



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

**TEK TARAFLI AKCİĞER HASARI OLAN RATLARDA
DEĞİŞİK MEKANİK VENTİLASYON STRATEJİLERİNİN
HEMODİNAMİ, OKSİJENİZASYON,
HAVAYOLU BASINÇLARI VE AKCİĞER HASARI
AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Bülent Naci KANEVETÇİ

Antalya, 2005



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

**TEK TARAFLI AKCİĞER HASARI OLAN RATLARDA
DEĞİŞİK MEKANİK VENTİLASYON
STRATEJİLERİNİN HEMODİNAMİ, OKSİJENİZASYON,
HAVAYOLU BASINÇLARI VE AKCİĞER HASARI
AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Bülent Naci KANEVETÇİ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Levent DÖŞEMECİ

" Kaynakça Tezimden Gösterilerek Yararlanılabilir"

Antalya,2005

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim sırasında bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Atilla RAMAZANOĞLU olmak üzere, Reanimasyonda tez çalışmalarım sırasında yaptığı değerli katkılarından dolayı Doç. Dr. Levent DÖŞEMECİ, Yard. Doç. Dr. Murat YILMAZ, Uzm. Dr. Melike CENGİZ ve eğitimime emeği geçen tüm hocalarıma, birlikte çalıştığım uzman ve araştırma görevlisi hekim arkadaşlarıma, ameliyathane ve reanimasyonlarda görevli tekniker, hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Ve uzmanlık eğitimim süresince benden hiçbir desteğini esirgemeyen sevgili aileme,

Çok teşekkür ediyorum...

Dr. Bülent Naci KANEVETÇİ
Antalya, 2005

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
ÇİZELGELER DİZİNİ	vi
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3 - 19
2.1. Tek taraflı akciğer hastalığı	5
2.2. Mekanik ventilasyona bağlı oluşan akciğer hasarının sebepleri	7
2.2.1. Barotravma	11
2.2.2. Volütravma	12
2.2.3. Sürfaktan miktarının azalması ve disfonksiyonu	14
2.2.4. Biyotravma	15
2.3. Mekanik ventilasyona bağlı gelişen akciğer hasarı patofizyolojisi	15
2.4. VILI'de patolojik değişiklikler	16
2.5.Ventilatöre Bağlı Akciğer Hasarını Önlevici Tedbirler	18
2.6. Akciğerleri Koruyucu Mekanik Ventilasyon	19
3.GEREÇ VE YÖNTEM	20 - 23
3.1. Anestezi	20
3.2. Kateterizasyon	20
3.3. Trakeostomi ve tek taraflı kimyasal akciğer hasarının oluşturulması	21
3.4. Ventilasyon grupları	21
3.5. Patolojik değerlendirme	23
3.6. İstatistiksel analizler	23
4. BULGULAR	25 - 38
5. TARTIŞMA	39 - 46
SONUÇLAR	47 - 49
ÖZET	50 - 51
KAYNAKLAR	52 - 57

SİMGELER VE KISALTMALAR

ARDS	Akut Respiratory Distress Syndrome
CPAP	Continous positive airway pressure
DTPA	Dieilenetriaminpentaasetikasit
Fi O₂	İnspiratuvar oksijen fraksiyonu
FRC	Functional residuel capacity
HCl	Hidroklorik asit
HCO₃	Bikarbonat
HFO	High frequency ossilation
MAP	Orta arter basıncı
MV	Mekanik Ventilasyon
PaO₂	Parsiyel arteriyel oksijen basıncı
PaCO₂	Parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı
PAF	Platelet activating factor
PEEP	Positive end-expiratory pressure
PIP	Peak inspiratuar pressure
PNL	Polimorf nüveli eritrosit
Ppeak	Peak basıncı
PVR	Pulmoner vasküler basınç
P-V	Basınç-volüm
VILI	Ventilatory induced lung injury
ZEEP	Zero end-expiratory pressure

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
4.1. Atelektazi alanları	32
4.2. Atelektazi ve alveoler ödem	32
4.3. Yoğun perivasküler kanama	33
4.4. Peribronşiyal ödem alanları	33
4.5. Perivasküler ödem	34
4.6. Minimal intraalveoler PNL infiltrasyonu	34
4.7. Yoğun konjesyon alanları	35
4.8. Minimal interstisyel PNL infiltrasyonu	35
4.9. Peribronşiyal alanda yoğun perivasküler alanda minimal lenfosit infiltrasyonu	36
4.10. Grup-1'e ait akciğer patolojik piyesinin makroskopik görünümü	37
4.11. Grup-2'ye ait akciğer patolojik piyesinin makroskopik görünümü	37
4.12. Grup-3'e ait akciğer patolojik piyesinin makroskopik görünümü	38

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Çizelge</u>	<u>Sayfa</u>
4.1. Kan gazı parametreleri	25
4.2. Hemodinamik veriler	26
4.3. Havayolu basınçları	26
4.4. Sağ akciğere ait patolojik bulgular	27
4.5. Sol akciğere ait patolojik bulgular	28

1.GİRİŞ

Mekanik ventilasyon yoğun bakım ünitelerinde yatan ve solunum desteğine ihtiyaç duyan hastalarda uzun yıllardır kullanılan bir tedavi yöntemidir. Özellikle pozitif basınçlı mekanik ventilasyon kullanılmaya başlandığı 1950'li yıllardan bu yana büyük gelişmeler kaydetmiştir. Buna rağmen, deneysel çalışmalardan elde edilen bilgiler, amacı hayat kurtarmak olan mekanik ventilasyonun akciğerlerde ek hasarlara neden olabileceğini göstermektedir.

Uzun yıllar mekanik ventilasyona bağlı akciğer hasarı, barotravmaya bağlı hava kaçağı, yani pnömotoraks olarak bilindi. Ancak yapılan araştırmalar, mekanik ventilasyon sırasında daha küçük fizyolojik ve morfolojik değişiklikler olabileceğini göstermiştir. Son yıllarda yapılan deneysel çalışmalarla, akciğerlerde meydana gelebilen bu değişiklikler hakkında daha fazla bilgi edinilmeye başlanmıştır (1). Bu durum, mekanik ventilasyonda uygulanan tidal volümler ve havayolu basınçlarını sınırlamaya yönelik bir takım yeni stratejilere yönelmesine neden olmuştur. Mekanik ventilasyonun en çok rastlanan ve tartışılan komplikasyonları; normal solunum ve kardiyovasküler fonksiyonları bozması (2), ventilatöre bağlı akciğer hasarı oluşturmalarıdır (3). Bu yan etki ve komplikasyonlar, kullanılan mekanik ventilasyonun moduna ve parametrelerine bağlı olarak gelişir. Mekanik ventilasyon modlarıyla ilgili yoğun çalışmalara rağmen birbirlerine kesin üstünlüğü gösterilememiş, uygun yerde, uygun parametrelerle kullanılmalarının daha doğru olduğu, kullanılan parametrelerin son derece önemli olduğu vurgulanmaktadır.

Akciğerleri mekanik ventilasyonun zarar verici etkisinden korumak ve hastaların hayatta kalım ve iyileşme oranlarını yükseltmek amacıyla koruyucu mekanik ventilasyon stratejileri geliştirilmesi fikri kabul görmüş ve araştırmalar bu yönde sürdürülmüştür. Bu amaçla çeşitli koruyucu ventilasyon stratejileri geliştirilmiştir.

Biz bu çalışmayı tek akciğer hasarı olan hastalarda, hangi tidal volümle ve PEEP değeri ile sağlam akciğer üzerine mekanik ventilasyonun histopatolojik olarak daha az zarar vereceğini, bu ventilasyon stratejilerinin oksijenizasyon, hemodinamik parametreler ve havayolu basınçları üzerine olan etkilerini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

Yüksek olmayan havayolu basınçlarıyla ventile edilen hayvanlarda, akciğer hasarı görülmeyip, yüksek basınçlarla ventile edilenlerde atelektazi ve akciğer ödemi ile karşılaşılması mekanik ventilasyonun her şartta akciğer hasarı oluşturacak bir uygulama olmadığı, yüksek havayolu basınçlarıyla uygulanması durumunda böyle bir riski ortaya çıkaracağı fikrini doğurmuştur.

Hayvanlarda, mekanik ventilasyonu takiben, akciğer sıvı dengesinde, endotelyal ve epitelyal geçirgenlikte değişiklikler ve ciddi doku hasarı gelişmiştir. Mekanik ventilasyonun indüklediği akciğer ödeminin hidrostatik basınç artışına mı, yoksa alveolo-kapiller geçirgenliğin bozulmasına mı bağlı olduğu önemli bir tartışma konusu olmuştur. Webb ve Tierney ödemden hidrostatik mekanizmaların sorumlu olduğunu iddia etmişlerdir (4).

Yapılan çalışmalarda yeterli gaz değişimi sağlanırken, yüksek basınç ve volümlerden kaçınmak yanında, çok düşük volümlerin ve yüksek yüzdeli oksijen kullanımından da kaçınılması gerektiği vurgulanmaktadır (5). Yüksek tidal volüm ve yüksek "peak" inspiratuvar basınçlarda (peak inspiratuvar pressure-PIP) ventilasyonun akciğer kompliyansında düşmeye ve gaz değişiminde bozulmaya sebep olduğu gösterilmiştir (1). Düşük volümler ile ventilasyonun da, her inspirasyon-ekspirasyonda alveollerin açılıp kapanması ve sürtünmeye bağlı hasar yaptığı da bilinmektedir (6). Daha da önemlisi, mekanik ventilasyonun kendisinin de, atelektazi, pulmoner ödem, fibrozis, kısacası akut akciğer hasarına yol açtığına gösterilmesidir (1). Önceden hasarlanan akciğerler, mekanik ventilasyon uygulanması sonucu oluşabilecek akciğer hasarına daha duyarlı hale gelmektedir (7). Yüksek pik inspirasyon basıncı (Ppeak), özellikle bronş epiteli ve kapiller endotelinde yapısal hasara neden olur, yüksek tidal volümler ise aşırı gerilme ve alveol epitel hasarı ve yırtılmasına, parankim

içine hava kaçmasına neden olur.

Yüksek tidal volüm ile PEEP olmadan ventilasyon havalanan alanı azaltır ve giderek mekanik farklılığı doğurur. Böylece bu non-homojen yapı sağlıklı, genişleyebilen alanların aşırı gerilmesine neden olur, sonuçta sağlam akciğer alanlarında da ödem artışına neden olur.

Uygun mekanik ventilasyon modlarıyla ve parametreleriyle akciğerlerin açık tutulması ve ventile edilmesi, solunum ve dolaşım sistemi üzerine olan yan etkilerini ortadan kalkması ile kalmaz, oksijenasyonu düzeltirken aynı zamanda mekanik ventilasyona bağlı oluşabilecek akciğer hasarını da önler (1). Lachmann'ın akciğeri aç ve açık tut prensibine uygun olarak tidal volüm azaltılıp, yüksek PEEP uygulayarak alveollerin açılıp açık tutulması en popüler mekanik ventilasyon stratejilerinden birisidir. (8)

Amato ve ark. 6 ml/kg tidal volüm kullanılarak alt infleksiyon noktasının 2 cmH₂O üzerinde ekspiryum-sonu pozitif basınç (Positive End-Expiratory Pressure:PEEP) ve aralıklı olarak 40 cmH₂O basınçla kazandırma manevrası uygulayarak (aletten ayırma ve aspirasyon dönemlerinde) gerçekleştirdikleri stratejinin mortaliteyi azalttığını göstermişlerdir (9).

Mekanik ventilasyon, yüksek basınç ve yüksek tidal volümlerde kullanıldığı zaman permeabilite artışına bağlı pulmoner ödem oluşturur. Gelişen pulmoner ödem ekstrasvasküler sıvının akciğer içine dolmasından kaynaklanır ve alveollerde albuminden zengin (eksüda) sıvı birikir. Buna benzer olarak normal tidal volüm ve yüksek PEEP uygulandığında da aynı şekilde ödem gelişebilir. PEEP'in etkisi burada tam olarak anlaşılamamıştır ama FRC'yi artırdığı için olumlu yöndedir. Dreyfus ve ark. 18 hayvanda yaptıkları çalışmada, FRC'yi artırmak için giderek artan tidal volümlerde hayvanları ventile etmişler. Bu amaçla ZEEP ile başlayıp giderek artan ölçülerde PEEP uygulamışlar ve PEEP'in iyileştirici etkisi olduğunu görmüşlerdir (10). Fakat ventilasyon sırasında yüksek PEEP uyguladıkları

zaman, sistemik arteriyel basıncı düzeltebilmek için dopamin kullanmak zorunda kalmışlardır. Sonuçta, anlamlı düzeyde pulmoner ödem meydana gelmiştir. Mekanik ventilasyonun kardiyovasküler sistem üzerine etkisi; pozitif basınçlı ventilasyon, intrakardiyak basınçları da içeren tüm toraks damarlarında ölçülen basınçları artırır. Artmış vasküler basınçlardan dolayı, kalbe geri dönen kan akımı azalır. Venöz dönüşte azalma, sağ ventrikül dolumunun ve sağ kalbin atım volümünün azalmasıyla sonuçlanır. Yüksek tidal volüm ve yüksek PEEP ile inspirasyon esnasında, alveoller saran pulmoner kapillerler gerilir ve daralır. Sonuçta pulmoner vasküler direnç (PVR) artar. Bu sağ ventrikül afterload'unu artırır. Ayrıca intrakraniyal basınç, intratorasik basınca paralel olarak artabilir (10,11).

2.1. Tek taraflı akciğer hastalığı

- Tek taraflı parenkimal hasar
 - Aspirasyon
 - Pulmoner kontüzyon
 - Pnömoni
 - Masif pulmoner emboli
 - Reperfüzyon akciğer ödemi
 - Asimetrik ARDS
 - Asimetrik pulmoner ödem
 - Tek taraflı atelektazi
- Tek taraflı havayolu tıkanıklıkları
 - Kronik havayolu tıkanıklığı için tek akciğer transplantasyonu
 - Tek taraflı bronkospazm

Tek taraflı akciğer hasarının asimetrik akciğer kompliyansı ile sonuçlanması, hasarlı akciğerde geniş şantın olması, yüksek PEEP ve

yüksek FiO₂ konsantrasyonlarını da içeren standart mekanik ventilasyon stratejilerine dirençli şiddetli hipoksemi ile sonuçlanır. Bu koşullar altında, PEEP hasarlı akciğerde yetersiz açılmaya ve oksijenizasyonda yetersiz iyileşmeye neden olabilir (18). Aynı zamanda, normal akciğer dokusundaki aşırı havalanma normal akciğerin pulmoner vasküler direncinin artmasına ve kontralateral olarak kan akımının hasarlı akciğere yönelmesine neden olabilir. Dahası bu aşırı havalanma, intratorasik basıncı artırabilir, venöz dönüşü azaltabilir ve kontralateral olarak diğer akciğeri sıkıştırabilir ve böylece sağlam akciğerin fonksiyonlarını kötüleştirebilir (28). Bu değişimlerin ardından, sonuçta oksijenizasyon iyileşmediği gibi kombine olarak azalmış kardiyak outputla birlikte azalmış arteriyel oksijenizasyon dokularda azalmış oksijen sunumuna neden olabilir (17).

Tek taraflı akciğer hasarı olan hastalarda, gaz değişimini maksimuma çıkarmak, barotravma ihtimalini en aza indirmek ve benzer etkileri sağlamak için birçok ventilasyon stratejileri (çeşitli tidal volümler, farklı solunum sayıları, jet ventilasyon, CPAP vb.) denenmiştir.

Tek akciğer obstrüksiyonu; tek akciğer transplantasyonu, astımlı hastalarda tek akciğerin kimyasal veya mekanik hasarı veya ana bronşların bir tanesinin parsiyel oklüzyonu ardından gelişebilir. Bu tip tek akciğer obstrüksiyonu olan hastalarda, standart mekanik ventilasyon ile havayolu obstrüksiyonu olan akciğerde intrinsik PEEP yüksek seviyelere çıkabilir ve aynı zamanda hiperinflasyon meydana gelebilir. Bu durum intratorasik basıncı artırabilir, kardiyak outputu azaltabilir ve normal akciğeri komprese edebilir. Bu etki, tek taraflı parenkimal hasarda, bilateral PEEP'in etkisine benzerdir, ancak burada intrinsik PEEP sadece bir akciğerde oluşur. Bu şartlar altında, hasta ventile edilirken aynı zamanda, tek akciğerin deflasyonunu sağlamak için, hasarlı akciğere azalmış dakika volümü verilmelidir. Bu tip akciğer hasarı olan hastalarda, mekanik ventilasyon uygulanırken özellikle tidal volümler düşük tutulmalıdır. Kullanılacak yüksek tidal volümler, hasarlı akciğerden ziyade sağlam olan

akciğere gidecek ve bu akciğerde barotravma, volutravma ve biyotravma meydana gelecektir. Bir süre sonra sağlam olan bu akciğerde de çeşitli inflamatuvar sitokinlerin salınması sonucu akut respiratuvar distress sendromu benzeri bir tablo meydana gelecektir.

