

## AKUT SOLUNUM YETERSİZLİĞİ SENDROMU ALI ve ARDS

**Mois BAHAR**

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İSTANBUL

İlk olarak Ashbaugh 1967 yılında, adult/akut solunum yetersizliği sendromunu (ARDS), infant hiyalin membran hastalığına benzeyen pulmoner infiltrasyonların zemininde gelişen ağır bir solunum yetersizliği sendromu olarak tanımlamıştır. Bundan sonraki dönemde ARDS ile ilgili yazılarda çoğu kez adult RDS kullanılmış fakat 1987' den sonra akut RDS sözcüğünün daha doğru bir tanımlama olacağı ortak fikri ağırlık kazanmıştır<sup>(1)</sup>.

ARDS tanısının konulmasında klinik değerlendirmenin çok geniş bir spektruma yönelik olacağı gerçeği " akut akciğer hasarı " (ALI) tanımlamasını ortaya çıkarmıştır. Ağır akciğer yetersizliği patolojilerinde de ARDS kullanımının daha doğru olacağı fikri benimsenmiş olup bu tanımlama günümüz klinik anlayışımıza yerleşmiştir. Böylelikle tüm ARDS hastalarında ALI var iken ALI hastalarında aksine ARDS yoktur<sup>(2)</sup>. ALI ve ARDS ' de önerilen parametrelerin kriterleri aşağıdaki gibidir:

### 1. Akut akciğer hasarı (ALI)

zamanlama: akut başlangıç  
oksijenlenme:  $PaO_2/FiO_2 < 300$  mmHg  
(PEEP' i değerlendirmeden)  
akciğer grafisi: bilateral infiltrasyon  
 $Paw: < 18$  mmHg ya da ölçüm yapılmadığında  
sol atriyal hipertansiyon bulguları yoktur

### 2. Akut akciğer yetersizliği sendromu (ARDS)

zamanlama: akut başlangıç  
oksijenlenme:  $PaO_2/FiO_2 < 200$  mmHg  
(PEEP' i değerlendirmeden)  
Akciğer grafisi: bilateral infiltrasyon  
 $Paw: < 18$  mmHg ya da ölçüm yapılmadığında  
sol atriyal hipertansiyon bulguları yoktur

Yukarıda görüldüğü gibi ALI ile ARDS arasındaki tek fark  $PaO_2/FiO_2$  oranındaki 100 mmHg farktır. Ekspirasyon sonu pozitif basıncın (PEEP) daha da ötesi PEEP süresinin bu oranı etkileyebileceği düşünülebilir. PEEP pulmoner şant fraksiyonunu etkileyebilmektedir. Ayrıca 5 dakika ile 2 saatlik PEEP

süreleri arasındaki değerlendirmeler de farklı durumlar yaratabilmektedir. Bu nedenle ALI ve ARDS tanımlamalarında PEEP faktörünün gözardı edilmesi daha uygun görülmüştür. Akciğer grafisinde infiltrasyonu iki taraflı ve pulmoner ödemle birarada olmalıdır. Bazı koşullarda tek taraflı olması da aynı düzeyde oksijenlenme yetersizliği gösterebilmektedir. Bu durumdaki bir hastayı ARDS olarak tanımlamanın doğruluk derecesi pek açıklık kazanmamıştır. Pulmoner arter "wedge" basıncı ölçümünün tüm hastalarda gerekli olmadığı fakat bazılarında kalbe bağlı pulmoner ödemin klinik belirginliği şüphesinde yada varlığında değerlendirilmesi gerektiği yönünden önem taşıyabilmektedir<sup>(2)</sup>. ARDS ile ilgili yapılan çalışmaların sonuçlarının değerlendirilmesinde hasta gruplarının uniformite göstermeleri gerektiğinden tanımlamalar önemlidir. Bu nedenle ARDS tanısında varolması gereken klinik aşağıdaki gibi özetlenebilir:

1. Normal akciğerlere sahip olan hastanın sonradan önemli bir akciğer problemi ile karşılaşması
2. Hipoksemi, düşük akciğer kompliyansı ve artmış pulmoner fraksiyonu ile seyreden solunum yetersizliği
3. Diffüz pulmoner infiltrasyonun belirgin olduğu akciğer grafisi
4. Sol kalp yetersizliği, konjestif kalp hastalığı ve konjestif kalp yetersizliğinin olmaması

Bazı koşullarda vücudun tümünü ilgilendiren şok, sepsis, travma gibi çok çeşitli hastalıklar ARDS' ye neden olmaktadır.

