

# Son Gelişmelerin Işığında Erişkinin Sıkıntılı Solunum Sendromu

Ali Metin GÖRGÜNER\*, ilknur GÖRGÜNER\*, Orhan ÇILDAĞ\*\*

\* Uzm.Dr.Erzurum Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahi Merkezi,

\*\* Doç. Dr. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ABD, ERZURUM

Erişkinin sıkıntılı solunum sendromu (ESSS); şok, gram negatif sepsis, travma, kardiyopulmoner bypass cerrahisi, aşırı dozlarda ilaç alımı, pankreatit, yağ embolisi, aspirasyon, toksik madde veya iritan ajanların inhalasyonu, aşırı sıvı yüklenmesi ya da büyük miktarlarda kan transfüzyonlarını takiben birkaç dakika ile birkaç gün arasında değişen bir zamanda ortaya çıkabilen ve oldukça fatal seyreden bir multisistem bozukluktur (1). İlk defa 1967 yılında Ashbaugh ve arkadaşları tarafından bir klinik sendrom olarak tanımlanan bu hastalık, daha sonradan Petty ve Ashbaugh tarafından ESSS şeklinde adlandırılmıştır (2).

ESSS'de klinik özellikler ve prognozu etkileyen faktörler üzerinde öteden beri durulmuştur. Murray ve arkadaşlarının 1988 yılında ESSS'nin genişletilmiş bir tanımlamasıyla ilgili olarak yayınladıkları makale, bugün yapılan çalışmaların çoğunda referans olarak kullanılmaktadır. Araştırmacılar yazılarında, hastalığın klinik, radyolojik, fizyolojik ve patolojik seyrine bağlı olarak akut veya kronik olmak üzere iki şekilde olabileceğini ileri sürmüşler, aynı zamanda göğüs radyografisi, hipoksemi düzeyi, PEEP (positive end-expiration pressure) ve solunum sistemi kompliyansı bazında; hafif ile orta veya ağır dereceli bir akciğer hasarı skoru da önermişlerdir. Sonuçta akut ya da kronik seyir, akciğer hasarı skorunun derecesi ve hastalığa neden olan veya onunla ilişkili faktör ile ilgili olarak parenkimal akciğer hasarını üç kısma ayırmışlardır (3).

Günümüzde mekanik ventilasyon, PEEP kullanımı, kan ve sıvı replasmanı, enfeksiyon tedavisi ile besinsel ve psikolojik destek gibi standart tedavi yöntemlerinin varolmasına rağmen, ESSS'li hastaların %50'sinden daha fazlası ne yazık ki hastalığın erken ya da geç safhalarından birinde kaybedilmektedir (1). Bu nedenle ESSS, son yıllarda gerek fizyopatolojik mekanizmanın daha iyi anlaşılabilmesi, gerekse tedavide yeni yak-

laşımların bulunabilmesi bakımından üzerinde oldukça durulan bir konudur.

Bu yazıda literatürdeki en son bilgiler gözden geçirilmek suretiyle, hastalığın etyopatogenezi ile tedavisine yönelik yeni gelişmeler daha ağırlıklı olmak üzere bir derleme yapılması amaçlanmıştır.

## ETYOPATOGENEZ

ESSS'de başlangıçtaki esas olay, sızıntı ve hipoksemiye neden olan alveolo-kapiller membrandaki hasardır. Pulmoner kapiller vvedge basıncı genellikle normaldir. Birçok etyolojik faktör veya olay, ESSS'de görülen kapiller geçirgenlikteki artış ve bunun sonucunda ortaya çıkan akciğer ödeminden sorumlu olabilir. ESSS gelişiminde rol oynayan olası mekanizmalar Şekil 1'de özetlenmiştir.

