

Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: Tanım ve Etiyopatogenez

Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: Definition and Etiopathogenesis

 Resul YILMAZ^a

^aSelçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Yoğun Bakımı BD,
Konya, Türkiye

Yazışma Adresi/Correspondence:
Resul YILMAZ
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Yoğun Bakımı BD,
Konya, Türkiye
drresul@gmail.com

ÖZET PALICC grubu, başlangıçta pediatrik akut respiratuar distres sendromunda (PARDS) araştırmacıların fikir birliği görüşüne dayanan ve mevcut PARDS çalışmalarından elde edilen verileri kullanarak bazı doğrulamalarla ARDS için pediatriye özel bir tanım oluşturmuştur. Uluslararası yoğun bakım ortamlarında bu tanımın doğrulamasını sağlamıştır. Ayrıca, tanı ve tedavi yaklaşımları için çocuklara spesifik kanıtlar birçok önemli alanda eksiktir, ancak bireysel tedavilerin risk-fayda profillerini daha iyi değerlendirmek için bir çerçeve olarak PALICC tanımının kullanılması hem gelecekteki araştırmalar hem de PARDS'li çocukların klinik bakımı için önemlidir. PARDS'nin birden fazla etiyojisi vardır ve alveoler sıvı klirensi, inflamasyon, pıhtılaşma, apoptoz, fibroz ve onarımı kapsayan iç içe geçmiş yollar karmaşık bir biyolojik ağ olarak düzenlenir. PARDS, önemli morbidite ve mortaliteye sahip bir hastalık süreci olmaya devam etmektedir. Bununla birlikte, son on yılda epidemiyolojisi ve heterojenliğinin daha iyi anlaşılması ve risk derecelendirmede sürekli artan kazanımlar ile gelecek dönemde, en iyi tedavi stratejilerini belirleme ve sonuçları iyileştirme konusunda daha özel klinik çalışmalara fırsat doğurmuştur.

Anahtar Kelimeler: Respiratuar distres sendromu; çocuk; fizyopatoloji

ABSTRACT The PALICC group initially established a pediatrics-specific definition for ARDS with some validation based on the consensus opinion of researchers in pediatric acute respiratory distress syndrome (PARDS) and using data from existing PARDS studies. It has provided validation of this definition in international intensive care settings. Furthermore, child-specific evidence for diagnostic and therapeutic approaches is lacking in many important areas but using the PALICC definition as a framework to better assess the risk-benefit profiles of individual treatments is important for both future research and clinical care of children with PARDS. PARDS has multiple etiologies, and intertwined pathways involving alveolar fluid clearance, inflammation, coagulation, apoptosis, fibrosis, and repair are organized as a complex biological network. PARDS remains a disease process with significant morbidity and mortality. However, with a better understanding of its epidemiology and heterogeneity over the past decade and ever-increasing gains in risk stratifications, the future has opened the opportunity for more specialized clinical studies to identify the best treatment strategies and improve outcomes.

Keywords: Respiratory distress syndrome; child; physiopathology

Akut respiratuar distres sendromu (ARDS) ciddi inflamasyon, artmış pulmoner vasküler permeabilite ve akciğer dokusunun havalanma azlığı ile karakterize diffüz ve akut akciğer hasarının bir tipidir.¹ Başlangıçta yenidoğanda görülen solunum sıkıntısı sendromundan ayırt etmek için ARDS “erişkin=adult” solunum sıkıntısı sendromu şeklinde tanımlanmıştır.² Daha sonra hem çocuk hem de erişkinlerde ARDS'nin ortaya çıkabildiği gösterildiğinde “akut=acute” solunum sıkıntısı sendromu olarak güncellenmiştir.³ Ancak ergenlik tamamlanmaya kadar akciğerler büyüme ve gelişmeye devam ettiğinden çocuk ve erişkin ARDS'sinde belirgin farklar da bulunmaktadır.⁴

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:

Yılmaz R. Pediatric akut respiratuar distres sendromu: Tanım ve etiopatogenez. Yener N, editör. Pediatric Akut Respiratuar Distres Sendromu. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2022. p.1-9.

PEDİATRİK ARDS TARİHÇESİ VE TANIMI

Ashbaugh 1967 yılında, yapay solunum uygulanan 272 hasta üzerinde yaptığı çalışmada, bebeklerde görülen solunum sıkıntısına benzer tablo gösteren 11 erişkin ve 1 çocuk toplam 12 hasta belirlemiştir.² Bu hastaların ortak özellikleri; takipne, hipoksemi, solunum sistemi kompliansının azalması ve çift taraflı pulmoner infiltrasyonlar olarak belirtilmiştir. Patolojik özellikler arasında interstisyel ve alveoler ödem ve kanama ile hiyalin membran oluşumu görülmüştür.

Akciğer hasarlanmasının homojen olmayan doğası, hem endotel hem epiteldeki hasar, inflamasyon, fonksiyonel rezidüel kapasitedeki azalma, akciğer kompliansındaki bozulma, hipoksemi ve artmış alveoler ölü boşluk nedeniyle diğer klinik sendromlarda olduğu gibi ARDS'de de altın standart bir tanı ve prognostik kriter belirlemeyi oldukça güçleştirmektedir.

Tarihsel olarak, çocuklarda akut akciğer hasarı (ALI) veya ARDS'nin tanımlaması 1994 Amerikan-Avrupa Konsensüs Konferansı=American-European Consensus Conference (AECC) ve müteakip 2012 Berlin Definition tarafından belirlenen yetişkin tanımlarına dayanmaktadır.^{5,6} Erişkinlerde ve çocuklarda ARDS patofizyolojisi karşılaştırılabilir olmakla birlikte, pediatriye özgü klinik pratik uygulamalar, eşlik eden hastalıklar ve erişkinlere göre sonuçlardaki kontrastlar çocuklara özgü bir tanımın gerekli olduğunu açıkça ortaya koymuştur.⁷

Çocuklarda ARDS'nin yetişkinlerden farklı olduğunu kabul eden uluslararası uzmanlar, pediatrik akut solunum sıkıntısı sendromu (PARDS) için yeni tanımlar ve kılavuzlar oluşturmak üzere Pediatrik Akut Akciğer Yaralanması Uzlaşma Konferansı'nda (PALICC) toplandı.⁸ Önceki ARDS tanımlarının aksine, Pediatrik Akut Akciğer Hasarı Konsensüs Konferansı (PALICC) pARDS tanımında radyografik kriterleri basitleştirmiş, PaO₂ mevcut olmadığında nabız oksimetre ölçümlerinin kullanımını dahil etmiş, PaO₂/FiO₂ (PF oranı) yerine hastaların ciddiyet gruplarını sınıflandırmak için oksijenasyon indeksi (OI) ve oksijenasyon doygunluk indekslerini (OSI) kullanımını önermiştir. Kronik akciğer hastalığı ve siyanotik kalp hastalığı olan çocuklarda ARDS'yi tanımlamak için spesifik kriterler oluşturulmuştur. Buna ek olarak, PALICC kriterleri için üst yaş sınırı tanımlanmamış olmasına rağmen, perinatal akciğer hasarlanması olan çocuklar **hariç** tutulmuştur (Tablo 1).⁸