## PATOFİZYOLOJİ

### Temel mekanizmalar

Son yıllarda yapılan çalışmalar alveol kapiller permeabilite artışını nötrofil, makrofaj ve pulmoner vasküler endotelium değişimlerine bağlamıştır. Akciğer içindeki nötrofil sekestrasyonu ve migrasyonu ARDS' nun tipik histolojik yapısını göstermekte ve bunun

sonucunda da akciğer kökenli kemotaktik stimülasyonla dolaşımdaki inflamatuvar mediyatörler ortaya çıkmaktadır.

Eksperimental çalışmaların bazılarında ARDS' nin inflamatuvar yanıtı bir lipopolisakkarid (LPS) ile oluşturulmaktadır. Akut fazda, bu lipopolisakkaride bağlanan protein (LBP), endotoksine yapışmakta ve CD18 regülasyonu değişime uğramakta, nötrofiller endotelyuma yapışmakta, alveolar makrofajlardan da sitokinler (TNF-alfa) açığa çıkmakta ve ARDS tablosunu oluşturmaktadır. Sonraki fazda LPS/LPB kompleksi CD18 ile etkileşime uğramakta ve ortaya çıkarttığı intraselüler yanıtla akciğer hasarını tetiklemektedir.

ARDS hastalarında yapılan bronkoalveolar lavaj (BAL) materyelinde LBP ve CD18 tespit edilmiştir. ARDS gelişmiş sepsis hastalarının plazmasında her ne kadar LPS bulunmuşsa da kaynağının nereden ileri geldiği halen tespit edilmiş değildir. Buna rağmen sepsisli hastalarda anti-endotoksin ile yapılmış olan tedavilerde başarı elde edilememiştir. Bu başarısızlık belki de pro-inflamatuar etkileri yöneten sitokinlerin açığa çıkmasını sağlayan LPS nin bu şekildeki bir etkisine bağlanabilir. ARDS' nin erken döneminde TNF-alfa sentezi sonrasında oluşan IL-1 ve IL-8 tespit edilmiştir. Bu enzimlerin lokal açığa çıkması büyük olasılıkla ALI/ARDS ile ilgili doku hasarının oluşmasında önemli olup TNF ile başlamış olan bu kaskadın son basamağıdır.

Son olarak, alveol makrofajlarının ARDS hastalarında kemotaktik faktörlerin üretimini aktive ettiği gösterilmiştir. Anti-inflamatuar sitokinler (IL-4, IL-10, IL-13) de pro-inflamatuarların yanında önemli bir role sahiptirler.

Sitokinler aynı zamanda doku tamir süreci olan normal alveol strüktürü ile normal permeabiliteyi sağlamak için elastin gibi inflamatuvar faktörleri açığa çıkararak ekstraselüler matriksi olumlu yönde etkileyebilmektedir. ARDS hastalarının yaşamı efektif alveol tamiri ile mümkündür. Fakat bu fibroproliferatif yanıt programlanmış hücre ölümü (apoptozis) ile bazen de engellenebilmektedir<sup>(3)</sup>.

### Alveol kapiller membranı

ARDS' li hastaların ilk histopatoloji özelliği nonkardiyojenik, yüksek permeabiliteli akciğer ödemidir. ALI/ARDS tanısında vasküler permeabilite ölçümlerinin önemli olduğu ortaya çıkmaktadır. Pratik yönden zor olması nedeniyle uygulama alanı istenilen düzeylere gelişme göstermemiştir. Akciğer grafisi ödem tanısında halen en etkin yöntem olarak kabul edilmektedir. Alveol ödeminin önemli olumsuz

sonuçları vardır.

Akciğer hasarının ciddiyeti doğrultusunda fosfolipidle birarada surfaktan azalması ön plandadır. İkincisi, çok önemli iki fosfolipidin (fosfatidilkolin ile fosfatidilgliserol) relatif miktarları azalır. Üçüncüsü, surfaktanın içinde değişik lipid birikimleri oluşur. Surfaktana bağlı proteinlerin önemli bir azalması belgindir. Plazma proteinlerinin kaçacağı surfaktan fonksiyonunun inhibisyonuna neden olur, yüzey gerilimi artarak alveol stabilitesi bozulur ve atelektaziler gelişir. Surfaktan bileşimindeki değişimler ARDS' de görülen sıvı balans dağılım bozukluklarına neden olabilir. Böylelikle, alveol yüzey gerilimi artışı interstisyel ve perivasküler basınçları düşürür ve transendotelial sıvı akımının interseptal ve interstisyel aralıklara kaçışını artırır<sup>(3)</sup>.