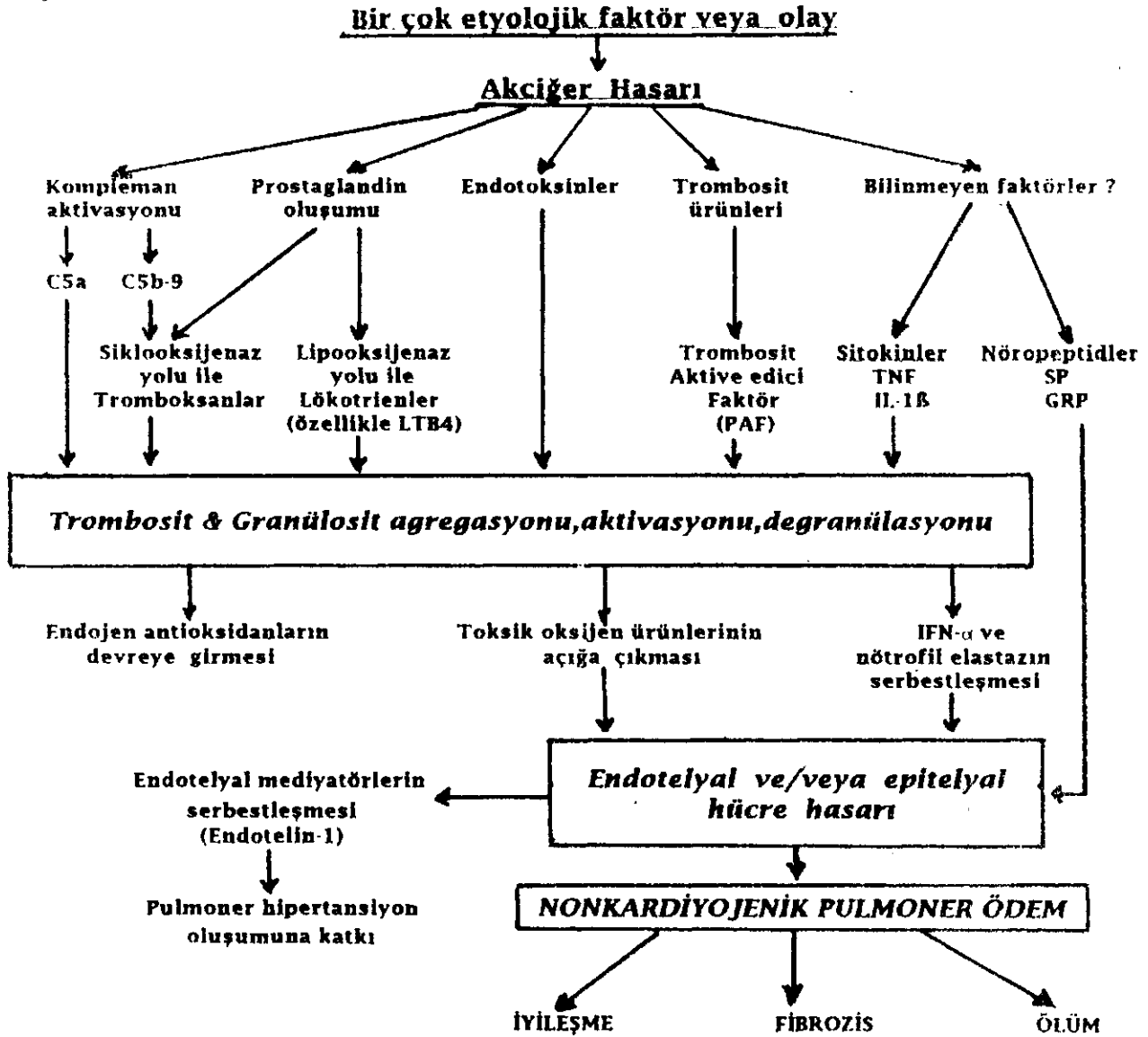
1980'lerin başında plazma kompleman sisteminin incelenmesiyle; akciğer hasarı sonucu ortaya çıkan kompleman aktivasyonu sırasında ESSS gelişiminde esas rolü oynayanın, komplemanın C<sub>5</sub>, komponenti olduğu gösterilmişti. Daha sonraki yıllarda ise Langlois ve Gavvryl, terminal kompleks bir kompleman olan C<sub>5b-9</sub>'un bazal membranda biriktiğini ve direkt sitolitik aktiviteye sahip olduğunu ileri sürmüşlerdir (4). Öte yandan hasarla birlikte, membran fosfolipidlerinden fosfolipazlar aracılığıyla açığa çıkan arasıdonik asit metabolitleri ile pulmoner parenkim hasarı arasındaki ilişki de eskiden beri iyi bilinmektedir. Özellikle **LTB<sub>4</sub>** güçlü kemotaktik aktiviteye sahiptir ve granülositleri aktive ederek alveolo-kapiller membran hasarına yol açmaktadır. Son zamanlarda Bernard ve arkadaşlarının ESSS başlangıcından itibaren 48 saat içerisinde idrar **LTE<sub>4</sub>** düzeylerini ölçerek yaptıkları kontrollü bir çalışmada, inisyel üriner **LTE<sub>4</sub>** Uranının ESSS'li grupta anlamlı bir şekilde yükseldiği ve sonraki 5 günlük çalışma süresince de devamlılık gösterdiği görülmüştür (5).