2.2. Mekanik ventilasyona bağlı oluşan akciğer hasarının sebepleri

Mekanik ventilasyon uzun yıllardan beri yoğun bakım ünitelerinde tedavi amacıyla kullanılmaktadır. Mekanik ventilasyonun hayati fonksiyonları destekleyici rolünün yanısıra, direkt akciğer parenkimine ve indirekt olarak da distal organlara etkileri de mevcuttur (10,12,13,14). Hayat kurtaran özelliğine rağmen varolan komplikasyonları nedeni ile klinisyenler tarafından kullanımında ve endikasyonlarında dikkatli olunmalıdır. Bu komplikasyonlar yıllardan beri incelenmektedir.

Hayvanlarda, mekanik ventilasyonu takiben, akciğer sıvı dengesinde, endotelyal ve epitelyal geçirgenlikte değişiklikler ve ciddi doku hasarı gelişir. Mekanik ventilasyon ilişkili akciğer hasarındaki (VILI) makroskopik ve mikroskopik hasar diğer deneysel akut akciğer hasarlarındaki yapıya çok benzemektedir (15,16). Daha da önemlisi insanlardaki akut solunum yetersizliği sendromu (Acute Respiratory Distress Syndrome → ARDS)'de gözlenen diffüz alveol hasarından temel olarak farksızdır (17). Bu nedenle insanda meydana gelen VILI, mekanik ventilasyon ihtiyacına neden olan primer olaydan ayırt edilemeyebilir. Mekanik ventilasyonun akut akciğer hasarını kötüleştirebileceği olasılığı kabul görmektedir (18). Sonuçta akut akciğer hasarında uygulanan volüm ve basıncı sınırlayan yeni ventilasyon stratejilere yönelinmiştir (19,20).

Webb ve Tierney, sıçanları 14, 30 ve 45 cmH₂O peak havayolu basınçları ile ventile etmişlerdir. Bir saatlik ventilasyon sonrası 14 cmH₂O peak havayolu basıncı ile ventile olanların akciğerlerinde herhangi bir patolojiye

rastlamamışlardır. Ancak daha yüksek basınçlarla ventile olanlarda akciğer ödemi gözlemlemişlerdir (4).

Mekanik ventilasyonun indüklediği akciğer ödeminde akciğerde epitelyal ve endotelyal geçirgenlikteki major değişiklikler bildirilmiştir. Uzayan siklik akciğer inflasyonu daha ciddi sonuçlar doğurmaktadır. Ventilasyon ilişkili akciğer ödeminin erken dönemlerinde epitelin geniş eriyiklere geçirgenliği muhtemelen artmamıştır. 41 cmH₂O peak inspiryum basıncı ile 8 saat boyunca ventile edilen koyunlarda akciğer ödemi meydana gelmemiştir, ancak küçük eriyiklere (Örn: Dieilenetriaminpentaasetikasit 'DTPA') geçirgenlik artmışken büyüklere ise değişmemiştir (örn: albumin) (21). Benzer olarak ratlarda kısa süreli yüksek basınçlı ventilasyonla oluşturulan akciğer ödeminde de proteinlere geçirgenliğin arttığı gözlenmemiştir (22). Ultrastrüktürel inceleme alveol epitelinde geniş hasarı gösterir. Bunun sonucu da epitelin bariyer özelliğinin bozulmasıdır (23,24).

Mekanik ventilasyon sırasında oluşan yüksek intratorasik basınçlar yüksek akciğer volümlerine neden olur. Bu yüksek basınçlar sistemik dolaşıma ve kan dağılımı nedeniyle akciğere etki eder (25). Yüksek tidal volüm ve yüksek havayolu basınçları ile ventile edilen hayvanlarda geçirgenlik tipi akciğer ödemi gelişmiştir (26). Buna karşılık yüksek havayolu basıncı ve normal tidal volümler ile ventile edilenlerde ödem oluşmamıştır, ayrıca bunların patolojik incelemeleri de normal bulunmuştur (26). Bu çalışmadan çıkan sonuç ventilatöre bağlı akciğer ödeminin sorumlusunun yüksek havayolu basınçları değil artan tidal volümler olduğudur. Bu nedenle barotravma terimini volütravma ile değiştirmek daha doğru olur (22,27).

VILI gelişen akciğerde, mekanik ventilasyon esnasında, sıvı ile dolu alveollere tidal volüm ulaşamaz, ventile olan alveoller overinflasyon ile karşı karşıya kalmış ve hasara açık hale gelmişlerdir. Bu da kompliyansı düşük olan akciğerlerin yüksek hacimli ventilasyonun neden olduğu hasardan daha büyük zarar gördüğü sonucunu doğurur. Sonuç olarak

VILI'de ana faktörün akciğerin mekanik özelliklerinin bozulma derecesi olduğu ve varolan akciğer patolojileri ve bunların ciddiyetinin ventilasyona bağlı hasarı potansiyelize edebileceğidir.

PEEP'in akciğer sıvı içeriği üzerindeki etkileri, PEEP'in düzeyine ve inspiryum havayolu basıncına etkisine ve tidal volümün ne kadar azaldığına bağlıdır. Sabit tidal volüm PEEP uygulaması, fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC)'de anlamlı bir değişikliğe neden olursa (Basınç-Volüm (P-V) eğrisinin eğimine bağlı olarak) bu, genişleyebilen alanlarda aşırı şişmeye neden olur.

Caldini ve ark. intakt hayvanlarda ve izole akciğerlerde PEEP'e verilen yanıtları incelemişlerdir. 20 cmH₂O PEEP ile kapalı toraksli köpeklerde şant azalmış ancak hidrostatik ödem oluşumu önlenmemiştir. Daha düşük bir PEEP (8-10 cmH₂O) izole, sabit bir kan akımı ile perfüze olan loblarda sıvı birikimini arttırmıştır. Sonuçta PEEP'in gaz değişimine olumlu etkileri olduğu, ancak akut akciğer hasarındaki ödemi kötüleştirdiğine karar verilmiştir (28). Belli bir tidal volümde PEEP ile FRC'yi arttırmak izole akciğerlerde ve intakt hayvanlarda ödem miktarına farklı etki eder. İntakt hayvanlarda, PEEP'in ödem oluşumuna etkisi, PEEP'in indüklediği ekspiryum sonu volüm artışı ile (akciğer interdependence'inden dolayı ekstra-alveoler damarlarda sıvı filtrasyonunu kolaylaştırır) intratorasik basınç artışına bağlı hemodinamik depresyonun (filtrasyon basıncını azaltır) dengesine bağlıdır. İzole akciğerlerde perfüzyonun korunması ödem oluşumunu kolaylaştırır.

Yayınlanmış tüm çalışmalar, aynı peak havayolu basınçlarında, PEEP ve azaltılmış tidal volüm ile ventilasyonun, 0 PEEP ve daha yüksek tidal volüm ile ventilasyondan daha az zarar verici olduğunu bildirmişlerdir. Webb ve Tierney, sıçanlarda, 45 cmH₂O peak havayolu basıncı ile bile ventile edilirken 10 cmH₂O PEEP uygulandığında mekanik ventilasyona bağlı akciğer ödeminin daha az olduğunu göstermişlerdir (4). PEEP'in bu

yararlı etkisini sürfaktan aktivitesinin korunmasına bağlamışlardır. Bundan sonra PEEP'in ödem miktarını azalttığı ancak geçirgenlik değişikliklerinin ciddiyetini etkilemediği gösterilmiştir (26). Corbridge ve ark. HCl ile hasar meydana getirilmiş akciğerleri olan köpekleri düşük tidal volüm ve yüksek PEEP ile ventile ettiklerinde, yüksek tidal volüm ve düşük PEEP ile ventile edilenlere göre daha az ödem oluştuğunu gözlemlemişlerdir (13,29).

Belli bir inspiryum sonu basınçta, PEEP uygulanması intratorasik basınçta artışa neden olur ve bu da kardiyak debiyi azaltır (25,30). Kardiyak debideki bu düşüş daha az ödem oluşmasını açıklayabilir (4,26).

Ventilasyon ilişkili ödem gelişimi sırasında ödemin ve hücre hasarının şiddetinin PEEP uygulaması ile azalması, tidal volüm azalması ile akciğer doku geriliminin azalması Webb ve Tierney'in de savunduğu gibi sürfaktan korunmasına bağlanmıştır (4).

Sonuç olarak, mekanik ventilasyona bağlı akciğer ödemi akciğerde bütün olarak belli derecede bir aşırı genişleme olduğunda meydana gelebilmektedir. Bu nedenle inspiryum sonu akciğer volümü ventilasyona bağlı akciğer ödeminin major belirleyicisidir (27). Belli bir PEEP varlığında tidal volümleri arttırmak ödem oluşumunu kolaylaştırırken sabit tidal volümlerde PEEP arttırmak ödem oluşumunu yavaşlatmakta ve doku hasarının ciddiyetini azaltmaktadır, ancak mikrovasküler geçirgenlikteki değişiklikleri engelleyememektedir (26,10). Buna karşılık, PEEP aşırı gerilmeye neden olursa, daha da artmaktadır.

Tüm ventilasyon siklusu sırasında uygun bir PEEP seviyesi ayarlayarak açık akciğeri korumak, distal akciğer hasarını engellemek hipotezi hasarlı akciğerin konvansiyonel mekanik ventilasyonu sırasında da denenmiştir (8).

Sonuçta ventilasyon sırasında stabil olmayan akciğer üniteleri tekrar tekrar

açılıp kapanmalar sonucunda hasara uğrayabilmektedir. PEEP distal havayollarını koruyarak uzayan yüksek akciğer volümleriyle ventilasyonda diffüz alveoler hasarı engelleyebilir. Bu, yüksek tidal volümlerle ventilasyon sırasında PEEP'in varlığında epitelyal bütünlüğün korunduğunun belirtisidir (26).

2.2.1. Barotravma

Mekanik ventilasyonun en erken komplikasyonlarından biri barotravmadır. Macklin ve ark., yüksek hava yolu basınçlarında alveoler membran birleşim yerinde bozulmalar, pulmoner interstisyumda hava kaçaklarının olduğunu ve bu kaçaklarında pnömomediasteneum, pnömoretroperitoneum, subkütanöz amfizem, pnömotoraks ve pnömoperitona neden olduklarını göstermişlerdir. Alveollerdeki aşırı distansiyona neden olan faktörler (PEEP vs.) veya o bölgedeki doku zayıflığı (akciğer hastalıkları, malnütrisyon, yaşlılık) barotravma için predispozan faktörlerdir. Barotravmaya sekonder olarak gelişen, çevre alveollerdeki aşırı distansiyon sonucu, grafilerde heterojen dağılmış konsolidasyon ve pulmoner ödem tablosu görülür.

Normal akciğerler, yüksek tidal volümlerde ventile edildiğinde sürfaktanın eksildiği ve pulmoner ödem geliştiği görülmüş, PEEP uygulandığında bunun daha da arttığı saptanmıştır. Sürfaktan eksikliğinin nedeni, normal akciğerlerde +10 cmH₂O'nun üstündeki bir perivasküler basınçta hidrostatik ödemin oluşmasıdır. Corbridge ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada asit aspirasyonu sonrasında yüksek tidal volüm ve düşük PEEP uygulayarak ödemin arttığı bulunmuştur (13). Düşük tidal volüm ve yüksek PEEP uygulanması ile , yüksek tidal volüm ve düşük PEEP uygulanmasına nazaran ödem oluşumunun daha az olduğu bulunmuştur (13).

Muscedere ve ark., sağlıklı köpekleri Ppeak 28-32 cmH₂O olacak şekilde 2

saat ventile etmişler. 24 saat sonra anlamlı olarak pulmoner atelektazi oluştuğunu ve alveollerde yüzeyel tansiyonun progresif olarak arttığını bulmuşlardır. Bu bulgulara dayanarak pek çok araştırmalar yapılmış yüksek tidal volüm ve yüksek hava yolu basınçları ile ventile edilen hayvanlarda atelektaziler, progresif solunum yetersizlikleri ve hyalen membranlarla birlikte pulmoner ödemin geliştiği gösterilmiştir (31).

Kolobow ve ark., 50 cmH₂O' luk Ppeak ile koyunları 48 saat süreyle ventile etmişler, pulmoner fonksiyonlarda ve akciğer hücrelerinde progresif olarak bir bozulma meydana geldiğini görmüşlerdir (12).

Sadece yüksek volümler akciğer hasarı yapmaz, düşük volümlerde de sürekli olarak küçük hava yolları ve alveollerin açılıp kapanması sonucunda da, akciğer dokusunda harabiyet meydana gelebilir (6).

2.2.2. Volütravma:

Mekanik ventilasyonun diğer önemli bir komplikasyonu da volütravmadır. Son 20 yılda yapılan hayvan çalışmaları göstermiştir ki, yüksek tidal volüm (40 mL/kg) veya 40 cmH₂O inflasyon basıncının üzerindeki basınçlarda uygulanan mekanik ventilasyon sonucu akut akciğer ödemi gelişmektedir (14).

Domuzlarda yapılan bir çalışmada, hayvanlar 22 saat boyunca (FiO₂ 0.4, Ppeak 40 cmH₂O, PEEP +3 ile +5 cmH₂O, frekans 20/dk) ventile edildikten sonra histopatolojik incelemede alveoler hemoraji, alveoler nötrofil infiltrasyonu, alveoler makrofaj ve tip II pnömosit proliferasyonu, interstisyel konjesyon, interstisyel lenfosit infiltrasyonu, amfizematöz değişiklikler ve hyalen membran formasyonu olduğunu ve bunun ARDS'nin erken dönemine uyduğunu görmüşlerdir. Bunun yanında domuzları daha düşük Ppeak ile (Ppeak 18 cmH₂O) ventile ettiklerinde akciğerde fonksiyonel ve histolojik değişikliklere rastlamamışlardır (14).

Mekanik ventilasyona bağlı akciğer hasarında, alveollerde ve terminal hava yollarında açılma ve kapanması sonucu mikroskobik yırtılmalar oluşur (32). Bu olay atelektazik akciğer ünitelerinin her bir inspirasyonda yüksek basınç ve volüm ile zorla açılıp, ekspirasyonda tekrar kapanması ile karakterizedir. MV esnasında yeterli PEEP kullanılmaz ise bu yırtılmalarla karşılaşırız (32).

Yüksek tidal volümlerle ventilasyon normal ve hasarlı alveollerde aşırı gerilmeye neden olarak direkt akciğer hasarı oluşturabilir. Mekanik ventilasyonda yüksek basınçlar kullanılması yüksek akciğer volümlerini ortaya çıkarır. Bu yüksek basınçlar sistemik dolaşıma da etki eder (25).

VILI'nin oluşmasında yüksek basınçların mı yoksa yüksek akciğer hacimlerinin mi ön planda etkili olduğu araştırılmıştır. İntakt sıçanlarda toraksın bir bantla sarılarak yüksek havayolu basıncı ile düşük hacimli ventilasyon sağlanmış ve yüksek basınç-normal solunum hacmi ile ventile edilenlerde ödem oluşmazken, yüksek basınç ve tidal volüm ile ventilasyon sonucu geçirgenlik tipi akciğer ödemi gelişmiştir (26). Böylece ventilatöre bağlı akciğer ödeminin yüksek havayolu basınçları değil artan tidal volümler sonucu ortaya çıktığı yargısına varılmıştır. Bu nedenle barotravma terimini volütravma ile değiştirmek uygun olabilir (22,27).

2.2.3. Sürfaktan miktarının azalması ve disfonksiyonu

Mekanik ventilasyona bağlı sürfaktan miktarının azalması ve disfonksiyonu da akciğer hasarına yol açar. Sürfaktan distal hava yolları ve alveoler endotelin yüzeyini kaplayarak, yüzey tansiyonunun düşük kalmasında, böylece alveollerin ve distal hava yollarının açık kalmasında önemli rol oynar. Ayrıca sürfaktan, akciğerin immunomodülatör etkisinde de önemli rol oynar (33,34).

Mekanik ventilasyon sürfaktanı inaktive ederek alveol yüzey gerilimini arttırabilir. Ancak bu yüzey aktivitesindeki bozukluk sürfaktan eksikliğine bağlı değildir (35,36). Neden ekspiryum sonunda azalan akciğer volümü ve alveol yüzeyidir. Mekanik ventilasyon nedeniyle salınan sürfaktan bu yüzeylere iyi yayılamaz ve baskı nedeniyle inaktive olur (35). Bir başka açıklama, sürfaktanın ekspiryum sonunda havayollarında kaybolduğudur (37). Mekanik ventilasyona bağlı ödemdeki sürfaktan disfonksiyonu özellikle fibrin oluşumu ile inaktivasyon nedeniyle gerçekleşmiş olabilir (38,39).

Sürfaktan inaktivasyonu alveoler yüzey gerilimini arttırır ve alveoler damarları saran negatif basıncı azaltır, böylece transmural basınç ve sıvı filtrasyonu artar (40,41).

Artmış yüzey gerilimi, akciğer mikrovasküler yapısı üzerindeki artmış traksiyonun sonucu olarak endotelyal geçirgenliği de etkileyebilir (42). Sürfaktan inaktivasyonu kapiller filtrasyon katsayısında geçici, orta dereceli (%50) bir artışa neden olur (43).

2.2.4. Biyotravma

Mekanik ventilasyona bağlı başka bir komplikasyon ise biyotravmadır. Son yıllarda ventilatöre bağlı akut akciğer hasarında inflamatuvar hücrelerin ve mediatörlerin de oldukça önemli rolü olabileceği hakkında çalışmalar yapılmıştır. Tavşanlarda yapılan çalışmalarda. sürfaktan azalması ile birlikte pulmoner permeabilite artışı, ödem, nötrofil infiltrasyonu, hyalen membran oluşumu, gaz değişiminde bozulma ve bu patolojilere eklenen barotravma sonucu periferik kanda granülositlerin azaldığı bulunmuştur (44). Granülositler mekanik ventilasyonun etkisi ile akciğerlerde yoğunlaşır (periferik kandan kemotaksis ile akciğerlere gelir).