ARDS'yi mevcut kronik akciğer hastalığından ayırt etmek için akut başlangıç, ARDS tanımlarına dahil edilmiştir. Hem pediatrik hem de yetişkin literatürünü incelediğinde, hastaların çoğunda sepsis, travma veya

aspirasyon gibi tetikleyici bir olaydan sonra ARDS'nin ortaya çıkmasının ilk 24 saat içinde ve neredeyse tamamında 7 gün içinde semptomlar geliştiği belirlenmiştir.^{9,10} Ancak transfüzyona bağlı akut akciğer hasarı (TRALI), tipik olarak travmatik beyin hasarı veya subaraknoid kanamadan kaynaklanan intrakraniyal hasarı takiben nörojenik pulmoner ödem ve pediatrik boğulma ile ilişkili akciğer hasarı olaydan sonra hemen 6 saat sonra olacak şekilde tanımdan farklı olarak ortaya çıkabilir.¹¹⁻¹³

ARDS'de pulmoner ödemin hidrostatik sebeplerle oluşmasının ayırt edilmesi gerekir. ARDS için açık risk faktörleri olduğu sürece, ARDS'nin sol ventrikül disfonksiyonu ile birlikte var olması PALICC tanımlamasında kullanılabilir. Risk faktörleri belirgin değilse kalp yetmezliğini dışlamak için objektif değerlendirme (ekokardiyografi) yapılmalıdır.¹⁴

Daha önceki pARDS tanımlamalarına karşıt olarak PALICC;

1) Göğüs radyografilerinin tüm pulmoner parankimal inflamasyonu ve ödemi saptamak için duyarlılığının olması, 2) Göğüs görüntülemeye opaklaşmanın sıklıkla hipoksemimin gerisinde kalması ve 3) Akciğer grafisindeki bilateral infiltrat varlığının kötü sonuç için ek risk oluşturmadaki yetersiz kanıtlarını gerekçe göstererek, hastaların pulmoner parankimal hastalık kanıtına sahip olmasını gerektirerek **bilateral** infiltrat gerekliliğini kaldırdı.⁸

Birçok araştırmada PALICC kriterleri ile daha önceki ARDS tanımları (AECC, Berlin) karşılaştırılmıştır.¹⁵⁻¹⁷ Berlin ve AECC tanımlarıyla karşılaştırıldığında, PARDS için PALICC kriterleri daha fazla sayıda pARDS vakasını saptamıştır ve hastaların genel mortalite oranı ve ciddi ARDS ve komplikasyon oranının daha düşük olduğu bulunmuştur.¹⁵⁻¹⁷ AECC ve Berlin tanımlamasında arteiyel kan gazı ölçümü zorunlu olduğundan ve birçok hastada arter kan gazı incelemesi yapılamadığından, daha kolay ve noninvaziv olan oksijen satürasyon ölçümünün PALICC kriterleri içinde olması nedeniyle %40 kadar daha fazla çocuğa pARDS tanısı konabilmiştir.¹⁷ Özellikle, Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome Incidence and Epidemiology (PARDIE) çalışması daha geniş tanımıyla daha hafif PARDS formları olan daha fazla hasta yakalayabilen PALICC kriterlerinin hastalık şiddeti ile kısıtlanmadığı takdirde gelecekteki sonuç=outcome çalışmaları üzerinde ciddi etkileri olabilecektir.¹⁷

EPİDEMİYOLOJİ, MORTALİTE VE RİSK SINIFLAMASI

Erişkinlerde yapılan araştırmalar yoğun bakımda tedavi edilen hastaların %10-15'inde, mekanik ventilatöre bağlı

TABLO 1: Pediatrik akut solunum sıkıntısı sendromu tanımı.

Yaş	Perinatal dönemle ilişkili akciğer hastalığı olanlar dışlanır			
Başlangıç zamanı	Bilinen klinik hasarı takşben 7 gün içinde gelişmesi			
Ödemin Kaynağı	Kalp yetmezliği ve aşırı sıvı yüklenmesiyle tam açıklanamayan solunum yetmezliği			
Görüntüleme Bulguları	Akciğer parankiminde yeni tutulum bulgularının olması			
Oksijenizasyon	Noninvaziv Mekanik Ventilasyon		İnvaziv mekanik Ventilasyon	
	PARDS (Şiddet derecelendirilmez)		Hafif	Orta
	Tam yüz maske BİPAP veya CPAP≥5 cm H ₂ O		4≤ OI <16	8≤ OI <16
	PF oranı ≤300		5≤ OSİ <7,5	7.5≤ OSİ <12.3
	SF oranı ≤264			Oİ ≥ 16
	Özel Popülasyonlar			
Siyanotik Kalp Hastalığı	Altta yatan kardiyak hastalık ile açıklanamayan ani oksijenasyon bozukluğu gelişen hastalarda yaş, başlangıç zamanı, ödemin kaynağı ve görüntüleme bulguları yukarıdaki kriterlere uyuyor ise PARDS tanısı konur.			
Kronik Akciğer Hastalığı	Ani oksijenasyon bozukluğu gelişen hastalarda yaş, başlangıç zamanı, ödemin kaynağı yukarıdaki kriterlere uyuyor ise akciğer görüntülemesinde yeni tutulum bulguları varsa PARDS tanısı konur.			
Sol Ventriküler Disfonksiyon	Sol ventriküler disfonksiyonu ile açıklanamayan oksijenasyon bozukluğu ve akciğer grafisinde yeni infiltrasyon saptanan hastalarda yaş, başlangıç zamanı, ödemin kaynağı yukarıdaki kriterlere uyuyor ise PARDS tanısı konur.			

PARDS tanısı için oksijenasyon bozukluğunun derecelendirilmesinde hafif, orta ve ağır gibi sınıflandırma yoktur. En az 5 cm H₂O CPAP/BİPAP non-invaziv mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda P/F oranının <300 ya da S/F oranının <264 olması yeterlidir.

