22	22-24	

(91 ve 92 numaralı referanslardan uyarlanmıştır.)

barotravma açısından fark tespit edilememiştir. ALVEOLI çalışmasında ventilatörsüz gün sayısı bakımından fark görülmezken, EXPRESS çalışmasında yüksek PEEP grubunda ventilatörsüz gün sayısı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş; buna karşın ilk 72 saat içerisinde sıvı yüklemesi ihtiyaçları daha fazla olduğu tespit edilmiştir.

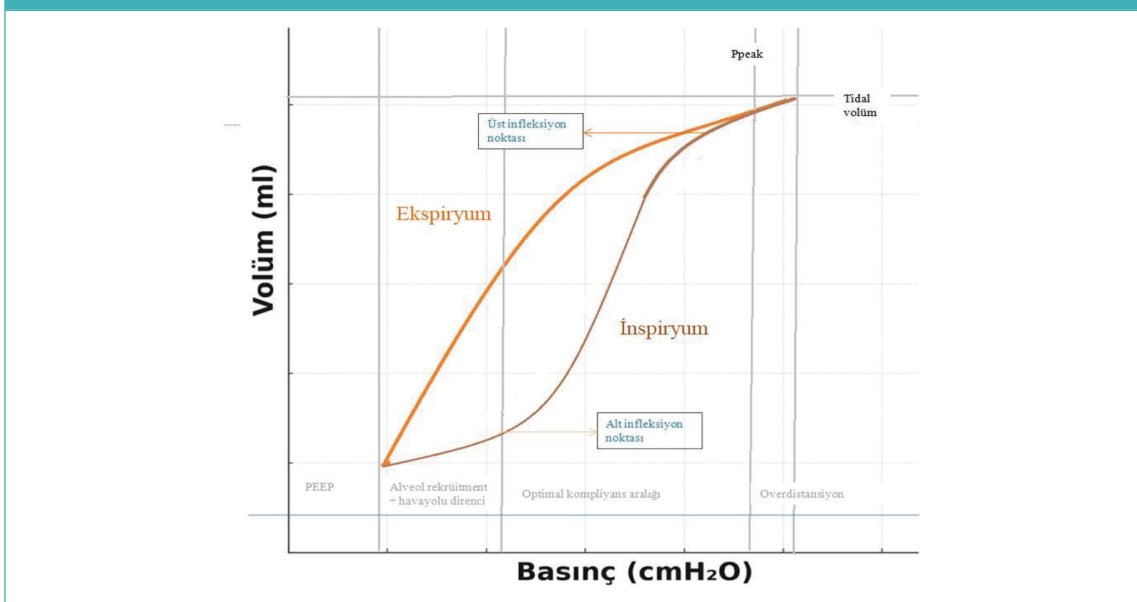
Tidal volüm verilirken alveollerin distandü ya da kollabe olup olmadığı, statik basınç-volüm eğrileri ile belirlenebilir (Şekil 2). Bu eğrilerdeki alt infleksiyon noktası, alveollerin açılmaya başladığı yeri; üst infleksiyon noktası ise aşırı gerilmeye başladığı yeri işaret eder. Bu konseptte göre; PEEP, alt infleksiyon noktasının üzerinde ayarlanmalı, ancak hava yolu basıncı üst infleksiyon noktasını aşmayacak şekilde hem PEEP hem de inspiratuar basınçlar dikkatlice düzenlenmelidir (99).

Hava yolu basıncı ile plevra basıncı arasındaki farkın (P_{TP}), ölçülmesi, göğüs duvarı etkilerinden bağımsız bir şekilde akciğer mekaniklerini değerlendirmeye olanak tanımaktadır. P_{TP} monitörizasyonu, mekanik ventilasyonun güvenlik sınırlarını belirlemeye yardımcı olur ve kişiselleştirilmiş ayarlar ile uygulanmasını mümkün kılar. Plevra basıncı, özefagusun alt ucuna yerleştirilen özel bir kateter kullanılarak tahmin edilebilir ve hava yolu basıncı direkt ölçülebildiği için P_{TP} kolaylıkla hesaplanabilir. Düşük P_{TP} yetersiz ventilasyon ve oksijenasyon riski yaratabilirken; yüksek P_{TP} akciğerlerde strese yol açarak VALI ve barotravma riskini artırabilir.

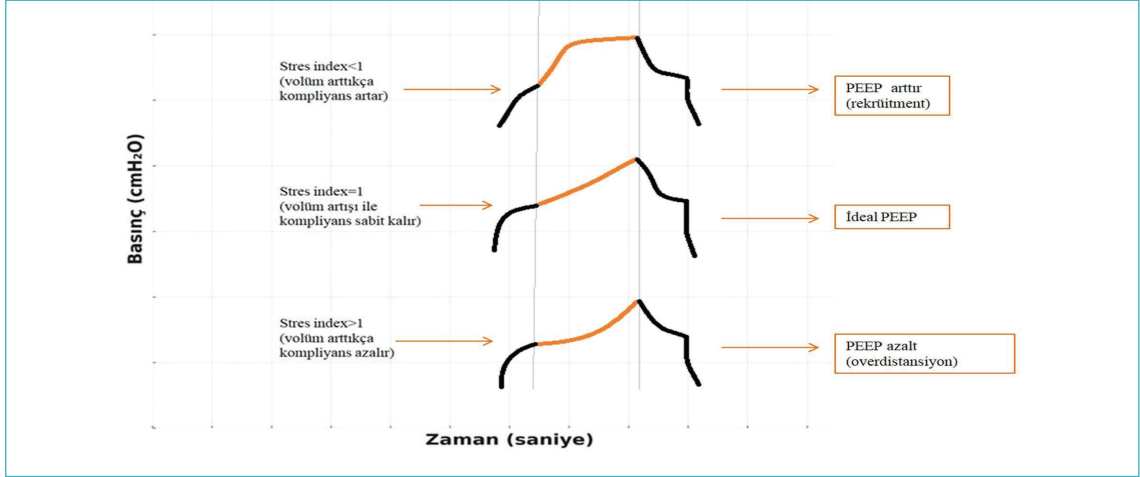
Yüksek pleural basınç değerlerinde PEEP düzeyi artırılması gerekir, Plevra basıncı normal aralıklardaysa, P_{TP} daha yüksek olacak, dolayısıyla daha düşük PEEP seviyeleri gerekecektir. Bu yaklaşım, alveollerin aşırı distansiyon yaşamadan açık kalmasını sağlayabilen ideal PEEP seviyesinin belirlenmesine olanak tanımaktadır (100). Son ekspiratuvar P_{TP} değerine yakın bir seviyede ayarlanan PEEP'in, daha pozitif veya negatif değerlerle karşılaştırıldığında daha iyi sağkalım oranlarıyla ilişkili olduğu tespit edilmiştir (101). Transpulmoner basınca göre titre edilen PEEP uygulaması ile düşük PEEP/ FiO_2 tablosunun karşılaştırıldığı EPVent ve EPVent-2 çalışmalarında mortalite, şokuz gün sayısı ve barotravma sıklığı açısından belirgin bir fark tespit edilmemiştir (102,103). Plevral basıncın ölçülmesi genelde araştırma düzeyinde kalmıştır ve rutin klinikte kullanılmamaktadır.

Overdistansiyonu ya da rekrüt edilebilirlik potansiyelini anlayabilmek için, sabit volüm kontrollü sabit akışlı (kare akım) ventilasyon sırasında basınç-zaman eğrisinin şeklini değerlendirerek hesaplanan stres indeksi (SI), ventilasyon parametrelerinin optimize edilmesinde rehberlik edebilir (Şekil 3) (104). Doğrusal bir artış (sabit kompliyans, SI: 1), aşırı distansiyona yol açmadan yeterli alveolar rekrütabilitenin olduğunu gösterir. Basınç değerleri arttığında kompliyans kötüleşirse (yukarı doğru konkav, SI: > 1), bu durum overdistansiyon olasılığını düşündürmektedir. Böyle bir durumda PEEP, tidal volüm veya her ikisinin

Şekil 2. Volüm hedefli ventilasyonda basınç-volüm halkası.



Şekil 3. Volüm hedefli ventilasyonda (sabit akım) basınç zaman grafiğinde “Stres indeksi”nin değerlendirilmesi (104 numaralı referanstan esinlenerek hazırlanmıştır).



azaltılması önerilmektedir. Tam tersine basınç değerleri arttığında kompliyans düzleme eğilimi gösteriyorsa (aşağı doğru konkav, SI: < 1), bu, tidal recruitabilitenin varlığını gösterir; bu nedenle PEEP'in artırılması tavsiye edilmektedir.

Pintado ve arkadaşları, en yüksek solunum sistemi kompliyansını ve en düşük sürücü basıncını ölçerek titre ettikleri PEEP ile düşük PEEP/FiO₂ tablosunu karşılaştıran tek merkezli bir çalışmanın sonuçlarında mortalite ve barotravma açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (105). Ancak kompliyans bazlı PEEP ile titre edilen grupta hemodinamik instabilitenin anlamlı derecede daha az olduğunu gözlemlemişlerdir. Benzer şekilde, ART çalışmasında en yüksek solunum sistemi kompliyansını sağlamak için gereken PEEP değerinin 2 cmH₂O üzerinde titrasyon yapılan PEEP ile düşük PEEP/FiO₂ tablosu karşılaştırılmıştır. Kompliyansa göre ayarlanan PEEP stratejisine atanan hastalar, PEEP seçiminden önce birkaç dakika süren uzun süreli yüksek basınçlı bir recruitment manevrası uygulamışlardır. Bu kompliyans bazlı grupta mortalite, hemodinamik instabilite ve barotravma oranları anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (106).

Yatak başı ultrasonografi, PEEP ile sağlanan alveolar rekrütmanı yeterince değerlendirebilse de aynı başarıyı alveollerdeki distansiyonun değerlendirilmesinde gösteremedikleri için PEEP titrasyonu amacıyla yalnız başına kullanımı pratik bulunmamaktadır (107). Bilgisayarlı tomografi rehberliğinde PEEP titrasyonu uygulaması hem tekrarlanabilirlik hem de pratiklik açısından zorluklar içer-

mekte olup, rekrutabilite ve aşırı distansiyonla ilgili sağladığı veriler de tartışmalı bir nitelik taşımaktadır (108). Buna karşın, elektriksel impedans tomografisi hem rekrütman hem de aşırı distansiyonu daha geniş bir kapsamda değerlendirme potansiyeline sahip, asist-kontrollü ventilasyon sırasında akciğerlerdeki tidal hava değişikliklerinin dağılımını ölçen, radyasyonsuz, non invaziv ve sürekli yatak başı görüntüleme sağlayan umut vadeden bir tekniktir (109). He ve ekibinin çalışmasında, ARDS'li 117 hastada elektriksel impedans tomografisi yardımıyla yapılan PEEP titrasyonu ile düşük PEEP/FiO₂ tablosu rehberliğinde gerçekleştirilen PEEP titrasyonu karşılaştırılmış; mortalite oranı, yoğun bakımda kalış süresi ve ventilatörden bağımsız geçen gün sayısı açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Buna karşın elektriksel impedans grubunda SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) skorlarının post-hoc analizde anlamlı derecede daha düşük olduğu tespit edilmiştir (110).

