

# Akut Respiratuvar Distress Sendromu

## Acute Respiratory Distress Syndrome

Onur SELVİ, Özgür ŞENTÜRK

İletişim : Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri, Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D. Maltepe/ İstanbul, E posta : prostel@yahoo.com

### ÖZET

Akut Respiratuvar Distress Sendromu (ARDS) ilk kez 1967 yılında tanımlandığı günden bu güne tanımı, patogenezi ve patofizyolojisi üzerine çok sayıda araştırmaya yapılmış, hayatı tehdit eden ciddi mortalite ve morbiditesi bulunan bir durumdur. 1994 yılında yapılan Avrupa ve Amerika Uzlaşma konferansı sonucunda (AECC-1994) ARDS'nin günümüzdeki tanımı yapılmıştır. Bu en son tanıma göre akut akciğer hasarı (ALI) akut başlayan, akciğer grafisinde bilateral infiltrasyona sebep olan, pulmoner arter oklüzyon basıncının 18mmHg'den küçük olduğu ( PCWP  $\leq$  18mm Hg) ve sol atriyum hipertansiyonu ile ilişkili olmayan, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranı  $\leq$  300 olduğu durumları kapsarken, ARDS PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranı  $\leq$  200 olan durumları içermektedir. ARDS'nin tanımı, oluşum patofizyolojisi, epidemiyolojisi, mortalitesi ve morbiditesi üzerine bir çok araştırma devam ederken günümüze kadar elde edilen bulgular birbiri ile çelişen ve tartışmaya açık sonuçları ile dikkatli bir okuma yapılmasını gerekli kılmaktadır. Bu amaçla ele alınan bu derlemede ARDS ve patofizyolojisi ile ilgili önerilmiş modellemeler ve mekanizmalar özetlenmiştir. Akciğer koruyucu ventilasyon teknikleri, ekstra korporeal membran oksijenizasyonu, güncel medikal tedaviler, gen ve kök hücre tedavileri ve güncel literatür bilgisinin ışığında mevcut araştırmalarla ortaya çıkan yeni potansiyel tedavi yöntemleri vurgulanmıştır. **Anahtar kelimeler:** ARDS,ALI.

### GİRİŞ

ARDS ilk kez 1967 yılında Lancet dergisinde tanımlandığı günden bu güne tanımı, patogenezi ve patofizyolojisi üzerine çok sayıda araştırmaya yapılmış, hayatı tehdit eden ciddi mortalite ve morbiditesi bulunan bir durumdur. 1967 yılındaki Asbaugh tarafından yapılan ilk tanımında oksijen terapisine cevap vermeyen siyanoz, takipne, ciddi dispne,

### ABSTRACT

Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) is a life threatening disease with high mortality and morbidity and there has been many studies on its pathogenesis and pathophysiology since it was first described in 1967. ARDS had its current definition as a result of American-European Consensus Meeting in 1994 (AECC-1994). According to this latest definition acute lung injury (ALI) is described with PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio less than 300 mmHg, acute onset, bilateral radiographic opacities without evidence of left atrial hypertension and pulmonary occlusion pressure less than 18mmHg ( PCWP  $\leq$  18mm Hg). PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio less than 200 mmHg is named as ARDS. There are still numerous ongoing studies about its physiopathology, epidemiology, mortality, morbidity and controversial results of these studies require elaborative reading. The aim of this review is to summarize suggested ARDS models and mechanisms of its pathophysiology. Lung protective ventilatio techniques, extracorporeal membrane oxygenation, current medical treatments, genetic and stem cell studies and potential new treatments rising from recent studies are presented with knowledge from recent literatures.

**Keywords:** ARDS, ALI.

akciğer grafisinde görülen diffüz alveolar infiltrasyonlar ve akciğer kompliansında azalma tariflenmiştir (1).

ARDS geniş klinik fenotipli karmaşık bir sendrom olduğundan, hücre ve hayvan çalışmalarını insanda mortaliteyi azaltacak farmakolojik terapilere dönüştürmek zorlayıcı olmaktadır (2).

