



Akut akciğer hasarı /akut respiratuar distres sendromunda (ALI/ARDS) Patogenez/patofizyoloji ve mekanik ventilasyon ile ilişkili akciğer hasarı (VALI)

Dr. Necmettin Ünal

Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD

Akut respiratuar distres sendromu (ARDS):

- Akciğer üzerinde direk veya indirek hasar oluşturan çok farklı nedenler tarafından tetiklenen;
- Akut olarak başlayan;
- Akciğerlerde inflamasyon, proliferasyon ve fibrozis'inde dahil olduğu ciddi yapısal değişiklikler oluşturan;
- Oksijene refrakter hipoksemi, komplians ve fonksiyonel reziduel kapasite azalması, akciğer grafisinde diffuz infiltratların varlığı ile karakterize olan;
- Alveolokapiller permeabilite artışına sekonder nonkardiyak pulmoner ödem tablosudur.

Akut respiratuar distres sendromu (ARDS) ilk kez 1967 yılındatanımlanmıştır⁽¹⁾. Öncelikle adult respiratuar distres sendromu olarak isimlendirilmesine karşın daha sonradan çocuklarda da ortaya çıkışı göz önüne alınarak akut respiratuar distres sendromu olarak isimlendirilmiştir. Bu dönemdeki tanımlamalar spesifik kriterlerler içermediğinden 1988 yılında Murray ve ark. tarafından yeni bir tanımlama kullanıma sunulmuştur⁽²⁾. 1994 yılında yayınlanan Amerikan-Avrupa konsensus konferansı raporu ile ARDS'nin akut akciğer hasarının (ALI) şiddetli formu olduğu kabul edilmiştir. Aynı konferans raporunda ALI ve ARDS için klinik kullanımı daha kolay olan tanı kriterleri de belirlenmiştir⁽³⁾. Ancak kullanıma sunulan bu tanımlamaların yeterliliği konusundaki tartışmalar halen devam etmektedir⁽⁴⁾.

ARDS ilk tanımlamasından bu yana yoğun bakımçıların üzerinde en fazla durduğu konu olmasına rağmen patogenez ve patofizyolojisi tüm detayları ile tam olarak anlaşılamamıştır. İnsidens ve mortalitesinin yıllara ve merkezlere bağlı olarak değişiklik göstermesi, benzer nedenlerin bazı hastalarda ARDS'ye neden olurken diğerlerinde neden olmaması, fibrotik komponenti olmasına rağmen diğer fibrotik hastalıklardan farklı olarak birçok hastada fibrozisin tamamen düzelmesi, ARDS'li hastalardaki mortalitenin genellikle akciğer dışı nedenlerle meydana gelmesi, alkoliklerde insidensi artarken diabetiklerde azalması gibi ve benzeri özellikleri ancak kısmen anlaşılabilmiştir⁽⁵⁻²⁰⁾. Tüm bu nedenlerle, ALI/ARDS patogenez ve patofizyolojisindeki klasikleşmiş ve yeni görüşler, klinik uygulamaya yönelik yönleri de vurgulanacak şekilde bu makalede toplandı.

ARDS Patolojisi

ALI/ARDS histopatolojik olarak diffuz alveoler hasar ile karakterizedir^(16, 21). Ancak histopatolojik tablo bu temel özellik dışında progressif olarak değişiklik göstermekte ve net olarak birbirinden tam olarak ayıramayacak 3 fazdan geçmektedir: İnflamatuar veya eksüdatif faz, proliferatif faz ve fibrotik faz. Histopatolojik dönemler akut akciğer hasarını başlatan nedene, nosokomial pnomoninin eklenip eklenmemesine, ventilatör tedavisi uygulanıyorsa onun potansiyel etkilerine göre değişiklikler gösterebilmektedir. Eksüdatif faz ilk 1 hafta içerisinde gözlenmektedir. Bu fazda interstisyel ve intraalveoler hemorajik ödem,



öncelikle interstisyel alanda takiben alveoler nötrofil infiltrasyonu, tip I pnömositler ve endotelde daha belirgin olan nekroz, hyalin membran oluşumu, mikrotrombüsler gözlenmektedir. Proliferatif faz ağırlıklı olarak 2. ve 3. haftada gözlenmektedir. Bu fazda alveoler hasar daha da ilerlemekte, kapiller ağın doku içindeki dağılımı azalmakta, intimal proliferasyon ve makrotrombüsler nedeni ile vasküler tıkanmalar gözlenmektedir. Tip II pnömosit proliferasyonu, alveoler ve interstisyel myofibroblast infiltrasyonu, nötrofil infiltrasyonuna ilaveten makrofaj ve monosit infiltrasyonu (kronik inflamasyon), alveol lümeninde organize fibrozis gelişmektedir. 10. günden sonra başlayıp 3. haftadan sonra belirginleşen fibrotik fazda ise kollejen fibrozis'i iyice belirginleşir, arterlerde kıvrılmalar, traksiyonel bronşektaziler ve amfizematöz değişiklikler ortaya çıkar^(16, 21).