Mevcut veriler, klinik uygulamalarda PEEP'in en etkili bir şekilde nasıl bireyselleştirilmesi gerektiği konusunda hâlâ belirsizlikler içermektedir. Bu nedenle, ESICM rehberi PEEP titrasyonunun görüntüleme rehberliğinde ya da solunum mekanikleri temelinde yapılmasına dair herhangi bir tavsiye sunmamaktadır (54).

5. Recruitment manevraları: Recruitment manevraları (RM), tidal ventilasyon sırasında karşılaşılan basınçlardan daha yüksek bir hava yolu ve transpulmoner basınç uygulanarak, havalanmamış akciğer bölgelerinin yeniden açılmasını

sağlamaya yönelik bir müdahale olarak tanımlanır. RM uygulamalarına yönelik çeşitli stratejiler mevcuttur ve bu stratejiler süre, hedef basınçlar ve sıklık gibi unsurlarda farklılık göstermektedir (111,112). RM sırasında oluşturulan geçici basınç artışı, manevra sona erdikten sonra ekspirasyon sonu akciğer hacminde bir artışa yol açabilir. Bu artış, gaz değişimini iyileştirmenin yanı sıra, alveolar distansiyonu daha homojen hale getirerek akciğerdeki stres ve gerilimi azaltabilir. Toraks ultrasonu veya tomografisi ile daha önce havalanmamış ya da az havalanan bölgelerin havalandırılmış olması ya da akciğer kompliyansları arasındaki farkın basınç-hacim eğrileri üzerinde gösterilmesiyle, RM'nin olumlu etkileri radyolojik ve fonksiyonel olarak gözlemlenebilir. RM, yüksek basınç uygulamasına bağlı olarak barotravma, azalmış venöz dönüş, artmış pulmoner vasküler direnç ve sağ ventrikül yetersizliği gibi çeşitli riskler barındırır; bu etkilerin sonucu olarak hemodinamik instabilite ve solunumsal kötüleşme yaşanabilir.

Uzun süreli yüksek basınçlı RM, hava yolu basıncının en az 35 cmH₂O seviyesinde en az bir dakika boyunca tutulmasını hedefleyen bir strateji olarak tanımlanmıştır. Bu stratejinin uygulandığı ve uygulanmadığı durumları karşılaştıran çalışmalarda, hastane mortalitesi ve ventilatörsüz gün sayısı açısından heterojen bulgular elde edilmiş, ayrıca uygulamanın barotravma sıklığını artırdığı gözlemlenmiştir (106,113,114). Diğer başka bir strateji de kısa süreli yüksek basınçlı RM olup bir dakikadan daha kısa süreyle PEEP > 35 cmH₂O olarak uygulanması olarak tanımlanmıştır. Bu strateji ile mortalite ventilatörsüz gün, barotravma ve hemodinamik instabilite açısından anlamlı fark tespit edilememiştir. Bu sonuçlardan yola çıkarak, uzun süreli yüksek basınçlı RM'nin zararlı etkileri göz önüne alındığında uygulanmaması ve kısa süreli manevraların da rutin kullanımından kaçınılması önerilmektedir (54). Kısa süreli RM'lerin, desatürasyonun derecruitment nedeniyle olduğu durumlarda, örneğin ventilatör bağlantısının kesilmesi, endotrakeal aspirasyon ve bronkoskopi sonrası veya hasta pozisyonunun değiştirilmesi gibi hallerde hipoksemiye tersine çevirme çabasında, yakın hemodinamik takiple birlikte sınırlı bir etkisi olabilir (54).

II. Özel Mekanik Ventilasyon Modları

1. Airway Pressure Release Ventilation (APRV)-hava yolu basınç salımlı ventilasyon: APRV; ters orantılı, zaman tetikli, zaman döngülü ve basınç

limitli soluklar ve spontan solunumlar sunan özel bir mekanik ventilasyon modudur. İki farklı CPAP seviyesi arasında geçiş yaparak dakika ventilasyonu ve alveoler recruitment'ı sağlar. Daha fazla spontan solunum sağlaması, asenkroniyi azaltması ve solunum iş yükünü azaltması önde gelen avantajlarıdır. Uzun süreli (T high) yüksek basınç (P high) seviyelerinde aktif valf sayesinde spontan solunuma olanak tanır. P high'den kısa süreli (T low) düşük basınca (P low) geçişte basınç salınımı ile önemli ölçüde ekspirasyon ve CO₂ eliminasyonu sağlar. Bu yöntem, ARDS hastalarında oksijenizasyonu ve akciğer kompliyansını iyileştirebilirken daha düşük tepe basıncı ile barotravmayı azaltma kapasitesine sahiptir. Kardiyak debi üzerine potansiyel olumlu etkileri, spontan soluklara izin verebilmesi ile sedasyon ve nöromusküler blokör ihtiyacının daha az olması bu modun diğer belirgin avantajlarıdır (115,116). Teorik olarak öngörülen bu avantajların yanı sıra, yoğun bakımda kalış süresinin azalması ve ekstra korporeal membran oksijenizasyonu (ECMO) gerektiren hastalık progresyonunun daha az olduğu gözlemlenmiştir; ancak COVID-19 ilişkili ve diğer ARDS hastalarında sağkalım, ventilatörsüz gün sayısı, mekanik ve hemodinamik komplikasyonlar açısından diğer akciğer koruyucu mekanik ventilasyon stratejilerine üstünlük sağladığına dair yeterli kanıt bulunmamaktadır (117-120).

2. High-Frequency Oscillatory Ventilation (HFOV)-yüksek frekanslı osilasyon ventilasyonu:

HFOV; fizyolojik sınırın çok üzerinde solunum hızları (300-900/dakika) ve anatomik ölü boşluğa yakın düşük tidal volümler kullanan invaziv mekanik ventilasyon modudur. HFOV uygulaması sırasında, belirlenen ortalama hava yolu basıncını uygulamak amacıyla gaz, osilasyon hareketi için bir piston aracılığıyla hastaya doğru itilir ve hastadan uzaklaştırılır. Karbondiyoksit eliminasyonu, amplitüd ayarı ve frekansa bağlı olarak gerçekleşir; daha düşük frekanslar, daha yüksek tidal volüm ve daha etkili CO₂ eliminasyonu sağlar. Hava yolu basıncı amplitüdü solunum sistemi boyunca önemli ölçüde azaltılmakta ve alveollere uygulanan mekanik gerilim ile stresin teorik olarak en aza indirilmesi hedeflenmektedir. Bu özelliğinden yola çıkarak HFOV, VILI risklerini minimuma indiren bir akciğer koruyucu ventilasyon yöntemi olarak ortaya çıkmıştır. Ancak büyük randomize kontrollü çalışmalarda yarar sağlamadığının anlaşılmış ve sağkalım üzerine negatif etkileri gös-

terilmiş olması üzerine, ARDS olan yetişkinlerde kullanımı büyük ölçüde terk edilmiştir (121,122).

III. Diyafram Koruyucu Mekanik Ventilasyon

Mekanik ventilasyonun uygunsuz kullanımı yalnızca akciğerlere değil, aynı zamanda solunum kaslarına da (miyotravma) zarar verebilir; bu durum çeşitli mekanizmalar aracılığıyla ventilatör ilişkili diyafram disfonksiyonuna (Ventilator-Induced Diaphragm Dysfunction: VIDD) yol açabilir. Mekanik ventilasyonda aşırı desteklenme ve sedasyon/nöromusküler blokaj sonucunda diyaframın atrofisi, yüksek inspiratuvar çabaya ve asenkrone olarak gelişen şiddetli konsantrik ve eksantrik kasılmaların indüklediği miyofibril hasarı ve aşırı PEEP kullanımı ile kas içindeki sarkomerlerin dışarı çıkmasıyla kasın uzunluğunun azalması (longitudinal atrofi), VIDD gelişiminde suçlanan mekanizmalardır (80).

Güvenli spontan solunum sağlamak, çeşitli zorluklar içeren bir meseledir; çünkü spontan solunumların arttırdığı P-SIL'i önlemek için völüm ve transpulmoner basıncı minimize etmek şartken, bir yandan da diyafram atrofisini önlemek amacıyla uygun düzeyde hasta solunum çabasını da koruyabilmek gerekir. Bu doğrultuda, solunum monitörizasyonu kritik bir öneme sahiptir. Yardımlı mekanik ventilasyon sırasında hastanın şiddetli inspiratuvar çabaları plevral basıncı etkileyerek P_{TP} 'yi güvenli sınırların üzerine çıkarabilir ve bu durumu hava yolu basınç grafikleri ile anlayabilmek mümkün değildir. Hastanın solunum çabasını izlemek için çeşitli pratik yöntemler mevcuttur. İnspirasyonun ilk 100 milisaniyesinde bir ekspiratuvar kapanma karşısında üretilen hava yolu basıncı olan $P_{0.1}$ değeri, hastanın solunum dürtüsünün bir göstergesidir. $P_{0.1}$ değerleri 1.5 cmH₂O'dan düşükse, solunum çabasının yetersiz olduğu; 3.5 cmH₂O'dan yüksekse, yüksek bir solunum dürtüsünü işaret ettiği kabul edilmektedir (123). Özefageal kateter aracılığıyla özefageal basınç (P_{ES}) ölçümü, P_{TP} monitörizasyonu ve respiratuvar kas basıncı (P_{MUS}) ölçümü ile solunum çabası izlenebilir. İnspiratuvar ve ekspiratuvar oklüzyon manevralarında hava yolu basınç dalgalarının izlenmesi, diyaframın elektriksel aktivitesinin özel elektrotlu bir kateterle ölçülmesi (124) ve ultrasonografi ile diyafram kalınlığındaki respiratuvar sikluslar arasındaki farkların belirlenmesi (125), spontan solunum çabasını izlemek için kullanılacak diğer yöntemlerdir.

Ölçümlerin yorumlanması ve uygulanması her zaman klinik bağlamın rehberliğinde gerçekleştirilmelidir. Erken dönem ARDS'de, yüksek inspiratuvar çabayı önlemek amacıyla titizlikle yaklaşılmalı ve yapılan müdahalelerle hem VILI hem de P-SILI riskinin en aza indirilmesi hedeflenmelidir. Miyotravmanın engellenmesi için, düşük inspiratuvar çaba sağlamak adına ventilasyon ve sedasyon ayarlamalarının mümkün olan en kısa sürede ve uygun şekilde yapılması son derecede önemlidir.