ARDS'nin tanımlanması ve sınıflandırılması için

çeşitli yöntemler denenmiştir. Bu sınıflama için ilk kez 1988 yılında Murray LUNG INJURY SCORE SYSTEM (LIS) ismi ile akciğerin hasarlanmasını bir puanlama sistemi ile değerlendirmeyi önermiştir. Bu sistemin diagnostik yararı kesinlik kazanmadığı için 1994 yılında Avrupa ve Amerika Konsensus Konferansı sonucunda (AECC-1994) ARDS'nin Berlin toplantısı önceindeki tanımı yapılmıştır (3). Bu tanıma göre akut akciğer hasarı (ALI) akut başlayan, akciğer grafisinde bilateral infiltrasyona sebep olan, pulmoner arter oklüzyon basıncının 18mmHg'den küçük olduğu ( $PCWP \leq 18mmHg$ ) ve sol atriyum hipertansiyonu ile ilişkili olmayan,  $PaO_2/FiO_2 \leq 300$  olduğu durumları kapsarken, ARDS  $PaO_2/FiO_2 \leq 200$  olan durumları içermektedir.

AECC sınıflamasının otopsi sonuçları ile karşılaştırıldığı bir çalışmada bu sınıflamanın sensitivitesi %89 spesivitesi %63 olarak ortaya konulmuştur (4). Bugüne kadar yapılan çalışmaların zorluğu, çalışmaya dahil edilme kriterleri geniş tutulduğunda diğer birçok patolojinin de bu araştırmaların kapsamına girmesi, çalışmalara dahil edilme kriterleri daraltıldığında ise hasta sayısının yetersiz olması olmuştur. ARDS'nin Berlin toplantısı sonrası yeni tanımında daha net bir tanımlamadır. Son bir hafta içinde başlayan klinik bulguların olması ya da aynı süre içinde gerçekleşmiş solunumsal semptomların kötüleşmesi haline eşlik eden kardiyak veya fazla sıvı yükü gibi bir sebep ile açıklanamayan akciğer grafisindeki bilateral opasite varlığı ARDS tanımında yer almaktadır. Hidrostatik ödemin ekokardiyografi gibi objektif bir değerlendirme aracılığı ile yapılması gerekmektedir (5). Oksijenasyona göre hafif ARDS'de PEEP veya CPAP  $\geq 5$  cm H<sub>2</sub>O olacak şekilde ayarlanmış olması ve  $200 < PaO_2/FiO_2 \leq 300$  olması beklenmektedir. Orta ARDS için PEEP  $\geq 5$  cm H<sub>2</sub>O olacak şekilde ayarlanmış olması ve  $100 < PaO_2/FiO_2 \leq 200$  olması beklenmektedir. Ciddi ARDS olarak sınıflanmış grupta ise  $PaO_2/FiO_2 \leq 100$  ve PEEP  $\geq 5$  cm H<sub>2</sub>O olması beklenir (5).

Bu sebeple ARDS'nin tanımı, oluşum patofizyolojisi, epidemiyolojisi, mortalitesi ve morbiditesi üzerine bir çok araştırma devam ederken günümüze kadar elde edilen bulgular birbiri ile çelişen ve tartışmaya açık sonuçları ile dikkatli bir okuma yapılmasını gerekli kılmaktadır.

## **EPİDEMİYOLOJİ, PATOFİZYOLOJİ, İNSİDANS VE MORTALİTE**

Yoğun bakım ünitesine kabul edilen hastaların %5-10'u ve mekanik ventilasyon ihtiyacı duyan hastaların %5-8'i ALI/ARDS kriterlerini karşılamaktadır (3). Akciğer koruyucu ventilasyon teknikleri, nozokomiyal enfeksiyonlardaki azalma ve kan ürünlerinin dikkatli kullanımı ile mortalite azalsa da %25,,ten %75'e kadar değişen yüksek mortalite değerleri rapor edilmiştir. Aradaki fark ise gözlemsel kohort çalışmaları ile randomize kontrollü klinik çalışmalar arasındaki farka dayanmaktadır (3,4). Mortalitenin artması-