Gram negatif sepsis ESSS ile yaygın olarak ilişkili olduğundan, özellikle akciğer başta olmak üzere ortaya çıkan multipl organ hasarından endotoksinler sorumlu tutulmuştur (6).

Gelis Tarihi: 15.09.1994

Yazışma Adresi: Ali Metin GÖRGÜNER

Erzurum Göğüs Hastalıkları ve  
Göğüs Cerrahi Merkezi, ERZURUM



Şekil 1. ESSS gelişiminde rol oynayan olası mekanizmalar

Trombositler kandaki bazı faktörlerin toplanmasına yol açarak pulmoner enflamasyona neden olabilirler. Trombosit ürünleri aynı zamanda direkt alveolo-kapiller membran hasarına da yol açarlar ve harap olan epitelyal hücrelerden trombosit aktive edici faktörü (PAF) açığa çıkarırlar (7). Bilindiği gibi PAF enflamasyonun gelişiminde önemli derecede rolü olan bir maddedir.

ESSS gelişiminde rol oynayan olası mekanizmalar arasında bilinmeyen bir takım faktörler de mevcut olup, bunlar arasında son zamanlarda tümör nekroz faktör (TNF) üzerinde oldukça durulmaktadır (8,9). TNF uyarılmış makrofajlar ve monositler tarafından üretilen bir sitokin olup enflamasyonun önemli bir mediyatörüdür. Özellikle nötrofiller olmak üzere enflamatuvar hücreler üzerinde önemli etkileri vardır. Endotoksin gibi nötrofillerin uyarılara yanıtı ile nötrofil adherensini, fagositozunu ve süperoksit üretimini artırır (9). TNF akut ak-

ciğer hasarının patogenezinde önemli olabilmekle birlikte, insanlarda ESSS gelişimindeki rolü tam olarak anlaşılamamıştır. Literatürde bu konuda bildirilen yayınlarda bazı çelişkiler göze çarpmaktadır. Örneğin bir çalışmada, septik hastalarda ESSS gelişimi ve TNF düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki gösterilmiş olmasına rağmen (10), risk altındakilerle ESSS'li hastaları karşılaştıran başka bir çalışmada, septik hastalarda TNF düzeylerinin artmış olduğu ancak TNF düzeyleri ile ESSS gelişimi arasında bir ilişki olmadığı bulunmuştur (11). Lokal sitokinlerin olası rolünü araştırmak amacıyla Suter ve arkadaşları tarafından yapılan daha geniş kapsamlı bir başka çalışmada ise, hem risk altındaki grubun hem de ESSS gelişen hasta grubunun bronkoalveoler lavaj sıvıları (BALS) ve plazmalarında TNF- $\alpha$  ve inhibitörleri, interlökin-1 $\beta$  ve interferon- $\alpha$  ve granülosit elastaz düzeyleri ölçülmüş ve şiddetli ESSS'nin

klirik gelişimi sırasında BALS sitokinleri belirgin bir şekilde yükselmesine karşın, plazma sitokinleri hastaların çoğunda artmamıştır. BALS elastazı da, özellikle hastalığın erken dönemlerinde daha belirgin olmak üzere, risk grubundakilere göre hasta grupta yüksek bulunmuştur. TNF ve interlökin-1 p'nin lokal olarak serbestleşmesi ve/veya akciğerde birikimi ESSS gelişimi ile ilişkilidir. BALS'da TNF-oc'nun biyolojik olarak inaktif bir durumda bulunması TNF inhibitörlerinin önemli miktarlardaki varlığından dolayı olabilir. BALS'da artmış interferon-a ve elastaz düzeyi de muhtemelen intrapulmoner granülosit aktivasyonu ve degranülasyonu ile ilgilidir (8).