### Pulmoner dolaşım

ARDS' yi oluşturan endotel hasarı pulmoner vasküler kontrol mekanizmalarında önemli bir rol oynar. Hipoksiye bağlı pulmoner vazokonstriksiyon bozulmuş olan bu durumu daha da ağırlaştırır. Nitrik oksit (NO) sentetaz bu hipoksik yanıtı olumsuz yönde etkilemektedir ve endojen NO oluşumu ARDS' li hastalarda azalmaktadır. ARDS' de artmış olan pulmoner vasküler rezistans sağ ventrikül fonksiyonunu bozar. Her ne kadar bu koşullarda sağ ventrikül yetersizliği az ortaya çıksa da bazı mekanik ventilasyon modları buna etken olabilmektedir. Sağ ventrikül yetersizliğinin artmasıyla splenik sahada oluşan staz ince barsak mukoza permeabilitesini de bozmakta, bakteri ve endotoksin translokasyonuna neden olabilmektedir. Bu hastalarda görülen yüksek orandaki nozokomiyal pnömoni, sistemik infeksiyon ve septik patolojilerin sorumlusu bu etki mekanizması olabilmektedir. ARDS günümüzde, pulmoner değişimlerinin panendotelial yanıtıdır. Şüphesiz periferdeki oksijen kullanımının bozulmasıyla mikrovasküler kontrol kaybolmakta ve böylelikle oksijenin mitokondri tarafından iyi kullanılmamasına bağlı olarak toksik etkileri ortaya çıkmaktadır.

Akciğerler bu sendrom sırasında alveol kapiller hasarı yönünden 3 fazdan geçmektedir:

1. Birinci faz eksüdatif olup hasarın ilk 6 saatinde başlamaktadır. Bu dönemde kapiller konjesiyon ve pulmoner arterlerde intraluminal trombosit, fibrin ve nötrofil birikimi vardır. Sonraki 12-24 saat içinde periarteriyel ve interstisyel kanamalar görülür. Yetmişiki saat içinde hyalin membran oluşmaktadır. Bu fazda epitel hücreleri dejenerasyona uğramakta alveolokapiller membran fonksi-

yonunu yitirmekte, permeabilite artışı ve pulmoner ödemle protein kaçağı interstisyel kompartımana geçmektedir. İmmünglobülinler, fibrinojen, kompleman ve fibronektin içerikli hiyalin membranlar alveolleri tıkamaktadır.

2. İkinci faz proliferatif olup ilk hasarın oluşmasından sonraki 1-3 cü haftalarda ortaya çıkmaktadır. Normal struktürü olmayan tip 2 pnömositler, fibroblastlar ve miyofibroblastlar proliferasyon olurlar. Hemorajik eksüda granülasyon dokusuna yönelmeye başlar ve kollagen birikimiyle fibrozis başlar.
3. Fibrozis son fazı oluşturur. Eğer ARDS tedaviye rağmen üç haftalık süresini devam ettirdiğinde ağırlaşan diffüzyon yetersizliği ölümcül olur<sup>(4)</sup>.

### ARDS' de Ventilatör Tedavisi

ARDS' nin tanısı ile tedavisine en kısa sürede başlamak gerekir. Mekanik ventilasyon uygulamasının son derece dikkatli yürütülmesi gerekir. Mekanik ventilasyon sırasında akciğerlerdeki yetersizlik giderilirken mekanik ventilasyonun getireceği sorunların önceden bilinmesi gerekmektedir. Tedavi uygulamasında ventilatöre bağlı hasarın oluşmaması için değişik ventilasyon modları geliştirilmiştir. Mekanik ventilasyonla oluşan primer hasar dokusal yada pnömoni niteliğinde tek başına oluşabileceği gibi çoğu kez de birbirlerine sekonder ve birarada olabilmektedir.

Solunum yetersizliğinde uygulanan mekanik ventilasyonda amaçlar kalp debisini olumsuz yönde etkilemeden yeterli bir doku oksijenlenmesi ile normal bir pH çevresinde normokarbi oluşturacak yeterli bir ventilasyon sağlamaktır. Bunu yaratacak ventilasyon stratejilerinde çoğu kez değişik oranlarda ekspirasyon sonu pozitif basınçlar (PEEP), 10-15 mL/kg değerlerinde tidal volümler ve FiO<sub>2</sub>: 1.0 'e kadar yükseltilebilen O<sub>2</sub> yoğunlukları kullanılabilir.