8. EKSTRAKORPOREAL DESTEK SİSTEMLERİ

I. ECMO (Extracorporeal Membrane Oxygenation: Ekstrakorporeal Membran Oksijenizasyonu)

ECMO, venöz kanın oksijenle zenginleştirildiği ve karbondiyoksitin dışarı atıldığı bir membran akciğere yönlendirildiği, ardından oksijenlenmiş kanın dolaşıma geri verildiği bir ekstra korporeal destek sistemidir. Bu yöntem, standart tedaviye yanıt vermeyen ve geri döndürülebilir potansiyeline sahip solunum ve/veya kalp yetmezliği vakaları için endikasyon sunmaktadır. Bu uygulama, geri döndürülebilir durumun iyileşmesini beklerken köprü tedavisi olmanın yanı sıra akciğerin dinlenme ayarlarının (düşük tidal völüm, düşük solunum sayısı, düşük hava yolu basıncı, optimal PEEP uygulaması) uygulanmasına olanak tanıyarak akciğerlerin VILI'den yüksek oranda korunmasını sağlayabilir. VV-ECMO (venö-venöz), geleneksel tedaviye yanıt vermeyen ciddi akut solunum yetmezliği bulunan hastalar için geçici bir destek yöntemi sunarken, VA-ECMO (venö-arteryel), konvansiyonel tedaviye direnç gösteren kardiyojenik şok hastalarına mekanik kardiyopulmoner dolaşım desteği sağlar.

ECMO, yüksek maliyetli bir teknoloji olup, yalnızca belirli donanıma sahip merkezlerde uygulanabilmesi nedeniyle kolay erişilebilir değildir. Bunun yanı sıra, mortalite ve ciddi morbidite ile sonuçlanabilecek komplikasyonlar da ortaya çıkarabilir. Dolayısıyla, hangi hastaların bu tedaviden yarar sağlayabileceğini belirlemek ve fayda görmeyecek olanları tespit etmek son derece önemlidir. Büyük ölçekli ve deneyimli uzman merkezler, ECMO uygulaması ile daha iyi sonuçlar bildirmektedir (126). ECMO uygulamalarının etkin bir şekilde gerçekleştirilmesi için, bu alanda uzmanlaşmış ECMO merkezleri ağına, hastaları non-ECMO merkezlerden transfer edecek mobil ECMO ekiplerine ve bu ağın yerel sağlık otoriteleri tarafından yönetilip desteklenmesine ihtiyaç vardır. Bu un-

surlar, başarı oranını artırmak için kritik bir rol oynamaktadır.

ARDS hastalarında ECMO uygulamalarına yönelik önerilerin temelini oluşturan iki randomize kontrollü çalışma bulunmaktadır. CESAR çalışmasında 180 hasta (127), EOLIA çalışmasında ise 249 ARDS hastası yer almıştır (128). EOLIA çalışmasının dahil etme kriterleri şu şekildedir: PaO_2/FiO_2 oranının üç saatten fazla 50 mmHg'den düşük olduğu, PaO_2/FiO_2 oranının altı saatten fazla 80 mmHg'den düşük olduğu veya solunum sayısının 35'e çıkarılarak P_{plato} 'nun 32 cmH₂O'nun altında tutulması koşuluyla pH'nın en az altı saat boyunca 7.25'in altında olduğu durumlar. Bu çalışmaların ikisi de COVID-19 pandemisinde önce çeşitli başka etyolojilerden kaynaklanan ağır ARDS hastalarını içermekteydi iki çalışma da klinik açıdan yeterince homojen kabul edilerek meta-analiz için bir araya getirildi (129). Meta-analiz, VV-ECMO uygulanan hastalarda konvansiyonel mekanik ventilasyona kıyasla 60 ve 90 günlük mortalitede önemli bir azalma olduğunu belirlemiştir. EOLIA çalışmasında, ECMO uygulanan grupta kan transfüzyonuna yol açan kanama olaylarının (yüzde 46'ya karşı yüzde 28) ve ağır trombositopeni oranlarının (%27'ye karşı %16) daha yüksek olduğu bildirilmiştir (130).

COVID-19 ile ilgili yapılan gözlemsel çalışmalar, ECMO'nun kısa dönem sağkalım oranları üzerinde koruyucu bir etki sunduğunu genel olarak ortaya koymaktadır (130-132). ESICM 2023 rehberi, bu sınırlı ancak artan bilgiler ışığında, EOLIA çalışmasının dahil etme kriterlerine göre seçilen COVID-19 ve COVID-19 dışındaki ağır ARDS hastalarına, belirlenmiş organizasyonel standartlara sahip bir ECMO merkezinde benzer bir yaklaşımla ECMO desteği sağlanmasını önermektedir (54).

II. ECCO₂R (Extracorporeal Carbon Dioxide Removal: Ekstrakorporeal Karbondiyoksit Uzaklaştırma)

ECCO₂R, ekstra korporeal bir devre (venö-venöz ya da arteriyö-venöz) aracılığıyla karbondiyoksiti vücut dışına atmayı amaçlayan bir destek yöntemidir. KOAH alevlenmesine bağlı hiperkapnik solunum yetmezliği ve akciğer nakli adayları hastaların yanı sıra ARDS hastalarında karbondiyoksit düzeylerini yöneterek akciğer koruyucu mekanik ventilasyon uygulamalarını mümkün kılmak ve VILI'yi önlemek uygulamanın temel hedefleridir. Oksijenlenmeyi sağlayabilen kan akımları dekarboksilas-

yon için gerekli olandan çok daha yüksek olduğu için ECMO ile karşılaştırıldığında daha düşük kan akış hızları kullanılır (200-1500 mL/dakika). Düşük kan akışları sebebiyle oluşabilecek tromboz riskini minimize etmek amacıyla, aktive parsiyel tromboplastin zamanı heparin ile, bazal seviyenin 1.5-2.3 katı seviyesine çıkarılmalıdır. ECCO₂R sistemi; drenaj kanülü, yapay akciğer, sentrifugal bir pompa ve venöz dönüş kanülünden oluşmaktadır. Arteriyö-venöz ECCO₂R (A-VECCO₂R) kullanımına uygun pompasız cihazlar da bulunmaktadır. Pompasız A-V ECCO₂R uygulamasının, PaO_2/FiO_2 oranı 200 mmHg'den düşük olan 79 ARDS hastasında incelendiği Xtravent çalışması (133) ile PaO_2/FiO_2 oranı 150 mmHg'den düşük olan 412 hipoksik hastada venö-venöz ECCO₂R uygulamasının etkilerini araştıran REST çalışmasının (134) verilerini inceleyen meta-analiz sonucunda ECCO₂R uygulamasının ilk 28 gün içinde ventilatörsüz gün sayısının azaldığı, ancak mortalite oranını düşürme konusunda etkili olmadığı ortaya konmuştur. REST çalışmasında kontrol grubuna göre intrakranyal ve ekstrakranyal kanama oranını ciddi arttırdığı, Xtravent çalışmasında eritrosit süspansiyonu ile kan transfüzyonu gereksiniminde belirgin artış olduğu gösterilmiştir. COVID-19 hastalarında bu konuyla ilgili herhangi bir randomize kontrollü çalışmaya henüz rastlanmamıştır. Önceki RCT kanıtlarının dolaylılığı, sağkalım üzerindeki olumlu etkisinin gösterilememiş olması ve kanama yan etkileri nedeniyle, öneriler ECCO₂R kullanımından kaçınmak yönündedir (54). ECCO₂R'den fayda görebilecek belirli bir ARDS hasta popülasyonunu tanımlayabilmek için daha fazla, geniş randomize kontrollü araştırmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

9. NON FARMAKOLOJİK TEDAVİLER

I. Prone Pozisyonlama

Prone pozisyonunda supin pozisyona göre, karın organları ve kalbin akciğerler üzerindeki baskısı azalır ve bu rahatlama akciğer ventilasyonunu daha etkili hale getirir. Bu pozisyonda yer çekimi sayesinde kollabe olmuş dorsal akciğer segmentlerinin içerikleri daha iyi drene olur, kompliyans iyileşir ve ventilasyon, perfüzyon ile daha dengeli bir hale gelir. Bu sayede, basınç ve volüm, heterojen özellikteki akciğerlerde sağlam alveoller ve kollabe alanlar arasında eşit bir şekilde dağılarak, bazı bölgelerin aşırı gerilme ve strese maruz kalması önlenir. Ayrıca, prone pozisyonu uygulandığında ağız ve burun aşağıya dönük olduğundan, akciğerler ve üst hava yollarındaki sekresyonların

drenajı kolaylaştırır. Ek olarak, bu pozisyon kalbin venöz dönüşünü artırır, pulmoner vasküler direnci azaltır, sağ ventrikül stresini azaltır ve kardiyak debiyi iyileştirir. Prone pozisyonun yararlı etkilerinin, özellikle hastalığın ilk safhalarında daha fazla ön plana çıktığı tespit edilmiştir (135). Bu sebeple sendromun erken dönemlerinde uygulanması gerekmektedir.

Prone pozisyonlamanın ARDS'deki fizyolojik faydaları kanıtlanmış olsa da her hastada etkili olmayabilir ve potansiyel olarak zararlı etkileri de söz konusu olabilir. Bu süreçte, tıbbi cihazların, endotrakeal tüpün yerinden çıkması ve hemodinamik instabilite gibi hayati önem taşıyan sorunlar ortaya çıkabilir. Ayrıca, uygulama sırasında yüz, omuzlar, göğüs ve dizler üzerinde baskı oluşması nedeniyle bu bölgelerde bası ülserleri gelişebilir. Bu sürecin güvenli bir şekilde yürütülebilmesi için, solunum terapistleri, hemşireler ve doktorlardan oluşan eğitilmiş bir klinik ekibe ve zararlı etkileri tespit edebilecek ve önleyebilecek donanıma ihtiyaç vardır.

Prone pozisyon uygulamasının sağladığı fizyolojik faydaların anlaşılmasıyla birlikte, yapılan araştırmalarda giderek daha ağır ARDS hastaları seçilmeye başlanmış, ayrıca, prone pozisyonlama süreleri artırılmış ve akciğer koruyucu mekanik ventilasyon stratejileriyle prone pozisyonlama birlikte uygulanmaya başlanmıştır (136,138). Yapılan çalışmaların meta-analizinde genel sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış olsa da, prone pozisyonlama süresi 12 saatten fazla olan uygulamalar ve $PaO_2/FiO_2 \leq 200$ mmHg olan hastaları kapsayan alt gruplarda anlamlı bir mortalite azalması tespit edilmiştir (139). 2013 yılında gerçekleştirilen PROSEVA çalışması, orta ve ağır ARDS hastalarında prone ventilasyonun sağkalım üzerinde belirgin bir koruyucu etkisini ortaya koymuştur (140). Bu bulgular, 2017 yılında ESICM ve Amerikan Toraks Cemiyeti (ATS) tarafından yayımlanan rehberde, prone pozisyonlama uygulamasına yönelik önerilerin geliştirilmesine zemin hazırlamıştır (141). Güncel ESICM rehberinde, COVID-19'a bağlı ARDS hastalarını da kapsayacak şekilde, orta ve ağır şiddette olan ve invaziv mekanik ventilasyon uygulanan ARDS hastalarında ($PEEP \geq 5$ cmH₂O olarak tanımlanan ve ventilasyon ayarlarının optimize edilmesine rağmen $PaO_2/FiO_2 \leq 150$ mmHg) mortaliteyi azaltmak amacıyla supin pozisyona kıyasla prone pozisyonun kullanılmasının önerildiği vurgulanmaktadır (54).