Nötrofiller ESSS'deki kilit hücrelerdir. Bunlardan açığa çıkan toksik oksijen ürünleri sellüler ve subsellüler düzeyde harabiyete neden olur ve aynı zamanda epitelyal hücreleri, makrofajları veya endotelial hücreleri aktive eder. Bu ürünlerden biri olan serbest oksijen radikalleri ya direkt olarak ya da sitokinler (TNF gibi) aracılığıyla açığa çıkan önemli proenflamatuvar ajanlardır. Enflamasyonun şiddetli safhalarında bunların aktivitelerinin kontrol edilmesi gerekir. İşte bu anda da organizmanın endojen antioksidanları devreye girer. Son klinik çalışmalar, oksidan-antioksidan dengesindeki değişikliklerin ESSS gelişiminde önemli bir rol oynadığını ve bu dengenin hastalarda oksidanlar lehine bozulduğunu göstermektedir (12). Fiziopatolojik gelişim sürecinde oksidanların rolü bugün iyi bilinmekle beraber, antioksidanlar henüz yeterince değerlendirilememiştir. Bunlar arasında özellikle Glutathione oksidanlarla reaksiyona girebilen ve onları etkin bir şekilde nötralize edebilen önemli bir tripeptiddir (13). Yine Leff ve arkadaşları, sepsis ile birlikte ESSS gelişen hastalarda olup serum katalaz aktivitesini yüksek bulmuşlardır (14). Bu konudaki araştırmalar devam etmekte olup, özellikle hastalığın tedavisi yönünden ümit verici gözükmektedir.

Birçok araştırmacı ESSS'deki akciğer hasarı gelişiminde nötrofillerin gerekli olduğunu düşünmekle birlikte, Ognibene ve arkadaşları hastalığın ciddi nötropeni varlığında ve akciğerlerde nötrofil infiltrasyonu olmadan da gerçekleşebileceğini göstermişlerdir (15). Öte yandan daha yakın tarihli başka bir çalışmada, ESSS başladıktan kısa bir süre sonra pulmoner arter kanından ve BALS'dan elde edilen nötrofillerin aktiviteleri karşılaştırılmıştır. Sonuçta Javaj sıvısındaki nötrofillerin süperoksit anyon ve hidrojen peroksit üretimleri ile Staphylococcus aureus'a karşı mikrobisidal aktivitelerinin anlamlı bir şekilde bozulduğu ve çeşitli uyarılara karşı migrasyonlarının belirgin olarak azaldığı bulunmuştur (16). Bu bulgular bize, ESSS'li hastaların akciğerlerinde alveoler nötrofillerin fonksiyonunun bozulduğunu ve bunun da bu hastalarda görülen yüksek pulmoner enfeksiyon sıklığının izahına katkıda bulunabileceğini göstermektedir.

Sitokinlerin dışında bazı pulmoner nöropeptidler, akut akciğer hasarı ile birlikte lokal olarak serbestleşir-

ler ve ESSS'deki kapiller geçirgenliğin değişmesi ile altta yatan endotelial ve/veya epitelyal hücre hasarına katkıda bulunabilirler. Özellikle Substance-P ve Gastrin releasing peptide (GRP) düzeylerinin ESSS'de belirgin olarak arttıkları saptanmıştır (17).