Son otuz yıldan bu yana mekanik ventilasyonun olumsuz yan etkilerinin daha iyi anlaşılır hale gelmesiyle ARDS'nun fizyopatolojisindeki yeni görüşler de ventilasyon prensiplerini değiştirmeye uğratmıştır. Akciğer hastalığının mekanik ventilasyon ile tedavisi sırasında, akciğer hasarının belli oranlarda ortaya çıktığı artık bir gerçek olarak kabul görmektedir. Ventilatöre bağlı akciğer hasarının (VBAH) azaltılmasına yönelik uğraşlarda, arter kan gazlarının normal kabul edilebilecek değerlerini sorgulama da ventilasyon tedavisinde önem kazanmaktadır. Bu nedenle hava yolu basınçlarının düşürülmesi ve akciğerlerin gereğinden fazla şişirilmemesi amacıyla yeni ventilasyon stratejileri ortaya çıkmıştır. Bu görüşlerle alveol "recruitment" inin sağlanmasında oksijenlenmeyi

iyileştirecek ve akciğer hasarını önleyecek yüksek PEEP değerleri ve diğer değişiklikler önem kazanmıştır (Tablo I)<sup>(5)</sup>.

**Tablo I: VBAH önleyici mekanik ventilatör modifikasyonlarında amaçlar**

Oksijenlenme	SpO <sub>2</sub> > %90 (> % 85 ? )
	Gerekli O <sub>2</sub> sunumunu sağla
Akciğerlerin fazla şişirilmesini önle	En üst akciğer inflasyonu < üst defleksiyon noktası
	PIP sınırla : < 35 cm H <sub>2</sub> O ?
	VT 'ü sınırla 6-8 mL/kg
Alveolleri açık tut	İnflasyonu yeterince sağla ?
	Basınç ayarlı ventilasyon dalgası yarat
Alveolleri işlevsel tut	Ekspirasyon sonu volüm > alt infleksiyon noktası
	Ekspirasyon sonu volümü en iyi akciğer kompliyansına göre ayarla
	PEEP 'i genellikle 15 cmH <sub>2</sub> O üstünde tut
Ventilasyon	pH < 7.15 kabul et ?

Mekanik ventilasyonun erken döneminde hatta başlangıcında akciğerlerin aşırı şişirilmemesi, ilk alınması gereken önlem olmalıdır. Etkin ventilasyon parametreleri tartışma gösterse de, dört stratejiden söz etmek gerekir<sup>(6)</sup>:

1. İnflasyon basıncını sınırlamak. ARDS li hastalarda plato basıncının 35 cm H<sub>2</sub>O altında tutulması önerilmektedir.
2. Plato basıncını üst infleksiyon noktasının altında tutmak. Bu ortamın yaratılabilmesi sık sık tidal volüm değişiklikleri yapmakla mümkündür. Toraks ve abdominal kompliyanslar normal olduğu sürece uygulama zor olmaz, ama çoğu kez ekstrapulmoner etkenlerin varlığı bu kompliyansların düşük olmalarına neden olabilmektedir.
3. Tidal volümün sınırlandırılması. Transpulmoner basıncın (havayolu basıncı - plevra basıncı) 20 cm H<sub>2</sub>O altında tutulması için tidal volüm ayarlamaları yapılmalıdır. Bu uygulama için özofagus balonu ile basınç ölçümü yapma gereği vardır.
4. Alveolleri yeterince açık tutabilecek PEEP düzeyinin ayarlanması. PEEP değeri alt infleksiyon noktasının üstünde (> 15 cmH<sub>2</sub>O) tutulmalıdır. Bu son durumda dakika ventilasyonun da azalabileceği ve hiperkapni ve solunumsal asidoza neden olabileceği ve bu uygulamanın farklı bir yaklaşımın (permisiv hiperkapni) yorumlarını da beraberinde getirebileceği unutulmamalıdır.

### KAYNAKLAR

1. Ashbaugh BD, Bigelow db, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1987;11:319-323.
2. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, ve ark. The Consensus Committee. Report of the American-European consensus conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcome and clinical trial coordination. *Intensive Care Med* 1994;20:225-232.
3. American Thoracic Society. Acute lung injury. Round table conference. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:675-679.
4. Kollef MH, Schuster DP. The acute respiratory distress syndrome. *N Eng J Med* 1995;332:27-37.
5. Hall JB, Schmidt GA, Wood LDH. Principles of critical care Second Ed. McGaw-Hill, New-York 1998;121-617.
6. Anzueto A, Esteban A. Utilization of mechanical ventilation in critical care in 2000 Vincent JC, ed. *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Sringer-Verlag, Berlin 2000: 265-282.