Yakın geçmişte yaşanan COVID-19 pandemisi sırasında, servislerde ve yoğun bakım ünitelerinde invaziv olmayan solunum desteği yöntemlerinin kullanımının artmasıyla, invaziv mekanik ventilasyon uygulanmayan hastalarda "uyanık prone uygulaması" yaygın olarak uygulanmış ve pek çok klinik araştırmanın ana konusu olmuştur. Bu konuda yapılmış randomize kontrollü çalışmalarından elde edilen tüm yüksek kaliteli kanıtlar, yalnızca COVID-19 hastalarını kapsayan çalışmalardan elde edilmiştir. Uyanık prone uygulamasının entübasyon riskini belirgin bir şekilde düşürdüğü tespit edilmiştir; ancak genel mortalite üzerindeki olumlu etkisi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde doğrulanamamıştır (142-144).

II. Sıvı Yönetimi

ARDS olgularında sıvı dengesinin titizlikle kontrol edilmesi gerekmektedir; zira pozitif sıvı dengesi akciğer konjesyonuna neden olarak gaz değişim mekanizmasını olumsuz yönde etkileyebilir. Pozitif sıvı yükü, mekanik ventilasyon süresinin uzamasına ve yoğun bakımda kalma süresinin artmasına neden olurken, sıvı kısıtlama yöntemleri oksijen alımını iyileştirip ventilasyon süresini kısaltmaktadır. Ancak liberal sıvı stratejisi yerine restriktif sıvı stratejilerinin tercih edilmesinin mortaliteyi azaltmada belirgin bir etkisi olduğu yönünde yeterli kanıt bulunmamaktadır (145-147). Restriktif stratejiler, sıvı kısıtlamasını ve dengenin ekstravasküler akciğer suyu, pulmoner kapiller kama basıncı veya santral venöz basıncı gibi parametreler doğrultusunda izlenmesini, diüretiklerin kullanımını ve hipoproteinemik hastalarda albümin replasmanını kapsamaktadır.

Sıvı yönetiminde, ARDS'nin evresine (erken ya da geç dönem) göre farklı stratejilerin uygulanması gerekebilir. Fenotiplere dayalı sıvı yönetiminin etkileri ise henüz yeterince incelenmemiştir. Bir araştırma, hipoinflamatuvar fenotipteki ARDS hastalarına uygulanan restriktif sıvı yönetiminin 90 günlük sağkalımı artırdığını göstermiştir; öte yandan, hiperinflamatuvar fenotipte restriktif sıvı yönetimi ile mortalitenin belirgin bir şekilde daha fazla olduğunu ortaya koymuştur (148).

ARDS, sıklıkla sepsise bağlı akut dolaşım yetmezliği ile birlikte seyrettiğinden, bu hastalarda sıvı yanıtılığının doğru bir şekilde değerlendirilmesi son derece önemlidir. Bu yaklaşım, hemodinamik açıdan katkısı olmayan ve solunuma zarar verebilecek sıvı tedavilerinden kaçınmayı sağlar. Sıvı

yanıtlılığını belirlemek için özel dinamik hemodinamik indeksler (pulse pressure variation gibi) ya da mini sıvı yükleme testleri tercih edilmelidir. Hemodinamik durum düzeldiğinde, biriken sıvı yükü diüretik tedavi veya renal replasman yöntemleriyle hafifletilmelidir.

III. Beslenme

ARDS hastalarında eğer oral alım mümkün değilse, diğer kritik hastalarda olduğu gibi enteral beslenmeye 48 saat içinde başlanması önerilir; bu, enteral veya parenteral beslenmenin ertelenmesi yerine tercih edilmeli, hedef enerji indirekt kalorimetre ölçümü veya kilogram başına 20-25 kcal/gün gibi denklemlerle hesaplanmalı ve refeeding sendromunu önlemek için besin alımının yavaş bir artışla sağlanmalıdır (149). İmmünonutrisyonun immünomodülatör etkilerinden faydalanarak ARDS'deki alveol hasarının azaltılabileceği ve klinik verilerin iyileştirilebileceği varsayımı ile omega-3 yağ asitleri, gama-linolenik asit ve antioksidan takviyelerin etkileri araştırılmıştır (150-152). Omega-3 yağ asidinin ARDS tedavisinde faydalı olabileceği düşünülse de randomize kontrollü çalışmaların sonuçları hâlâ tartışmalıdır.

10. FARMAKOLOJİK TEDAVİLER

ARDS'nin patogenezi oldukça karmaşık olup, birden fazla hasar mekanizmasını içermektedir; bu durum, tek bir aracıyı hedef alan müdahalelerin etkisiz olmasına neden olabilmektedir. Ayrıca, bu sendromda çeşitli etiyojiler ve zaman içinde değişebilen geniş bir ağırlık spektrumu bulunduğundan önemli bir heterojenlik mevcuttur. Bu unsurlar, ARDS'de faydası kesin olarak gösterilmiş bir farmakolojik tedavi bulunmamasının temel nedenleridir. Bununla beraber araştırmalara konu olan farmakolojik tedavilerden bazıları, dolaylı sonlanım noktaların iyileşmesi ile ilişkilendirilmiştir.

I. Nöromusküler Blokörler

Mekanik ventilasyon altında olan ARDS hastalarında nöromusküler blokörlerin kullanımı, solunum iş yükünü azaltarak hasta-ventilatör uyumunu artırma ve VILI riskini azaltma potansiyeline sahiptir. Ancak bu ilaçların uzun süreli kullanımı nöromusküler zayıflık riskini artırabilir ve derin sedasyonun olumsuz etkilerine yol açabilir. Son yıllarda yoğun bakım uygulamalarında dikkate değer değişiklikler gerçekleşmiş; yüzeysel sedasyon yöntemleri daha fazla tercih edilmekte ve hasta-

ların daha erken bir aşamada spontan solunuma dönmeleri teşvik edilmektedir.

Geçmişte yapılan ACURASYS çalışması, orta ve ağır şiddetli ARDS hastalarında erken dönemde uygulanan 48 saatlik nöromusküler blokör infüzyonunun, bu ajanların rutin olarak kullanılmadan derin sedasyon verilen stratejiye göre mortaliteyi azalttığını göstermiştir (153). Bunun tersine, ROSE çalışması, orta-ağır şiddette ARDS hastalarında nöromusküler blokör kullanımının mortalite oranını etkilemediğini ortaya koymuştur (154). Benzer yapıda dizayn edilmiş üç küçük çaplı araştırma da, rutin nöromusküler blokör kullanımının olumlu etkilerini desteklemiştir (155-157). COVID-19'a bağlı ARDS tanısı olan ve mekanik ventilasyona ihtiyaç duyan hastalarda, aşırı spontan solunum çabalarını azaltmak ve P-SILI'yi ve asenkronileri tetikleyebilecek yüksek transpulmoner basınçların oluşumunu önlemek amacıyla nöromusküler blokör infüzyonlarının kullanımı artış göstermiştir (158). Ancak bu hasta grubunda nöromusküler blokörlerin kullanımıyla ilgili yeterli sayıda randomize kontrollü çalışma mevcut değildir; bu nedenle, erken dönemde bu ilaçların avantajları hâlâ belirsizliğini korumaktadır. Araştırma sonuçlarına göre, COVID-19 dışındaki orta ve ağır şiddetli ARDS hastalarında rutin olarak nöromusküler blokör infüzyonlarının mortaliteyi azaltmak için kullanılmasının önerilmediği, COVID-19 kaynaklı hastalarda ise bu konuda yeterli kanıt bulunmadığı için herhangi bir öneri yapılamayacağı belirtilmektedir (54).

II. İnhaler Pulmoner Vazodilatörler

Fizyolojik şant, ölü boşluk ventilasyonu ile ventilasyon/perfüzyon dengesizliği, ARDS'de ciddi hipoksemiye neden olan temel fizyopatolojik unsurlardandır. İnhalasyon yoluyla uygulanan prostasiklin ve nitrik oksit (iNO) gibi vazodilatörler, akciğerin iyi ventilasyon sağlayan bölgelerinde kan akışını artırarak oksijen seviyelerinin yükselmesine ve V/Q dengesizliğinin düzelmesine yardımcı olma potansiyeline sahiptir (159). Ancak bu tedavi böbrek hasarı riskini de arttırdığı gösterilmiştir (160). Ayrıca inhaler pulmoner vazodilatörleraniden sonlandırıldığında, oksijen düzeylerinde önemli bir azalma gözlemlenebilmekte ve bu durum, pulmoner arter basıncında hızlı bir artışa yol açabilmektedir (161). İnhaler pulmoner vazodilatörler oksijenasyonu geçici olarak iyileştirme kapasitesine sahip olup, hayatta kalan has-

talarda akciğer fonksiyonlarına olumlu katkılarda bulunabilir. Ancak bu tedavinin yüksek maliyeti ve mortalite ile ventilatörden bağımsız geçen gün sayısı üzerindeki faydalarının kanıtlanamamış olması, ARDS'de kullanımını destekleyen bir önerinin ortaya çıkmamasının gerekçesidir (162). ARDS'de bu ilaçların rutin kullanımı önerilmemekle birlikte, sağ ventrikül yetmezliği olan hastalarda, akciğer nakli gereksinimi olan durumlarda geçici bir önlem olarak ya da refrakter hipoksemi yaşayan hastalarda ekstrakorporeal desteğe başlanmadan önce kısa süreli kurtarma tedavisi olarak kullanılmaları yararlı olabilir. Diğer klinik durumlarda bu ilaçların etkinliğinin daha fazla araştırılması gerekmektedir.

III. Kortikosteroidler

Kortikosteroidlerin ARDS üzerindeki etkinliği, uzun yıllardır tartışma konusu olmaktadır. ARDS'nin hayvan modellerinde gerçekleştirilen çalışmalarda, kortikosteroidlerin akciğer dokusundaki TNF- α ve IL-1 β gibi pro-inflamatuvar medyatörlerin salınımını azalttığı ve nötrofillerin ürettiği oksijen radikallerinin düşmesiyle akciğer hasarını hafiflettiği öne sürülmüştür (163). ARDS'nin erken evresi, önemli bir alveolar inflamasyon ile tanımlanmıştır. Bu durum, güçlü anti-inflamatuvar özelliklere sahip olan kortikosteroidlerin, teorik olarak ARDS tedavisinde bu evrede uygun bir seçenek olarak değerlendirilmesine yol açmıştır. Ancak, klinik araştırmalar kortikosteroidlerin ARDS üzerindeki etkilerinin değişken biçimde olumlu, nötr veya zararlı olabileceğini ortaya koymuştur.