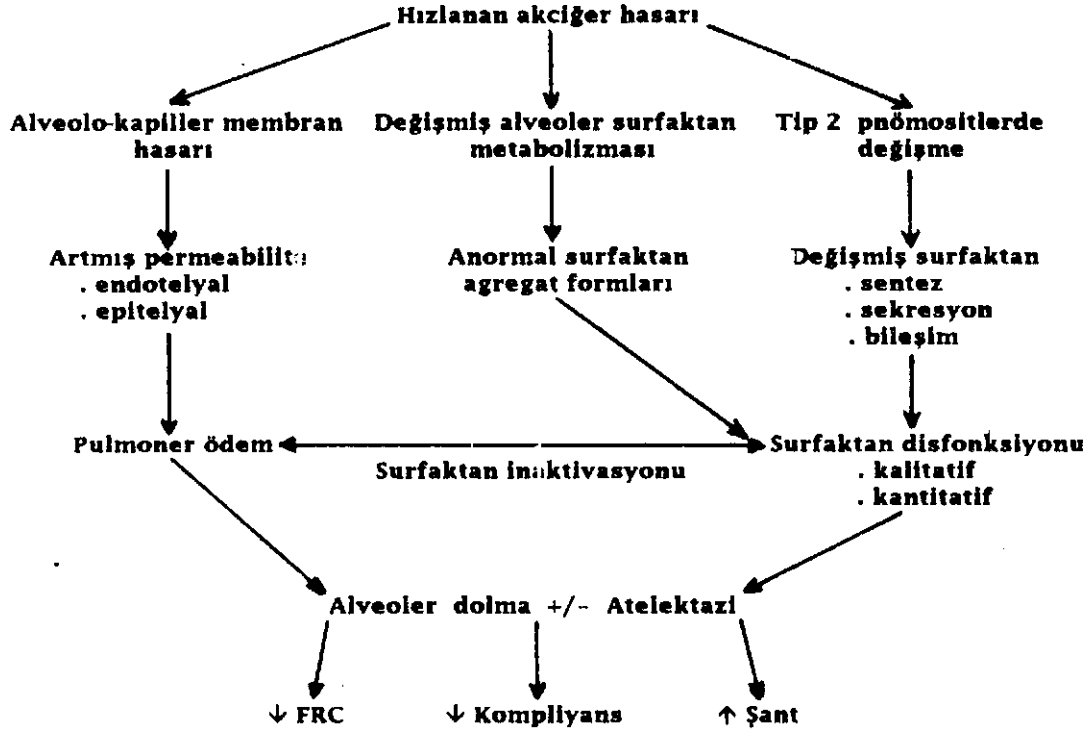
ESSS'de endotelial hasarı sonucu bir takım endotelial mediyatörler açığa çıkarak pulmoner vasküler tonusu artırabilir ve pulmoner arteriyal muskularizasyona neden olabilir, bu suretle de akut akciğer hasarında görülen pulmoner hipertansiyona katkıda bulunabilirler. Akut akciğer hasarlı hastalarda, dolaşan plazma endotelial-1 düzeylerinde belirgin derecede erken artışlar olduğu ve iyileşen hastalarda tekrar normale döndüğü saptanmıştır (18).

ESSS bir kez başladığı zaman akciğerlerde non-spesifik fakat uniform yapısal değişiklikler de başlar. Pozitron emisyon tomografik inceleme sayesinde, erken safhada pulmoner vasküler perméabilité artışını göstermek mümkün olabilmıştır (19). Harap olan pulmoner endotelial membran boyunca sızıntı yoluyla başlayan interstisyel ödemin yanı sıra, torasik lenf kanallarında lenf akımı da artar. Bütün bu süreç esnasında tip 1 ve tip 2 alveoler hücreler harap olur. Bunun sonucunda bir yandan sıvının alveoller içinde eksüdasyonu artar, bir yandan da surfaktan fonksiyonu bozulmaya başlar (Şekil 2). ESSS patogenezinde değişmiş endojen surfaktanın rolünü, ayrıca surfaktan disfonksiyonunun değişmesine katkıda bulunan çeşitli mekanizmaları özetlemektedir (20).

## TEDAVİDE YENİ YAKLAŞIMLAR

ESSS'nin tedavisi altta yatan anormallüğün doğru olarak tanınmasını gerektirir. Günümüz tedavisinde halen geçerli olan belli başlı prensipler; yeterli doku oksijenasyonu sağlanarak bunun devam ettirilmesi, altta yatan hastalığın tedavisi, mekanik ventilasyon, PEEP, yeterli volüm replasmanı ve gerekirse antibiyotiklerdir (1.3).

ESSS'de en önemli problem hipoksemi olduğundan öncelikle bunun düzeltilmesi gerekir, inspire edilen havadaki oksijen konsantrasyonunun ( $F_{iO_2}$ ) yükseltilmesi çoğu kez yeterli olamamakta, ayrıca 0.5'den yüksek bir  $F_{iO_2}$ 'de oksijen toksisitesine bağlı sorunlar ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle hastaların çoğunda 0.5 ya da daha az bir  $F_{iO_2}$  ile birlikte 55-60 mmHg'nin üstünde bir  $P_{aO_2}$  devam ettirebilmek için PEEP uygulaması gerekmektedir. PEEP muhtemelen alveollerin ve distal hava yollarının ekspirium sonunda kollapsını engelleyerek ve kapiller kan akımının yeniden dağılımını sağlayarak, azalmış olan fonksiyonel reziduel kapasite (FRC) ve akciğer kompliyansını düzeltmekte ve böylelikle solunum işinin azalmasında önemli derecede rol oynamaktadır. Bütün bunların sonucunda  $F_{iO_2}$ 'de bir azalma ile birlikte,  $P_{aO_2}$ 'de normal düzeylere dönmeye başlar (21). Hastalarda dolaşım kollapsı olmadıkça ve hemoglobin seviyesi normalse,  $P_{aO_2}$  değeri 60



