

AKUT RESPİRATUVAR DİSTRES SENDROMU

Doç.Dr. AYHAN AKÖZ

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi

Acil Tıp AD/ 2019

Tanım

ARDS;

- hızla hipoksemiye ilerleyen diffüz inflamatuvar akciğer hasarı ile karakterize
- artmış alveolar kapiller permeabilitenin eşlik ettiği
- volüm yüklenmesi ve akut sol kalp yetmezliği bulgularının olmadığı
- O₂ tedavisine yanıt vermeyen hayatı tehdit edici akut solunum yetmezliği sendromudur.



- Geçmişte ARDS için farklı terimler kullanıldı;
 - Adult respiratory distress syndrome (ilk olarak Ashbaugh ve ark. tarafından 1967'de)
 - Şok Akciğeri
 - Nonkardiyak Pulmoner Ödem
 - Akut Alveolar Injury
 - ALI (Acute Lung Injury) vb.

- Daha sonra 1994 yılında AECC tarafından frontal akciğer grafisinde bilateral infiltrasyonlarla hipokseminin akut başlangıcı olarak tanımlandı (Amerikan-Avrupa Konsensüs Konferansı).
- 2012'de ARDS'nin tanımı ile ilişkili Berlin kriterleri yayınlandı (European Society of Intensive Care Medicine, American Thoracic Society and the Society of Critical Care Medicine).

ARDS Definition Task Force; Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. ARDS Definition Task Force. Acute respiratory distress syndrome: The Berlin Definition. JAMA 2012;307:2526–33.

ARDS tanısında Berlin Kriterleri

Zamanlama	➤ 1 hafta içinde ortaya çıkan yeni veya kötüleşen solunum sıkıntısı
Akciğer Görüntülemesi	➤ <u>Efüzyon</u> , <u>kollaps</u> veya <u>nodül</u> ile açıklanamayan <u>bilateral opasite</u>
Ödem kaynağı	➤ Solunum sıkıntısının kalp yetmezliği veya <u>hipervolemiye</u> bağlı olmadığının EKO gibi objektif ölçütlerle gösterilmesi
<u>Oksijenizasyon</u>	
• Hafif	➤ $200\text{mmHg} < \text{PaO}_2/\text{F}_i\text{O}_2 < 300\text{mmHg} + \text{PEEP veya CPAP} \geq 5\text{cmH}_2\text{O}$
• Orta	➤ $100\text{mmHg} < \text{PaO}_2/\text{F}_i\text{O}_2 < 200\text{mmHg} + \text{PEEP} \geq 5\text{cm H}_2\text{O}$
• Ağır	➤ $\text{PaO}_2/\text{F}_i\text{O}_2 \leq 100\text{mmHg} + \text{PEEP} \geq 5\text{cm H}_2\text{O}$

Kısaltmalar: PaO₂: Arteryal parsiyel oksijen basıncı, F_iO₂: İnspiriyum havasındaki fraksiyone O₂

CPAP: Continuous positive airway pressure PEEP: Positive end-expiratory pressure

Hospital Incidence and Outcomes of the Acute Respiratory Distress Syndrome Using the Kigali Modification of the Berlin Definition.

Riviello ED^{1,2}, Kiviri W³, Twagirimugabe T³, Mueller A⁴, Banner-Goodspeed VM⁴, Officer L⁴, Novack V⁵, Mutumwinka M⁶, Talmor DS⁴, Fowler RA⁷.

- Riviello ve ark. kaynak kısıtlı ortamlarda kullanılmak üzere Berlin tanımının değiştirilmesini önerdi.
- Amaçları; AKG, MV ve CT taramasının bulunmadığı merkezlerde ARDS tanı oranlarını artırmaktı.

Kigali modification of the Berlin Definition of ARDS (2016)

Önerileri;

- PaO₂ yerine SpO₂ kullanılabilir
 - SpO₂ / FiO₂ 315 oranı denktir PaO₂ / FiO₂ oranı 300 mmHg
- Göğüs CT yerine göğüs ultrasonu kullanılabilir.
- PEEP gereksinimi yoktur.

Riviello ED, Kiviri W, Twagirimugabe 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 Jan 1;193(1):52-9.