ARDS ile ilişkili durumlarda steroid kullanımını inceleyen pek çok çalışma yapılmış olmasına rağmen, bu araştırmalarda steroid dozları, uygulama zamanı ve tedavi süresi açısından belirgin bir çeşitlilik söz konusudur ve elde edilen sonuçlar birbirini desteklememektedir. Septik şok hastalarına yönelik yapılan bir randomize kontrollü çalışmanın yardımcı analizinde, Annane ve ekibi, sepsis ilişkili ARDS hastalarında erken dönemde düşük doz kortikosteroidlerle gerçekleştirilen yedi günlük tedavinin daha iyi sonuçlarla anlamlı bir ilişki gösterdiğini belirlemiştir (164). Yirmidört ARDS hastası üzerinde yürütülen bir çalışmada, erken kortikosteroid tedavisi (metilprednizolon 2 mg/kg/gün ve ardından 32 gün boyunca kademeli doz azaltımı) akciğer hasar skoru bakımından önemli bir azalma ile ilişkilendirilmiştir (165). Benzer

bulgular, 1 mg/kg/gün dozunda metilprednizolonun 28 gün boyunca kademeli olarak kesildiği bir kohort çalışmasında da elde edilmiştir (166). Sepsis ilişkili ARDS hastalarında yapılan başka bir çalışmada, erken hidrokortizon uygulamasının oksijenizasyon ve akciğer hasar skorunda iyileşme sağladığı, ancak sağkalıma herhangi bir katkıda bulunmadığı gözlemlenmiştir (167). Villar ve ekibi, intravenöz deksametazonun (ilk beş gün 20 mg/kg/gün ve 6-10 gün arası 10 mg/kg/gün) ventilatörsüz gün sayısını artırdığını ve mortaliteyi azalttığını göstermişlerdir (168).

Geç evre ARDS, histolojik olarak fibroproliferasyon, hiyalin membranların varlığı ve kalıcı yaygın alveolar hasar ile tanımlanmaktadır. Bu durum, uzun süreli mekanik ventilasyon gereksinimi ile birlikte artmış ölüm riski ile ilişkili bulunmaktadır. Meduri ve ekibi, akciğer fibrozisi bulunan 9 ARDS hastasında yüksek doz metilprednizolonun akciğer hasar skorunda iyileşme sağladığını belirtmiştir (169). Wajanaponsan ve arkadaşları, ARDS başlangıcından 14 gün sonra uygulanan düşük doz metilprednizolonun 60 ve 180 günde mortalite oranlarını artırdığını göstermiştir (170). Daha geniş kapsamlı birçok merkezli plasebo kontrollü çalışma ise, geç evre ARDS'de kortikosteroidlerin başlanmasının 60 günlük mortalite üzerinde herhangi bir etki yaratmadığını ortaya koymuştur (171).

Yüksek doz metilprednizolon ile gerçekleştirilen bir çalışmada, 14 günlük mortalite oranı plasebo grubuna kıyasla daha yüksek bulunmuştur (172). Yine, başka bir çalışmada yüksek doz metilprednizolon uygulamasının mortaliteyi azaltmadığı ve ARDS'nin gerilemesine katkı sağlamadığı tespit edilmiştir (173). ARDS ve kritik hastalıkla ilişkili kortikosteroid yetersizliği bulunan hastalarda gerçekleştirilen bir başka denemede, günde üç kez (1 mg/kg/gün) verilen hidrokortizonun sağkalım oranlarını artırdığı ve şok insidansını azalttığı gözlemlenmiştir. Ancak bu tedavinin 28 günlük mortalite üzerinde belirgin bir etkisi bulunmamıştır (174).

Viral ARDS, özellikle influenza ile ilişkili olanı, kortikosteroid kullanımı açısından çekinceli bir tanı grubunu oluşturmaktadır. Bir retrospektif çalışmada, erken dönemde kortikosteroid tedavisinin mortalite riskini artırabileceği gözlemlenmiştir (175). İnfluenza ile ilişkili ARDS'de kortikosteroidlerin kötü sonuçlarla ilişkilendirilmesi, viral replikasyonun veya bakteriyel süper-enfeksiyonların varlığıyla ilgili olabilir. Benzer şekilde, başka bir

gözlemsel çalışma da kortikosteroid kullanımının yoğun bakım ünitesindeki mortalite oranlarını artırdığını bildirmiştir (176). Şiddetli SARS ve MERS enfeksiyonlarına dair gözlemsel çalışmalarda, kortikosteroidlerin iyileşme ile ilişkilendirilmediği görülmüştür (177,178). Bu gözlemsel çalışmalar, genellikle en ağır hastalara kortikosteroid uygulanması nedeniyle yüksek seçim yanlılığı olasılığını taşımaktadır. Gözlemsel çalışmalara dayanan dolaylı kanıtlar, COVID-19 ile ilişkili ARDS vakalarında kortikosteroid kullanımına dair başlangıçta olumsuz önerilere neden olmuştur. COVID-19 akut solunum yetmezliği üzerine yapılan kortikosteroid araştırmaları, Berlin tanımını kullanmamış olsalar da biyolojik ve klinik özellikleri ile sonuçları oldukça benzerlik göstermektedir. RECOVERY denemesi, COVID-19 hastalarında deksametazonun sağkalım üzerindeki olumlu etkilerini ortaya koyan ilk çalışmadır. Hastaneye yatışı yapılan bireyler arasında, deksametazonun 6 mg'lık dozu, 10 güne kadar standart bakıma kıyasla daha düşük 28 günlük mortalite oranları ile sonuçlanmıştır; bu etki, özellikle mekanik ventilasyon altında olan hastalarda daha belirgin bir şekilde gözlemlenmiştir (179). Bu bulgular, ardından gelen çeşitli çalışmalarla da desteklenmiştir (180). Takip eden çalışmalarda, COVID-19 tedavisinde daha yüksek doz kortikosteroidlerin etkinliği sorgulanmıştır. Munch ve ekibi, deksametazonun 12 mg/gün dozunun, standart doz olan 6 mg/gün ile karşılaştırıldığında, mekanik ventilasyon destek tedavisi almadan geçirilen gün sayısını artırmadığını tespit etmiştir (181).

Bouadma ve arkadaşları, COVIDICUS çalışmasında 10 gün süreyle uygulanan günlük 20 mg deksametazonun, 6 mg/gün'e göre sağkalımı olumlu etkisi olmadığı gösterilmiştir (182). CoDEX çalışmasında, orta ile ağır şiddetteki ARDS tanısı almış 299 hasta yüksek doz deksametazon (günde 20 mg, beş gün, ardından günde 10 mg, beş gün) veya standart tedavi gruplarına randomize edilmiş ve deksametazon alan hastaların ventilatörsüz geçen gün sayısında artış gözlenmesine rağmen, 28 günlük mortalite oranları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (183). COVID-19 kaynaklı ARDS üzerine yapılan retrospektif bir analizde, mortalite oranı daha yüksek olan hiperinflamatuvar fenotipin steroid tedavisiyle daha iyi oranda sağkalım gösterdiği; buna karşın hipoinflamatuvar grubun steroid tedavisiyle mortalitesinin kötüleştiği saptanmıştır (184). Bu çalışmaların sonuçlarına da-

yanarak WHO şiddetli COVID-19 hastaları için günde 6 mg deksametazonun 10 gün boyunca uygulanmasını önermektedir (185).

IV. Diğer Ajanlar

Statinlerin, alt sinyal moleküllerinin üretimini inhibe ederek anti-inflamatuvar etkiler sağlayabileceği, fare ve insan denekleri üzerindeki araştırmalarla gösterilmiştir (186). Bu durum, ARDS tedavisinde potansiyel bir kullanım alanı sunmaktadır. Ancak hem rozuvastatin hem de simvastatin, çok merkezli ve çift kör olarak gerçekleştirilen randomize kontrollü çalışmalarda değerlendirilmiş, bu ilaçların mortalite oranlarını veya mekanik ventilasyon sürelerini azaltma etkisi gösterilememiştir (187,188). Bununla birlikte, simvastatin üzerine yapılan ikincil bir analiz, hipoinflamatuvar ve hiperinflamatuvar alt fenotiplerin statinlere değişken tepkiler verdiğini; hiperinflamatuvar ARDS fenotipine sahip hastalar için simvastatinin tedavisinin daha fazla incelenmesi gerektiğini ortaya koymaktadır (189).

C vitamininin inflamasyonu azaltma, epitel fonksiyonunu geliştirme ve koagülopatinin önlenmesinde olumlu etkileri akciğer hasarına odaklanmış bazı deneylerde ortaya koymuştur (190,191). Sepsis ve ARDS tanısı alan hastalarda yüksek doz C vitamini (her altı saatte bir 50 mg/kg, 96 saat boyunca) kullanımını araştıran bir çalışmada, 28 günlük mortalite ve yoğun bakımda kalış süresi üzerinde olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Ancak bu çalışmanın tasarımında bazı eksiklikler söz konusudur ve bu hipotezin daha geniş kapsamlı randomize kontrollü çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir (192).

Beta-agonistlerin alveoler sıvı klirensini kolaylaştırdığı bilindiğinden, bu teorik avantaj ARDS hastaları üzerinde incelenmiştir. Ancak, beklenildiği gibi sonuçlar ortaya çıkmamış, mortalite üzerinde değişken sonuçlar elde edilmiştir ve bu tedavi, daha uzun yoğun bakım kalış süresi ile ilişkilendirilmiştir (193,194).

Hayvan deneylerine dayalı araştırmalar, insan mezenkimal stromal hücrelerinin inflamasyonu azaltma ve akciğer hasarını iyileştirme potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir. Bu bulgular doğrultusunda orta ve ağır şiddetli ARDS'li hastalarda gerçekleştirilen ön çalışmalar, mezenkimal kök hücre naklinin güvenli ve iyi tolere edildiğini ortaya koymaktadır (195). Ayrıca, MUST-ARDS

çalışmasından elde edilen veriler, kemik iliği kaynaklı mezenkimal kök hücre naklinin mortaliteyi azaltma ve ventilatörsüz ile yoğun bakım dışı gün sayısını artırma potansiyeli taşıdığını belirtmektedir (196).

Granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF), akciğerdeki lokal bağışıklık yanıtı, sürfaktan klirensinin iyileştirilmesi ve epitel hücre fonksiyonlarının desteklenmesinde önemli roller oynamaktadır. Ancak ARDS tedavisinde kullanımıyla ilgili bilgiler henüz net değildir. İntervenöz GM-CSF uygulaması, mortalite oranlarında bir azalma ve organ yetmezliği olmadan geçirilen günlerde bir artış eğilimi göstermiştir; ancak bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (197). İnhalasyon yoluyla uygulanan GM-CSF ile ilgili yapılan küçük bir çalışmada ise, bu tedavinin oksijenasyon düzeyini ve hastalığın şiddetini iyileştirme potansiyeli olduğu öne sürülmüştür (198).

11. SONUÇ

ARDS pratiğinin doğal evrimi ve çıkarılan dersler, tedavisinde gaz değişimini desteklerken olası zararları en aza indiren bir denge sağlamayı zorunlu kılmıştır. Bu çerçevede, ventilasyon yöntemlerinin titizlikle optimize edilmesi ve solunum mekaniklerinin dikkatlice izlenip ayarlanması, mortalite oranlarının düşürülmesine katkıda bulunabilir. Heterojen bir sendrom olan ARDS'de, yardımcı tedavi seçeneklerinin ve solunum desteğinin daha etkili ve bireyselleştirilmiş bir şekilde sunulabilmesi, gelecekteki araştırmalar sayesinde ARDS alt fenotiplerinin tanımlanması ve çalışmaların bu gruplar üzerinde odaklanması ile olanaklı hale gelecektir.