Formüller

OI = (FiO₂ x ortalama hava yolu basıncı x 100)/PaO₂

OSİ = (FiO₂ x ortalama hava yolu basıncı x 100)/SpO₂ PaO₂/FiO₂: P/F

SaO₂/FiO₂: S/F

Örnekler:

OI hesaplama örnek vaka: Hastanın tidal hacim: 1 mL/kg, Solunum sayısı: 20/dk, PEEP:5 cmH₂O, OHB: 14 cmH₂O, FiO₂: %80, PaO₂: 64 mmHg,

Oİ: Oksijenasyon indeksi = (FiO₂ x ortalama hava yolu basıncı x 100)/PaO₂ OI = 0.80x14x100/64= 11.5 Ağır PARDS,

OSİ hesaplama örnek vaka: Hastanın tidal hacim: 6mL/kg, Solunum sayısı: 25/dk, PEEP:6 cmH₂O, OHB: 15 cmH₂O, FiO₂: %70, SpO₂: 90,

OSİ: Oksijenasyon satürasyon indeksi = (FiO₂ x ortalama hava yolu basıncı x 100)/SpO₂ OSİ = 0.70x15x100/90 = 11.6 Orta PARDS.

PARDS: Pediatrik akut solunum sıkıntısı sendromu; Oİ: Oksijenasyon indeksi.

olanlarda ise %20'sinde ARDS tanısı alabildiklerini göstermektedir.¹⁸⁻²⁰ AECC ve Berlin Tanımlamasını kullanan daha önceki araştırmalar ve meta analizler Amerika Birleşik Devletleri Avrupa ve Avustralya'da yıllık insidansı 100000 kişide 2-12.8, çocuk yoğun bakım hastalarının %1-4'ü ve mekanik ventilatöre bağlı hastaların %8-10'u olarak hesaplamışlardır.^{21,22} Yine, Schouten ve ark. Berlin ve AECC kriterlerini kullanarak toplum temelli insidansı yılda 100.000 kişi başına 3.5 vaka (%95 CI: 2.2-5.7) ve PICU temelli insidansı ise %2.3 olarak bildirmişlerdir (%95 CI: %1.9-2.9).²³

27 ülkeyi temsil eden 145 uluslararası yoğun bakım ünitesinde yapılan PARDIE çalışması, PALICC tanımını kullanarak PARDS'ın PICU hastalarının yaklaşık %3'ünde veya mekanik ventilasyonda olanların %6'sında meydana geldiğini bulmuştur.¹⁷

Berlin ve AECC tanımları kullanılarak yapılan iki meta-analiz, ARDS'li çocuklarda zaman içinde genel mortalitede bir azalma olduğunu ve son yıllarda %20-30 civarında kümülatif tahminlerin olduğunu vurgulamaktadır.^{23,24}

Son birkaç yıl içinde PALICC tanımını kullanan birçok çalışma benzer mortalite oranlarını saptamasına rağmen, PARDIE çalışması da dahil olmak üzere bazı kohort çalışmalarında mortalitenin <%20 olduğu bildirilmiştir.^{12,17,24-26}

Özellikle, PARDS oranlarında bölgesel ve yoğun bakım ünitesine özgü önemli farklılıklar olduğu görülmektedir. PARDIE çalışmasından mekanik ventilasyon gereken hastalar dikkate alındığında, yeni PARDS vakalarının sayısı Kuzey Amerika'da ve yüksek gelirli ülkelerde, yaz ayları boyunca en yüksek ve orta hacimli PICU'larda en düşük olarak saptanmıştır (P<0.01).¹⁷

Genel olarak, PARDS mortalitesi son birkaç on yılda azalmıştır ve erişkin ARDS mortalitesinden daha düşüktür, bu oran hafif ila şiddetli olmak üzere %35-46 arasında değişmektedir.²⁷ Bununla birlikte, PARDS mortalitesi önemini korumaktadır ve tanımlama, risk sınıflandırması ve hedeflenen yönetimdeki gelişmeler mortalite yükünü daha da azaltmak için çok önemli olacaktır.

PEDİATRİK AKUT SOLUNUM SIKINTISI NEDENLERİ

ARDS, altta yatan birçok farklı klinik durumla ilişkilidir. Hasarlanma doğrudan alveoler epitelyumda (yani pnömoni, inhale toksinler, vb.) veya dolaylı olarak kılcal endotelde sepsis veya pankreatit gibi durumlarda görüldüğü gibi sistemik inflamasyona ikincil gelişebilir (Tablo 2).^{8,15,26,28}

Çocuklarda, pnömoni veya alt solunum yolu enfeksiyonu dahil olmak üzere intrinsik pulmoner süreçler en yaygın PARDS risk faktörleri olmaya devam etmektedir, ikinci sırada ise sepsis yer almaktadır. Travmaya sekonder pARDS gelişimi ise %4-8 arasında saptanmaktadır. Birçok çalışma, hangi pARDS tanımının uygulandığına bakılmaksızın bu eğilimi tutarlı bir şekilde göstermiştir.^{15,16,24,26,30,31} Gan ve ark. olguların %86.6'sını pulmoner PARDS ve %13.4'ünün akciğer dışı PARDS'in oluşturduğunu bildirmişlerdir. Ekstrapulmoner PARDS'nin en yaygın nedeni olarak sepsis (%82.9) ve pulmoner PARDS'nin ise pnömoni (%91.7) olduğunu bildirmişlerdir.²⁵

Daha yavaş başlangıçlı veya tanımlanabilir bir risk faktörünün yokluğunda ARDS, aARDS taklit edebilen durumlar, spesifik tedaviler gerektirebilecek çok sayıda hastalık veya sendromun dikkate alınmasını gerektirir (Tablo 3).³²

AKUT SOLUNUM SIKINTISI SENDROMU PATOFİZYOLOJİSİ

ARDS'nin patofizyolojisinin anlaşılması hastalar için en uygun mekanik ventilasyon modunun seçimini kolaylaştırır.³³ ARDS'nin patofizyolojik süreci akut eksüdatif, fibroproliferatif, rezolüsyon olmak üzere 3 fazdan oluşmaktadır (Tablo 4).