Epidemiyoloji

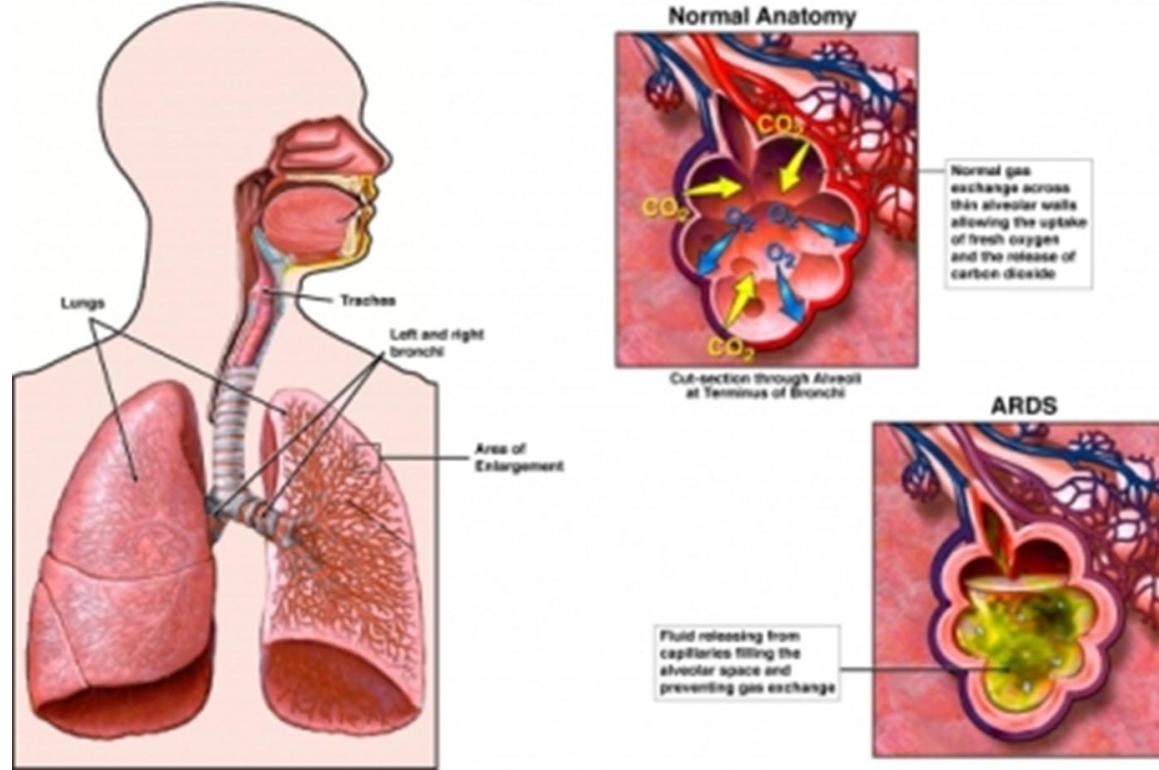
- İnsidans 10.1-25.5 / 100.000
- Sadece ABD’de yıllık 200.000 hasta
- Tüm dünya 3 milyon/yıl’dan fazla hasta
- AS’de entübe edilen hastaların başvuru anında % 6.8
YBÜ’ne yattıktan sonra % 14.7
- YBÜ’de ventilatörle takip edilen hastaların % 24’ü.
- JAMA. 2018;319(7):698-710. doi:10.1001/jama.2017.21907
- Fuller BM, Mohr NM, Miller CN, Deitchman AR, et al. Mechanical ventilation and ARDS in the ED: a multicenter, observational, prospective, cross-sectional study. Chest 2015;148:365–374.

ARDS-ETİYOLOJİ	
DİREKT	İNDİREKT
Pnömoni	Sepsis
Aspirasyon	Akut pankreatit
Boğulayazma (neardrowning)	Ciddi yanıklar
Toraks travması	Massif transfüzyon
Toksik inhalasyonlar (duman vb)	Transfusion-related acute lung injury (TRALI)
Yağ embolisi	İlaç – toksin overdose
	Postperfusion injury after cardiopulmonary bypass
	Travma (akc. Kontüzyonu olmadan)