Hayvanlarda basınç kontrollü mekanik ventilasyon ($P_{mean}=15 \text{ cmH}_2\text{O}$, $P_{peak}=25 \text{ cmH}_2\text{O}$, $PEEP=5 \text{ cmH}_2\text{O}$) ile oluşturulan akciğer hasarında "platelet activating factor" (PAF) ve tromboksan B2'ninde önemli rolü olduğu saptanmıştır. BAL'da ise TNF-alfa artışı olduğu, albümin, elastaz, nötrofil konsantrasyonlarının düştüğü gösterilmiştir. Ayrıca oksijenasyon düzeltilemezse diğer mediyatörler de (sitokinler, araşidonik asit derivasyonları, kompleman, serbest oksijen radikalleri, katyonik proteinler ve proteolitik enzimler) plazmada artar (45).

2.3. Mekanik ventilasyona bağlı gelişen akciğer hasarının patofizyolojisi

Akut akciğer hasarı ve ARDS'nin patolojisi; alveoler ödem , inflamasyon, konsolidasyon, atelektazi (travmalı alveollerin kollapsı), hyalen membranlar ve son olarak da fibrozis ile karakterizedir. Atelektazinin iki önemli nedeni vardır:

- 1) Akciğer kompliyansının azalması,
- 2) Düşük akciğer volümleri.

Akut akciğer hasarında akciğer volümlerinde önemli oranda azalma görülür. Bu sadece FRC azalmasından kaynaklanmaz, aynı zamanda akciğer parankiminde ventile edilebilen alanlar yanında konsolide ve atelektazik, ventile edilemeyen alanlar da mevcuttur.

Küçük hayvanlardaki overinflasyon döneminde gözlenen endotel hücre hasarı polimorf nüveli lökositler (PNL) ile bazal membran arasında direkt temasa neden olur. Bu temas lökosit aktivasyonunu sağlayabilir. Küçük hayvanlarda yapılan deneylerin süresi masif lökosit katılımına neden olmaz. Daha büyük hayvanlarda birkaç saatten sonra gelişen VILI'nin dikkat çeken özelliği interstisyel ve alveoler alanlara inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonudur. Tsuna ve ark. yüksek tidal volümlerle 22 saat boyunca

ventile edilen domuzlarda interstisyel lenfoid infiltrasyon ve alveoler makrofaj ve nötrofil infiltrasyonu gözlemlenmiştir (46).

Mekanik ventilasyonda solunum yetersizliğindeki hastaların heterojen olarak genişleyen akciğerlerine yüksek transpulmoner basınçlar uygulayarak hemoraji ve hyalen membran oluşumuna sebep olunabilir. Heterojen akciğerlerin inflasyonu sırasında belli noktalarda önemli basınç ve kuvvetler meydana gelebilir (47). VILI sırasında atelektazi ile sonuçlanan sürfaktan inaktivasyonu ile bir kısır döngüye girilebilir. Yan yana yer alan zonların birbirine uyguladığı kuvvetler hasarı daha da ağırlaştırabilir ve mekanik heterojenite daha da artar. Bu şartlar altındaki akciğerlerde düşük ve yüksek volümlerde meydana gelebilecek distal havayollarının tekrarlayan açılıp kapanmaları epitel katlarını da etkileyerek lezyonları daha ağır hale getirebilir (48).

Oleik asit infüzyonu ile akciğerleri hasarlanan köpekler prone pozisyonunda yüksek tidal volümlerle ventile edildiklerinde, supinde ventile edilenlere göre daha az histolojik bozukluklar göstermişlerdir (49).

2.4. VILI'de patolojik değişiklikler

Patolojik incelemede mekanik ventilasyon ile hasara uğrayan hayvan akciğerleri atelektazi, ciddi konjesyon ve ödeme bağlı büyüme gösterir (4,12,50). Hasarın süresi ile akciğerin etkilenen bölge genişliği arasında anlamlı bir ilişki vardır. Ventilator ilişkili akciğer ödemi ciddi endotelyal ve epitelyal hasar ile beraberdir ve geçirgenlik değişikliklerinin yapısal göstergesi de budur (22,26).

Işık mikroskopunda ödem başlangıçta interstisyel alandadır ve peribronkovasküler kılıf olarak görülür. En az 1 saat boyunca yüksek basınçla mekanik ventilasyon belirgin alveoler ödeme neden olur. Webb ve Tierney, ölmek üzere olan hayvanlardaki ödemin eozinofilik olduğunu,

yani proteinden zengin olduğunu, bu nedenle transüddan ziyade bir eksüda olduğunu düşünmüşlerdir (4).

Küçük hayvanlarda ödem çok kısa zamanda gelişmekte, belirgin enflamasyon ve nötrofil infiltrasyonu için yeterli zaman olmamaktadır (46).

Elektron mikroskopisi ile VILI'de oluşan ve geçirgenlik artışı ile sonuçlanan bozukluklar net olarak gösterilmiştir. 6 saat boyunca 20 cmH₂O peak havayolu basıncı ile ventile edilen tavşanlarda alveol tip 1 hücrelerinde bütünlüğün bozulduğu bildirilmiştir (51). Daha yüksek basınçlar kullanıldığında endotel ve epitel bariyerlerinde daha geniş değişiklikler olduğunun kanıtları bulunmuştur (22,26). Ciddi alveoler ödem gözlenen hayvanlarda alveol alanlarını dolduran hyalen membranlara birçok bölümde rastlanmıştır (52,26). Endotelyal kırılmalar PNL'ler ile bazal membran arasında direkt temasa neden olur. Alveoler hücrelerin yıkımının ağırlığı akciğer lavaj sıvısında hücre enzimlerinin (ör: laktat dehidrogenaz ve aspartat aminotransferaz) belirgin yüksekliğini açıklar (53).

Yüksek volümle ventilasyona cevap olarak hızla oluşan ciddi ödem ve hücre değişiklikleri, sürfaktan inaktivasyonu ve stres bozukluk gibi mekanik olaylarla açıklanabilir. Alveoler flooding, akciğer heterojenitesi ve terminal havayollarının açılıp kapanması hasarı büyütebilir. Nötrofiller daha sonra aktive olur ve anatomik bozukluklar ile (hücre yıkımı ve bazal membran soyulması) inflamatuvar mediatörlerin salınımına cevap olarak olaya katılırlar. Aktif granülositlerin etkileri mekanik stresinkilere eklenerek VILI'nin tam olarak oturmasını sağlar.

2.5. Ventilatöre Bağlı Akciğer Hasarını Önleyici Tedbirler

- 1) Entübasyondan mümkün olduğunca kaçınmak
 - Non-invaziv pozitif basınçlı ventilasyon
 - Cuirass negatif basınçlı ventilasyon

2) Yüksek akciğer volümlerinden kaçınmak

- Basınç ve volüm limitli ventilasyon
- İntravasküler oksijenizasyon (IVOX), Ekstrakorporeal CO₂ atılmasının (ECCO₂R) kullanılması
- Trakeal gaz insuflasyonu (minimal tidal volüm ile birlikte)

3) Düşük akciğer volümlerinden kaçınmak (alveollerin her inspirasyonda tekrar açılıp kapanmasının önlenmesi)

- Yeterli PEEP uygulanması
- Parsiyel likit ventilasyon
- Yüksek frekanslı ventilasyon

4) Ventilasyon-perfüzyon oranının düzeltilmesi

- Inverse Ratio Ventilation
- Parsiyel likit ventilasyon
- Yüksek frekanslı ventilasyon
- Prone pozisyonu

5) Mekanik ventilasyona ilave tedavi

- Sürfaktan eksikliğinin tamamlanması
- Yeniden kazandırma manevraları

Tüm bu bilgiler ışığında, mekanik ventilasyonun hasarlı akciğerdeki zarar verici etkileri, akciğeri dinlenmeye bırakmanın güvenli bir metod olduğu hipotezine yönelinmesine neden olmuştur. Akciğeri dinlendirmek için HFO (yüksek frekanslı osilatör ventilasyonu), tam olarak ventile etmemek, çok düşük frekanslı ventilasyon, ekstrakorporeal membran oksijenizasyon ve ekstrakorporeal CO₂ uzaklaştırma yöntemi gibi teknikler geliştirilmiştir (54). Buna karşılık yapılan çalışmalarda böyle bir dinlendirmenin akciğer ödemi azaltıcı etkisi gösterilememiştir. Sonuç olarak akciğer

dinlendirmesinin akut akciğer hasarı üzerine etkisi henüz açık olarak gösterilememiştir.

2.6. Akciğerleri Koruyucu Mekanik Ventilasyon

Mekanik ventilasyona bağlı akciğer hasarının mekanizması ortaya konduktan sonra, bu hasarı önleyen stratejiler geliştirilmiştir. Burada amaç, hiperinflasyonun önlenmesi, yüksek FiO_2 'den kaçınma ve alveollerde sürekli olarak açılıp kapanmaya bağlı hasarın önlenmesidir (55).

Klinisyenler, basınç ve volüm limitli ventilatör stratejileri kullanarak volüt travmayı azaltabilmişlerdir. İdeal olan, tidal volüm limitlerini fizyolojik aralıklarda tutarak transalveoller basıncın 30-35 cmH₂O'nın üzerine çıkmasını önlemektir (5). Bu limitleri kullanırken 2 olumsuz etkiden de sakınmak gerekir:

- 1) Hiperkapni
- 2) Akciğerdeki volüm kayıpları

Kandaki karbondioksit düzeylerini fizyolojik sınırlarda tutmak gerekmektedir (5). Stabil olmayan alveolleri açmak ve açık tutmak amacıyla, optimal düzeylerde PEEP uygulanması sonucunda, akciğerlerde gaz değişiminin düzelmesi sağlanmaktadır. Optimal PEEP nedeni ile de hemodinamik bozukluklar ve volüt travma riski azaltılmaktadır (2,31).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı deney hayvanları laboratuvarı ünitesinde Wistar cinsi, 6 aylık dişi ratlar üzerinde yapıldı. Çalışma öncesi Hayvan Bakım ve Kullanım Kurulu onayı alındı. Çalışmada deney hayvanına yaklaşım prensiplerine dikkat edildi. Çalışma için her grupta 10 adet rat olmak üzere 3 grup oluşturuldu.

3.1. Anestezi

İşlem öncesi rat ağırlığı ölçülerek kaydedildi. Anestezik ajan olarak deney hayvanına etil karbamate (Ürethan U-2500, Sigma Chemical Co. , U.S.A.) solüsyonundan 1 gr.kg⁻¹ intraperitoneal uygulandı ve anestezi oluşuncaya kadar beklendi. Etil karbamatin etki süresi uzun olup 6 ile 10 saat süresince cerrahi anestezi sağlamaktadır. Kardiovasküler ve solunum parametrelerine etkisi oldukça azdır dolayısıyla geniş güvenlik sınırına sahiptir.

3.2. Kateterizasyon

Anestezi oluştuktan sonra ratlar sırt üstü pozisyonunda , ön ve arka ekstremiteleri abdüksiyonda olacak şekilde operasyon masasına tesbit edildi. Daha sonra ratın önce sağ femoral bölgesi diseke edilerek sağ femoral vene ulaşıldı. Sağ femoral ven askıya alınarak 22 gauge i.v. kanül (22.G, Bıçakçılar, Türkiye) yerleştirildi. Bu kanüle i.v. sıvı tedavisi amacıyla 3 yollu musluk (Bıçakçılar, Türkiye) ile bağlantı yapıldı. Santral venöz kateterizasyonu ardından sol femoral bölge diseke edilerek sol femoral artere ulaşıldı ve femoral arter askıya alınarak yine 22 gauge i.v. kanül (Bıçakçılar, Türkiye) yerleştirildi. Bu kanüle de 3 yollu musluk bağlandı. Buraya invaziv kan basıncı (İ.K.B.) monitörizasyon için basınç algılayıcısı (Transducer, Model TP-400 T, Nihon Kohden, Japan) ile bağlantı yapıldı. İnvaziv kan basıncı (İ.K.B.) ve Kalp atım hızı (K.H.) monitorizasyonu için özel bir monitörden yararlanıldı (Polygraph system, RM-600, 1999, Nihon Kohden, Japan).

3.3. Trakeostomi ve tek taraflı kimyasal akciğer hasarı oluşturulması

Venöz ve arteriyel kateterizasyonların ardından boyun median kesisi yapılarak trakea diseke edildi ve 3-4 trakeal halkalar arasından trakeostomize edildi. Tek taraflı kimyasal akciğer hasarı modeli oluşturmak için 14 gauge sola eğimli branülden faydalanıldı. İçindeki iğnesinin ucu küntleştirilmiş ve iğnesiyle birlikte sola yönlendirilmiş 14 gauge i.v. kanül sol akciğere yön verilerek ilerlendi ve deney hayvanları sol lateral dekübitüs pozisyonuna alındıktan sonra sol akciğere 0.8 ml.kg^{-1} 0.1 N hidroklorik asit (HCl) ($\text{pH}=1.5$, oda havasında) ve ardından 5 ml hava verilerek tek taraflı kimyasal asit aspirasyon akciğer hasarı modeli oluşturuldu. Bu branül çekilerek spontan solunumunda olan ratların trakeasına ikinci bir 14 gauge i.v. kanül yerleştirildi. Ardından 0.1 mg.kg^{-1} vekuronyum bromid (Norcuron, Organon Teknika B.V., Boxtel, The Nederland) ile kas gevşemesi sağlanarak (Siemens Servo 900C, Siemens Elema-Solna, Sweeden) ventilatör ile her grup için daha önceden belirlenmiş tidal volümler ve PEEP değerleri ile ventile edilmeye başlandı.

3.4. Ventilasyon grupları

Anestezi, kateterizasyon ve trakeostomi sonrası hemodinamik parametrelerden nabız ve orta arter basıncı (MAP) başlangıç değerleri ölçülerek kaydedildi. Bu hemodinamik değerler deney sonuna kadar, HCl verilmesi ardından 1., 15., 30., 60., 120. dakikalarda ölçülerek kaydedildi.

Her 3 gruba da sıvı tedavisi olarak pompa ile (Compact Infusion Pump 975, Harvard Apparatus, U.S.A.) $10 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{st}^{-1}$ i.v. serum fizyolojik infüzyonu uygulandı. Bu arada her kan gazı örnekleme için alınan 0.5 ml kan örneği için 0.5 ml HAES %10 (HAES-steril % 10 solüsyon, Hydroxyethyl amylase, 100g.l^{-1}) intravenöz verilerek volüm replasmanı yapıldı.

Her deney grubundaki deney hayvanlara birinci ve ikinci kan gazı örnekleme sonrasında ihtiyaca göre bolus olarak HCO_3 verildi. Her 3 gruptaki deney hayvanlarına orta arter basınçları 50 mmHg'nin üzerinde tutulmak amacıyla $3\text{-}10 \mu\text{g. kg}^{-1}.\text{dk}^{-1}$ doz aralığında dopamin infüzyonu verildi. Deney hayvanının vücut ısı masa tipi aydınlatma cihazı yardımıyla korunmaya çalışıldı.

Arter kanülasyonu ve monitorizasyonu, trakeostomi ve HCl verilmesini takiben denekler çalışma gruplarına uygun olarak farklı ventilasyon parametreleri ile ventile edilmeye başlandı. Tüm gruplar, Siemens-Enema Servo 900C ventilatör ile ventile edildi. Gruplar, düşük tidal volüm 8 ml. kg^{-1} , yüksek tidal volüm 12 ml. kg^{-1} , düşük PEEP 5 cmH₂O ve yüksek PEEP 10 cmH₂O olacak şekilde ayrıldı. Tüm çalışma gruplarında, FiO₂ 1.0 olarak ayarlandı. Çalışma grupları aşağıdaki gibi belirlendi:

- 1. Grup:** Düşük PEEP (5 cmH₂O), yüksek tidal volüm (12 ml. kg^{-1}), frekans 50 dk^{-1}
- 2. Grup:** Yüksek PEEP (10 cmH₂O), düşük tidal volüm (8 ml. kg^{-1}), frekans 75 dk^{-1}
- 3. Grup:** Yüksek PEEP (10 cmH₂O), yüksek tidal volüm (12 ml. kg^{-1}), frekans 50 dk^{-1}

FiO₂, inspiryum-ekspiryum oranları tüm gruplarda ve frekans grup içinde çalışma boyunca sabit tutuldu.

Deney hayvanı 2 saat boyunca takip edilerek HCl verilmesinin ardından 1., 15., 30., 60., 120. dakikalarda hemodinamik ölçümler kaydedildi. Bu hemodinamik takipler esnasında deney hayvanından yine HCl verilmesinin ardından 1., 30., 60., 120. dakikalarda arteriyel kan gazını değerlendirmek amacıyla kan örneği alındı. Kan gazı analizleri ABL 725 , (Radiometer Copenhagen, Denmark) cihazı ile yapıldı. İkinci saat değerleri kaydedilerek torakotomi işlemine geçilmesi planlandı. Bu sırada işlem

öncesi arteriyel kan gazını değerlendirmek amacıyla son kan gazı örneği alındı. Son kan gazı örneklemesinin ardından 5 cmH₂O CPAP uygulanarak ventilasyon kesildi. Hayvanlar, 120 mg.kg⁻¹ pentotal i.v. verildikten sonra sakrafiye edildiler. Daha sonra median torakotomi insizyonu ile toraks açıldı ve akciğerler ve kalp usulüne uygun olarak diseke edildi ve blok halinde çıkarıldı ve yine aynı basınç altında akciğer transtrakeal %10 formalin solüsyonu ile doldurulduktan sonra ventilatörden ayrılarak akciğerler ve kalp içerisinde % 10 formalin içeren bir kaba konularak çalışma sonlandırıldı.