na katkıda bulunan sebepler arasında en sık görülenin sepsise sekonder gelişen çoklu organ yetersizliği olduğu belirtilirken, hastaların sadece %9 ile %19'unda ciddi hipoksemi saptanmıştır. Yani ARDS akciğerin primer bir sorunu olarak gözükse de, mortalitenin yüksek olmasına katkıda bulunan bozukluklar benzer immunopatolojik yollarla oluşan uzak organ hasarlarıdır. Bu hasarlanmada akciğer intertisyumunda ve distal hava yollarında biriken proteinden zengin nötrofilik pulmoner ödem sorumludur. Ödem ise nötrofiller, monositler, hasarlanmış epitelyal hücreler ile çeşitli sitokinleri, proteazları, oksidanları ve prokoagülan faktörleri içeren proinflamatuvar sitokinler aracılığı ile oluşmaktadır (6). 1994 yılında kurulan ARDS Network ismindeki çok merkezli ARDS çalışmalarının sonuçlarını yayınlayan enstitünün 2004-2005 yılı rakamlarına göre 60 günlük mortalitenin %26,,ya indiği belirtilmiştir. Genetik ve çevresel bir çok faktörün ARDS'nin patofizyolojisinde rol aldığı gösterilirken yine ARDS Network çalışmasından elde edilen verilere göre afro-amerikan hastalarda 60 günlük yoğun bakım mortalitesinin %17 daha fazla olduğu saptanmıştır. Bu da ırk ve etnik köken gibi sebeplerin de mortalitenin artmasında rol alan etkenlerden olduğunu göstermektedir (7).

Akciğerin hasarlanması indirekt veya direkt akciğer hasarı olmak üzere iki grupta toplanabilir. Direkt pulmoner hasar ARDS vakalarının %55-%75'inden sorumlu tutulmaktadır. Direkt akciğer hasarı pnomoni, gastrik aspirasyon, pulmoner kontüzyon gibi sebeplerle oluşurken şok, sepsis, pankreatit, ciddi yanıklar ise indirekt akciğer hasarına sebep olmaktadır (3). Direkt akciğer hasarı intraalveolar ödem ile karakterize iken indirekt akciğer hasarında daha çok intertisyel alandaki ödeme bağlı büzülme (kollaps) dikkat çeker. Bu oluşum mekanizmaları ARDS'nin erken dönem ve geç dönem tedavi stratejileri için önem taşımaktadır (8) Erken dönem ARDS,,de alveolar makrofajlar tarafından salgılanan tümör nekrozis faktör (TNF), interlökin (IL)-1, IL-6, IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinler rol alırlar ve bu sitokinler reaktif oksijen radikalleri, proteolitik enzimler ve çok geniş spektrumdaki zararlı araçların salınımına sebep olur. Alveolar epitelin ve kapiller endotelin hasarlanması ile alveolar permeabilite artar ve proteinden zengin ödem sıvısının alveolar alana dolması ile sonuçlanır. Bu ödemin temizlenme ve uzaklaştırma mekanizmalarının ARDS' de bozulması sebebi ile ve hasarlanan tip II alveolar epitelyal hücreden sürfaktan salınımının engellenmesi ile alveolar hasar ilerleyerek artar (3).