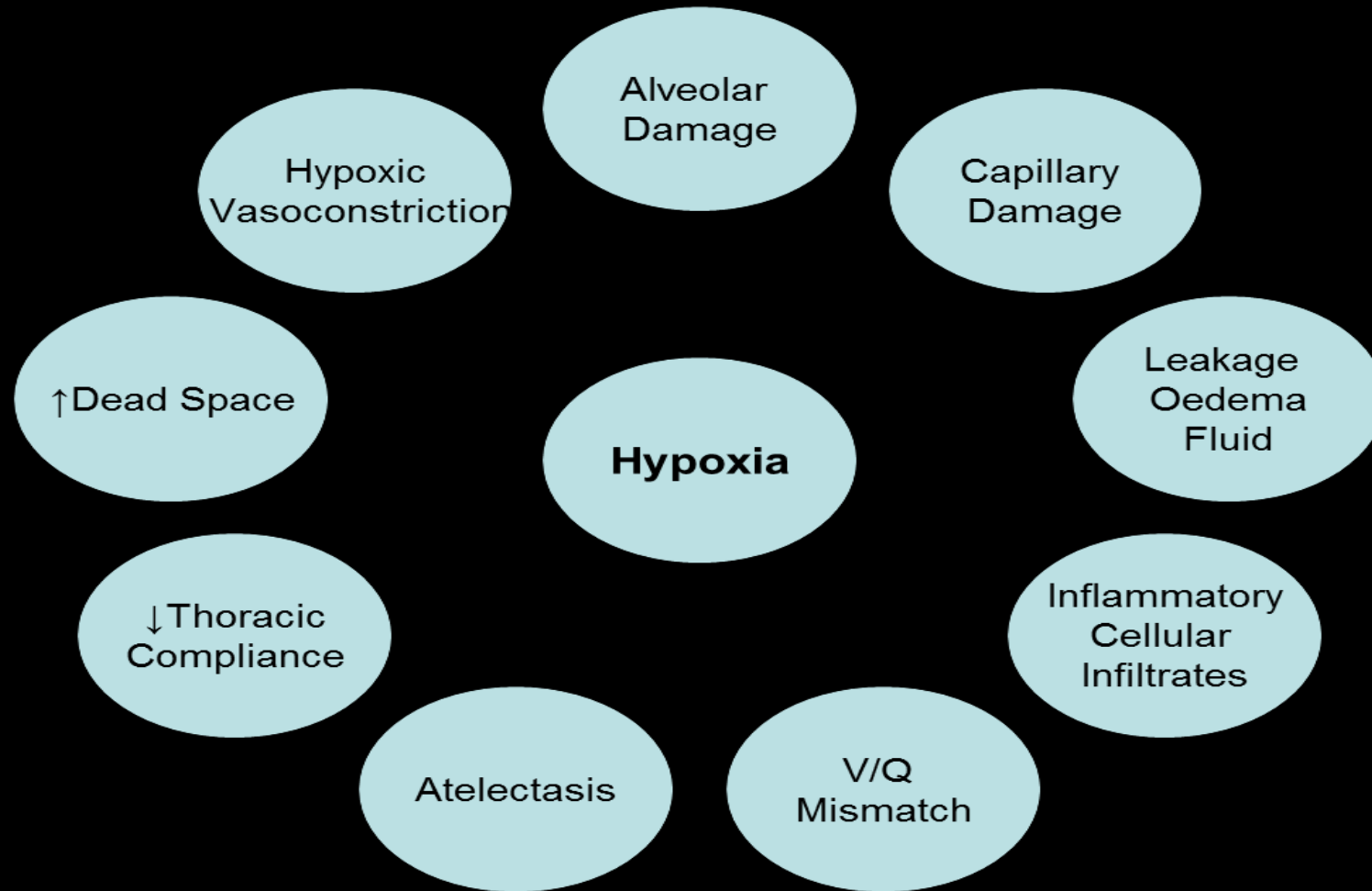
Patofizyoloji

- ARDS, çeşitli nedenlerden dolayı diffüz alveoler hasar oluşmaya başlar ve pro-enflamatuvar sitokinler (TNF, IL-1, IL-6, IL-8) salınır.
- Bunlar AC'lerde nötrofilleri aktive ederler ve toksik mediatörleri serbest bırakırlar (reaktif oksijen radikalleri ve proteazlar)

- Bu toksik mediyatörler kapiller endotel ve alveoler epiteli hasara uğratar ve gaz değişiminin bozulmasına, akciğer uyumunun azalmasına, artmış pulmoner arter basıncına ve alveoler ödeme yol ağarlar.



Rawal G, Yadav S, Kumar R. Acute respiratory distress syndrome: An update and review. J Transl Intern Med 2018; 6: 74-7.



Mortalite

Ciddiyet derecesine göre değişir:

- **Mild** is associated with 27% mortality
- **Moderate** is associated with 32% mortality
- **Severe** is associated with 45% mortality

Mortalite % 27-45.