ARDS'İN 3 FAZI VARDIR.^{29,34}

1. Faz: Eksüdatif Faz (0-6 Gün)

Yaralanma, distal akciğerin hassas alveolar yapısına ve ilgili mikro damar sistemine doğrudan veya dolaylı saldırılarla başlatılır. Akciğerin, ARDS'nin eksüdatif fazı olarak adlandırılan hasarlanmaya ilk tepkisi, alveolar endotelial ve epitel bariyerlerinin doğuştan gelen immün hücre aracılı **hasarı** ve interstisyum ve alveol içinde proteinden zengin ödem sıvısının birikmesi ile karakterize edilir. Yerleşik alveolar makrofajlar proinflamatuvar sitokinler salgırlar, bu da nötrofil ve monosit veya makrofaj toplanmasına yol açar ve ayrıca alveolar epitel hücrelerinin ve efektör T hücrelerinin aktivasyonu ile inflamasyonu ve doku hasarını teşvik eder.³⁵ Endotel aktivasyonu ve mikrovasküler hasarlanma da ARDS'deki bariyer bozulmasına katkıda bulunur ve mekanik gerilme ile hasarlanma daha da kötüleşir.^{1,29} Tümör nekroz faktörü (TNF)-aracılı doku faktörünün ekspresyonu, trombosit agregasyonu ve mikrotrombüs oluşumunun yanı sıra intraalveolar pıhtılaşma ve hiyalin membran oluşumunu destekler.²⁹

Akut akciğer hasarı ve eksudasyon (sıvı kaçağı) sonucu akciğerde sıvı miktarı artar. Hipokseminin en ağır olduğu dönemdir. Endotel ve epitel hasarı vardır. Hastaların bir bölümü bu dönemde hızlı bir şekilde iyileşir. Bir kısmında ise hastalık ilerler ve bir hafta içinde ikinci faza geçer.

2. Faz: Fibroproliferatif Faz (7-10 Gün)

ARDS'nin ikinci veya proliferatif fazı sırasında başlatılan onarım süreçleri, konakçının hayatta kalması için gereklidir. Epitel bütünlüğü yeniden sağlandığında, alveolar ödemin ve alveolde oluşan geçici matrisin emilmesi, alveolar mimariyi ve işlevi eski haline getirir.^{1,29} Bazı hastalarda düzelme görülebilirken, birçok vaka, alveolar boşlukta skuamöz me-taplazi ve mikroskobik tromboemboli ilişkili fibroblast ve

TABLO 2: Pediatrik akut solunum sıkıntısı sendromu için risk faktörleri.

Doğrudan Akciğer Hasarı Risk Faktörleri	İndirekt Akciğer Hasarı Risk Faktörleri
■ Pnömoni (bakteriyel, viral, mantar veya fırsatçı)*	■ Sepsis (pulmoner olmayan kaynak)*
■ Mide içeriğinin aspirasyonu*	■ Torasik olmayan travma veya hemorajik şok
■ Akciğer kontüzyonu	■ Pankreatit
■ İnhalasyon hasarı	■ Büyük yanık hasarı
■ Boğulma	■ Aşırı dozda ilaç
	■ Masif Transfüzyon-TRALI
	■ Kardiyopulmoner baypas
	■ Akciğer transplantasyonu veya embolektomi sonrası reperfüzyon ödemi

*Pnömoni, mide içeriğinin aspirasyonu ve sepsis, birlikte son klinik çalışmalarda ARDS vakalarının %85'inden fazlasını oluşturmaktadır.²⁹

TRALI: Transfüzyona bağlı akut akciğer hasarı.

TABLO 3: Akut solunum sıkıntısı sendromunu taklit edebilecek koşullar.*

Konjestif kalp yetmezliği
İnterstiyel akciğer hastalığı (örneğin, akut interstiyel pnömoni, spesifik olmayan interstiyel pnömoni, kriptojenik organize pnömoni, akut eozinofilik pnömoni, aşırı duyarlılık pnömonisi ve pulmoner alveolar proteinozis)
Polimiyozit (antisentaz sendromu) gibi bağ dokusu hastalıkları
Vaskülit veya Goodpasture sendromundan kaynaklanan yaygın alveolar kanama
İmmünoterapiden kaynaklanan vasküler kaçak sendromu dahil, ilaca bağlı akciğer hastalıkları (örn., bleomisin veya amiodaron)
Kanser (T hücreli veya B hücreli lenfomalar veya metastatik karsinom)
Endobronşiyal tüberküloz

*Literatürde "Akut solunum sıkıntısı sendromu taklitleri" veya "ikincil nedenler" olarak adlandırılan bu durumlar, Akut solunum sıkıntısı sendromu için olanlardan farklı ek tanı testleri ve tedaviler gerektirebilir.³²

TABLO 4: Pediatrik akut solunum sıkıntısı sendromunun evreleri.

Eksüdatif Faz	Proliferatif Faz	Fibrotik Evre
<ul style="list-style-type: none"> ■ Ortaya çıkan bir risk faktörünün ardından 6-72 saat içinde başlar ■ Hızla ilerler ■ Yaklaşık 7 gün sürer ■ Alveolar epitel hücrelerinin/tip 1 pnömositlerin (tip 2 pnömositler hasara karşı daha dirençlidir, ancak her ikisi de hasarlıdır) ve kılcak endotel hücrelerinin yıkımı, sayısız etki üretir: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Alveolar kapiller membranda hasar → endotel hücre membranları sızdırır→ interstiyel ve alveolar boşluklara proteinden zengin sıvı çıkar ▪ Proinflamatuvar sitokinlerin salınımı → lökositler interstiyel ve alveollerde toplanır ▪ Yüzey aktif maddenin inaktivasyonu (alveollerin açık kalmasına yardımcı olur) ▪ Fibrin çökeltileri, plazma proteinleri, nekrotik kalıntılar ve işlevsiz yüzey aktif madde, iç alveolar duvarları kaplayan "hiyalin zarları" oluşturur (camsı/mumsu görünüm). ▪ Sürfaktan kaybı ayrıca alveollerin yüzey geriliminde büyük bir artışa neden olarak aşağıdakilere yol açar: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Alveolar instabilite ▪ Atelektazi Akciğer fonksiyonu üzerindeki etkileri: <ul style="list-style-type: none"> ■ "Sert akciğerler" → azaltılmış akciğer kompliyansı ■ Azalmış difüzyon kapasitesi, nefes darlığı ve hipoksemi ■ İntrapulmoner şant, alveolar mikrovasküler tıkanmadan kaynaklanır. ■ Akciğerin havalandırılan kısımlarına pulmoner arter kan akımının azalması ■ Pulmoner ölü boşluk artar, sonuçta hipoksemiye ek olarak hiperkapniye yol açar. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Genellikle 7-21 gün sürer ■ Birçok hasta ilk akciğer hasarından sonra 3-4 hafta içinde iyileşir. ■ Akciğer onarımının başlangıç aşaması ve patofizyolojik değişikliklerin çözülmesi (onarım süreci) ■ Alveolar epitel hücreleri, alveolar bazal membranlar boyunca çoğalmaya başlar. ■ Yeni pulmoner sürfaktan üretilir. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ İnflamatuvar eksüdatlar değişken miktarlarda alveolar kanal ve interstiyel fibroze dönüştürülür. ■ Pulmoner damarların intimal fibrozu, ilerleyici vasküler oklüzyona ve pulmoner hipertansiyona yol açar. ■ Bazı hastalarda amfizem benzeri değişiklikler gelişir ve bu nedenle ek oksijen gerektirir

tip II alveolar epitel hücre proliferasyonu dahil olmak üzere akut ve kronik inflamatuvar hücrelerle hücre dışı matris (ECM) birikimi ile histolojik olarak işaretlenmiş bir fibroproliferatif faz bağlamında solunum yetmezliğine ilerler.