3.5. Patolojik değerlendirme

Akciğer materyalleri histo-patolojik inceleme amacıyla patoloji laboratuvarına verildi. Akciğerler, uygulanan ventilasyon protokollerini bilmeyen patolog tarafından incelendi. Akciğerler %10 formalin solüsyonu içinde en az 24 saat boyunca tutuldular. Daha sonra her iki akciğerden ayrı ayrı koronal şekilde apekten bazale doğru kesitler alındı ve sağ-sol akciğer 2-3 parçaya bölünerek parafine gömülerek bloklandı. Her bloktan 5µm'lık 2-3 kesit hazırlandı. Kesitler hematoksilen-eosin ile boyanarak ışık mikroskopu ile incelendi. Mikroskopik olarak atelektazi, perivasküler kanama, alveoler ödem, alveol içi PNL infiltrasyonu, peribronşiyal ödem, hyalen membran, perivasküler ve interstisyel ödem, konjesyon ve interstisyel PNL infiltrasyonu açısından değerlendirildi. Her bir akciğerde yukarıdaki lezyonlar var ya da yok olarak değerlendirildi. Akciğer hasarı skorlaması için lezyonun varlığı 1 puan, yokluğu da 0 puan olarak kabul edildi. Her grupta sağ ve sol akciğer için ayrı ayrı toplam skorlar hesaplandı.

3.6. İstatistiksel Analizler

Veriler Statistical Package for Social Science (SPSS) istatistik paket programı (10.0 sürüm) ile analiz edilmiştir (SPSS for Windows, U.S.A).

Verilerin tanımlanması ortalama (mean) $\pm$ standart sapma (SD) şeklinde gösterilmiştir.

Tüm grupların pH, PaO₂, PaCO₂ değerleri non parametric Kruskal Wallis ANOVA testi ile değerlendirildi. Akciğer patolojik inceleme sonuçları ise, parametrelerin her grup için toplam skoru ve bu parametrelerin tek başına gruplar arasındaki farkları olarak ki-kare testi ile değerlendirildi. İstatistiksel olarak anlamlılık tespit edilen parameterler post test olarak Fischer's exact test kullanılarak gruplar arasındaki istatistiksel farklar gösterildi. Test sonuçlarında $p < 0.05$ anlamlı, $p < 0.01$ ileri derecede anlamlı olarak tanımlanmıştır.

Gruplar arasındaki farkların sayısal ölçümleri için Mann-Whitney U testi kullanılmış, $P < 0.05$ değerleri anlamlı bulunmuştur. Organlarda gözlenen patolojik bulguların skorlarının gruplar arasındaki farklılıkları Mann-Whitney U testi ile değerlendirilmiş, $P < 0.05$ değerleri anlamlı bulunmuştur.

4. BULGULAR

Çalışmamıza her bir grupta 10 adet olmak üzere toplam 3 grup ve 30 deney hayvanı dahil edilmiştir. Tüm deney hayvanlarının demografik verileri benzerdi (Tüm deney hayvanları dişi iken, vücut ağırlıkları 230-270 g. arasında değişmekteydi.) Deneyin başlangıç zamanı olarak HCl'in sol akciğere verilmesi baz alındı.

Toplam 3 gruptan oluşan çalışmamızda tüm gruplarda pH, PaO₂, PaCO₂, M.A.P., nabız dakika sayısı, havayolu peak basıncı ve mean basıncı değerleri kaydedildi. (Çizelge-1, Çizelge-2 ve Çizelge-3).

Çizelge-1. Zaman göre ortalama pH, PaO₂, PaCO₂ değerleri

Kan gazları	GRUP 1			GRUP 2			GRUP 3		
	1 dk	60dk	120dk	1 dk	60dk	120dk	1dk	60dk	120dk
pH	7.30±0.2	7.37±0.1	7.32±0.1	7.31±0.1	7.36±0.1	7.33±0.7	7.31±0.1	7.36±0.1	7.28±0.1
PaO ₂	123±17	136±27	123±22	145±30	224±50	288±61	165±27	226±39	289±73
PaCO ₂	30±1.6	32±1.4	29±1.1	30±1.3	33±1.3	30±1.8	28±0.6	30±1.4	28±0.7

Çizelge-2. Zamana göre ortalama MAP ve kalp atım sayısı değerleri

Hemodinami	GRUP 1			GRUP 2			GRUP 3		
	0 dk	60dk	120dk	0 dk	60dk	120dk	0 dk	60dk	120dk
MAP (mmHg)	88±10	83±13	67±12	88±10	87±6	68±4	96±8	78±6	46±2
KAH (atım. dk ⁻¹)	313±71	298±71	264±56	307±55	312±24	273±32	304±77	266±57	216±49

Çizelge-3. Zaman göre ortalama havayolu basınçları

Havayolu basınçları (cmH ₂ O)	GRUP 1		GRUP 2		GRUP 3	
	1 dk	120dk	1 dk	120dk	1dk	120dk
Ppeak	30.1±2.2	37.7±4.1	28.7±2.3	32.7±2.4	40.2±1.5	52±1.7
Pmean	12±1.2	12.6±1.3	13.9±1.2	14.2±1.9	16.4±0.8	18.4±0.9

Tüm gruplarda, patolojik inceleme için alınan akciğerlerin patolojik değerlendirilmesi Çizelge-4 ve Çizelge-5’de verilmiştir. Bu çizelgelerde sağ ve sol akciğerin ayrı ayrı mikroskopik olarak ateletazi, perivasküler kanama, alveoler ödem, alveol içi PNL infiltrasyonu, peribronşiyal ödem, hyalen membran, perivasküler ve interstisyel ödem, konjesyon ve interstisyel PNL infiltrasyonu açısından bir skoreleme sistemine göre değerlendirilmeleri gösterildi. Her bir akciğerde yukarıdaki lezyonlar var ya da yok olarak değerlendirildi. Akciğer hasarı skorelaması için lezyonun varlığı 1 puan, yokluğu da 0 puan olarak kabul edildi. Her grupta sağ ve sol akciğer için ayrı ayrı toplam skorlar hesaplandı.

Çizelge-4. Sağ akciğer için incelenen patolojiler bulunan bulunmayan denek sayısı

SAĞ AKCİĞER	GRUP 1		GRUP 2		GRUP 3	
PATOLOJİ	VAR	YOK	VAR	YOK	VAR	YOK
Atelektazi	3	7	1	9	6	4
Perivasküler kanama	0	10	2	8	3	7
Alveoler ödem	2	8	0	10	2	8
Peribronşial ödem	3	7	4	6	4	6
Perivasküler ve interstisyel ödem	10	0	10	0	9	1
Alveol içi PNL infiltrasyonu	3	7	1	9	3	7
Hyalen Membran	2	8	0	10	2	8
Konjesyon	8	2	9	1	9	1
İnterstisyel PNL infiltrasyonu	4	6	4	6	6	4
Toplam skor	35	55	31	59	44	46

Çizelge-5. Sol akciğer (hasarlı akciğer) için incelenen patolojiler bulunan bulunmayan denek sayısı

SOL AKCİĞER	GRUP 1		GRUP 2		GRUP 3	
PATOLOJİ	VAR	YOK	VAR	YOK	VAR	YOK
Atelektazi	3	7	1	9	4	6
Perivasküler kanama	3	7	1	9	5	5
Alveoler Ödem	1	9	0	10	2	8
Peribronşial ödem	6	4	4	6	6	4
Perivasküler ve interstisyel ödem	9	1	10	0	8	2
Alveol içi PNL infiltrasyonu	1	9	3	7	3	7
Hyalen Membran	1	9	0	10	2	8
Konjesyon	9	1	10	0	9	1
İnterstisyel PNL infiltrasyonu	3	7	7	3	10	0
Toplam skor	38	52	36	54	49	41

Gruplar PaO₂ açısından karşılaştırıldığında, Grup-2 ile Grup-3 arasında anlamlı fark bulunmazken ($p>0.05$), Grup-1 ile bu iki grup arasında ileri derecede anlamlı olarak fark bulundu ($p<0.01$).

Gruplar içi ortalama PaO₂ değerleri karşılaştırıldığında Grup-1'de anlamlı bir fark bulunmazken ($p>0.05$), Grup-2 ve Grup-3'de HCl verildikten sonraki 60. dakika ve 120. dakikada anlamlı olarak artış bulundu ($p<0.05$).

Grup içi ve gruplar arası PaCO₂ değerleri karşılaştırıldığında 3 grupta da anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Grup içi ortalama pH değerleri karşılaştırıldığında her 3 grupta da HCl verilmesinin ardından 60. dakikada yapılan kan gazı örneklemeğinde, dakikada verildikten sonraki 1. dakika ile karşılaştırıldığında, ortalama pH'nın 7.30'dan 7.37'ye yükseldiği ve bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu ($p<0.01$). Gruplar arası ortalama pH değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Grup içi ortalama MAP değerleri karşılaştırıldığında Grup-1 ve Grup-2'de 120. dakikada ortalama MAP 89.1 mmHg'dan 67.9 mmHg'ya düşmüş olup fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Grup-3'de ise 120. dakikada MAP 96.6 mmHg'dan 46.0 mmHg'ya düşmüştür. Fark istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıdır ($p<0.01$).

Grup içi ortalama KAH değerleri karşılaştırıldığında Grup-1'de KAH'nın 313 atım/dk.'dan 120. dakikanın sonunda 264 atım/dk.'ya düştüğü, yine 120. dakikanın sonunda Grup-2'de 307 atım/dk.'dan 273 atım/dk.'ya düştüğü görüldü ve her iki sonuç da istatistiksel olarak bulundu ($p<0.05$). Grup-3'de de KAH 304 atım/dk.'dan 120. dakika sonunda 216 atım/dk.'ya düşmüştür ki bu fark da ileri derecede anlamlıdır ($p<0.01$).

Grup içi ortalama peak basıncı değerleri karşılaştırıldığında Grup-1'de HCl

verilmesi ardından 1. dakikada 30.2 cmH₂O'dan 120. dakikanın sonunda 37.5 cmH₂O'ya yükselmiş olup, Grup-2'de 28.2 cmH₂O'dan 33.2 cmH₂O'ya yükselmiştir ve bu değişiklikler istatistiksel olarak değerlendirildiğinde anlamlı fark bulunmamıştır. Grup-3'de ise başlangıçta 40.2 cmH₂O olan peak basıncı değeri 120. dakikada 52 cmH₂O'ya yükseldi ve bu fark istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bulundu (p<0.01).

Çalışma protokolü gereği, her üç gruptaki deney hayvanlarının sol akciğerlerine HCl verilerek deneysel tek taraflı asit aspirasyon kimyasal akciğer hasarı modeli oluşturuldu. 120 dakika ventile edilen deney hayvanlarının sol ve sağ akciğerlerinden doku örneği alınarak incelenmek üzere patolojiye gönderildi. Patolojik değerlendirmeler, çalışma grubunu bilmeyen bir araştırmacı tarafından değerlendirildi. Patolojik olarak incelenen parametrelere göre patolojik değerlendirmenin sonuçları Çizelge -4 ve Çizelge-5'de verilmiştir. Grupların toplam skorları değerlendirildiğinde Grup-1 ile Grup-2 arasında anlamlı fark bulunmazken (P>0.05), bu iki grup ile Grup-3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p<0.05).

Gruplar içi atelektazi (Şekil-1) gelişimi açısından karşılaştırıldığında Grup-1'de 10 deney hayvanının 3'ünde, Grup-3'de 10 deney hayvanının 4'ünde atelektazi gelişmişken Grup-2'de 10 deney hayvanının sadece birinde atelektazi geliştiği gözlemlendi. Bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.05). Gruplar arası atelektazi gelişimi açısından karşılaştırıldığında, Grup-2'de Grup-1 ve Grup-3'e göre daha az atelektazi geliştiği görüldü. Bu sonuçlar istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıdır (p<0.01).

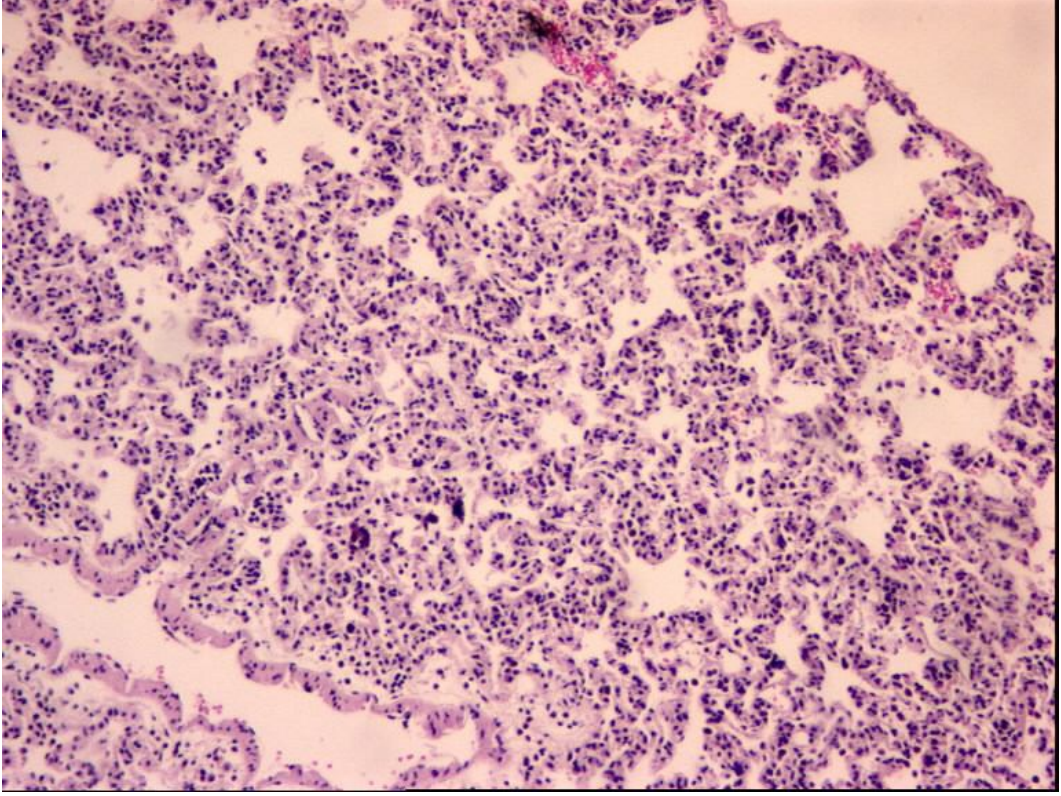
Gruplar interstisyel PNL infiltrasyonu (Şekil-8) görülmesi açısından karşılaştırıldığında, Grup-1 ile Grup-2 arasında bir fark bulunmazken Grup-3'de ise istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla interstisyel PNL infiltrasyonu geliştiği görüldü (p<0.05).

Gruplar arası alveol içi PNL infiltrasyonu (Şekil-6) açısından karşılaştırıldığında Grup-1 ve Grup-3 arasında fark bulunmazken Grup-2'de ise istatistiksel olarak anlamlı derecede daha az alveol içi PNL infiltrasyonu geliştiği görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).