Klinik

- **Klinik özellikleri;**
 - genellikle bir tetikleyici olaydan 6-72 saat sonra ortaya çıkar
 - hızla kötüleşir
- **Tipik başvuru;**
 - dispne, siyanoz (hipoksemi) ve yaygın raller
- **Solunum sıkıntısı belirgindir;**
 - Taşipne, taşikardi, terleme, anksiyete, yardımcı solunum kaslarının kullanımı

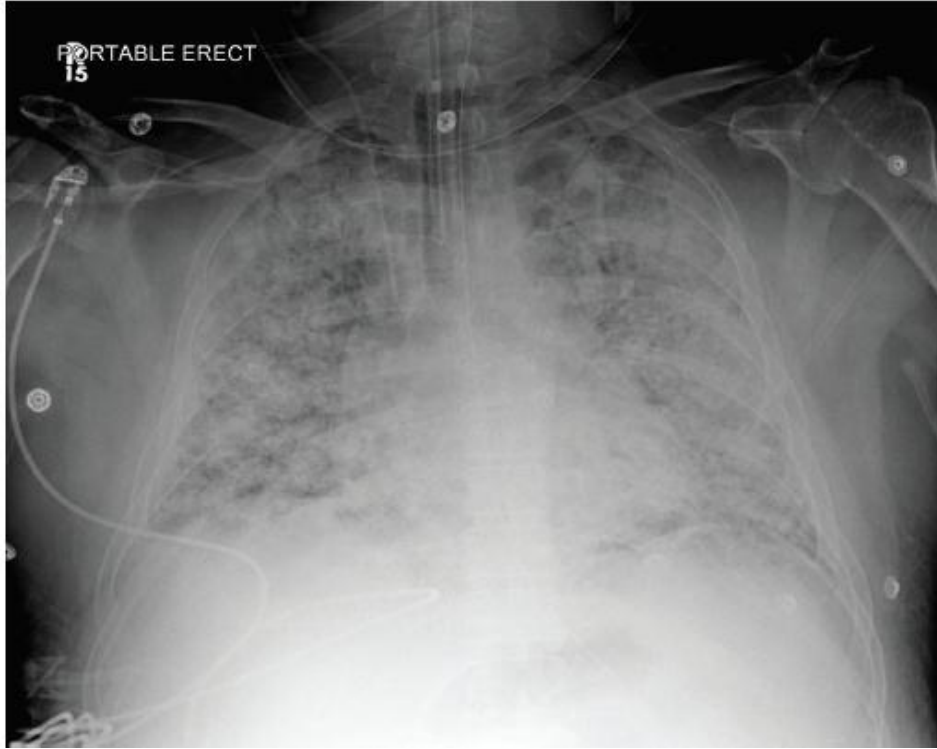
Labaratuvar

- Labaratuvar bulguları karakteristik değil
- **Altta yatan hastalığa bağlı;**
 - sepsiste lökositoz, crp, prokalsitonin yüksekliği
 - a. pankreatitte lökositoz, amilaz-lipaz artışı
 - pıhtılaşma testleri, BNP, pro-BNP, kültürler (idrar, kan, balgam), KCFT, BUN, kreatin... gibi
- **AKG;**
 - hipoksemi

genellikle akut solunumsal alkaloz eşlik eder

Görüntüleme

- **AC Radyografisi;**
 - bilateral alveoler infiltratlar
- **CT scan;**
 - yaygın yamalı ya da birleşik hava boşluk opasiteleri
- **EKO;**
 - solunum sıkıntısının kalp yetmezliği yada hipervolemiye bağlı olmadığına objektif göstergesi (EF genellikle normal sınırlarda)



Diffüz bilateral pulmoner infiltratlar



İnfiltratların ağırlıklı olarak hasarlı bölgelerde dağılımı

Ayırıcı Tanı

- Kardiyojenik akciğer ödemi
- Diffüz alveoler hemoraji
- Pnömoni
- Hızlı yayılan kanser
- Kronik interstisyel akciğer hastalıklarının akut alevlenmesi
- Akut interstisyel pnömoni (Hamman-Rich sendromu)
-

Tedavi-Temel Prensipler

- ARDS'nin spesifik kesin bir tedavisi yoktur
- Biliniyorsa altta yatan neden tedavi edilmeli
 - tedavi, genel olarak, tetikleyici faktörlerin agresif yönetimi ile birlikte destekleyicidir.
- Yoğun bakım komplikasyonlarından korunma (stres ülseri için ppi, dvt profilaksisi için heparin vb)
- Yeterli nütrisyonu sağlama
 - enteral beslenme önemli

Tedavi-Temel prensipler

- Mekanik ventilasyon (The cornerstone of management)
- Hemodinaminin korunması
 - Konservatif sıvı replasmanı stratejisi
 - Vazopressörler ve inotropik destek
- Kortikosteroidler
- ECMO
- Others

Mekanik Ventilasyon

- Ventilatör desteği,
 - Hastalığın çözülmesini beklerken gaz değişimini destekler
- Mekanik ventilasyon kaynaklı barotravma, AC hasarına neden olabilir
- Amaç, AC hasarını en aza indirmek için "normal" gaz değişimi yerine yeterli miktarı sağlamak olmalı.