## **BEBEK AKCİĞERİ VE SÜNGER MODELİ**

Akciğerin hasarlanmasında rol oynayan direkt ve indirekt faktörlerin yol açtığı pulmoner fonksiyon bozukluklarını açıklamak için çeşitli ARDS modelleri ve teorileri oluşturulmuştur. Bunlardan biri olan bebek akciğeri konsepti 1980 yılında Bilgisayarlı Tomografi ile ALI/ARDS vakalarının incelenmesi ile ortaya atılmıştır. Bu model daha önceden bilinenin aksine ARDS'nin bütün akciğer alanlarını kapsayan homojen bir olay olmadığını, nerdeyse normal sayılabilecek 5-6 yaşlarında bir çocuğun akciğeri alanı kadar bir alanın ventilasyona katıldığını öngörmektedir. Bu üstte kalan (non-dependent) akciğer alanı normal ve normale yakın bir kompliyans ile ventile olurken gerilime aşırı duyarlıdır. Bu durum normal gaz alışverişini sağlamak için yüksek basınç ve volümle ventile ettiğimizde neden mekanik ventilasyona bağlı akciğer hasarının kolayca oluştuğunu açıklayan bir modeldir (3,6). Ancak bu model özellikle indirekt akciğer hasarı sonrası oluşan yaygın interstisyel ödem ile karakterize olan hasarlanmayı açıklamakta yetersiz kalınca sünger modeli önerilmiştir (3). Bu modele göre geçirgenlikte oluşan diffüz artış geniş yayımlı intestinal ödeme yol açar ve nihayetinde alveolar çökme ile sonuçlanır (6). Her iki teorisinin de ARDS'yi tam olarak açıklama konusunda yetersizlikleri bulunmakla birlikte akciğer koruyucu ventilasyon teknikleri, "recruitment" manevraları ve PEEP titrasyonunun anlaşılması için bu modellerin temellerinin bilinmesi önem arzeder.

#### AKCİĞER HASARI , PEEP VE AKCİĞER KORUYUCU VENTİLASYON VE DİĞER VENTİLASYON SEÇENEKLERİ

ARDS'de alveollerin hasarlanması sonrasında oluşan alveol içi ödem alveollerin çökmesine sebep olur. Ayrıca alta kalan (dependent) alveollerin üstüne binen üst bölgelerin hidrostatik basıncı ve yine bu alanların ağırlığı sebebi ile kapanması sonucunda ventilasyon/perfüzyon oranı bozulur. (6) Bu sebeple ARDS'de kapanan bu akciğer alveollerin tekrar ventilasyona dahil edilmesi yani tekrar kazanılması gerekir (recruitment). Mekanik ventilatör desteği altındaki ARDS akciğerinin volüt travmaya (aşırı gerilim), barotravmaya (aşırı basınç) ve/veya atelekt travmaya (tekrarlayan açılıp kapanma hasarı) maruz kalması ile inflamatuvar mediatörlerin salındığı karmaşık bir sistemik inflamatuvar cevap oluşur (biotravma). Bu cevap çoklu organ disfonksiyonu ve sonuç olarak ölümlerle sonuçlanabilir (9). Kapalı alveolleri açmaya çalışırken, zaten açık olan alveollerin hasarlanması ventilatör aracılı akciğer hasarı oluşumu ile sonuçlanır (VILI) (9). Frank ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada düşük tidal volüm ile ventile edilen akciğer hasarı olan ratlarda (6ml/kg) yüksek volüm ile ventile edilen (12ml/kg) ratlara göre ödem rezolasyonunun 3 kat daha hızlı olduğu ve IL-6, IL-8, IL-1 ve TNF değerlerinde azalma olduğu ortaya konulmuştur (10). Tavşanlarda yapılan bir ARDS modelinde ise yüksek tidal volüm ile ventilasyonun deneklerde renal tübüler apoptozise ve intestinal apoptozise sebep olduğu ortaya konulmuştur (11).

Çok merkezli ARDS çalışmaları olan ALVEOLI (2004), LOVS (2008) ve EXPRESS (2008) çalışmalarının meta analizinde yüksek PEEP uygulanan gruplarda hastane mortalitesinde değişiklik saptanmazken yüksek PEEP grubunda yoğun bakım mortalitesinde, kurtarıcı terapilerin kullanımında ve kurtarıcı terapilerden sonraki ölümlerde azalma sağlanmıştır (12). ARDS'de akciğer koruyucu ventilasyon uygulamasının mortalitenin azaltılmasında etkili bir yöntem olduğu bir çok çalışma ile ortaya konulmuştur. Şu ana kadar elimizdeki en iyi tedavi yöntemi de yine koruyucu akciğer ventilasyon tekniklerinin kullanımınıdır (2). Akciğer koruyucu ventilasyonda öngörülen vücut ağırlığı (predicted body weight) üzerinden hesaplanan 8 ml/kg bir değerle başlanan mekanik ventilasyonun 4 saatten az bir sürede 6 ml/kg'a düşürülmesi önerilmektedir. Plato basıncı için 30 cm H<sub>2</sub>O sınırı önerilse de, özellikle obez hastalar için bu limitin kolayca aşılabileceği düşünülürse bunun hipoventilasyon ile sonuçlanabileceği düşünülmeli ve ventilatör ayarları her hastaya göre tekrar gözden geçirilmelidir (13,14).