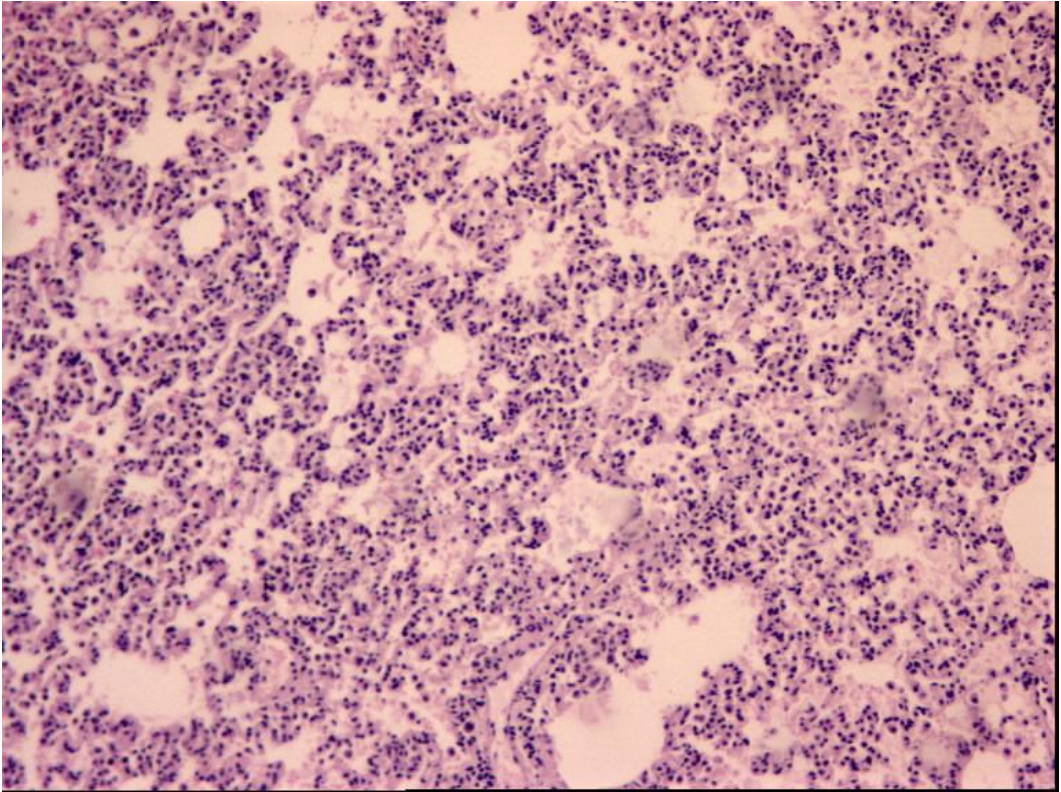
Gruplar arası alveoler ödem (Şekil-2) açısından karşılaştırıldığında Grup-1 ve Grup-3 arasında fark yoktu ve her iki grupta da 10 deney hayvanının 2'sinde alveoler ödem görüldü, oysa Grup-2'de ise hiçbir deney hayvanında alveoler ödem gelişmedi. Bu sonuçlara göre Grup-2 ile Grup-1 ve Grup-3 karşılaştırıldığında alveoler ödem gelişmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$)

Patolojik olarak incelenen tüm preparatlarda daha önce literatürde bildirilmiş çalışmalardan farklı olarak, değişik derecelerde, peribronşiyal alanlarda daha yoğun perivasküler alanlarda hafif derecede olmak üzere lenfosit ve plazma hücre infiltrasyonu (Şekil-9) izlendi.

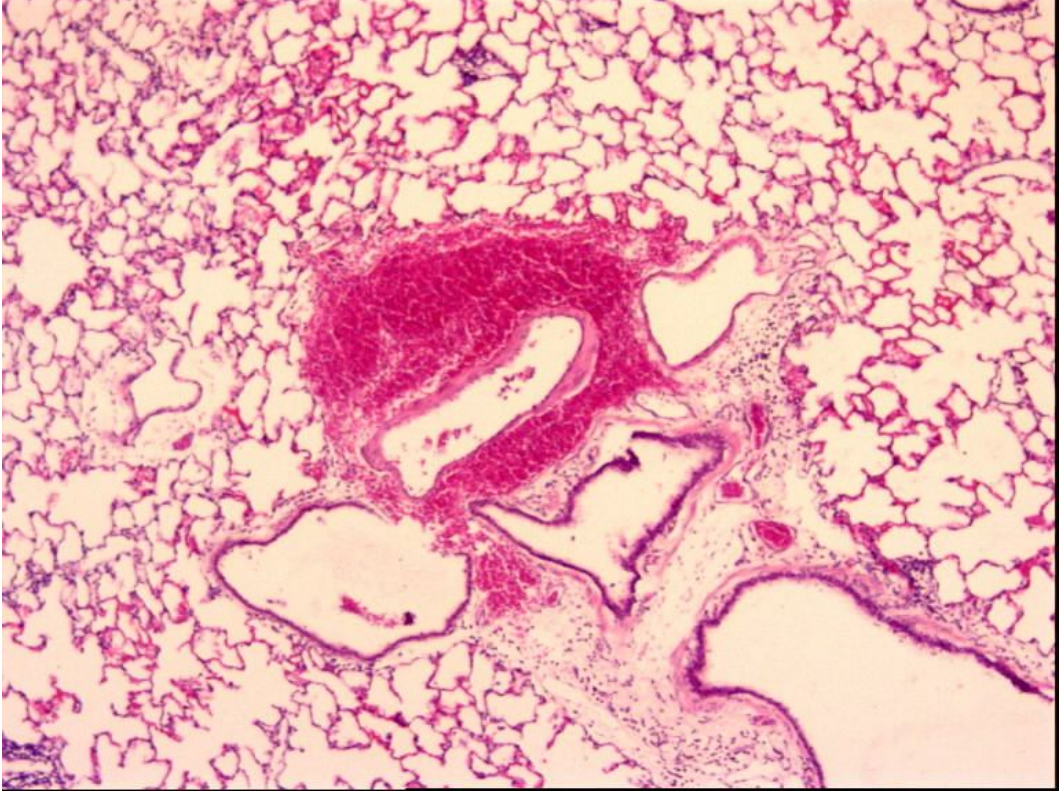
Bir gün süreyle % 10 formalin solüsyonunda bekletilmiş akciğer piyeslerine makroskopik olarak bakıldığında da belirgin olarak Grup-3'deki akciğer piyeslerinin (Şekil-12), daha fazla hiperemik ve konjesyone olduğu, Grup-2'deki piyeslerin (Şekil-11) daha az hiperemik ve konjesyone olduğu ve Grup-2'deki akciğer piyeslerinin (Şekil-10) en iyi makroskopik görünüme sahip olduğu kanısına vardık.



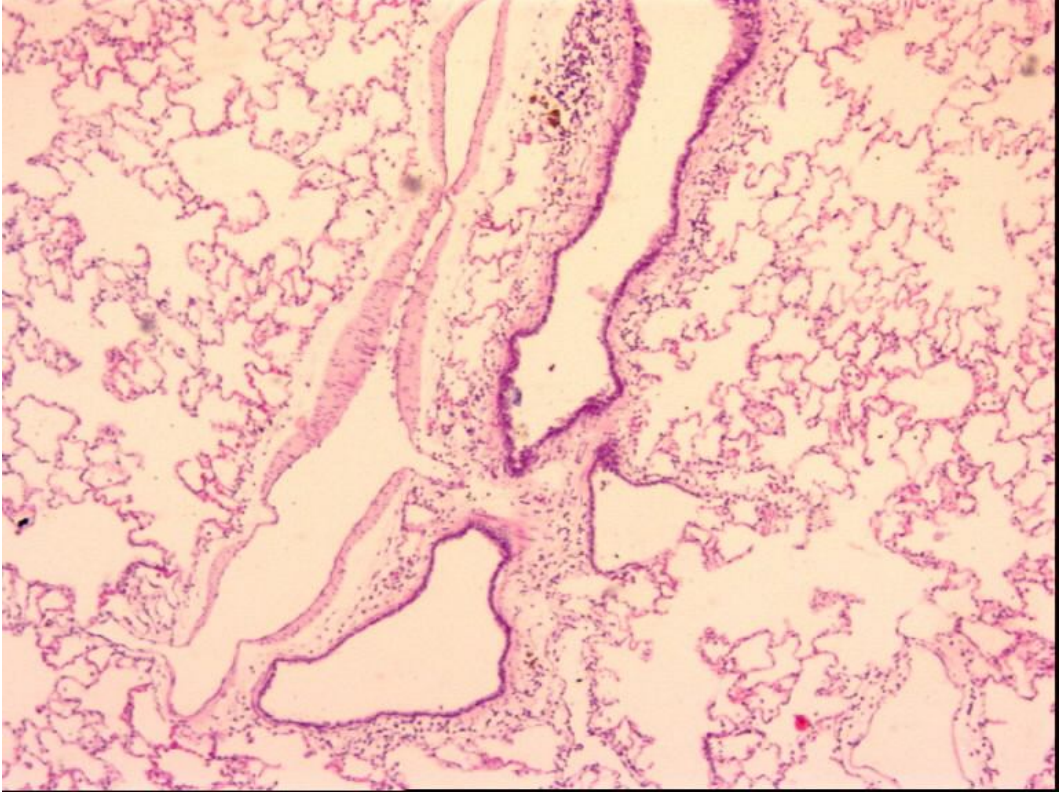
Şekil-1 Atelektazi alanları (HEx100)



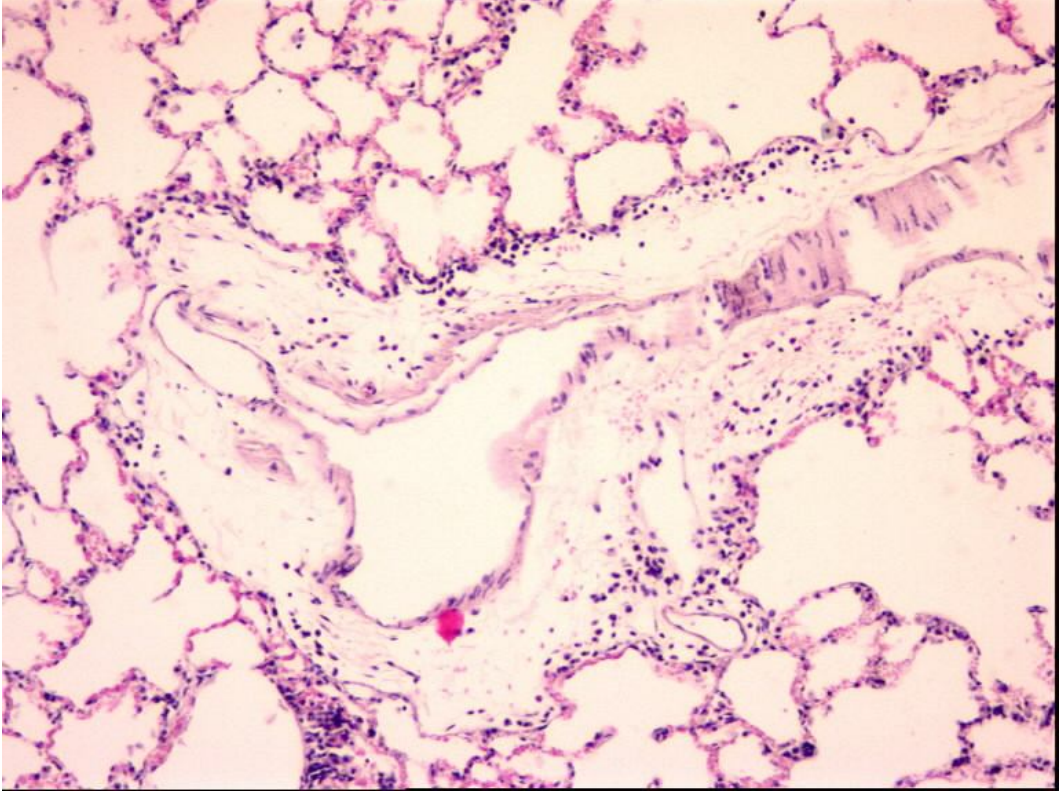
Şekil-2 Atelektazi ve alveoler ödem (HEx100)



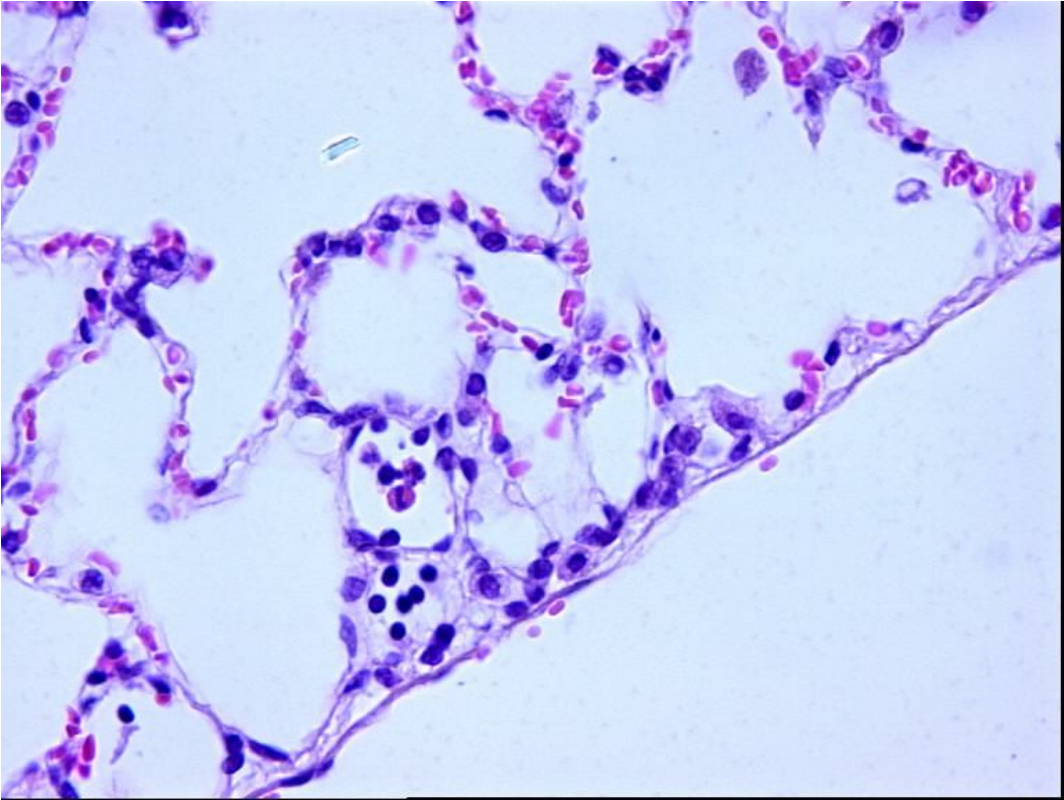
Şekil-3 Yoğun perivasküler kanama (HEx50)



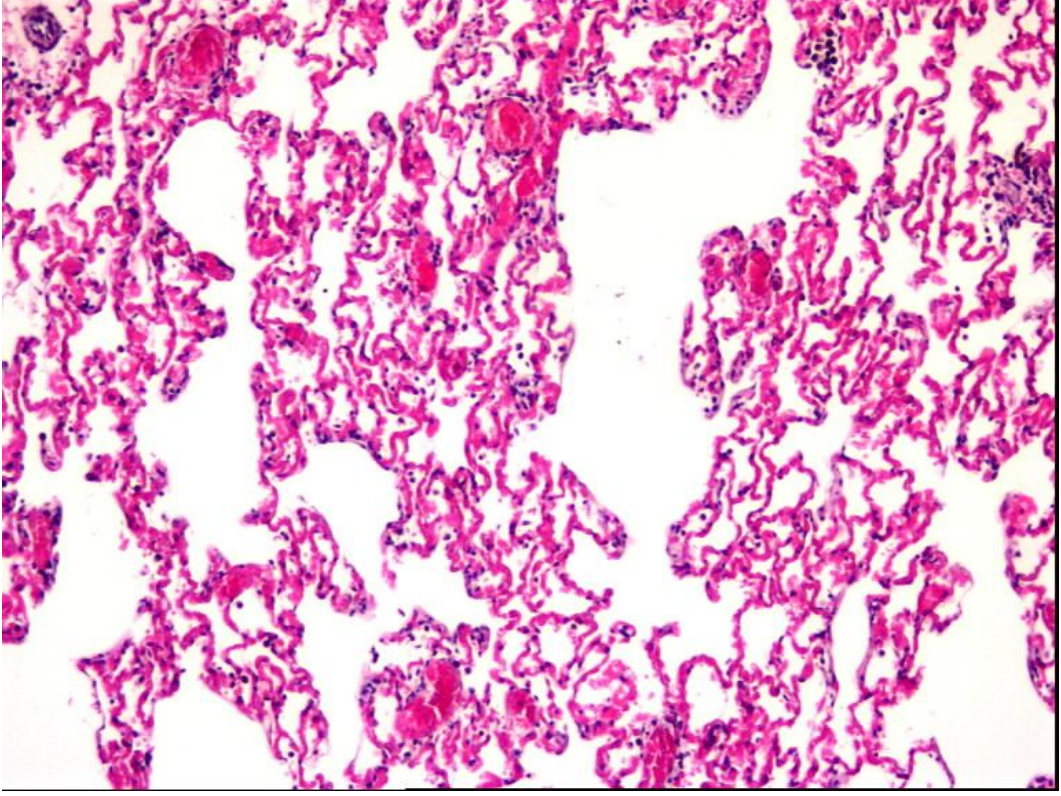
Şekil-4 Peribronşiyal ödem alanları (HEx50)