KAYNAKLAR

1. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, et al. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967; 2 (7511): 319-23.
2. Bernard GR, Artigas A. The definition of ARDS: 20 years later. *Int Care Med* 2016; 42 (5): 640-2.
3. Nasa P, Bos DL, Estenssoro E, et al. Consensus statements on the utility of defining ARDS and the utility of past and current definitions of ARDS-protocol for a Delphi study. *BMJ* 2024; 4(4): e082986.
4. Cutts S, Talboys R, Paspula C, et al. History of adult respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 547-48.
5. Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flich MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138 (3): 720-23.
6. 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 (3): 818-24.
7. ARDS Definition Task Force. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012; 307 (23): 2526-33.
8. Riviello E.D, Kiviri W, Twagirumugabe T, 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): 52-9.
9. Graselli C, Calfee CS, Camporota L, et al. ESICM guidelines on acute respiratory distress syndrome: definition, phenotyping and respiratory support strategies. *Int Care Med* 2023; 49: 727-59.
10. Matthay MA, Arabi Y, Arroliga AC, et al. A new global definition of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2024; 209 (1): 37-47.
11. Gattinoni L, Protti A, Caironi P, Carlesso E. Ventilator-induced lung injury the anatomical and physiological framework. *Crit Care Med* 2010; 38 (10Suppl): 539-48.
12. Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 294-323.
13. Lin WC, Fessler MB. Regulatory mechanisms of neutrophil migration from the circulation to the airspace. *Cell Mol Life Sci* 2021; 78: 4095-124.
14. Lefrençois E, Mallavia B, Zhuo H, et al. Maladaptive role of neutrophil extracellular traps in pathogen-induced lung injury. *JCI Insight* 2018; 3: 98178.
15. Beloncle FM. Is COVID-19 different from other causes of acute respiratory distress syndrome? *J Int Med* 2023; (3): 212-9.
16. Warren MA, Zhao Z, Koyama T, et al. Severity scoring of lung oedema on the chest radiograph is associated with clinical outcomes in ARDS. *Thorax* 2018; 73 (9): 840-6.
17. Bhattarai S, Gupta A, Ali E, et al. Can big data and machine learning improve our understanding of acute respiratory distress syndrome? *Cureus* 2021; 13 (2): e13529.
18. Wang J, Yang X, Zhou B, et al. Review of machine learning in lung ultrasound in COVID-19 pandemic. *J Imaging* 2022; 3: 65.
19. Laffey JG, Madotto F, Bellani G, et al. Geo-economic variations in epidemiology, patterns of care, and outcomes in patients with acute respiratory distress syndrome: insights from the LUNG SAFE prospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2017; 5: 627-38.
20. Chen F, Zhang Y, Li X, et al. The impact of ACE-2 polymorphisms on COVID-19 disease: susceptibility, severity and therapy. *Front Cell Infect Microbiol* 2021; 11: 753721.
21. Meyer NJ, Christie JD, et al. Genetic heterogeneity and risk of acute respiratory distress syndrome. *Semin Respir Crit Care Med* 2013; 34: 459-74.
22. Kaphalia L, Calhoun WJ. Alcoholic lung injury: metabolic, biochemical and immunological aspects. *Toxicology Letters* 2013; 222: 171-9.
23. Calfee CS, Matthay MA, Kangelans KN, et al. Cigarette smoke exposure and the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2015; 43 (9): 1790-7.

3. ARDS'de Yeni Tanımlar ve Tedavi Yönetimindeki Gelişmeler

24. Hsiesh SJ, Zhuo H, Benowitz NL, et al. Prevalence and impact of active and passive cigarette smoking in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2014; 42 (9): 2058-68.
25. Erickson SE, Shlipak MG, Martin GS, et al. Racial and ethnic disparities in mortality from acute lung injury. *Crit Care Med* 2009; 37 (1): 1-6.
26. Bersten AD, Edibam C, Hunt T, Moran J. Incidence and mortality of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome in three Australian States. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165 (4): 443-8.
27. Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, et al. Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med* 2005; 353 (16): 1685-93.
28. Caser EB, Zandonade E, Pereria E, et al. Impact of distinct definitions of acute lung injury on its incidence and outcomes in Brazilian ICUs: prospective evaluation of 7,133 patients. *Crit Care Med* 2014; 42 (3): 574-82.
29. Brun-Buisson C, Minelli C, Bertolini G, et al. Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Results from the ALIVE study. *Intensive Care Med* 2004; 30 (1): 51-61.
30. Bellani G, Laffey JG, Pham T, 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.
31. <https://data.who.int/dashboards/covid19/deaths?n=0> erişim tarihi: 19 Mayıs 2024.
32. Isath A, Malik AH, Goel A, et al. Nationwide analysis of the outcomes and mortality of hospitalized COVID19 patients. *Curr Probl Cardiol* 2023; 48 (2): 101440.
33. Luo L, Shaver CM, Zhao Z, et al. Clinical predictors of hospital mortality differ between direct and indirect ARDS. *Chest* 2017; 151 (4): 755-63.
34. Herridge MS, Tansey CM, Matte A, et al. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2011; 364: 1293-304.
35. Herridge MS, Moss M, Hough CL, et al. Recovery and outcomes after the acute respiratory distress syndrome (ARDS) in patients and their family caregivers. *Intensive Care Med* 2016; 42: 725-38.
36. Bos LDJ, Ware LB. Acute respiratory distress syndrome: causes, pathophysiology, and phenotypes. *Lancet* 2022; (1) 400: 1145-56.
37. Pelosi P, D'Onofrio D, Chiumello D, et al. Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome are different. *Eur respir J Suppl* 2003; 42: 48s-56s.
38. Calfee CS, Janz DR, Bernard GR, et al. Distinct molecular phenotypes of direct vs indirect ARDS in single-center and multicenter studies. *Chest* 2015; 147: 1539-48.
39. Gattinoni L, Pelosi P, Suter PM, et al. Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary disease. Different syndromes? *Am J Respr Crit Care Med* 2007; 158 (1): 3-11.
40. Calfee CS, Deluchi K, Parsons PE, et al. Subphenotypes in acute respiratory distress syndrome: latent class analysis of data from two randomized controlled trials. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 611-20.
41. Sinha P, Delucchi KL, McAuley DF, et al. Development and validation of parsimonious algorithms to classify acute respiratory distress syndrome phenotypes: a secondary analysis of randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 247-57.
42. Maddali MV, Churpek M, Pham T, et al. Validation and utility of ARDS subphenotypes identified by machine-learning models using clinical data: an observational, multicohort, retrospective analysis. *Lancet Respir Med* 2022; 10: 367-77.
43. Bos LDJ, Schouten LR, van Vught LA, et al. Identification and validation of distinct biological phenotypes in patients with acute respiratory distress syndrome by cluster analysis. *Thorax* 2017; 72: 876-83.
44. Famous KR, Delucchi KL, Ware LB, et al. Acute respiratory distress syndrome subphenotypes respond differently to randomised fluid management strategy. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 331-8.
45. Calfee CS, Delucchi KL, Sinha P, et al. Acute respiratory distress syndrome subphenotypes and differential response to simvastatin. *Lancet respir Med* 2018; 6: 691-8.
46. Constantin JM, Grasso S, Changues G, et al. Lung morphology predicts response to recruitment maneuver in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2010; 38: 1108-17.
47. Constantin J-M, Jabaudon M, Lefrant JY, et al. Personalised mechanical ventilation tailored to lung morphology versus low positive end-expiratory pressure for patients with acute respiratory distress syndrome in France (the LIVE study): a multicentre, single blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2019; 7: 870-80.
48. Wendel Garcia PD, Caccioppola A, Coppola S, et al. Latent class analysis to predict intensive care outcomes in acute respiratory distress syndrome; a proposal of two phenotypes. *Crit Care* 2021; 25:154.
49. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatment for different phenotypes? *Intensive Care Med* 2020; 46 (6): 1099-102.
50. Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 respiratory distress. *JAMA* 2020; 323 (22): 2329-30.
51. Frat J-P, Thille AW, Mercat A, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med* 2015; 372: 2185-96.
52. Perkins GD, Ji C, Connolly BA, et al. Effect of non invasive respiratory strategies on intubation or mortality among patients with acute hypoxemic respiratory failure and COVID-19: the RECOVERY-RS randomized clinical trial. *JAMA* 2022; 327:546-58.
53. Ospina-Tascón GA, Calderón-Tapia LE, García AF, et al. Effect of high-flow oxygen therapy vs conventional oxygen therapy on invasive mechanical ventilation and clinical recovery in patients with severe COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA* 2021; 326: 2161-71.
54. Graselli G, Calfee CS, Camporota L, et al. ESICM guidelines on acute respiratory distress syndrome: definition, phenotyping and respiratory support strategies. *Intensive Care Med* 2023; 49: 727-59.
55. Roca O, Caralt B, Messika J, et al. An index combining respiratory rate and oxygenation to predict outcome of nasal