Akciğerdeki hasara bağlı yumuşak doku ve diğer yapı elemanlarının proliferasyonu ve fibroblast artışı ile karakterizedir. Bazal membranın epitelyal tarafında hiyalin membranların oluşumu saptanır. “Sert Akciğer” ve “şok akciğer” bu dönemdeki akciğeri tanımlamak için kullanılır. Bu değişiklikler akciğer kompliyansının kaybolmasına ve gaz değişiminin bozulmasına neden olur. Anormal şekilde genişlemiş hava kesecikleri ortaya çıkar ve fibrotik doku (skar) artmıştır.

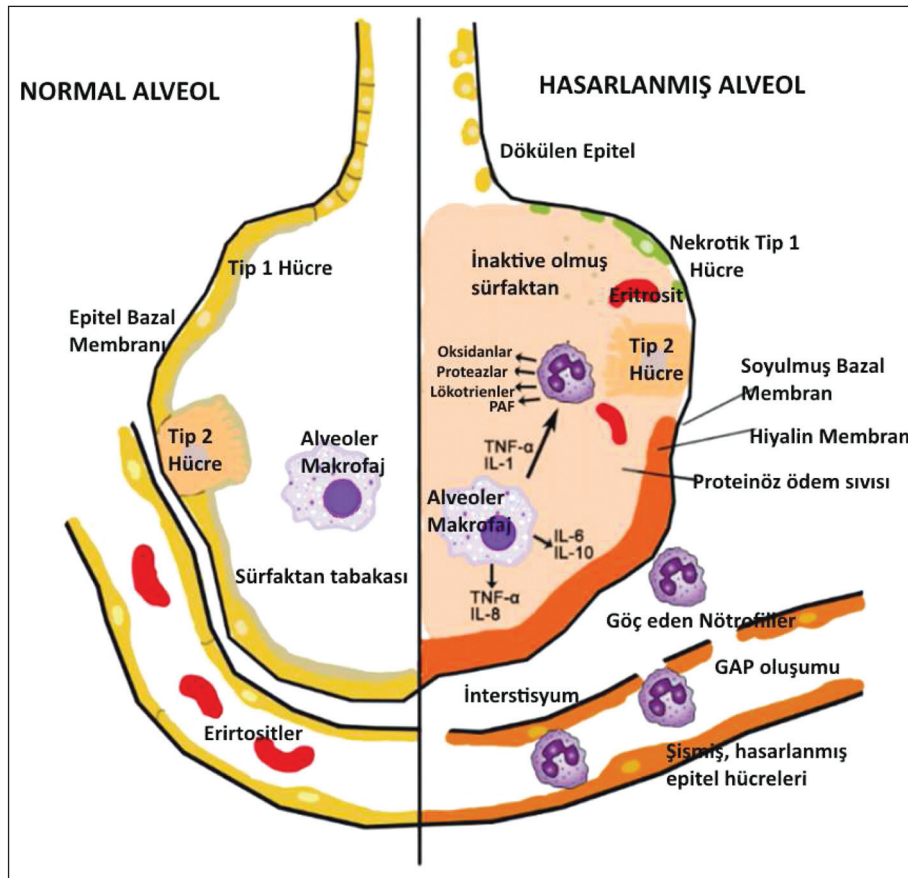
3. Faz: Fibrotik Faz (>10-14 Gün)

ARDS'nin son veya fibrotik fazı tüm hastalarda oluşmaz, ancak uzun süreli mekanik ventilasyon ve artan mortalite ile ilişkilidir.^{1,29} İnflamasyon geriler. Oksijenasyon düzelir

ve ekstübasyon mümkün olabilir. Akciğer fonksiyonlarının düzelmesi 6-12 ay sürebilir. Bu süre hastalığın ağırlığı ve altta yatan nedene göre değişiklik gösterir. Değişik derecede pulmoner fibrozis gelişebilir.

pARDS'de alveolar kapiller membran geçirgen hale gelir, protein ve kan hücrelerinin intersiyel alana girmesine izin verir. Böylece onkotik basıncının artmasına bağlı kapillere daha az sıvı çekilir.^{36,37} Sonuç olarak non kardiyojenik pulmoner ödem ARDS'li hastaların bir numaralı bulgusudur. Ayrıca akciğerlerde hiyalin membran formasyonunda, fibroblastlarda, alveolar Tip 2 hücrelerinin sayısında önceye göre artış ve pulmoner sürfaktanın inaktivasyonu belirir. İntersiyel fibrozis gelişebilmektedir. Bu faktörler gaz değişimini kötüleştirmekte, akciğer kompliyansını azaltmakta ve normal dokuya bitişik atelektazik alanlar oluşturmaktadır. Böylece solunum iş yükü artmaktadır (Şekil 1).^{37,38}

Normal akciğer dokusu, yoğun konsolidasyon ve ekspirasyon sırasında kollaps olan bölge olmak üzere akciğer



ŞEKİL 1: Akut solunum sıkıntısı sendromunda alveolar yaralanma (şematik gösterim).

Akut solunum sıkıntısı sendromunun akut fazında normal bir alveol (solda) ve hasarlı bir alveol (sağda), interstiyel ve alveolar ödem, hiyalin membranlar, nötrofil göçü, epitel hücre ölümü, ve ilk fibroblast aktivasyonu.