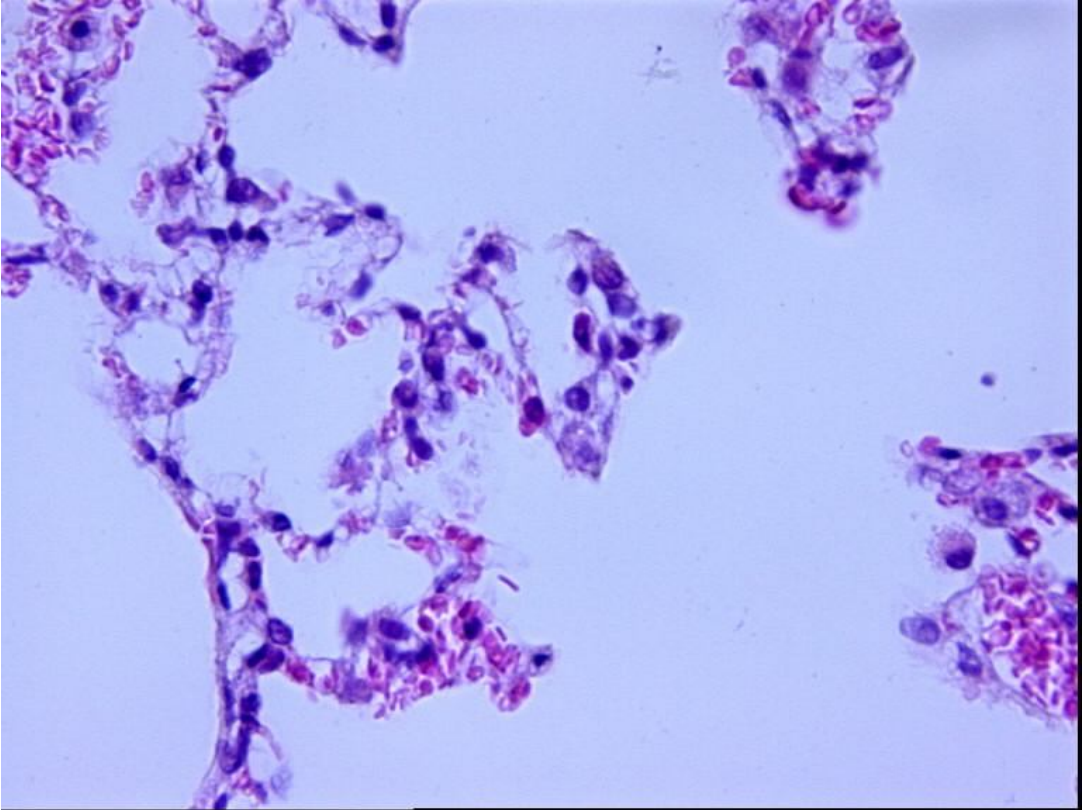
Şekil-5 Perivasküler ödem (HEx100)



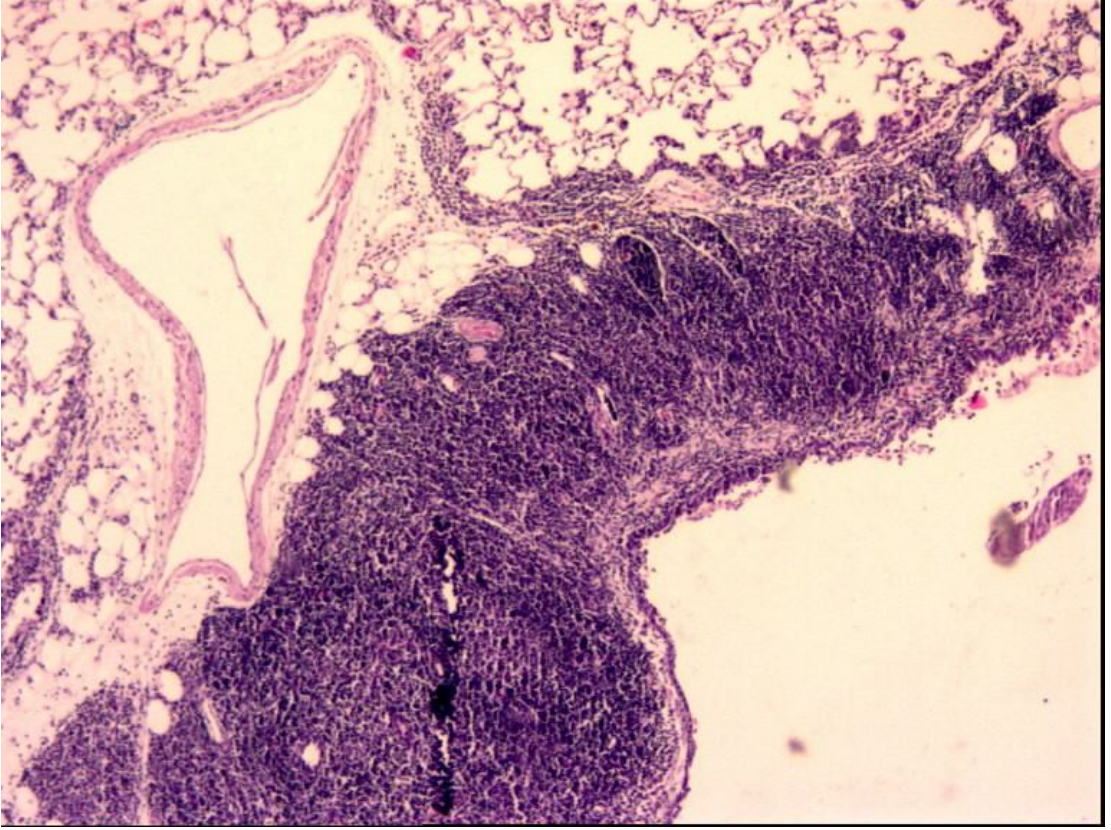
Şekil-6 Minimal intraalveoler PNL infiltrasyonu (HEx400)



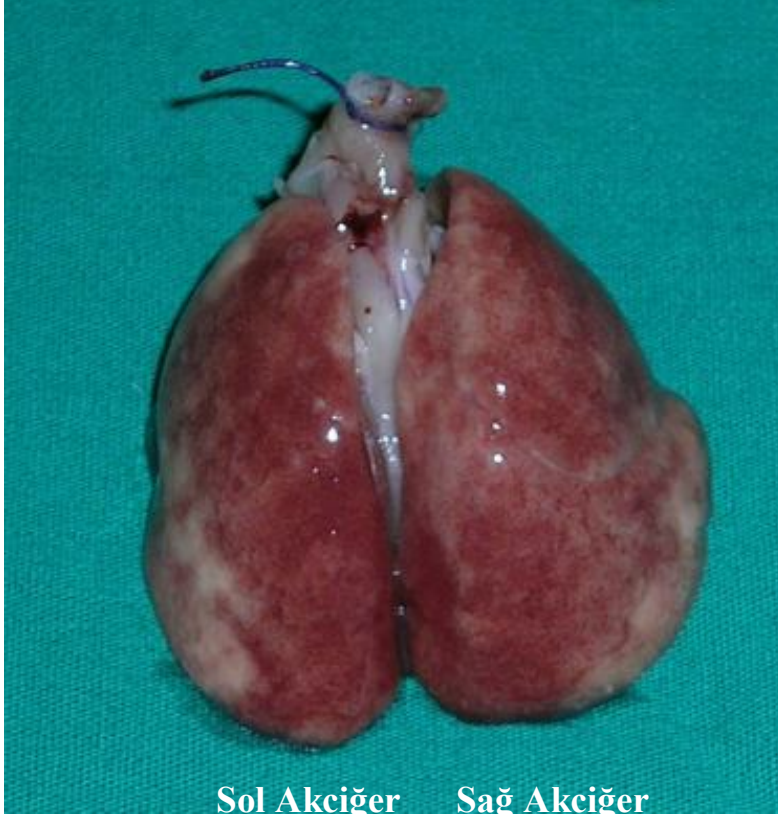
Şekil-7 Yoğun konjesyon alanları (HEx100)



Şekil-8 Minimal interstisyel PNL infiltrasyonu (HEx400)



Şekil-9 Peribronşiyal alanda yoğun perivasküler alanda minimal lenfosit infiltrasyonu (HEx50)



Şekil-10. Grup-1'de her iki akciğer piyesinin makroskopik görünümü



Şekil-11. Grup-2'de her iki akciğer piyesinin makroskopik görünümü



Şekil-12. Grup-3'de her iki akciğer piyesinin makroskopik görünümü

5. TARTIŞMA

Yoğun bakım ünitelerinde, tedavi amacıyla kullanılan mekanik ventilasyonun akciğerlerde oluşturduğu hasarı ortaya koymak oldukça zordur. Bunun için hayvanlar üzerinde değişik mekanik ventilasyon modları kullanılarak, mekanik ventilasyona bağlı akciğer hasarından korunmanın yollarını bulmak amacıyla çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. Bu amaçla birçok mekanik ventilasyon modları ve ventilasyon stratejileri denenmektedir. Bu mekanik ventilasyon stratejileri içinde en sık başvuru alanlar, tidal volümler ve PEEP seviyesi uygulamaları ile ilgilidir. Biz de çalışmamızda, tek akciğer hasarı olan deney hayvanlarında özellikle sağlam akciğer olmak üzere her iki akciğeri de daha iyi koruyabileceğimiz mekanik ventilasyon stratejisini belirlemeyi amaçladık. Çalışmamızda, 30 adet sağlıklı dişi wistar cinsi ratı, $n=10$ olacak şekilde 3 gruba ayırdık. Grup-1 yüksek tidal volüm (12ml. kg^{-1}) + düşük PEEP ($5\text{ cmH}_2\text{O}$) ile, Grup-2 düşük tidal volüm (8ml. kg^{-1}) + yüksek PEEP ($10\text{ cmH}_2\text{O}$) ile ve Grup-3 yüksek tidal volüm (12ml. kg^{-1}) + yüksek PEEP ($10\text{ cmH}_2\text{O}$) ile ventile edildi. 3 değişik ventilasyon stratejisi ile mekanik ventilasyona bağlı akciğer hasarının derecesini histopatolojik olarak değerlendirmeyi, bu ventilasyon stratejilerinin oksijenizasyon, hemodinami ve ventilasyon parametreleri üzerine olan etkilerini karşılaştırmayı ve sonuçta hangi ventilasyon stratejisinin en az mekanik ventilasyona bağlı akciğer hasarı meydana getirdiğini belirlemeyi amaçladık.

Gattinoni ve ark., orta ve şiddetli derecede akut solunum yetersizliği ve ARDS tanısı konulan 22 hastayı, VT 10 mL/kg , FiO_2 $0,6-1$, I/E $1/1$ olacak şekilde $5\text{ cmH}_2\text{O}$, $10\text{ cmH}_2\text{O}$ ve $15\text{ cmH}_2\text{O}$ PEEP değerleriyle 25'er dakika süreyle ventile etmişler. $5\text{ cmH}_2\text{O}$ PEEP uygulandığında, $\text{PaO}_2=71\pm29.5\text{ mmHg}$, PaCO_2 $39.8\pm9.6\text{ mmHg}$, $10\text{ cmH}_2\text{O}$ PEEP uygulandığında PaO_2 $79.3\pm33.2\text{ mmHg}$ ve PaCO_2 $38.6\pm8.9\text{ mmHg}$, $15\text{ cmH}_2\text{O}$ PEEP uygulandığında ise PaO_2 $93.5\pm29.5\text{ mmHg}$ ve PaCO_2 $38\pm8.2\text{ mmHg}$ olarak bulunmuştur. Sonuç olarak, PaO_2 , $10\text{ cmH}_2\text{O}$ PEEP uygulandığında, 5

cmH₂O PEEP uygulanmasına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur ($P<0.05$). Yine PaO₂, 15 cmH₂O PEEP uygulandığında, 5 cmH₂O PEEP uygulanmasına göre yüksek olup, bu sonuç istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bulunmuştur ($p<0.01$). PaCO₂ ise, 15 cmH₂O PEEP uygulandığında, 5 cmH₂O PEEP uygulamasına göre daha düşük olup, bu sonuç da istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bulunmuştur ($P<0.01$). PEEP ile birlikte daha önceden ventile olmayan alveollerin açıldığı, böylece şantın azaldığı ve bunun da oksijenasyonu düzelttiği şeklinde yorumlanmıştır (56). Biz de çalışmamızda, oksijenizasyon açısından yüksek PEEP uyguladığımız Grup-2 ve Grup-3'de daha iyi değerler elde ettik. Ortalama PaO₂ değeri Grup-2 'de 145.9±30.2 mmHg, Grup-3'de 165.3±27.7 mmHg'dan sırasıyla 288.9±61.1 mmHg ve 289.8±73.5 mmHg'a yükselmiştir. Grup-1'de bu yükselme olmamış, hatta çok az da olsa oksijenizasyon kötüleşmiştir, başlangıç PaO₂ değeri 123.7±17.2 mmHg'dan 123.2±22.3 mmHg'a düşmüştür. Oksijenizasyon açısından Grup-2 ve Grup-3, Grup-1 ile karşılaştırıldığında PaO₂, 10 cmH₂O PEEP uygulanan Grup-2 ve Grup-3'de, 5 cmH₂O PEEP uygulanan Grup-1'e göre daha yüksek bulundu ve oksijenizasyondaki bu iyileşme, istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıydı ($p<0.01$). Sonuçta biz de PEEP ile birlikte daha önceden ventile olmayan alveollerin açıldığı, böylece şantın azaldığı ve sonuçta oksijenasyonun daha yüksek PEEP ile düzelebileceği kanısına vardık. Çalışmamız oksijenizasyon açısından Gattinoni ve ark. (56) yaptığı çalışmayla benzer sonuçlar içermektedir.

Kolobow ve ark.(12), sağlıklı 16 koyunu 2 gruba ayırmış ve 48 saat süreyle birinci grubu ($n=9$) Vt 10 ml.kg⁻¹ ve Ppeak 15-20 cmH₂O, ikinci grubu ($n=7$), Vt 50-70 ml.kg⁻¹ ve Ppeak 50 cmH₂O parametreleriyle ventile etmişler. Her iki grupta da FiO₂ 1,0 ve solunum sayısı 14.dk⁻¹ uygulanmış. Birinci grupta, başlangıçta pH 7.40±0.07, PaCO₂ 40.5±5.9 mmHg, PaO₂ 173±15 mmHg iken 48 saat sonra pH=7.36±0.04, PaCO₂ 38.7±4.1 mmHg, PaO₂ 182±18 mmHg, ikinci grupta başlangıçta pH 7.43±0.09, PaCO₂

36.4±5.2 mmHg, PaO₂=175±15 mmHg iken 48 saat sonra pH=7.21±0.21, PaCO₂ 43.9±12.1 mmHg, PaO₂ 67±24 mmHg bulunmuştur. İkinci grubun pH değeri, birinci gruba göre düşüktür ve bu istatistiki olarak ileri derecede anlamlı bulunmuştur (P<0.01). PaO₂ değeri ise birinci grupta, ikinci gruba göre istatistiki olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (P<0.01). PaCO₂ ise ikinci grupta birinci gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (P<0.05). yüksek volüm ve yüksek Ppeak'e bağlı oluşan ağır akciğer hasan nedeniyle hem PaO₂ düşmüş, PaCO₂ yükselmiş ve hem de oluşan metabolik asidoz nedeniyle pH düşmüştür (12). Bizim çalışmamızda, daha yüksek peak basıncı uygulanmak zorunda kaldığımız Grup-3'de pH değerleri 7.31±0.12'den 7.28±0.11'e kadar düşmüştür ve bu düşüş istatistik olarak anlamlıdır (p<0.05). Bu sonuç Kolobow ve ark.'nın yaptığı çalışma ile uyumlu olmasına rağmen daha fazla akciğer hasarının meydana geldiği bu yüksek basınç grubunda oksijenizasyon açısından kötüleşme görülmemesi bu çalışmam ile uyumlu değildir. Bu sonucun mekanik ventilasyon süresiyle ilişkili olabileceği kanısına vardık. Bu şekilde ventilasyona devam edilmesi halinde bir süre sonra, yüksek tidal volüm ve yüksek peak basıncı uygulamak zorunda kaldığımız ve akciğer patolojisi açısından çok kötü olan Grup-3'de oksijenizasyonun düşük tidal ve dolayısıyla düşük peak basıncı uyguladığımız Grup-2'ye göre çok daha kötüleşeceği kanısındayız.

Dreyfus ve ark.(10), 20 rat üzerinde yaptıkları çalışmada, hayvanları n=5 olmak üzere 4 gruba ayırarak, 1 gruba yüksek tidal volüm (39 mL/kg) + ZEEP, 2.gruba orta derecede tidal volüm (13 mL/kg)+10 cmH₂O PEEP, 3.gruba orta tidal volüm+10 cmH₂O PEEP + 40 µg/kg/dk dopamin uygulayarak 20 dk. süreyle, dördüncü gruba ise düşük tidal volüm (7mL/kg)+15 cmH₂O PEEP uygulayarak 5 dk. boyunca ventile etmişlerdir. Başlangıçta 96±10,1 mmHg olan MAP, yüksek volüm (39 ml/kg)+ZEEP uygulanan grupta 62±8 mmHg'ya, orta volüm (12 mL/kg) + PEEP (10 cmH₂O) uygulanan grupta başlangıçta 93±10 mmHg olan MAP ise 52±12,8 mmHg'ya düşmüştür. Orta tidal volüm + 10 cmH₂O PEEP±40

$\mu\text{g/kg/dk}$ dopamin infüzyonu yapılan grupta ise başlangıçta $96\pm11,4$ olan $\text{MAP}=78\pm6$ mmHg olarak saptanmıştır. Düşük tidal volüm + 15 PEEP uygulanan grupta ise hemodinamik bir değişiklik meydana gelmemiş, ancak bu grup sadece 5 dakika ventile edilmiş. Yüksek volüm + ZEEP uygulanan gruptaki MAP düşüşü, orta volüm + 10 cmH_2O 'luk PEEP'teki kadar olmadığından, MAP düşüşü uygulanan PEEP'in etkisine bağlanmıştır.

Kolobow ve ark.(12), toplam 16 sağlıklı koyun üzerinde yaptıkları çalışmada, hayvanları iki gruba ayırarak; birinci grubu ($n=9$), V_t 8 -15 mL/kg , solunum sayısı 16, PEEP +6 ile +8 cmH_2O , FiO_2 1, P_{peak} 20 cmH_2O olacak şekilde 48 saat ventile etmişlerdir Ventilasyon süresince 5 ml.kg^{-1} laktatlı ringer infüzyonu yapmışlar ve hemodinamik değişiklik saptamamışlardır. İkinci grubu ($n=7$) P_{peak} 50 cmH_2O , V_t 50-70 ml/kg parametreleriyle ventile etmişler ve OAB'nın başlangıç değerinin % 60'ına düştüğünü saptamışlardır ve bu düşme istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($P<0.05$). Çalışmada kullanılan yüksek volüm ve yüksek basınç nedeniyle intratorasik basıncın artması ve buna bağlı olarak venöz dönüş azalması nedeniyle orta arter basıncının düştüğü kanısına varmışlar.