ARDS hastalarında kullanılmak üzere yeni ventilasyon teknikleri üzerinde de çalışmalar yapılmaktadır. High Frequency Oscillatory Ventilation (HFOV) ismi ile dakikada 180 kullanılarak 1800 frekans ile karakterize yeni bir ventilasyon tekniği ile ilgili yapılan iki adet randomize kontrollü klinik çalışma anlamlı istatistiksel bir farklılık göstermezken, aynı ventilasyon tekniğini konu alan Kanada'da yapılan çok merkezli klinik bir çalışma hastane mortalitesini % 12 artırdığı için 548 hastada durdurulmuştur (15). Başka bir ventilasyon tekniği olan "neurally adjusted ventilatory assist" (NAVA) diafragma üzerine yerleştirilen bir elektriksel geri bildirim cihazı ile diaframanın gerilimini ölçerek yeterli tidal volüm oluşturulamayan inspiyumunu desteklemeyi hedeflemektedir. Sonuçları olumlu olan bu deneysel hayvan çalışması randomize kontrollü büyük çalışmaların yapılması için cesaret vericidir (16).

#### EKSTRA KORPOREAL MEMBRAN OKSİJENİZASYONU (ECMO)

Ekstrakorporeal dolaşım akciğeri dinlendirmek ve akciğerin iyileşmesine imkan sağlamak için kullanılabilir bir yöntem olarak gündeme gelmiştir. İlk kez "Severe Adult Respiratory Failure" (CESAR) çalışması esnasında ARDS hastaları için kullanılmış ve olumlu sonuçları ile dikkat çekmiştir. Ancak ECMO yapılan merkeze transfer edilen her hastaya ECMO uygulanmaması mortalitenin azalmasından tek başına ECMO'nun sorumlu olup olamayacağı sorusunu aklı getirmiş, transfer edilen merkezin iyi tedavi koşulları ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Bu konuda devam eden EOLIA (ECMO to rescue lung injury in severe ARDS) çalışması bu soruya cevap aramak için düzenlenmiştir (9,3,17).

## FARMAKOLOJİK PARALİZİ

Nöromuskuler blokörler (NMB) genellikle ARDS hastalarında hasta ventilatör uyumunu kolaylaştırmak için kullanılan farmakolojik ajanlardır. Oksijenizasyonu düzeltmeyi hedefleyen akciğer koruyucu ventilasyon tekniklerinin kullanımı esnasında teorik olarak hasta ventilatör senkronitesini artırır. Aynı zamanda metabolizmayı yavaşlatarak ventilasyon ihtiyacını azaltırlar (17). Ciddi ARDS hastalarında erken NMB'lerin 90 günlük sağ kalım ve ventilatörsüz geçirilen zamanda artış sağladıkları ortaya konulmuştur (18).