Gönderen: Matthay MA, Zimmerman GA. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2005;33:319-27.³⁹

3 farklı yaygın alandan oluşmaktadır.⁴⁰ Bu alanlara sahip olan heterojen akciğer PEEP olmadan düşük tidal volümde havalanırsa akciğerlerde tekrarlayıcı şekilde açılıp kapanan havayolları ve akciğer kısımları oluşur. Bu tip hasara **atelektavma** adı verilir.⁴¹ Tam tersi, heterojen akciğerler yüksek tidal volümde havalanırsa, aşırı şişmiş alveoller oluşur ve pnömotoraks gibi komplikasyonları içeren **batravmaya** neden olur.⁴² Ventilatör kaynaklı üçüncü tip akciğer hasarı akciğer sitokin (tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, interleukin-8, matrix metalloproteinase 9, nuclear factor kappa-light-chainenhancer of activated B cells) salınım sonuçları gibi sistemik inflamatuvar yanıtları olan **biotravma**dır.⁴³ ARDS patogenezinin anlaşılmasındaki son gelişmeler, hücrelerin dahil olmasına ek olarak epitelyal/endotelial fonksiyondaki değişikliklerde çeşitli kemokinlerin rollerinin daha iyi anlaşılmasıyla kolaylaşmıştır. ARDS'deki kilit oyuncular interlökin-8 (IL-8), transforming growth factor- β (TGF- β) ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi görünmektedir.⁴⁴ Biotravma akciğer hasarını arttırmakta ve multiorgan bozukluğuna neden olmaktadır.⁴⁵

PARDS TANI VE ŞİDDETİ³⁴

Daha önceki ARDS tanımları gibi, PALICC, farklı derecelerde akciğer hasarı olan çocukları hedefleyen gelecekteki araştırmalar ve tedaviler için ortak tanımları kolaylaştırmak için PARDS şiddet grupları geliştirdi. Patofizyolojideki potansiyel farklılıkların yanı sıra hastalık şiddetine dayalı mortalite ve sonuçtaki açık farklılıklar göz önüne alındığında, risk-fayda profilleri hastalığın şiddetine göre farklılık gösterebilir.⁴⁶

Yaş: Her yaşta gelişebilir. Fakat perinatal dönem ile ilişkili akut hipoksemiye yol açan aşağıdaki nedenler tanı kriteri olarak alınmaz:

- Prematüriteyle ilişkili akciğer hastalıkları
- Perinatal akciğer hasarı (Mekonyum aspirasyonu, doğumla ilgili pnömoni ve sepsis)
- Diğer konjenital anomaliler (konjenital diafragma hernisi veya alveoler kapiller displazi).

Zaman: Bilinen klinik hasarı takiben 7 gün içinde akut hipoksemisinin ve radyolojik değişikliklerin meydana gelmesi (Tablo 1).

Ödem Nedeni: Kalp yetmezliği ve aşırı sıvı yüklenmesine bağlı olmayan pulmoner ödem gelişmesi. Sol ventriküler disfonksiyonu olan hastalarda PARDS kriterleri var ise ve olay sol ventrikül disfonksiyonu ile açıklanamıyorsa bu hastalar PARDS olarak kabul edilmelidir.

Görüntüleme: Akciğer filminde akut pulmoner parenkimal hastalık ve yeni infiltrasyon PARDS tanısı için şarttır.

Dikkat: İnfiltrasyon genellikle bilateraldir. Kardiyak yetmezliği veya kardiyojenik komponenti dışlamak için EKO yapılabilir.

Oksijenizasyon: PARDS'nin en önemli özelliklerinden biri hipoksemdir. Hipoksemisinin derecesi önemlidir. Pediatrik hastalarda arter kan gazı ölçümü her zaman mümkün olmayabilir. Bu durumda oksijenasyon indeksi (OI) yerine oksijenasyon satürasyon indeksi (OSİ) kullanılmalıdır. Non-invaziv basınç desteği uygulanan hastalarda PaO₂/FiO₂ (P/F) bakılmadığında SpO₂/FiO₂ (S/F) değeri kullanılabilir. Oksijen tedavisi SpO₂ değerini %88 ile %97 arasında tutacak şekilde ayarlanır. Ancak, SpO₂ >%97 olduğunda oksihemoglobin ayrışma eğrisi neredeyse düz olduğundan, bu ölçümlerin SpO₂'nin ≤%97 olmasını gerektirdiğini hatırlamak önemlidir.²⁸

Arteriyel kan gazları veya arteriyel damar yolu ile izleme, giderek artan bir şekilde hemodinamik dengesizliği veya şiddetli hipoksemisi olan hastalar için ayrılmıştır. Arteriyel kan numunesi alınmasının gerekli olması, PARDS'li çocukların önemli ölçüde eksik tanınmasına yol açacaktır ve arter kan gazı alınmasında hastayı yöneten hekimin tercihine dayalı olarak seçim yanlılığına yol açabilecektir. Araştırmacılar benzer hipoksemi dereceleri için sınıflandırmadan sonra bile, mekanik ventilasyon uygulanan arter kan gazı ölçümü yapılmış çocukların daha hasta olduğunu, daha yüksek hastalık şiddetine sahip olduklarını ve daha fazla vazopressör desteği aldıklarını vurgulamışlardır.⁴⁷

Verilen FiO₂'nin hesaplanmasındaki zorluklar ve ventilatör desteğinin derecesine dayalı modifikasyonun potansiyel etkisi göz önüne alındığında, noninvaziv ventilasyon uygulanan çocuklar için SF oranının PF oranı ile ilgili olarak ne kadar iyi performans gösterdiği belirsizdir. Bu nedenle PALICC, entübe edilmemiş hastalarda (veya tam yüz maskesi noninvaziv ventilasyonda olmayan hastalarda) SF oranlarının şiddeti derecelendirmek için uygulanmasını önermemektedir.

PALICC, minimum CPAP'si 5 cm H₂O olan, tam yüz maskeli noninvaziv ventilasyon modlarında olan ve PF oranları ≤300 veya SF oranları ≤264 olan hastaların PARDS'li olarak kabul edilmesini tavsiye etmektedir. Tam yüz maskesi CPAP veya BiPAP kullanan ancak PARDS için tüm kriterleri karşılamayan hastalar PARDS açısından risk altında kabul edilmelidir. PARDS'yi teşhis etmek üzere SpO₂ kriterlerini uygulamak için oksijen tedavisi, %88-97 arasında bir SpO₂ elde edecek şekilde titre edilmelidir.

SONUÇ

ARDS, birçok kişinin düşündüğünden daha uzun bir geçmişe sahiptir. Bu önemli sendrom hakkındaki bilgilerimiz, nihai amacı terapiyi daha etkili hale getirmek ve hastaların yaşamlarını iyileştirmek olan zekice klinik gözlemler yoluyla ortaya konmuştur. ARDS tanımlarının zamanla gelişmesine rağmen, pediatriye özgü bir tanımın son zamanlardaki gelişimi çocuk yoğun bakım topluluğu tarafından büyük memnuniyetle karşılanmıştır.