Dreyfus ve ark.(57)'in yaptıkları çalışmada toplam 26 adet rat 20 dakika süreyle ventile edilmiş. Kontrol grubunda ($n=6$), V_t $13\pm3 \text{ mL.kg}^{-1}$, P_{peak} 7 cmH_2O uygulanmış ve MAP 125 ± 17 mmHg ve KAH 270 ± 28 vuru.dk^{-1} bulunmuş, ikinci grupta ($n=6$), V_t $40\pm3 \text{ mL.kg}^{-1}$, P_{peak} 45 cmH_2O uygulanmış ve MAP 46 ± 9 mmHg ve KAH 216 ± 22 vuru.dk^{-1} bulunmuş, üçüncü grupta ($n=7$), V_t $25\pm1 \text{ mL.kg}^{-1}$, P_{peak} 45 cmH_2O , PEEP 10 cmH_2O uygulanmış ve MAP 55 ± 5 mmHg, KAH 240 ± 29 vuru.dk^{-1} bulunmuş, dördüncü grupta ise ($n=7$), V_t $19\pm1 \text{ mL.kg}^{-1}$, P_{peak} 45 cmH_2O uygulanmış ve MAP 96 ± 2 mmHg, $\text{KAH}=236\pm19$ vuru.dk^{-1} bulunmuştur. Sonuçta MAP , V_t $40\pm3 \text{ mL.kg}^{-1}$ ve V_t 25 mL.kg^{-1} 10 cmH_2O PEEP

uygulanan gruplarda, ileri derecede anlamlı olarak düşmüştür. Yine kalp atım hızları da azalmıştır. Bunun intratorasik basıncın artması, buna bağlı venöz dönüşün azalması ve sonuç olarak kalp debisinin azalmasına bağlı olduğu sonucuna varmışlardır.

Bizim çalışmamızda, Grup-1, Grup-2 ve Grup-3'de orta arter basıncı sırasıyla, 88.1 ± 10.7 , 88.7 ± 10.2 , 96.6 ± 8.5 mmHg'dan 67.9 ± 12.7 , 68.6 ± 4.0 , 46.0 ± 2.3 mmHg'ya düşmüştür. Grup-1 ve Grup-2 deki orta arter basıncındaki bu düşüşler anlamlı ($p < 0.05$) iken, Grup-3'de ileri derecede anlamlıydı ($p < 0.01$). Gruplar arası karşılaştırma yapıldığında, diğer gruplarla karşılaştırıldığında Grup-3 deki orta arter basıncındaki düşüş ileri derecede anlamlıydı ($p < 0.01$). Bu bulduğumuz sonuçlar yukarıdaki Dreyfus ve ark. çalışması ile uyumlu olduğu gibi literatürdeki birçok çalışmayla da uyumludur. Yüksek havayolu basınçlarının olduğu özellikle Grup-3'de olmak üzere intratorasik basıncın artması, buna bağlı venöz dönüşün azalması ve sonuç olarak kalp debisinin azalmasına bağlı olarak kan basıncında azalma meydana geldiği sonucuna vardık. Hemodinamik parametrelerdeki bozulmalar için 3-10 $\mu\text{g/kg/dk}$ doz aralığında dopamin infüzyonları kullanıldı. Grup-3'de tüm deney hayvanlarında dopamin dozu 10 $\mu\text{g/kg/dk}$ 'a çıkılmasına rağmen, Grup-1'de 10 deney hayvanından 7'sinde 10 $\mu\text{g/kg/dk}$ dozuna, Grup-2'de ise hiçbir deney hayvanının 10 $\mu\text{g/kg/dk}$ dozuna çıkılmamıştır.

Yüksek tidal volümlerin kullanıldığı Grup-2'de peak basıncı, 30.2 ± 2.2 cmH₂O'dan 37.7 ± 4.1 cmH₂O'ya, Grup-3'de 40.2 ± 1.5 cmH₂O'dan 52.0 ± 1.7 cmH₂O'ya çıktığı gözlemlendi. Gruplar arası karşılaştırma yapıldığında Grup-3'de havayolu basıncındaki yükselme diğer gruplar ile karşılaştırıldığında çok yüksekti ve bu yükseklik istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıydı ($p < 0.01$). Sonuçta mekanik ventilasyon stratejisinin hemodinami üzerine de en az oksijenizasyon ve akciğer hasarı kadar etkili olduğu kanısına vardık. Yüksek tidal volümlerle intratorasik basıncın

arttığı, buna bağlı venöz dönüşün azaldığı ve sonuç olarak kalp debisinin azalmasına bağlı olarak kan basıncında azalma meydana geldiği sonucuna vardık.

Çalışmamızda, kalp atım hızı açısından değerlendirme yapıldığında tüm gruplarda başlangıç değerlerine göre azalma saptandı, ancak Grup-3'deki bu azalma belirgin olarak fazlayken Grup-2'deki azalma nispeten daha azdı ve bu sonuçlar literatür bilgileri ile uyumluydu.

Argiras ve ark., toplam 16 tavşan üzerinde yaptıkları çalışmada hayvanları iki gruba(n=8) ayırmışlar; İlk grubu PEEP < 5cmH₂O (PEEP alt infleksiyon noktasının altında), ikinci grubu ise PEEP > 5cmH₂O (PEEP alt infleksiyon noktasının üzerinde), FiO₂=1.0 ile ventile etmişler ve yapılan histopatolojik incelemede düşük PEEP uyguladıkları grupta hyalen membran oluşumunu, respiratuar bronşiollede ve alveollerde eozinofil ve nötrofillerin sayısının ve yaygınlığının arttığını, 5 cmH₂O'nun üstünde PEEP uyguladıkları grupta ise hyalen membran oluşumunun istatistiki olarak çok ileri derecede düştüğünü görmüşler (p<0,01) ve PEEP'in hyalen membran oluşumunu azalttığı kanısına varmışlardır (58).

Muscedere ve ark(31)., 21 rat üzerinde yaptıkları çatışmada, birinci gruba, PEEP 0 cmH₂O, 2.gruba, PEEP < Pinf. ve 3.gruba ise PEEP > Pinf. noktası olmak üzere FiO₂ 1.0, solunum sayısı 45.dk⁻¹ ve Ppeak 14 cmH₂O olacak şekilde basınç limitli mekanik ventilasyon uygulamışlar. Tavşanların akciğerlerinde yapılan histopatolojik incelemede, birinci grupta akciğer hasar skorları; hyalen membran oluşumu % 23±1,9, respiratuar bronşiyollerde hasar % 48,2±23, membranöz bronşiollede hasar % 49,2±22,7 olup, total hava yolu hasar skoru ise % 40,1±14,6 bulunmuştur. İkinci grupta ise akciğer hasar skorları; hyalen membran oluşumu % 55,4±21,5, respiratuar bronş hasar skoru % 24,2±7,8, membranöz bronşiyolo hasarı % 14,8±7,7 olup, total hava yolu hasar skoru ise %

31,4±8,8 bulunmuştur. Üçüncü grupta ise akciğer hasar skorları; hyalen membran oluşumu % 11,3±3,5, respiratuar bronş hasarı % 15,4±3,8, membranöz bronşiyol hasarı % 14,2±9,2 olup, total hava yolu hasan skoru ise % 13,6±3,4 olarak bulunmuştur. Sonuç olarak PEEP > Pinf. noktası olursa hyalen membran oluşumunun önlendiği, alveollerde ve küçük hava yollarında sürekli açılıp kapanma siklusleri oluşmasının önlendiği içinde akciğer hasanını önleyici etkisi olduğu kanısına varmışlardır.

Tsuno ve ark.(59)'nın 17 sağlıklı, 14-21 günlük domuz yavrusu üzerinde yaptığı çalışmada, 11 domuz yavrusunu Ppeak 40 cmH₂O, solunum sayısı 20.dk⁻¹, PEEP 3-5 cmH₂O ve FiO₂ 0.4 ile ventile etmişlerdir. Beş domuz 22±11 saat sonra histopatolojik inceleme için öldürülmüş ve şu akciğer değişiklikleri saptanmıştır; alveoler hemoraji, alveoler nötrofil infiltrasyonu, alveoler makrofaj ve tip II pnömosit infiltrasyonu, interstisyel konjesyon ve kalınlaşma, interstisyel lenfosit infiltrasyonu, amfizematöz değişiklikler ve hyalen membran oluşumu. Bütün bu değişikliklerin ARDS'nin erken dönem bulguları olduğunu görmüşlerdir. Diğer 6 domuz ise aynı parametrelerle 3-6 gün daha ventile edildikten sonra, akciğerlerin histopatolojik incelemesinde bu bulgulara ek olarak bol miktarda organize eksudaya rastlanmıştır. Üçüncü gruba ise (kontrol grubu, n=6)) Ppeak 18 cmH₂O, solunum sayısı 20.dk⁻¹, PEEP +3 ile +5 cmH₂O, FiO₂ 0.4 ile 48 saat mekanik ventilasyon uygulanmıştır. Bu grupta diğer gruplara göre histopatolojik bulgularda anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Sonuçta, agresif MV ve yüksek Ppeak sıklıkla respiratuar distresli hastalara, yeterli akciğer gaz değişimini sağlayabilmek için uygulanabilirse de, bu tip tedavilerin akut akciğer hasarı oluşmasına sebep olduğu kanısına varmışlardır.

Çalışmamızda, akciğerlerin histopatolojik incelemesinde; sağ akciğer için atelektazi sırasıyla Grup-3 > Grup-1 > Grup-2, perivasküler kanama Grup-3 > Grup-2 > Grup-1, alveolar ödem sırasıyla Grup-3 = Grup-2 > Grup-1,

peribronşiyal ödem sırasıyla Grup-3 = Grup-2 > Grup-3, perivasküler ve interstisyel ödem sırasıyla Grup-1 = Grup-2 > Grup-3, alveol içi PNL infiltrasyonu sırasıyla Grup-3 = Grup-1 > Grup-2, hyalen membran sırasıyla Grup-3 = Grup-1 > Grup-2, konjesyon sırasıyla Grup-2 = Grup-3 > Grup-1, interstisyel PNL infiltrasyonu sırasıyla Grup-3 = Grup-1 = Grup-2 olarak, sol akciğer için atelektazi sırasıyla Grup-3 > Grup-1 > Grup-2, perivasküler kanama Grup-3 > Grup-1 > Grup-2, alveolar ödem sırasıyla Grup-3 > Grup-1 > Grup-2, peribronşiyal ödem sırasıyla Grup-3 = Grup-2 = Grup-3, perivasküler ve interstisyel ödem sırasıyla Grup-2 > Grup-3 > Grup-1, alveol içi PNL infiltrasyonu sırasıyla Grup-3 = Grup-2 > Grup-1, hyalen membran sırasıyla Grup-3 > Grup-1 = Grup-2, konjesyon sırasıyla Grup-2 > Grup-1 = Grup-1, interstisyel PNL infiltrasyonu sırasıyla Grup-3 = Grup-1 = Grup-2 olarak bulundu. Akciğer hasarı açısından gruplar arası karşılaştırma yapıldığında sağ akciğerler karşılaştırıldığında, toplam skorlarda Grup-3 > Grup-1 > Grup-2, sol akciğerler karşılaştırıldığında, toplam skorlarda Grup-3 > Grup-1 > Grup-2 olarak bulundu. Bu skorlar göz önüne alındığında, akciğer patolojisi açısından her iki akciğer içinde en kötü akciğer patolojisinin Grup-3'te, en iyi akciğer patolojisinin ise Grup-2'de görüldüğü bulunmuştur. Bu skorlar gruplar arası istatistiksel olarak değerlendirildiğinde her iki akciğer için de Grup-3'te anlamlı olarak daha fazla akciğer patolojisinin görüldüğü saptandı. ($p < 0.05$) Mekanik ventilatöre bağlı akciğer hasarının değerlendirildiği literatürler de benzer bulgular vardı. Bu bulgular değerlendirildiğinde akciğer hasarı açısından en iyi ventilasyon stratejisinin Grup-2'de uygulanan yüksek PEEP ve düşük tidal volüm stratejisi olduğu kanısına vardık. Bu ventilasyon stratejisi ile ventile edilen deney hayvanlarında, hemodinami ve oksijenizasyonun daha iyi olduğu ve daha az akciğer hasarına meydana geldiği kanısına vardık.

SONUÇLAR

Onar deney hayvanından oluşan 3 gruba ayrılan deney hayvanlarına, HCl ile kimyasal olarak tek taraflı akciğer hasarı modeli oluşturuldu ve değişik ventilasyon stratejileri ile ventile edildi. Birinci gruba düşük PEEP + yüksek tidal volüm, ikinci gruba yüksek PEEP + düşük tidal volüm, üçüncü gruba yüksek PEEP + yüksek tidal volüm ile mekanik ventilasyon uygulandı. İki saat boyunca hemodinami, oksijenizasyon, havayolu basınçları takip edildi. İki saat sonunda alınan akciğerler patolojik olarak akciğer hasarı açısından değerlendirildi. İki saat boyunca takip edilen deney hayvanlarında, oksijenizasyon açısından değerlendirme yapıldığına, en iyi oksijenizasyona yüksek PEEP + yüksek tidal volümün verildiği Grup-1'de karşılaşılmamasına rağmen yüksek PEEP + düşük tidal volüm uygulanan Grup-2'de de en az Grup-3 kadar yüksek oksijenizasyon değerleriyle karşılaştık. Sonuçta ventilasyon süresinin uzamasıyla patolojik açıdan çok daha fazla hasarlı olan Grup-3'de oksijenizasyonun daha fazla kötüleşeceği kanısındayız. Oksijenizasyonun daha optimum değerlendirilebilmesi için daha uzun mekanik ventilasyon süresinin içeren deneysel çalışmalara ihtiyaç vardır.

İki saat boyunca hemodinamik açıdan takip edilen deney hayvanlarında, en kötü hemodinamik sonuçlara yüksek PEEP + yüksek tidal volümün verildiği Grup-3'de rastlanıldı. Bu mekanik ventilasyon stratejisi hemodinamik değerleri baştan sona kadar olumsuz yönde etkiledi. Dahası bu mekanik ventilasyon stratejisinin kullanıldığı bu grupta tüm deney hayvanlarında deneyin sonlandırıldığı 120. dakikada yüksek doz dopamin infüzyonu verilmesi gerekti. Oysa yüksek PEEP + düşük tidal volüm stratejisinin kullanıldığı Grup-2'de hemodinami daha stabildi ve hiçbir deney hayvanında yüksek doz dopamin infüzyonu kullanılmadı. Sonuçta kullanılan yüksek PEEP değerleri hemodinamik açıdan bir dezavantaj gibi düşünülse de bu PEEP değerinin özellikle Grup-2'de herhangi bir

dezavantaja sahip olmadığı kanısına vardık. Hemodinamik verilerin kötüleşmesinde de tıpkı akciğer hasarını arttıran yüksek tidal volümlerin daha etkili olduğu kanısına vardık.

Havayolu basınçları açısından yapılan değerlendirmede, yüksek PEEP + düşük tidal volümün kullanıldığı Grup-2'de başlangıç değerlerine göre belirgin bir yükselme olmadığı belirlendi. Kötü prognozun bir belirtisi olduğunu düşündüğümüz çok yüksek havayolu basınçlarıyla özellikle yüksek PEEP + yüksek tidal volümün uygulandığı Grup-3'te karşılaştık. Bu gruptaki stratejide, havayolu basınçlarının yükselmesinde etkin olan faktörün yüksek PEEP değerleri değil yüksek tidal volümler olduğunu düşünmekteyiz. Akciğer hasarının en az olması için havayolu basınçlarında daha az değişimin olduğu yüksek PEEP + düşük tidal volüm stratejisinin daha etkin olduğu kanısına vardık.

Son olarak belki de çalışmanın planlanmasında en etkili rolü olan mekanik ventilasyon ilişkili akciğer hasarının değerlendirilmesi yapıldığında diğer hemodinami, oksijenizasyon ve havayolu basınçlarında olduğu gibi en iyi mekanik ventilasyon stratejisinin yüksek PEEP + düşük tidal volüm stratejisi olduğu sonucuna vardık. Diğer ventilasyon stratejilerinin kullanıldığı gruplarla karşılaştırma yapıldığında bariz olarak yüksek PEEP + düşük tidal volüm grubunda akciğer hasarının daha az meydana geldiğini gördük. Bu akciğer hasarının az olmasında esas faktörün uygulanan düşük tidal volümler olduğu kanısındayız ve her ne koşulda olursa olsun mümkün olduğunca en düşük tidal volümlerin kullanılmasıyla mekanik ventilasyon ilişkili akciğer hasarının daha az olacağı kanısındayız. Tabii bu sırada kullanılması gereken yüksek PEEP değerlerinin de oksijenizasyonu optimize ettiği gibi akciğer hasarının az olmasında da etkisi olabilir.