## SIVI REJİMİ

ARDS'de problem kapiller geçirgenliğin artması sebebi ile oluşan ödemdir ve hidrostatik basınç artışına sebep olan her şey bu ödemin artmasına sebep olur. ARDS'yi başlatan koşullar aynı sistemik inflamatuvar cevapta olduğu gibi ventrikülün optimal çalışabilmesi için daha yüksek bir önyüke (preload) gereksinim doğurur. Daha yüksek önyükü oluştururken pulmoner kapiller kapanma wedge basıncında artarak olur ve bu akciğer içinde daha fazla sıvı birikimi ile sonuçlanır (17). Konservatif sıvı tedavisi lehine sonuç veren ARDS Network tarafından yayınlanan bir çalışmada sıvı kısıtlamasının mortalite üzerine etkisi tam ortaya konulmasa da oksijenizasyonu düzelttiği ve yine bu hastaların 2.5 gün daha az ventilasyon desteğine ihtiyaç duyduğu gösterilmiştir (19). Sıvı kısıtlamasının antiinflamatuvar mekanizmaları desteklediği yönündeki hipotez bu hastaların azalmış plazma anjiopoetin-2 seviyelerini gösteren bir çalışma ile desteklenmiştir (20).

## FARMAKOLOJİK TEDAVİLER

ARDS'nin farmakolojik ajanlarla tedavisi için çok sayıda araştırma yapılmıştır, yapılmaktadır ve yapılacaktır. B-Adrenerjik agonistler, nötrofil elastaz inhibitörleri, kortikosteroidler, statinler, heparin, aspirin, growth faktörler gibi sayısız maddede araştırmaya tabi tutulmaktadır. Buna rağmen günümüzde ARDS tedavisi için farmakolojik ajanlarla tedavide çok az başarı kaydedilmiş bulunmaktadır (21).

## GEN TERAPİSİ

Gen temelli terapiler bazı genlerin veya küçük nükleik asit sekanslarının hücre veya dokulara yerleştirilmesi ile hasarlanmış genlerin yerine konulmasını veya bu genlere spesifik ürünlerin tekrar üretilmesi temeline çalışır. Doğum öncesi germline terapiler sperm veya yumurtayı hedeflerken, somatik gen terapileri olgun hücrelerin fonksiyonlarının düzeltilmesini hedefler. ARDS'de distal akciğer epiteli selektif olarak trakeal yolla ulaşılabilir olduğu için pulmoner epitelin hedeflendiği tedaviler için uygundur. Örneğin pulmoner epitel üzerinde antijenleri bağlayan antikörlerin sentezlenmesi için

gen vektörleri intravenöz olarak da uygulanabilir. Bu ve benzeri amaçlarla yapılan farklı vektörlerle farklı gen fonksiyonların geri kazanılması için kullanılan sayısız çalışma mevcuttur (22). Tip I ve Tip II epitelyal hücrelerdeki Na-Cl kanalları mini osmotik gradient yaratır. Alveolar ödemin geri emilmesi için bu kanalların doğru faaliyet göstermesi önemlidir. Viral ve viral olmayan taşıyıcılar ile yapılan gen terapisi bu kanalların tekrar sentezlenmesi, sepsis ve inflamatuvar yolların düzenlenmesi, epitelin ve endotelin tamiri, inflamatuvar hücrelerin uzaklaştırılması için kullanılabilir (21).

## KÖK HÜCRE TEDAVİSİ

İnsan mezenkimal hücrelerinin ARDS/ALI tedavisinde kullanılması için ümit verici gelişmeler gözlenmiştir (2). Deneysel bir modelde alveoler duvara tutturulan mezenkimal hücreler aracılığı ile endotoksin ile hasara uğratılmış epitele mitokondri transferi yapılmış ve sonrasında alveolar ATP üretimi, sürfaktan üretimi ve epitelyal bariyer özelliğinin geri kazanıldığı gözlenmiştir (21). Mezenkimal hücreler antiinflamatuvar sitokinler, büyüme faktörleri ve antimikrobiyal peptidler salgılayarak böylece düzensiz inflamasyon yollarını ve enfeksiyona cevabı regüle hale getirirler (23). Bu yöntem ile ARDS'nin oluşumuna sebep olan inflamatuvar yolların tekrar düzenlenmesi ve oluşan aşırı yanıtın dengeli hale getirilmesi hedeflenmektedir. Gelecek yıllarda bu alanda yapılacak çalışmaların kişiye özel düzenlenen tedavi seçenekleri arasında yer alması muhtemeldir.