Lung-protective Ventilation Strategy Protocol

- 1- volutravmaya karşı koruma
 - 2- uygun positive end-expiratory pressure (PEEP) ayarı
 - 3- hyperoksi'nin sınırlandırılması-engellenmesi
 - 4- aspirasyon önlemleri.
- AS'de uygulanması mortaliteyi azaltmış (%34.1- % 19.6)
 - Hastanede ve YBÜ'de kalış süresini kısaltmış

Fuller BM et al. Lung-Protective Ventilation Initiated in the Emergency Department (LOV-ED): A Quasi-Experimental, Before-After Trial. Ann Emerg Med 2017.

Mekanik Ventilatör

- Lung-protective Ventilation Strategy,
 - Düşük Tidal Völüm ve İnspiratuar Basınç.
 - VT: 4–8 ml/kg PBW

Goals	
Plateau pressure (Pplat)	≤ 30 cm H ₂ O
Oxygenation	PaO ₂ 55 - 80 mmHg
	SpO ₂ 88 - 95 %

- ATS/ESICM/SCCM: American Thoracic Society, European Society of Intensive Care Medicine, and the Society of Critical Care Medicine.
- UpToDate. Mark D Siegel, Robert C Hyzy. Mechanical ventilation of adults in acute respiratory distress syndrome. 2018.

- AC koruyucu ventilasyon, ventilatör kaynaklı AC hasarını önler,
 - düşük V_t , alveol aşırı gerilimine bağlı hasarı azaltırken,
 - yüksek PEEP, siklik atelektazi azaltır.
- Akciğer koruyucu ventilasyon ayrıca, pro-inflamatuvar yolakları düzenler, bu sitokinlerin düşük plazma seviyeleri ve alveollerde azalmış nötrofil birikimi ile sonuçlanır.

LTVV in patients with ARDS - Initial ventilator settings

Calculate predicted body weight (PBW)

Male = $50 + 0.91 [\text{height (cm)} - 152.4]$

Female = $45.5 + 0.91 [\text{height (cm)} - 152.4]$

Set mode to volume assist-control

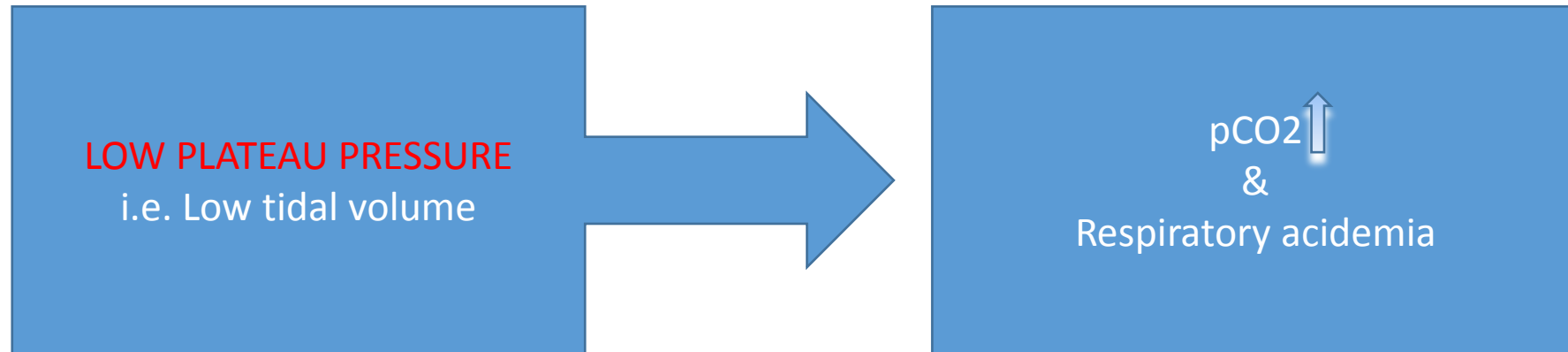
- Set initial V_T to 6 mL/kg PBW

Set initial ventilator rate ≤ 35 breaths/min

Management

- **Permissive (İzin verilebilir) Hypercapnia in ARDS**

Çalışmalar gösterdi ki, sağkalım düşük tidal volümlü ventilasyondan ve düşük plato basınçlarından fayda görür.