- high flow therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 199 (11):1368-76.
56. Patel BK, Wolfe KS, Pohlman AS, et al. Effect of noninvasive ventilation delivered by helmet vs face mask on the rate of endotracheal intubation in patients with acute respiratory distress syndrome a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315:2435-41.
 57. Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Noninvasive ventilation of patients with acute respiratory distress syndrome. Insights from the LUNG SAFE Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195 (1): 67-77.
 58. Rana S, Jenad H, Gay PC, et al. Failure of non invasive ventilation in patients with acute lung injury: observational cohort study. *Crit Care* 2006;10: R79.
 59. Nair PR, Haritha D, Behera S, et al. Comparison of high-flow nasal cannula and non invasive ventilation in acute hypoxemic respiratory failure due to severe COVID-19 pneumonia. *Respir Care* 2021; 66: 1824-30.
 60. Grieco DL, Menga LS, Cesarano M, et al. Effect of helmet non invasive ventilation vs high-flow nasal oxygen on days free of respiratory support in patients with COVID-19 and moderate to severe hypoxemic respiratory failure: the HENIVOT randomized clinical trial. *JAMA* 2021; 325: 1731-43.
 61. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med* 2020; 46: 854-87.
 62. Shang Y, Pan C, Yang X, et al. Management of critically ill patients with COVID-19 in ICU: statement from front-line intensive care experts in Wuhan, China. *Ann Intensive Care* 2020; 10: 73.
 63. Windisch W, Weber-Carstens S, Kluge S, et al. Invasive and non-invasive ventilation in patients with COVID-19. *Dtsch Arztebl Int* 2020;117: 528-33.
 64. Tremblay LN, Slutsky AS. Ventilator-induced lung injury: from the bench to the bedside. *Intensive Care Med* 2006; 32: 24-33.
 65. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med* 2013; 369: 2126-36.
 66. Dawis WB, Rennard SI, Bitterman PB, et al. Pulmonary oxygen toxicity: early reversible changes in human alveolar structures induced by hyperoxia. *N Engl J Med* 1983; 309 (15): 878-83.
 67. Budinger GRS, Mutlu GM. Balancing the risks and benefits of oxygen therapy in critically ill adults. *Chest* 2013; 143 (4): 1151-62.
 68. Buell KG, Spicer AB, Casey JD, et al. Individualized treatment effects of oxygen targets in mechanically ventilated critically ill Adults. *JAMA* 2024; 331 (14): 1195-204.
 69. Webb HH, Tierney DF. Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures. Protection by positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 1974; 110: 556-65.
 70. Hernandez LA, Peevy KJ, Moise AA, Parker JC. Chest wall restriction limits high airway pressure-induced lung injury in young rabbits. *J Appl Physiol* 1989; 66: 2364-8.
 71. Gattinoni L, Pesenti A. The concept of "baby lung". *Intensive Care Med* 2005; 31: 776-84.
 72. Caironi P, Cressoni M, Chiumello D, et al. Lung opening and closing during ventilation of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 578-86.
 73. Muscedere JG, Mullen JB, Gan K, Slutsky AS. Tidal ventilation at low airway pressures can augment lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1327-34.
 74. Imai Y, Parodo J, Kajikawa O, et al. Injurious mechanical ventilation and end-organ epithelial cell apoptosis and organ dysfunction in an experimental model of acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2003; 289 (16): 2104-12.
 75. SerpaNeto A, Amato MBP, Schultz MJ. Dissipated energy is a key mediator of VILI: Rationale for using low driving pressures. *Ann Update Int Care Emerg Med* 2016: 311-21.
 76. Protti A, Maraffi T, Milesi M, et al. Role of strain rate in the pathogenesis of ventilator-induced lung edema. *Crit Care Med* 2016; 44(9): e838-e45.
 77. Hotchkiss JR, Blanch L, Murias G, et al. Effects of decreased respiratory frequency on ventilator-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(2 Pt 1): 463-8.
 78. Tonetti T, Vasques F, Rapetti F, et al. Driving pressure and mechanical power: new targets for VILI prevention. *Ann Trans Med* 2017; 5 (14): 286.
 79. Marini JJ. Dissipation of energy during the respiratory cycle: conditional importance of ergotrauma to structural lung damage. *Curr Opin Crit Care*. 2018; 24 (1): 16-22.
 80. Bertoni M, Spadaro S, Goligher EC. Monitoring patient respiratory effort during mechanical ventilation: Lung and diaphragm- protective ventilation. *Crit Care* 2020; 24 (106): 21-35.
 81. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, et al. Effect of a protective ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998;338:347-54.
 82. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342:1301-8.
 83. Villar J, Kacmarek RM, Pérez-Méndez 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: 1311-8.
 84. Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E, et al. Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. The Multicenter Trial Group on Tidal Volume Reduction in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1831-8.
 85. Brower RG, Shanholtz CB, Fessler HE, et al. Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med* 1999; 27: 1492-8.
 86. Jaswal DS, Leung JM, Sun J, et al. Tidal volume and plateau pressure use for acute lung injury from 2000 to present: A systematic literature review. *Crit Care Med* 2014; 42 (10): 2278-89.
 87. Petrucci N, De Feo C. Lung protective ventilation strategy for the acute respiratory distress syndrome (Review) *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2013 (2): CD003844.

3. ARDS'de Yeni Tanımlar ve Tedavi Yönetimindeki Gelişmeler

88. Nijbroek SGLH, Hol L, Ivanov D, et al. Low tidal volume ventilation is associated with mortality in COVID-19 patients: Insights from the PRoVENT-COVID study. *J Crit Care* 2022; 70: 154047.
89. Mega C, Cavalli I, Ranieri VM, Tonetti T. Protective ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome related to COVID-19: always, sometimes or never? *Curr Opin Crit Care* 2022; 28 (1): 51-6.
90. Reddy MP, Subramaniam A, Chua C, et al. Respiratory system mechanics, gas exchange, and outcomes in mechanically ventilated patients with COVID-19 related acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2022; 10 (12): 1178-88.
91. Hager DN, Krishnan JA, Hayden DL, et al, ARDS Clinical Trials Network. Tidal volume reduction in patients with acute lung injury when plateau pressures are not high. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172 (10): 1241.
92. Amato MBP, Meade MO, Slutsky AS, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2014; 372: 747-55.
93. 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.
94. 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; 195 (9): 1253-63.
95. Brower RG, Ware L, Berthiaume Y, Matthay MA. Treatment of ARDS. *Chest* 2001; 120 (4): 1347-67.
96. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2004; 351: 327-36.
97. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, et al. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299: 637-45.
98. Mercat A, Richard J-CM, Vielle B, et al. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299: 646-55.
99. Maggiore SM, Richard JC, Brochard L. What has been learnt from P/V curves in patients with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir J Suppl* 2003; 42: 22-6.
100. Gattinoni L, Giosa L, Bonifazi M, et al. Targeting transpulmonary pressure to prevent ventilator-induced lung injury. *Expert Rev Respir Med* 2019; 13 (8): 737-46.
101. Sarge T, Baedorf-Kassis E, Banner-Goodspeed V, et al. Effect of esophageal pressure guided positive end-expiratory pressure on survival from acute respiratory distress syndrome: A risk-based and mechanistic reanalysis of the EP-Vent-2 Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 204 (10): 1153-63.
102. Talmor D, Sarge T, Malhotra A, et al. Mechanical ventilation guided by esophageal pressure in acute lung injury. *N Engl J Med* 2008; 359: 2095-104.
103. Beitler JR, Sarge T, Banner-Goodspeed VM, et al. Effect of titrating positive end expiratory pressure (PEEP) with an esophageal pressure guided strategy vs an empirical high PEEP-FiO2 strategy on death and days free from mechanical ventilation among patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 321: 846-57.
104. Chiumello D, Carlesso E, Cadringher P, et al. Lung stress and strain during mechanical ventilation for acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 346-55.
105. Pintado M-C, de Pablo R, Trascasa M, et al. Individualized PEEP setting in subjects with ARDS: a randomized controlled pilot study. *Respir Care* 2013; 58: 1416-23.
106. Writing Group for the Alveolar Recruitment for Acute Respiratory Distress Syndrome Trial (ART) Investigators, Cavalcanti AB, Suzumura EA, et al. Effect of lung recruitment and titrated positive end-expiratory pressure (PEEP) vs low PEEP on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017; 318: 1335-45.
107. Cressoni M, Chiumello D, Carlesso E, et al. Compressive forces and computed tomography derived positive end-expiratory pressure in acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiol* 2014; 121: 572-81.
108. Bouhemad B, Brisson H, Le-Guen, M, et al. Bedside ultrasound assessment of positive end expiratory pressure induced lung recruitment. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 341-7.
109. Barbas CSV, Amato MBP. Electrical impedance tomography to titrate PEEP at bedside in ARDS. *Respir Care* 2022; 67 (8): 1061-3.
110. He H, Chi Y, Yang Y, et al. Early individualized positive end-expiratory pressure guided by electrical impedance tomography in acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled clinical trial. *Crit Care* 2021; 25 (1): 230.
111. Brower RG, Morris A, MacIntyre N, et al. Effects of recruitment maneuvers in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome ventilated with high positive end-expiratory pressure. *Crit Care Med* 2003; 31: 2592-7.
112. Fan E, Wilcox ME, Brower RG, et al. Recruitment maneuvers for acute lung injury: a systematic review. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 1156-63.
113. Hodgson CL, Cooper DJ, Arabi Y, et al. Maximal recruitment open lung ventilation in acute respiratory distress syndrome (PHARLAP): a phase II, multicenter randomized controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 200: 1363-72.
114. Kung SC, Hung YL, Chen WL, et al. Effects of stepwise lung recruitment maneuvers in patients with early acute respiratory distress syndrome: a prospective, randomized, controlled trial. *J Clin Med* 2019; 8: 231.
115. Frawley PM, Habashi NM. Airway pressure release ventilation: theory and practice. *AACN Clin Issues* 2001; 12 (2): 234-46.
116. Kaplan LJ, Bailey H, Formosa V. Airway pressure release ventilation increases cardiac performance in patients with acute lung injury/adult respiratory distress syndrome. *Crit Care* 2001; 5 (4): 221-6.

117. Zorbas JS, Ho KM, Litton E, et al. Airway pressure release ventilation in mechanically ventilated patients with COVID-19: a multicenter observational study. *Acute Crit Care* 2021; 36 (2): 143-50.
118. Cheng J, Ma A, Dong M, et al. Does airway pressure release ventilation offer new hope for treating acute respiratory distress syndrome? *J Intensive Med* 2022; 2 (4): 241-8.
119. Mireles-Cabodevila E, Kacmarek RM. Should airway pressure release ventilation be the primary mode in ARDS? *Respir Care* 2016; 61 (6): 761-73.
120. Naendrup JH, Steinke J, Borrega JG, et al. Airway Pressure Release Ventilation in COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome-a multicenter propensity score-matched analysis. *J Intensive Care Med* 2024; 39 (1): 84-93.
121. Ferguson ND, Cook DJ, Guyatt GH, et al. OSCILLATE Trial Investigators; Canadian Critical Care Trials Group. High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368: 795-805.
122. Young D, Lamb SE, Shah S, et al. High-frequency oscillation for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368: 806-13.
123. Talias I, Damiani F, Brochard L. The airway occlusion pressure (P0.1) to monitor respiratory drive during mechanical ventilation: increasing awareness of a not-so-new problem. *Intensive Care Med*. 2018; 44: 1532-5.
124. Sinderby C, Navalesi P, Beck J, et al. Neural control of mechanical ventilation in respiratory failure. *Nat Med*. 1999; 5: 1433-6.
125. Goligher EC, Laghi F, Detsky ME, et al. Measuring diaphragm thickness with ultrasound in mechanically ventilated patients: feasibility, reproducibility and validity. *Intensive Care Med* 2015; 41: 642-9.
126. Barbaro RP, Odetola FO, Kidwell KM, et al. Association of hospital level volume of extracorporeal membrane oxygenation cases and mortality. Analysis of the extracorporeal life support organization registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191: 894-901.
127. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, 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. *The Lancet* 2009; 374: 1351-63.
128. Combes A, Hajage D, Capellier G, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2018; 378: 1965-75.
129. Goligher EC, Tomlinson G, Hajage D, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome and posterior probability of mortality benefit in a post-hoc bayesian analysis of a randomized clinical trial. *JAMA* 2018; 320: 2251-9.
130. Shaef S, Brenner SK, Gupta S, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in patients with severe respiratory failure from COVID-19. *Intensive Care Med* 2021; 47: 208-21.
131. Whebell S, Zhang J, Lewis R, et al. Survival benefit of extracorporeal membrane oxygenation in severe COVID-19: a multi-centre matched cohort study. *Intensive Care Med* 2022; 48: 467-78.
132. Urner M, Barnett AG, Bassi GL, et al. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation in patients with acute COVID-19 associated respiratory failure: comparative effectiveness study. *BMJ* 2022; 377: e068723.
133. Bein T, Weber-Carstens S, Goldmann A, et al. Lower tidal volume strategy (≈ 3 ml/kg) combined with extracorporeal CO2 removal versus "conventional" protective ventilation (6 ml/kg) in severe ARDS. *Intensive Care Med* 2013; 39: 847-56.
134. McNamee JJ, Gillies MA, Barrett NA, et al. Effect of lower tidal volume ventilation facilitated by extracorporeal carbon dioxide removal vs standard care ventilation on 90-day mortality in patients with acute hypoxemic respiratory failure: the REST randomized clinical trial. *JAMA* 2021; 326: 1013-23.
135. 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.
136. 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.
137. Taccone P, Pesenti A, Latini R, et al. Prone positioning in patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 302: 1977-84.
138. Mancebo J, Fernández R, Blanch L, et al. A multicenter trial of prolonged prone ventilation in severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1233-9.
139. Gattinoni L, Carlesso E, Taccone P, et al. Prone positioning improves survival in severe ARDS: a pathophysiologic review and individual patient meta-analysis. *Minerva Anestesiol* 2010; 76: 448-54.
140. Guérin C, Reignier J, Richard JC, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368: 2159-68.
141. 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; 195: 1253-63.
142. Ehrmann S, Li J, Ibarra-Estrada M, et al. Awake prone positioning for COVID-19 acute hypoxaemic respiratory failure: a randomised, controlled, multinational, open-label meta-trial. *Lancet Respir Med* 2012; 9: 1387-95.
143. Rosén J, von Oelreich E, Fors D, et al. Awake prone positioning in patients with hypoxemic respiratory failure due to COVID-19: the PROFLO multicenter randomized clinical trial. *Crit Care* 2021; 25: 209.
144. Alhazzani W, Parhar KKS, Weatherald J, et al. Effect of awake prone positioning on endotracheal intubation in patients with COVID-19 and acute respiratory failure: a randomized clinical trial. *JAMA* 2022; 327: 2104-13.
145. Mitchell JP, Schuller D, Calandrino FS, Schuster DP. Improved outcome based on fluid management in critically ill patients requiring pulmonary artery catheterization. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 990-8.
146. Martin GS, Mangialardi RJ, Wheeler AP, et al. Albumin and furosemide therapy in hypoproteinemic patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2002; 30: 2175-82.