## KAYNAKLAR

1. Asbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967;2:319.
2. Matthay MA1, Ware LB, Zimmerman GA. The acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest* 2012 ;122(8):2731-2740.
3. Cortés I1, Peñuelas O, Esteban A. Acute respiratory distress syndrome: evaluation and management. *Minerva Anestesiol* 2012;78(3):343-57
4. Thille AW1, Esteban A, Fernández-Segoviano P, et al. Comparison of the Berlin definition for acute respiratory distress syndrome with autopsy. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 1;187(7):761-767.
5. Acute Respiratory Distress Syndrome The Berlin Definition. The ARDS Definition Task Force. *JAMA* 2012;307(23):2526-253.
6. Michael A. Matthay, Rachel L. Zemans The Acute Respiratory Distress Syndrome: Pathogenesis and Treatment *Annu Rev Pathol.* 2011; 28: 6: 147-163.
7. Erickson S E, Martin G S, Davis J L, Matthay M A, Eisner M D. Recent Trends in Acute Lung Injury Mortality 1996-2005. *Crit Care Med* 2009; 37(5): 1574-1579.
8. Fan E, Villar J, Slutsky A S. Novel approaches

- to minimize ventilator-induced lung injury  
BMC Med 2013; 11: 85.
9. Frank JA, Gutierrez JA, Jones KD, Allen L, Dobbs L, Matthay MA Low tidal volume reduces epithelial and endothelial injury in acid-injured rat lungs. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ;15;165(2):242-49
  10. Y, Parodo J, Kajikawa O, et al. Injurious mechanical ventilation and end-organ epithelial cell apoptosis and organ dysfunction in an experimental model of acute respiratory distress syndrome. *JAMA*. 2003 ;23:30;289(16):2104-2112.
  11. Briel M, Meade M, Mercat A, 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 ;3:303(9):865-873.
  12. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network .Ventilation with Lower Tidal Volumes as Compared with Traditional Tidal Volumes for Acute Lung Injury and the Acute Respiratory Distress Syndrome *N Engl J Med* 2000; 342:1301-1308.
  13. NIH NHLBI ARDS Clinical Network Mechanical Ventilation Protocol, Ferguson ND1, Cook DJ, Guyatt GH, et al. High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013; 28:368(9):795-805
  14. Fan E, Villar J, Slutsky AS. Novel approaches to minimize ventilator-induced lung injury. *BMC Med*.2013 ;28:11:85. Donahoe M. Acute respiratory distress syndrome: A clinical review. *Pulm Circ* 2011; 1(2): 192–211
  15. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, Penot-Ragon C et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2010 ;16:363(12):1107-1108
  16. Clinical Trials Network, Wiedemann HP, Wheeler AP, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006 ;15:354(24):2564-75
  17. Calfee CS1, Gallagher D, Abbott J, Thompson BT, Matthay MA; NHLBI ARDS Network.
  18. Plasma angiopoietin-2 in clinical acute lung injury: prognostic and pathogenetic significance. *Crit Care Med*. 2012;40(6):1731-1737.
  19. Boyle AJ, Mac Sweeney R, McAuley DF. Pharmacological treatments in ARDS; a state-of-the-art update. *BMC Med*. 2013 ;20;11:166
  20. Devaney J, Contreras M, Laffey JG. Clinical review: gene-based therapies for ALI/ARDS: where are we now? *Crit Care* 2011;15(3):224.
  21. Lin X1, Dean DA. Gene therapy for ALI/ARDS. *Crit Care Clin*. 2011;27(3):705-718.
  22. Islam MN, Das SR, Emin MT, et al. Mitochondrial transfer from bone-marrow-derived stromal cells to pulmonary alveoli protects against acute lung injury. *Nat Med*. 2012 ;15:18(5):759-765.
  23. Hayes M, Curley G, Ansari B, Laffey JG. Clinical review: Stem cell therapies for acute lung injury/acute respiratory distress syndrome - hope or hype? *Crit Care* 2012 12;16(2):205.