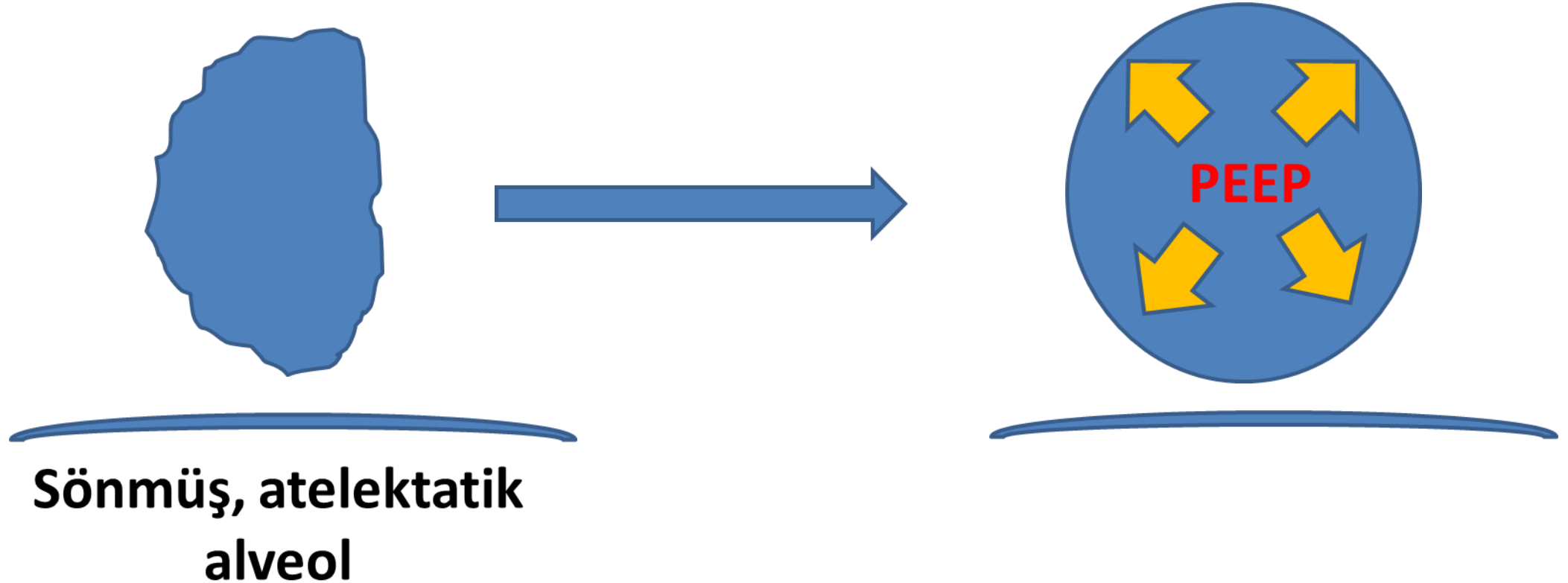


Permissive Hypercapnia in ARDS

- ARDS'li MV'deki hastalar, düşük kan pH'nı ve yüksek pCO₂'yi tolere edebilmektedir:
 - Önerilen, pH'ın en az 7.20'ye kadar düşmesinin güvenli olduğu
 - Yüksek pCO₂'nin önemi azalmıştır.

Mekanik Ventilatör

- Yüksek PEEP mi düşük PEEP mi?
- Yüksek PEEP, kollabe olmayı önler, alveolleri açık tutar



Mekanik Ventilasyon

- ARDS'li hastalarda ≤ 7 mL/kg V_t , 10-15 mL/kg tidal volüme kıyasla mortalitenin azalmasıyla ilişkili (level 2 evidence)
- Yüksek PEEP seviyeleri ARDS'li hastalarda hastane mortalitesini azaltabilir (level 2 evidence)
- Yüksek PEEP, düşük PEEP'e kıyasla MV süresini azaltabilir (level 2 evidence)

Mekanik Ventilatör

ATS/ESICM/SCCM Clinical Practice Guideline Önerisi:

- Yüksek PEEP, hafif ARDS'de önerilmiyor
- Orta ve Ağır ARDS'de Yüksek PEEP öneriliyor

Sıvı Tedavisi

- ARDS hastalarında, artmış alveoler vasküler geçirgenlik nedeniyle, aşırı sıvı yüklemesinde kötüleşebilecek alveoler ödem vardır.

Konservatif Sıvı Tedavisi

- Fluid and Catheter Therapy Trial (FACTT study)
 - Prospective, Randomized, Multi-Center Trial
 - ARDS'li 1000 hasta dahil edilmiş
 - Liberal vs. konservatif sıvı replasmanı karşılaştırılmış (7'şer gün sfesifik replasman uygulanmış)
 - 60 günlük mortalite açısından 2 grup arasında anlamlı fark yok

Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. N Engl J Med. 2006;354:2564-75.