147. Silversides JA, Major E, Ferguson AJ, et al. Conservative fluid management or dereuscitation for patients with sepsis or acute respiratory distress syndrome following the resuscitation phase of critical illness: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2017; 43: 155-70.
148. Famous KR, Delucchi K, Ware LB, et al. Acute respiratory distress syndrome subphenotypes respond differently to randomized fluid management strategy. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 195 (3): 331-8.
149. Singer P, Reintam A, Berger MM, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr* 2019; 38: 48-79.
150. Stapleton RD, Martin TR, Weiss NS, et al. A phase II randomized placebo-controlled trial of omega-3 fatty acids for the treatment of acute lung injury. *Crit Care Med*. 2011; 39: 1655-62.
141. Shirai K, Yoshida S, Matsumaru N, et al. Effect of enteral diet enriched with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in patients with sepsis-induced acute respiratory distress syndrome. *J Intensive Care* 2015; 3: 3-12.
152. Dushianthan A, Cusack R, Burgess VA, et al. Immunonutrition for acute respiratory distress syndrome (ARDS) in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 1: CD012041.
153. Papazian L, Forel J-M, Gacouin A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2010; 363: 1107-16.
154. National Heart, Lung, and Blood Institute PETAL Clinical Trials Network, Moss M, Huang DT, et al. Early neuromuscular blockade in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2019; 380: 1997-2008.
155. Gannier M, Roch A, Forel JM, et al. Effect of neuromuscular blocking agents on gas exchange in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2004; 32:113-9.
156. Forel JM, Roch A, Marin V, et al. Neuromuscular blocking agents decrease inflammatory response in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2006; 34: 2749-57.
157. Guervilly C, Bisbal M, Forel JM, et al. Effects of neuromuscular blockers on transpulmonary pressures in moderate to severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 2017; 43: 408-18.
158. Tsolaki V, Zakyntinos GE, Papadonta ME, et al. Neuromuscular blockade in the pre and COVID-19 ARDS patients. *J Pers Med* 2022; 12: 1538.
159. Fenza RD, Shetty NS, Gianni S, et al. High-dose inhaled nitric oxide in acute hypoxemic respiratory failure due to COVID-19: a multicenter phase II trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2023; 208 (12): 1294-304.
160. Griffiths MJ, Evans T. Inhaled nitric oxide therapy in adults. *N Engl J Med* 2005; 353: 2683-95.
161. Dellinger RP, Zimmerman JL, Taylor RW, et al. Effects of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome: results of a randomized phase II trial. *Inhaled Nitric Oxide in ARDS Study Group*. *Crit Care Med* 1998; 26: 15-23.
162. Gebistorf F, Karam O, Wetterslev J, Afshari A. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome (ARDS) in children and adults (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 6: CD002787.
163. Hong S, Jian C, Wang H, et al. Effects of different doses of methylprednisolone therapy on acute respiratory distress syndrome: Results from animal and clinical studies. *BMC Pulm Med* 2022; 22: 348.
164. Annane D, Sébille V, Bellissant E. GER-INF-05 Study Group, Effect of low doses of corticosteroids in septic shock patients with or without early acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2006; 34: 22-30.
165. Meduri G.U, 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.
166. 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.
167. Abdelsalam RN, Mohamed IA. Effects of methyl prednisolone in early ARDS. *Egypt. J Chest Dis Tuberc* 2013; 62: 167-72.
168. Villar J, Ferrando C, Martínez D, et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: A multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 267-76.
169. Meduri GU, Belenchia JM, EstesRJ, et al. Fibroproliferative phase of ARDS: Clinical findings and effects of corticosteroids. *Chest* 1991; 100: 943-52.
170. Wajanaponsan N, Reade MC, Milbrandt EB. Steroids in late ARDS? *Crit. Care* 2007; 11: 310.
171. Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2006; 354: 1671-84.
172. Bone RC, Fisher CJ, Clemmer TP, et al. Early methylprednisolone treatment for septic syndrome and the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1987; 92: 1032-6.
173. Bernard GR, Luce JM, Sprung CL, et al. High-dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1987; 317: 1565-70.
174. Liu L, Li J, Huang Y, et al. The effect of stress dose glucocorticoid on patients with acute respiratory distress syndrome combined with critical illness-related corticosteroid insufficiency. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2012; 51: 599-603.
175. Brun BC, Richard JCM, Mercat A, et al. Early corticosteroids in severe influenza A/H1N1 pneumonia and acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 1200-6.
176. Moreno G, Rodríguez A, Reyes LF, et al. Corticosteroid treatment in critically ill patients with severe influenza pneumonia: A propensity score matching study. *Intensive Care Med* 2018; 44: 1470-82.
177. Li N, Ma J, Nie L, et al. Retrospective analysis of the corticosteroids treatment on severe acute respiratory syndrome (SARS). *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2003; 35: 16-8.
178. Al Ghamdi M, Alghamdi KM, Ghandora Y, et al. Treatment outcomes for patients with Middle Eastern Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS CoV) infection at a coronavirus referral center in the Kingdom of Saudi Arabia. *BMC Infect Dis* 2016; 16: 174.

179. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19. *N Engl J Med* 2021; 384: 693-704.
180. Barros CMSS, Freire RS, Frota E, et al. Short-course of methylprednisolone improves respiratory functional parameters after 120 days in hospitalized COVID-19 patients (METCOVID TRIAL): a randomized clinical trial. *Front Med* 2021; 8: 758405.
181. COVID STEROID 2 Trial Group, Munch MW, Myatra SN, et al. Effect of 12 mg vs. 6 mg of dexamethasone on the number of days alive without life support in adults with COVID-19 and severe hypoxemia: The COVID STEROID 2 randomized trial. *JAMA* 2021; 326: 1807-17.
182. Bouadma L, Mekontso DA, Burdet C, et al. High-dose dexamethasone and oxygen support strategies in intensive care unit patients with severe COVID-19 Acute hypoxemic respiratory failure: The COVIDICUS Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2022; 182: 906-16.
183. Bruno M, Tomazini MD, Israel S, et al. Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19 the CODEX randomized clinical trial. *JAMA* 2020; 324 (13): 1307-16.
184. Sinha P, Furfaro D, Cummings MJ, et al. Latent class analysis reveals COVID-19 related acute respiratory distress syndrome subgroups with differential responses to corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021; 204 (11): 1274-85.
185. Agarwal A, Rochweg B, Lamontagne F, et al. A living WHO guideline on drugs for COVID-19. *BMJ* 2020; 370: m3379.
186. Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic effects of statins on the cardiovascular system. *Circ Res* 2017; 120: 229-43.
187. Jacobson JR, Barnard JW, Grigoryev DN, et al. Simvastatin attenuates vascular leak and inflammation in murine inflammatory lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005; 288: 1026-32.
188. Shyamsundar M, McKeown ST, O'Kane CM, et al. Simvastatin decreases lipopolysaccharide- induced pulmonary inflammation in healthy volunteers. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 1107-14.
189. Calfee CS, Delucchi KL, Sinha P, et al. Acute respiratory distress syndrome subphenotypes and differential response to simvastatin: secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2018; 6: 691-8.
190. Fisher BJ, Seropian IM, Kraskauskas D, et al. Ascorbic acid attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury. *Crit Care Med* 2011; 39: 1454-60.
191. Fisher BJ, Kraskauskas D, Martin EJ, et al. Mechanisms of attenuation of abdominal sepsis induced acute lung injury by ascorbic acid. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2012; 303: 20-32.
192. Fowler AA 3rd, Fisher BJ, Kashiouris MG. Vitamin C for sepsis and acute respiratory failure- reply. *J Am Med Assoc* 2020; 323: 792-3.
193. Groshaus HE, Manocha S, Walley KR, et al. Mechanisms of beta-receptor stimulation- induced improvement of acute lung injury and pulmonary edema. *Crit Care* 2004; 8: 234-42.
194. Basran GS, Hardy JG, Woo SP, et al. Beta-2-adrenoceptor agonists as inhibitors of lung vascular permeability to radiolabelled transferrin in the adult respiratory distress syndrome in man. *Eur J Nucl Med* 1986; 12: 381-4.
195. 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.
196. Jacono F, Bannard-Smith J, Brealey D, et al. Primary analysis of a phase 1/2 study to assess MultiStem cell therapy, a regenerative advanced therapy medicinal product (ATMP), in acute respiratory distress syndrome (MUST-ARDS). *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201: A7353.
197. Paine R 3rd, Standiford TJ, Dechert RE, et al. A randomized trial of recombinant human granulocyte-macrophage colony stimulating factor for patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2012; 40: 90-7.
198. Herold S, Hoegner K, Vadasz I, et al. Inhaled granulocyte/macrophage colonystimulating factor as treatment of pneumonia-associated acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: 609-11.