Şekil 2. ESSS ve endojen sudaktan metabolizması değişiklikleri

mmHg'nın biraz üstünde tutulmalıdır. Sık aralıklarla kan gazları kontrol edilmeli, şayet FIO<sub>2</sub> 0.5'den daha düşük olmasına rağmen yeterli P<sub>02</sub> sağlanamıyorsa PEEP yükseltilmelidir. PEEP düzeyleri 3 ile 5 cmH<sub>2</sub>O'luk artırımlarla 18 cmH<sub>2</sub>O'ya kadar yükseltilebilir. Ancak bu düzeyde PEEP gereken hastalarda prognozun kötü olduğu da unutulmamalıdır. PEEP'den ayırma işleminde basınçlar en fazla 5 cmH<sub>2</sub>O azaltılmalı, P<sub>02</sub> değerlerinde önemli değişiklik olmazsa işleme devam edilmelidir (22). PEEP alveollerini açık tutmak için uygulandığından FIO<sub>2</sub> PEEP'den önce düşürülmelidir. Bilindiği gibi PEEP'in yararlı etkilerinin yanında, intrakraniyal basınçta artma, kardiyak debide azalma, alveollerde aşırı distansiyon sonucu alveoler kapillerlerde kompresyon, barotravmaya bağlı olarak pnömotoraks, pnömomediasten ya da interstisyel amfizem gibi yan etkileri de vardır (21). Son zamanlarda respiratuar destek sağlanırken gelişebilecek akciğer hasarını azaltmak amacıyla, düşük frekanslı pozitif basınç ventilasyonu ile birlikte extracorporeal carbondioxide removal (ECCO<sub>2</sub>R+LFPPV) uygulaması kullanılmakta ve başarılı sonuçlar bildirilmektedir (23). Yine High ve arkadaşları da bir intravenöz oksijenatör (IVOX) aracılığıyla oksijen toksisitesinin ve barotravma risklin azaltılabileceğini ileri sürmüşlerdir (24).

Ters oran ventilasyon (IRV), destekleyici tedavide giderek artan bir şekilde uygulanan bir ventilatuar yöntemidir. Artmış ortalama hava yolu basıncıyla ilgili ola-

rak, gaz alışverişini arttırmak ve kollabe akciğerleri iyileştirmek suretiyle hipoksemiye düzelttiği sanılmaktadır (25).

ESSS patogenezinde nötrofil ürünlerinin rolü iyi bilindiğinden, dimetilsülfoksit (DMSO) ve N-asetilsistein (NAC) gibi serbest oksijen radikallerini temizleyen ajanlar tedavide denenmektedir (26,27). Hafif ila orta derecede akut akciğer hasarı gösteren hastalarda erken intravenöz NAC uygulamasının pulmoner gaz alışverişini düzelttiği ve mekanik ventilatuar destek süresini azaltabileceği saptanmış, ancak bu tedavi ile ESSS gelişimi ve mortalité oranı anlamlı olarak azalmamıştır (27). Başka bir çalışmada ise, nötrofilin enflamatuar etkileri karşısında in-vitro olarak koruyucu olduğu saptanan pentoksifilin (PTX), aynı koruyucu etkileri hayvansal çalışmalarda da gösterilmiş ve ESSS'li hastalarda faydalı olabileceği iddia edilmiştir (28).

Günümüze kadar yapılan bir çok klinik araştırmalardan elde edilen sonuçlar bazında kortikosteroidler genel olarak önerilmemektedir (29,30). Bu çalışmalarda varılan ortak nokta, birkez olay başladıktan sonra kortikosteroid vermenin fazla bir yararı olmadığıdır. Buna karşılık geç dönem ESSS'li hastaların akciğerlerinde ortaya çıkan fibroproliferatif sürecin muhtemelen steroid tedavisine yanıt verdiğine dair yayınlar da mevcuttur (31).