Konservatif Sıvı Tedavisi

- Fluid and Catheter Therapy Trial (FACTT study)
- Konservatif sıvı replasmanı yapılan grupta
 - Oksijenizasyonda anlamlı derecede iyileşme
 - Lung Injury score'da anlamlı azalma
 - ventilator-free days'de anlamlı artış
 - hastaların uzun dönem izlenminde ciddi nörolojik bozukluk insidansı fazla saptanmış
 - Sonuç; sıvı gereksiminin bireyler arasında ve zaman içinde değişiklik göstereceğinden sıvı tedavisinin her hastaya göre ayrı ayarlanması ve sıvı gereksiminin sürekli değerlendirilmesi.

*Mikkelsen ME, Christie JD, Lanken PN, et al. The adult respiratory distress syndrome cognitive outcomes study: long-term neuropsychological function in survivors of acute lung injury. Am J Respir Crit Care Med. 2012;185:1307-15.

*Famous KR, Delucchi K, Ware LB, Kangelaris KN, Liu KD, Thompson BT et al. Acute respiratory distress syndrome subphenotypes respond differently to randomized fluid management strategy. Am J Respir Crit Care Med. 2017;195:331-8.

Konservatif Sıvı Tedavisi

- ATS/ESICM/SCCM Clinical Practice Guideline Önerisi:
- Mekanik ventilasyon ihtiyacını azaltmak ve YBÜ yatışını kısaltmak için akut akciğer hasarı olan hastalarda uygulanmalı.
- Düşük dolum basınçları düşük kan basıncına neden olduğunda, vazopressör olarak dobutamin kullanmayı düşün.

Prone ventilation



Prone ventilation

- Yüzüstü ventilasyon oksijenlenme seviyesinde iyileşme gösterdi ve ciddi hipoksiye sahip ARDS'li hastalarda sonucu iyileştirdi.
- Bu etki, trans-pulmoner basınç gradyanındaki azalma ile akciğerin çökmüş alanlarının toplanmasına yardımcı olmaktadır.
- Obezlerde daha etkili (De Jong et.al. (2013))

Prone ventilation

- 8 RKÇ yapılmış, prone vs. supine grupları arasında mortalite açısından anlamlı fark yok.
- Fakat 5 çalışmada yapılan subgroup analizlerinde mortalitede anlamlı fark bulunmuş.

ATS/ESICM/SCCM Clinical Practice Guideline Önerisi:

- Severe ARDS'li yetişkin hastalarda >12 saat/gün prone pozisyonu öneriyor (özellikle ciddi hipoksemisi olan veya tidal volümü ≤ 8 mL/kg olan hastalarda)

Nöromüsküler blokaj

NMB verelim mi?

- Çok merkezli, 340 ağır ARDS'li hasta içeren RKÇ
- Hastalara erken dönemde 48 h derin NMB+sedasyon vs derin sedasyon verilmiş
- NMB verilen grupta 90 günlük mortalite anlamlı düşük (% 31.6 vs % 40.7)

- Optimal ventilatör ayarları için, sedasyon ve analjezikler ventilatör senkronizasyonunu başaramazsa ağır sedasyon ve nöromüsküler blokaj uygulanabilir.
- ATS/ESICM/SCCM Clinical Practice Guideline Önerisi:
sağkalımı artırmak için severe ARDS'li hastalarda nöromüsküler bloke edici ajan kullanın

Kortikosteroidler

Çelişen kanıtlar mevcut, fayda, altta yatan etiyolojiye bağlı,

- Seçilmemiş ARDS'li veya sepsis ile ilişkili ARDS'li hastalarda mortalite açısından anlamlı fark yoktur.
- Kanıtlar, influenza ile ilişkili ARDS'de mortalitenin arttığını,
- Kanıtlar, postoperative ARDS'de mortalitenin azaldığını göstermektedir.

Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)

- ECMO, geleneksel tedavi başarısız olduğunda refrakter hipoksemili hastaları kurtarmak için kullanılan gelişmiş bir dolaşım ve ventilatör destek sistemidir.
- Teknik, 2009 yılında CESAR çalışmasının gösterdiği gibi, ciddi ARDS vakalarında kurtarma tedavisi olarak başarıyla kullanılmıştır.