ARDS'nin birden fazla etiyojisi vardır ve alveoler sıvı klirensi, inflamasyon, pıhtılaşma, apoptoz, fibroz ve onarımın iç içe geçmiş yolları karmaşık bir biyolojik ağ olarak düzenlenir. Doğum sonrası akciğer morfogenezinin düzenlenmesi ile ARDS'nin patobiyojisi arasındaki örtüşme, belirli bir akciğer hasarına verilen yanıtın ve bunun

sonucunun yaş spektrumu boyunca farklılık oluşturacağını göstermektedir.

Göğüs röntgeni şu anda PARDS tanısı için ve hava kaçakları veya ekipmanın yerinden çıkması gibi komplikasyonları tespit etmek için zorunludur. Oksijenasyon ve CO₂ atılımı dahil hayati belirtilerin ve ventilatör parametrelerinin izlenmesi PARDS şiddetinin değerlendirilmesinde ve yönetime rehberlik açısından önemlidir. Çeşitli solunum sistemi parametrelerinin izlenmesi, çocuklarda yararlı olması için sürekli gelişim gerektirir.

PARDS, önemli morbidite ve mortaliteye sahip bir hastalık süreci olmaya devam etmektedir. Bununla birlikte, son on yılda epidemiyolojisi ve heterojenliğinin daha iyi anlaşılması ve risk derecelendirmede (stratification) sürekli artan kazanımlar ile gelecek dönem, en iyi tedavi stratejilerini belirleme ve sonuçları iyileştirme konusunda daha özel klinik çalışmalara fırsat doğurmuştur.

KAYNAKLAR

- Sapru A, Flori H, Quasney MW, Dahmer MK; Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Pathobiology of acute respiratory distress syndrome. *Pediatr Crit Care Med.* 2015;16(5 Suppl 1):S6-22. doi: 10.1097/PCC.0000000000000431.
- Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet.* 1967;2(7511):319-23. doi: 10.1016/s0140-6736(67)90168-7.
- Katz R. Adult respiratory distress syndrome in children. *Clin Chest Med.* 1987;8(4):635-9.
- Wang X, Dockery DW, Wypij D, Fay ME, Ferris BG Jr. Pulmonary function between 6 and 18 years of age. *Pediatr Pulmonol.* 1993;15(2):75-88. doi: 10.1002/ppul.1950150204.
- Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, 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 Pt 1):818-24. doi: 10.1164/ajrccm.149.3.7509706.
- ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA.* 2012;307(23):2526-33. doi: 10.1001/jama.2012.5669.
- Thomas NJ, Jouvot P, Willson D. Acute lung injury in children--kids really aren't just "little adults". *Pediatr Crit Care Med.* 2013;14(4):429-32. doi: 10.1097/PCC.0b013e31827456aa.
- Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Pediatric acute respiratory distress syndrome: consensus recommendations from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med.* 2015;16(5):428-39. doi: 10.1097/PCC.0000000000000350.
- Dahlem P, van Aalderen WM, Hamaker ME, Dijkgraaf MG, Bos AP. Incidence and short-term outcome of acute lung injury in mechanically ventilated children. *Eur Respir J.* 2003;22(6):980-5. doi: 10.1183/09031936.03.00003303.
- Irish Critical Care Trials Group. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome in Ireland: a prospective audit of epidemiology and management. *Crit Care.* 2008;12(1):R30. doi: 10.1186/cc6808.
- Marik PE, Corwin HL. Acute lung injury following blood transfusion: expanding the definition. *Crit Care Med.* 2008;36(11):3080-4. doi: 10.1097/CCM.0b013e31818c3801.
- Meyer RJ, Theodorou AA, Berg RA. Childhood drowning. *Pediatr Rev.* 2006;27(5):163-8; quiz 169. doi: 10.1542/pir.27-5-163.
- Šedý J, Zicha J, Kunes J, Jendelová P, Šyková E. Mechanisms of neurogenic pulmonary edema development. *Physiol Res.* 2008;57(4):499-506. doi: 10.33549/physiolres.931432.
- Flori HR, Glidden DV, Rutherford GW, Matthay MA. Pediatric acute lung injury: prospective evaluation of risk factors associated with mortality. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(9):995-1001. doi: 10.1164/rccm.200404-5440C.
- Parvathaneni K, Belani S, Leung D, Newth CJ, Khemani RG. Evaluating the performance of the pediatric acute lung injury consensus conference definition of acute respiratory distress syndrome. *Pediatr Crit Care Med.* 2017;18(1):17-25. doi: 10.1097/PCC.0000000000000945.
- Gupta S, Sankar J, Lodha R, Kabra SK. Comparison of Prevalence and Outcomes of Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome Using Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Criteria and Berlin Definition. *Front Pediatr.* 2018;6:93. doi: 10.3389/fped.2018.00093.
- Khemani RG, Smith L, Lopez-Fernandez YM, Kwok J, Morzov R, Klein MJ, et al; Pediatric Acute Respiratory Distress syndrome Incidence and Epidemiology (PARDIE) Investigators; Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network. Paediatric acute respiratory distress syndrome incidence and epidemiology (PARDIE): an international, observational study. *Lancet Respir Med.* 2019;7(2):115-28. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30344-8. Erratum in: *Lancet Respir Med.* 2018;: Erratum in: *Lancet Respir Med.* 2019;7(3):e12.
- Frutos-Vivar F, Nin N, Esteban A. Epidemiology of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care.* 2004;10(1):1-6. doi: 10.1097/00075198-200402000-00001.
- Zaccardelli DS, Pattishall EN. Clinical diagnostic criteria of the adult respiratory distress syndrome in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 1996;24(2):247-51. doi: 10.1097/00003246-199602000-00011.

20. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, Alía I, Brochard L, Stewart TE, et al; Mechanical Ventilation International Study Group. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA*. 2002;287(3):345-55. doi: 10.1001/jama.287.3.345.
21. Erickson S, Schibler A, Numa A, Nuthall G, Yung M, Pascoe E, et al; Paediatric Study Group; Australian and New Zealand Intensive Care Society. Acute lung injury in pediatric intensive care in Australia and New Zealand: a prospective, multicenter, observational study. *Pediatr Crit Care Med*. 2007;8(4):317-23. doi: 10.1097/01.PCC.00000269408.64179.FF.
22. López-Fernández Y, Azagra AM, de la Oliva P, Modesto V, Sánchez JI, Parrilla J, et al; Pediatric Acute Lung Injury Epidemiology and Natural History (PED-ALIEN) Network. Pediatric Acute Lung Injury Epidemiology and Natural History study: Incidence and outcome of the acute respiratory distress syndrome in children. *Crit Care Med*. 2012;40(12):3238-45. doi: 10.1097/CCM.0b013e318260caa3.
23. Schouten LR, Veltkamp F, Bos AP, van Woensel JB, Serpa Neto A, Schultz MJ, et al. Incidence and mortality of acute respiratory distress syndrome in children: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2016;44(4):819-29. doi: 10.1097/CCM.0000000000001388.
24. Wong JJ, Jit M, Sultana R, Mok YH, Yeo JG, Koh JWJC, et al. Mortality in Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Intensive Care Med*. 2019;34(7):563-71. doi: 10.1177/0885066617705109.
25. Gan CS, Wong JJ, Samransamruajkit R, Chuah SL, Chor YK, Qian S, et al; Pediatric Acute and Critical Care Medicine Asian Network (PACCMAN). Differences between pulmonary and extrapulmonary pediatric acute respiratory distress syndrome: a multicenter analysis. *Pediatr Crit Care Med*. 2018;19(10):e504-e13. doi: 10.1097/PCC.0000000000001667.
26. Yehya N, Servaes S, Thomas NJ. Characterizing degree of lung injury in pediatric acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2015;43(5):937-46. doi: 10.1097/CCM.0000000000000867.
27. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al; LUNG SAFE Investigators; ESICM Trials Group. 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. doi: 10.1001/jama.2016.0291. Erratum in: *JAMA*. 2016;316(3):350. Erratum in: *JAMA*. 2016;316(3):350.
28. Shein SL, Maddux AB, Klein MJ, Bhalla A, Briassoulis G, Dahmer MK, et al. Epidemiology and Outcomes of Critically Ill Children at Risk for Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: A Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome Incidence and Epidemiology Study. *Crit Care Med*. 2022;50(3):363-74. eng. Epub 2021/09/29. doi: 10.1097/ccm.0000000000005287.
29. Thompson BT, Chambers RC, Liu KD. Acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2017;377(19):1904-5. doi: 10.1056/NEJMc1711824.
30. Johnston CJ, Rubenfeld GD, Hudson LD. Effect of age on the development of ARDS in trauma patients. *Chest*. 2003;124(2):653-9. doi: 10.1378/chest.124.2.653.
31. Keim G, Watson RS, Thomas NJ, Yehya N. New morbidity and discharge disposition of pediatric acute respiratory distress syndrome survivors. *Critical care medicine*. 2018;46(11):1731. Keim G, Watson RS, Thomas NJ, Yehya N. New morbidity and discharge disposition of pediatric acute respiratory distress syndrome survivors. *Crit Care Med*. 2018;46(11):1731-8. doi: 10.1097/CCM.0000000000003341.
32. Aublanc M, Perinel S, Guérin C. Acute respiratory distress syndrome mimics: the role of lung biopsy. *Curr Opin Crit Care*. 2017;23(1):24-29. doi: 10.1097/MCC.0000000000000373.
33. Tremblay LN, Slutsky AS. Ventilator-induced lung injury: from the bench to the bedside. In: Pinsky MR, Brochard L, Mancebo J, eds. *Applied Physiology in Intensive Care Medicine*. 1st ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2006. p.357-66.
34. Çıtak A, Kalkan G, Anıl AB, Ağin H, Akyıldız BN, Dursun O, et al. Pediatrik akut respiratuvar distres sendromu (PARDS) PROTOKOLÜ. *J Pediatr Emerg Intensive Care Med*. 2020;7(1):24-33.
35. Aggarwal NR, King LS, D'Alessio FR. Diverse macrophage populations mediate acute lung inflammation and resolution. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2014;306(8):L709-25. doi: 10.1152/ajplung.00341.2013.
36. Carlucci M, Graf N, Simmons JQ, Corbridge SJ. Effective management of ARDS. *Nurse Pract*. 2014;39(12):35-40. doi: 10.1097/01.NPR.00000454981.96541.e6.
37. Heidemann SM, Nair A, Bulut Y, Sapru A. Pathophysiology and management of acute respiratory distress syndrome in children. *Pediatr Clin North Am*. 2017;64(5):1017-37. doi: 10.1016/j.pcl.2017.06.004.
38. York NL, Kane C. Trends in caring for adult respiratory distress syndrome patients. *Dimens Crit Care Nurs*. 2012;31(3):153-8. doi: 10.1097/DCC.0b013e31824dffa4.
39. Matthay MA, Zimmerman GA. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: four decades of inquiry into pathogenesis and rational management. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2005;33(4):319-27. doi: 10.1165/rcmb.F305.
40. Gattinoni L, Caironi P, Pelosi P, Goodman LR. What has computed tomography taught us about the acute respiratory distress syndrome? *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(9):1701-11. doi: 10.1164/ajrccm.164.9.2103121.
41. Slutsky AS. Lung injury caused by mechanical ventilation. *Chest*. 1999;116(1 Suppl):9S-15S. doi: 10.1378/chest.116.suppl_1.9s-a.
42. Boussarsar M, Thierry G, Jaber S, Roudot-Thoraval F, Lemaire F, Brochard L. Relationship between ventilatory settings and barotrauma in the acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 2002;28(4):406-13. doi: 10.1007/s00134-001-1178-1.
43. Halbertsma FJ, Vaneker M, Scheffer GJ, van der Hoeven JG. Cytokines and biotrauma in ventilator-induced lung injury: a critical review of the literature. *Neth J Med*. 2005;63(10):382-92.
44. Sharp C, Millar AB, Medford AR. Advances in understanding of the pathogenesis of acute respiratory distress syndrome. *Respiration*. 2015;89(5):420-34. doi: 10.1159/000381102.
45. Imai Y, Parodo J, Kajikawa O, de Perrot M, Fischer S, Edwards V, 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. doi: 10.1001/jama.289.16.2104.
46. Briel M, Meade M, Mercat A, Brower RG, Talmor D, Walter SD, Slutsky AS, et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2010;303(9):865-73. doi: 10.1001/jama.2010.218.
47. Khemani RG, Rubin S, Belani S, Leung D, Erickson S, Smith LS, et al. Pulse oximetry vs. PaO2 metrics in mechanically ventilated children: Berlin definition of ARDS and mortality risk. *Intensive Care Med*. 2015;41(1):94-102. doi: 10.1007/s00134-014-3486-2.