ESSS'nin önemli komplikasyonlarından biri pulmoner hipertansiyondur. Son zamanlarda bazı yeni inha-

15. Ognibene FP, Martin SE, Parker MM. Adult respiratory distress syndrome with severe neutropenia. *N Engl J Med* 1986;315:547-51.
16. Martin TR, Pistorese BP, Hudson LD and Maunder JR. The function of lung and blood neutrophils in patient with the adult respiratory distress syndrome. Implications for the pathogenesis of lung infections. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144:254-62.
17. Espiritu RF, Prtlet JF, Matthay MA and Goetzl EJ. Neuropeptides in pulmonary edema fluid of adult respiratory distress syndrome. *Inflammation* 1992; 16(5):509-17.
18. Langleben D, DeMarchie M, Laporta D, Spanier AH, Schlesinger RD and Steward DJ. Endothelin-x in acute lung injury and the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:1646-50.
19. Calandrino FS, Anderson DJ, Mintun MA. Pulmonary vascular permeability during the adult respiratory distress syndrome: A positron emission tomographic study. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:421-8.
20. Lewis JF and Jobe AH. Surfactant and the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:218-33.
21. Shapiro BA, Cane RD and Harrison RA. Positive end-expiratory pressure in acute lung injury. *Chest* 1983; 83:558.
22. Şahin A. Erişkin solunum zorluğu sendromu. *Yeni Tıp Dergisi* 1990; 7:229-37.
23. Brunet F, Belghith M, Mira JP, Lanore JJ, Vaxelaire JF, Santucci JD and Dhainaut JF. Extra-corporeal carbon dioxide removal and low-frequency positive-pressure ventilation: Improvement in arterial oxygenation with reduction of risk of pulmonary barotrauma in patients with adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1993; 104:889-98.
24. High KM, Snider MD, Richard R, Russell GB, Stene JK, Campbell DB, Auiem TX and Thieme GA. Clinical trials of an intravenous oxygenator in patients with adult respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 1992; 77(5):856-63.
25. Marcy TW and Marini JJ. Inverse ratio ventilation in adult respiratory distress syndrome: rationale and implementation. *Chest* 1991; 106:494-504.
26. Left JA, Oppegard MA, McCarty EC. Dimethylsulfoxide decreases lung neutrophil sequestration and lung lead. *J Lab Clin Med* 1992; 120:282-9.
27. Suter PM, Domenighetti G, Schaller MD, Laverriere MC, Ritz R and Perret C. N-Acetyl-cysteine enhances recovery from acute lung injury in man. A randomized, double-blind placebo-controlled clinical study. *Chest* 1994; 105:190-4.
28. Montravers P, Fagon JY, Gilbert C. Pilot study of cardiopulmonary risk from pentoxifylline in adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1993; 103:1017-22.
29. Bernard GR, Luce JM, Sprung CL, Rinaldo JE, Tate RM, Sibbald WJ, Kariman K, Higgins S, Bradley R, Metz CA, Harris TR and Brigham KL. High-dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1987; 317:1565-70.
30. Bone RC, Fisher CJ, Clemmer TP, Slotman GJ, Mertz CA and the methylprednisolone severe sepsis study group. Early methylprednisolone treatment for septic syndrome and the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1987; 92:1032-6.
31. Meduri GU, Belenchia JM, Estes RJ. Fibroproliferative phase of adult respiratory distress syndrome; clinical findings and effects of corticosteroids. *Chest* 1991; 100:943-52.
32. Walmrath D, Schneider T, Pilch J, Grimminger F, Seeger W. Aerosolised prostacyclin in adult respiratory distress syndrome. *Lancet* 1993; 342:961 -2.
33. Rossaint R, Gerlach H and Folke KJ. Inhalation of nitric oxide. A new approach in severe adult respiratory distress syndrome. *Eur J Anaesthesiol* 1994; 11:43-51.
34. Gommers D and Lochman B. Surfactant therapy: Does it have a role in adults? *Clin Intensive Care* 1993; 4(6):284-95.
35. Lewis JF, Ikegami M, Jobe AH and Absolom D. Physiological responses and distribution of aerosolized surfactant (Survanta®) in a nonuniform pattern of lung injury. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:1364-70.
36. Spragg RG, Gilliard N, Richman P, Smith RM, Hite RC, Pappert D, Robertson B, Curstedt T and Strayer D. Acute effects of a single dose of Porcine surfactant on patients with adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1994; 105:195-200.
37. Brichon PY, Barnoud D, Pison C, Perez I and Guignier M. Double lung transplantation for adult respiratory distress syndrome after recombinant interleukin-2. *Chest* 1993; 104:609-10.