CESAR trial (Lancet 2009 Oct 17;374(9698):1351

ECMO

- ECMO, influenza A (H1N1) ile ilişkili solunum yetmezliği olan hastalarda düşük hastane mortalitesi ile ilişkili

JAMA 2011 Oct 19;306(15):1659

- İnfluenza A'lı hastalarda (ARDS ilişkili), ECMO ve geleneksel mekanik ventilasyon benzer mortalite ile ilişkili

Am J Respir Crit Care Med 2013 Feb 1;187(3):276

- ECMO'nun ARDS'de birincil tedavi olarak kullanımını destekleyen kanıtlar eksiktir ve daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyar.

- Combes A, Bacchetta M, Brodie D, Müller T, Pellegrino V. Extracorporeal membrane oxygenation for respiratory failure in adults. Curr Opin Crit Care 2012;18:99-104.
- Combes A, Bréchet N, Luyt CE, Schmidt M. What is the niche for extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory distress syndrome? Curr Opin Crit Care 2012;18:527-32.

Yüksek Frekanslı Osilatör Ventilasyonu (HFOV)

- HFOV, ARDS'de AC koruması için ideal görünüyordu, ancak OSCAR çalışması, HFOV kullanılan hastalarda 30 günlük sağkalım yararı veya maliyet yararı olmadığı sonucuna vardı. (Lall R, Hamilton P, Young D, Hulme C, Hall P, Shah S, et al. A randomised controlled trial and cost-effectiveness analysis of high-frequency oscillatory ventilation against conventional artificial ventilation for adults with acute respiratory distress syndrome. The OSCAR (OSCillation in ARDS) study. Health Technol Assess 2015;19:1-177.)
- Ayrıca Gu et al., HFOV kullanımıyla, ARDS hastalarında sağkalımda iyileşme olmadığı sonucuna varmıştır. (Gu XL, Wu GN, Yao YW, Shi DH, Song Y. Is high-frequency oscillatory ventilation more effective and safer than conventional protective ventilation in adult acute respiratory distress syndrome patients? A metaanalysis of randomized controlled trials. Crit Care 2014;30:18:R111.)

Others-Nötrofil Elastaz İnhibitörü

- Clinical utility of the neutrophil elastase inhibitor sivelestat for the treatment of acute respiratory distress syndrome.

Aikawa N, Kawasaki Y - Ther Clin Risk Manag - January 1, 2014; 10: 621-9

- Mevcut kanıtlar, sivelestat'ın, ARDS'nin tedavisinde bazı faydalar sağlayabileceğini öne sürse de, bu potansiyel faydaları araştırmak için spesifik patofizyolojik koşullarda büyük, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Others-Intravenöz β -2 agonisti

- 2006 ARDS'li hastalarda BALTI çalışması iyi sonuçlar vermişti.
- Çok merkezli bir RKÇ olan BALTI 2, ARDS'li hastalarda intravenöz β -2 agonistinin (Salbutamol) yararını gösteremedi hatta mortalitede artışla birlikte önemli zararlı etkileri olabileceği sonucuna vardı.
- Perkins GD, McAuley DF, Thickett DR, Gao F. The beta-agonist lung injury trial (BALTI): a randomized placebo-controlled clinical trial. Am J Respir Crit Care Med 2006;173:281–7.
- Gao Smith F, Perkins GD, Gates S, Young D, McAuley DF, Tunnicliffe W, et al. Effect of intravenous β -2 agonist treatment on clinical outcomes in acute respiratory distress syndrome (BALTI-2): a multicentre, randomized controlled trial. Lancet 2012;379:229–35.

Others-Sürfaktan

- Sürfaktan kullanımı tartışmalıdır.
- Sürfaktan alan hastalar ilk 24 saatlik periyotta gaz alışverişinde yalnızca standart tedavi alan hastalara göre daha iyi iyileşmeye sahiptir;
- Bununla birlikte, eksojen sürfaktan kullanımı, hayatta kalma oranını arttırmaz.

Deneyisel Çalışmalar

- Sıçanlarda ARDS'de, kemik iliği kaynaklı mezenkimal kök hücreler, AC dokusunun yenilenmesini artırarak ventilatör kaynaklı akciğer hasarının şiddetini azaltır.
- Çalışmalar, MKH'lerin enflamatuvar mediatörlerin üretimini, lökosit infiltrasyonunu, doku yaralanmasını ve pulmoner yetmezliği azaltmada fayda sağlayabileceğini göstermiştir.

Xu F, Hu Y, Zhou J, Wang X. Mesenchymal stem cells in acute lung injury: are they ready for translational medicine? J Cell Mol Med 2013;17:927-35.

Sonuç

- treat the underlying cause if it is known ✓
- mekanik ventilasyon ✓
- konservatif sıvı yönetimi ✓
- kortikosteroidler ✗
- ecmo ?
- others ?

TEŞEKKÜRLER