Sonuçta, tıpkı literatürdeki ARDS’li hastalarda önerildiği gibi, tek akciğer hasarı olan hastalarda da yüksek PEEP + düşük tidal volüm stratejisinin gerek hemodinamik veriler, gerek oksijenizasyon, gerek havayolu basınçları ve gerekse akciğer hasarı açısından en avantajlı mekanik ventilasyon stratejisi olduğu kanısına vardık. Kullanılacak yüksek PEEP + düşük tidal volüm stratejisi ile özellikle ortaya çıkacak olan akciğer hasarını en az olacağı kanısındayız, ancak yine de bu fikrimizi destekleyecek daha fazla deneysel çalışma ve daha da önemlisi büyük olgu gruplarını içeren randomize klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

Giriş: Yoğun bakım ünitelerinde, tedavi amacıyla kullanılan ve amacı hayat kurtarmak olan mekanik ventilasyonun akciğerlerde oluşturduğu hasarı ortaya koymak çok zordur. Çalışmamızda, mekanik ventilasyona bağlı olarak gelişen akciğer hasarını araştırmayı amaçladık. Bu amaçla, 3 değişik ventilasyon stratejisi ile mekanik ventilasyona bağlı akciğer hasarının derecesini histopatolojik olarak değerlendirmeyi, bu ventilasyon stratejilerinin oksijenizasyon, hemodinami ve ventilasyon parametreleri üzerine olan etkilerini karşılaştırmayı ve sonuçta hangi ventilasyon stratejisinin en az mekanik ventilasyona bağlı akciğer hasarı meydana getirdiğini belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız, 30 adet wistar cinsi, 6 aylık dişi ratlar üzerinde yapıldı. Çalışma için her grupta 10 adet rat olmak üzere rastgele 3 gruba ayrılan deney hayvanlarına, 1 gr.kg⁻¹ etil karbamate solüsyonundan intraperitoneal uygulandı ve anestezi sağlandı ve ardından trakeostomi açıldı. Tüm gruplar, Siemens-Enema Servo 900C ventilatör ile FiO₂=%100 ile ventile edildi. Grup-1'e düşük PEEP + yüksek tidal volüm, Grup-2'ye yüksek PEEP + düşük tidal volüm ve Grup-3'e yüksek PEEP + yüksek tidal volüm verildi. 120. dakikanın ardından akciğerler çıkarıldı ve patolojik açıdan incelenmeye alındı.

Bulgular: Gruplar arası demografik veriler farksızdı. Gruplar PaO₂ açısından karşılaştırıldığında, Grup-2 ile Grup-3 arasında anlamlı fark bulunmazken (p>0.05), Grup-1 ile bu iki grup arasında ileri derecede anlamlı olarak fark bulundu (p<0.01). Grup içi ortalama MAP değerleri karşılaştırıldığında Grup-1 ve Grup-2'de 120. dakikada ortalama MAP 89.1 mmHg'dan 67.9 mmHg'ya düşmüş olup fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Grup-3'de ise 120. dakikada MAP 96.6 mmHg'dan 46.0 mmHg'ya düşmüştür. Fark istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıdır (p<0.01). Gruplar arası karşılaştırma yapıldığında, Grup-3'de en düşük

MAP değerleri ile karşılaşıldı ve bu dūřūř istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Gruplar arası ortalama peak basıncı değerleri karşılaştırıldığında Grup-1'de HCl verilmesi ardından 1. dakikada 30.2 cmH₂O'dan 120. dakikanın sonunda 37.5 cmH₂O'ya yūkselmiř olup, Grup-2'de 28.2 cmH₂O'dan 33.2 cmH₂O'ya yūkselmiř ve bu sonuğlar istatistiksel olarak değerlendirildiğinde anlamlı fark bulunamadı. Grup-3'de ise başlangığta 40.2 cmH₂O olan peak basıncı değeri 120. dakikada 52 cmH₂O'ya yūkseldi ve bu fark istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıdır ($p<0.01$). Patolojik ağıdan karşılaştırmayı iğeren skorumaya sistemine gōre, grupların toplam skorları değerlendirildiğinde Grup-1 ile Grup-2 arasında anlamlı fark bulunmazken ($P>0.05$), bu iki grup ile Grup-3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$).

Sonuę: Daha ōnce yapılmıř biręok ęalıřmada, ARDS'li hastalarda ōnerildięi gibi, tek akcięer hasarı olan hastalarda da yūksek PEEP + dūřūk tidal volūm stratejisinin gerek hemodinamik veriler, gerek oksijenizasyon, gerek havayolu basınęları ve gerekse akcięer hasarı aęısından en avantajlı mekanik ventilasyon stratejisi olduęu kanısına vardık. Kullanılacak yūksek PEEP + dūřūk tidal volūm stratejisi ile ōzellikle ortaya ęıkacak olan akcięer hasarını en az olacaęı kanısındayız, ancak yine de bu fikrimizi destekleyecek daha fazla deneysel ęalıřma ve daha da ōnemlisi būyūk olgu gruplarını ięeren randomize klinik ęalıřmalara ihtiyaę vardır.

KAYNAKLAR

1. Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator induced lung injury- lessons from experimental studies. *Am.J.Resp.Crit.Care Med.* 1998;157: 294-323
2. Slutsky A. S: Lung injury caused by mechanical ventilation. *Chest* 116: 95-155, 1999
3. Vincent J.L: Lung protection during mechanical ventilation. In; Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine 1999. Ed. By; J.L. Vincent, Springer-Berlin, pp.269-270,1999
4. Webb HH, Tierney DF. Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures: protection by positive end-expiratory pressure. *Am.Rev.Respir.Dis.* 1974;110:556-565
5. Vincent J.L: Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine 1998. Ed. by; J.L. Vincent, Springer-Berlin, pp.469-470,1998
6. Slutsky A.S: Concensus conference on mechanical ventilation – January 28-30, 1993 at Northbrook Illinois, USA. Part-2- Intensive Care Medicine, 20: 150-162, 1994
7. Vincent J.L: Lung protection during mechanical ventilation; M.O. In; Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine 1999. Ed. by; J.L. Vincent, Springer-Berlin, pp.271-278,1999
8. Lachmann B. Open the lung and keep the lung open. *Int.Care Med.* 118:319-321, 1992
9. Amato M.B.P., C.S.V. Barbas, D.M. Medeiros, R.B. Magaldi, G. de P.P. Schettino, G. Lorenzi-Filho, R.A. Kairalla, D. Deheinzelin, C. Munoz, R. Oliveira, T.Y. Takagaki and C.R.R. Carvalho. Effect of a protective ventilation strategy on mortality in the adult respiratory distress syndrome. *N.Eng.J.Med.* 338:347-354, 1998
10. Dreyfuss D., Saumon G: Role of tidal volume, FRC and end-inspiratory volume in the development of pulmonary edema following mechanical ventilation. *Am.Rev.Respir.Dis;* 148:1194-1203,1993

- 11.** Banner M.J., Blanch P.B: Mechanical ventilation. In: Critical Care, third edition. Ed. By: J.M. Civetta, Lippincott-raven publishers, Philadelphia, pp 712-715, 1997
- 12.** Kolobow T., Moretti M.P., Fumgalli R: Severe impairment in lung function induced by high peak airway pressure during mechanical ventilation. *Am.Rev.Respir.Dis*; 135:312-315, 1987
- 13.** Corbridge T.C., Wood D.H., Crawford G: Adverse effects of large tidal volume and low PEEP in canine acid aspiration. *Am.Rev.Respir.Dis*; 142:311-315, 1990
- 14.** Tremblay L.N., Slutsky A.S: Mechanical ventilation induced injury. In: Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine 1998. Ed. By: J.L. Vincent, Springer-Berlin, 1998
- 15.** Cottrell T.S., O.R. Levine, R.M. Senior, J. Wiener, D. Spiro and A.P. Fishmann. Electron microscopic alterations at the alveolar level in pulmonary edema. *Circ.Res.* 21: 783-797, 1967
- 16.** Hurley J.V. Types of pulmonary microvascular injury. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 384:269-286, 1982
- 17.** Bachofen M. and E.R. Weibel Structural alterations of lung parenchyma in the adult respiratory distress syndrome. In R.C. Bone, editor. *Clinics in Chest Medicine. W.B. Saunders, Philadelphia.* 35-36, 1992
- 18.** Parker J.C., L.A. Hernandez and K.J. Peevy. Mechanisms of ventilator-induced lung injury. *Crit.Care.Med.* 21:131-143, 1993
- 19.** Gattinoni L., A. Pesanti, D. Mascheroni, R. Marcolin, R. Fumagalli, F. Rossi, G. Iapicino, G. Romagnoli, L. Uziel, A. Agostoni, T. Kolobow and G. Damia. Low frequency positive pressure ventilation with extracorporeal CO₂ removal in severe acute respiratory failure. *J.A.M.A.* 256:881-886, 1986
- 20.** Amato M.B.P., C.S.V. Barbas, D.M. Medeiros, R.B., G.D.P.P. Schettino, G. L. Filho, R.A. Kairalla, D. Deheinzelin, C. Moraes, E.D.O. Fernandes, T.Y. Takagaki and C.R.R. Carvalho. Beneficial effects of the “open lung approach” with low distending pressures in

adult respiratory distress syndrome.
Am.J.Respir.Crit.Care.Med. 152:1835-1846, 1995

21. Ramanathan R., G.R. Mason and J.U. Raj. Effect of mechanical ventilation and barotrauma on pulmonary clearance of Tc-99m-DTPA in lambs. *Pediatr.Res.* 27:7074, 1990
22. Dreyfuss D., P. Soler and G. Saumon. Spontaneous resolution of pulmonary edema caused by short periods of cyclic overinflation. *J.Appl.Physiol.* 72:2081-2089, 1992
23. Esener Z.K.: Çocukların anestezi yönünden önemli anatomik ve fizyolojik özellikleri. *Pediatric anestezi*, Samsun. Bölüm-2, s-12, 1995
24. Çelik M., Besler M.P., Helvacı A: Mekanik ventilasyonun temel kavramları ve terimleri-Mekanik Ventilation, Bölüm 3, s-30, 1998
25. Luce J.M. The cardiovascular effects of mechanical ventilation and positive end-expiratory pressure. *J.A.M.A.* 252:807-811, 1984
26. Dreyfuss D., P. Soler, G. Basset and G. Saumon. High inflation pressure pulmonary edema: respective effects of high airway pressure, high tidal volume and positive end-expiratory pressure. *Am.Rev.Respir.Dis.* 137:1159-1164, 1988
27. Dreyfuss D. and G. Saumon. Barotrauma is volutrauma, but which is the one responsible? *Intensive Care Med.* 18:139-141, 1992
28. Calдини P., J.D. Leith and M.J. Brennan. Effect of continuous positive pressure ventilation (CPPV) on edema formation in dog lung. *J.Appl.Physiol.* 39:672-679, 1975
29. Colmenero-Ruiz M., E. Fernandez-Mondejar, M.A. Fernandez-Sacristan, R. Rivera-Fernandez and G. Vazquez-Mata. PEEP and low tidal volume ventilation reduce lung water in porcine pulmonary edema. *Am.J.Respir.Crit.Care Med.* 155:964-970, 1997
30. Permutt S. Mechanical influences on water accumulation in the lungs. In A.P. Fishman and E.M. Renkin, editors. *Pulmonary edema: Clinical Physiology Series. American Physiological Society, Bethesda, MD.* 175-193, 1979

31. Muscedere T.G., Mullen J.B.M., Gan K. And Slutsky A.S: Tidal ventilation at low airway pressures can augment lung injury. *Am.J.Respir.Crit.Care.Med*;149:1327-1334, 1994
32. Tremblay L.N., Slutsky A.S: Mechanical ventilation - induced injury. In: Yearbook of Intensive Care Medicine. Ed. by: J.L. Vincent, Springer-Berlin. pp 466, 1998
33. Argiras E.P., Blakeley C.R., Dunnill M.S: High PEEP decreases hyaline membrane formation in surfactant deficite lungs. *Br.J.Anesth.*, 59: 1278-1285, 1987
34. Matsuoka T., Kavano T., Miyasako K: Role of high-frequency ventilation in surfactant-depleted lung injury as measured by granulocytes. *Am.Physiological Society*, 94: 016-7567, 1994
35. Wyszogrodski I., K. Kyei Aboagye, H.W. Tauecsh Jr. And M.E. Avery. Surfactant inactivation by hyperventilation: conservation by end-expiratory pressure. *J.Appl.Physiol.* 38:461-466, 1975
36. Oyarzun M.J. and J.A. Clements. Control of lung surfactant by ventilation, adrenergic mediators and prostaglandines in the rabbit. *Am.Rev.Respir.Dis.* 117:879-891, 1978
37. Faridy E.E .Effect of ventilation on movement of surfactant in airways. *Respir.Physiol.* 27:323-324, 1976
38. Tierney D.F. and R.P. Johnson. Altered surface tension of lung extracts and lung mechanics. *J.Appl. Physiol.* 20: 1253-1260, 1965.
39. Seeger W., C. Grube, A. Gunther and R. Schmidt. Surfactant inhibition by plasma proteins: differential sensitivity of various surfactant preparations. *Eur.Respir.* 6:971-977, 1993.
40. Pattle R.E. Properties, fuction and origin of the alveolar lining layer. *Nature (Lond.)* 175:1125-1126, 1955.
41. Clements J.A.. Pulmonary edema and permeability of alveolar membranes. *Arch.Environ.Health* 2:280-283, 1961.
42. Albert R.K., S. Lakshminarayan, J. Hildebrandt, W. Kirk, and J.Buttler. Increased surface tension favors pulmonary edema formation in anesthetized dogs lungs. *J.Clin.Invest.* 64:1015-1018,

1979.

43. Coker P.J., L.A. Hernandez, K.J. Peevy, K. Adkins, and C. Parker. Increased sensitivity to mechanical ventilation after surfactant inactivation in young rabbit lungs. *Crit. Care Med.* 20:635-640, 1992
44. Matsuoka T., Kavano T., Miyasako K: Role of high - frequency ventilation in surfactant - depleted lung injury as measured by granulocytes. *Am. Physiological Society*, 94: 016-7567, 1994
45. Tremblay L.N., Slutsky A.S: Mechanical ventilation - induced injury. In: Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine 1998 Ed.by: J.L. Vincent, *Springer-Berlin*. pp 463--465, 1998.
46. Tsuno K., K. Miura, M. Takey, T. Kolobow and T. Morioka. Histopathologic pulmonary changes from mechanical ventilation at high airway pressures. *Am.Rev.Respir.Dis.* 143:1115-1120, 1991
47. Mead J., T. Takishima and D. Leith. Stress distribution in lungs: a model of pulmonary elasticity. *J.Appl.Physiol.* 28:596-608, 1970.
48. Ravenscraft S.A., R.S. Shapiro, A.B. Adams, and J.J. Marini.. Dependent damage in ventilator induced lung injury (abstract). *Am.J.Respir.Crit.Care Med.* 151 (Suppl.) :A551, 1995
49. Broccard A.F., R.S. Shapiro, L.L. Schmitz, S.A. Ravenscraft and J.J. Marini. Influence of prone position on the extent and distribution of lung injury in a high tidal volume oleic acid model of acute respiratory distress syndrome. *Crit.Care Med* 25:16-27. 1 51, 1997.
50. Tsuno K., P. Prato and T. Kolobow. Acute lung injury from mechanical ventilation at moderately high airway pressures. *J.Appl.Physiol.* 69:956-961, 1990.
51. John E., M. McDevitt, W. Wilborn and G. Cassady. Ultrastructure of the lung after ventilation. *Br.J.Exp.Pathol.* 63:401-407, 1982..
52. Dreyfuss D., G. Basset,. P. Soler and G. Saumon. Intermittent positive-pressure hyperventilation with high inflation pressures produces pulmonary microvascular injury in rats. *Am.Rev.Respir.Dis.* 132:880-884, 1985.
53. Behnia R., A. Molteni, C.M. Waters, R.J. Panos, W.F. Ward, H.W.

- Schnaper and C.H. TS' Ao. Early markers of ventilator-induced lung injury in rats. *Ann.Clin.Lab.Sci.* 26:437-450, 1996.
- 54.** Gattinoni L, Pesanti A, Mascheroni D, Marcolin R, Fumagalli R, Rossi F, Iapicino G, Rornagnoli G, Uziel L, Agostoni A, Kolobow T, Damia G. Low frequency positive pressure ventilation with extracorporeal CO removal in severe acute respiratory failure. *J.A.MA.* 256:881-886, 1986:
- 55.** Stewart T.E., Slutsky A.S. Mechanical ventilation; A shifting philosophy-current science, *Inten. Care Med* 1; 49-56. 1995
- 56.** Gattinoni L., Pesenti A. and Bambino M: Relationships between lung computed tomographic density, gas exchange and PEEP in acute respiratory failure. *Anesth* 69; 824-832, 1998.
- 57.** Dreyfuss D., Soler P., Basset G. and Saumon G. High inflation pressure pulmonary edema. *Am. Rev. Respir. Dis.* 137; 1169-1174, 1986.
- 58.** Argiras E.P., Blakeley C.R., Dunnill M.S: High PEEP decreases hyaline membrane formation in surfactant deficient lungs. *Br. J. Anaesth.*, 59: 1278-1285, 1987
- 59.** Tsuno K., Miura K. and Kolobow T. Histopathologic pulmonary changes from mechanical ventilation at high peak airway pressures. *Am. Rev. Respir. Dis;* 143: 1115-1120, 1991