Patofizyolojik yollar

A) İnflamatuar yanıt:

Akut akciğer hasarı direk olarak akciğer üzerinde hasar oluşturan nedenlerle (primer, direk, pulmoner ALI/ARDS) veya vücudun başka bir yerinde meydana gelen hasara sekonder olarak ortaya çıkan (sekonder, indirek, ekstrapulmoner ALI/ARDS) inflammatuar yanıtın başlattığı bir tablodur. Primer ALI/ARDS etyolojisinde mide içeriği aspirasyonu, pnömoni ve toksik gaz inhalasyonları sayılabilir. Primer ALI/ARDS'de öncelikle alveoler epitelde bir hasar oluşmakta, bu durum alveoler makrofajları aktive etmekte ve takiben pulmoner inflamasyon oluşmaktadır. Sekonder ALI/ARDS'deki en sık karşılaşılan sebep ise sepsistir. Sekonder ALI/ARDS'de akciğer dışı kaynaklardan tetiklenen hücresel ve humoral inflammatuar yanıtla, bunun sonucunda sistemik dolaşıma salınan mediatörler akciğer hasarı oluşturan temel mekanizmalardır. Tüm inflammatuar olaylarda olduğu gibi ALI/ARDS'de akciğer hasarı oluşumunu arttıran ve azaltan birçok karmaşık mekanizmanın aktivasyonu sonucunda gelişir^(2, 22). Bu mekanizmalar

Proinflammatuar Moleküller ve Hücreler

Lökositler (PML)
Doku makrofaj ve monositleri
Trombositler
Araşidonik asit metabolitleri
 Prostaglandinler, prostasiklin, tromboxane A2 (TXA₂)
 Lökotrienler
Sitokinler (TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-15, Gronüosit koloni stimulan faktör (G-CSF)
Soluble adezyon molekülleri
Trombosit aktive edici faktör (PAF)
Kompleman ve kompleman kaskadı aktivasyonu
Kininler (Bradikinin)
Histamin ve serotonin
Proteolitik enzimler (Elastaz ve lizozimal enzimler)
Toksik oksijen metabolitleri (Superoksiti hidroksil radikali, hidrojen peroksit, peroksinitrit vb)
Endotoksin ve diğer bakteriel veya mikrobiyal toksinler
Koagulasyon kaskadı aktivasyonu
Plazminojen aktivatör inhibitörü-1
CD-14
Vazoaktif nöropeptidler

Antienflamatuar Moleküller

Soluble TNF- α reseptörleri (srTNF- α)
IL-1 reseptör antagonisti (IL-1Ra)
IL-1 reseptörü (IL-1sR)
IL-6 reseptörü (IL-6sR)
IL-4
IL-10
IL-13
Transformin growth faktör b (TFGF- β)
Epinefrin
Glukokortikoidler
Lökotrien B4 reseptör antagonisti
Soluble CD-14
Lipopolisakkarit bağlayıcı protein (LBP)

Tablo 1: ALI/ARDS patogenezinde rol alan mediatörler⁽³⁰⁾

hücresel sistemlerin aktivasyonu, humoral sistemlerin aktivasyonu ve her ikisine bağlı olarak ortaya çıkan mediatör yanıtlarıdır.

ALI/ARDS'de inflammatuar yanıt, dolayısıyla endotelial/epitelial hasar oluşumundaki ana faktör nötrofiller ve multiple medyatör kaskadıdır (16, 23). Bu inflammatuar yanıt sistemik inflammatuar yanıt sendromu (SIRS) olarak isimlendirilmiştir (Tablo 1)⁽²⁴⁾. Proinflammatuar nitelikteki medyatörlerin yapımı ve etkilerini kompanse etmek amacıyla bir taraftan da anti-inflamatuar nitelikli



sitokinler yapılmaktadır (IL-1ra, Tip II IL-1 reseptörü, IL-4, IL-10, IL-13) (Tablo 1). Bu yanıtta kompansetris anti-inflamatuar yanıt sendromu (CARS) denilmektedir⁽²⁵⁾. Benzer tetikleyici nedenlere maruz kalan hastalarda ALI/ARDS gelişip gelişmemesini belirleyen temel faktör proinflamatuvar ve antiinflamatuvar yanıtlar arasındaki dengedir^(26, 27). Bu yanıtlar arasında denge olduğu takdirde hasar daha büyük hale gelmeden düzelecek, yani ALI gelişmeyecek veya şiddetli formda oluşmayacaktır. Aksi takdirde kontrolsüz SIRS yanıtının baskın olduğu hastalarda organ hasarı gelişirken, kontrolsüz CARS yanıtının baskın olduğu hastalarda immunosupresyon ve enfeksiyöz komplikasyonlar gelişecektir⁽²⁷⁾. Dolayısı ile ALI/ARDS patofizyolojisinin daha iyi anlaşılabilmesi için spesifik sitokinlerin düzeylerinden ziyade aktivitelerinin ve inflamatuvar-antiinflamatuvar sitokinler arasındaki dengenin tesbit edilmesi gerekmektedir^(2, 28). SIRS ve CARS yanıtları arasındaki dengelenmenin bazı hastalarda oluşurken diğerlerinde oluşmamasının nedenleri tam olarak bilinmemekle birlikte kısmen genetik olduğuna dair veriler mevcuttur⁽²⁹⁾.

Nötrofiller

Enflamasyonun başlamasıyla birlikte nötrofil yapımı artar, inflamasyon bölgelerinde ve akciğerlerde birikimi başlar. Primer ALI'de oluşan hasarın aktive ettiği alveoler ve interstisyel makrofajlardan salınan TNF- α , IL-1, IL-8 ile özellikle β -integrinler olmak üzere adhezyon molekülleri^(16, 31) nötrofillerin kemotaksisini ve aktivasyonunu stimüle ederler. Diğer taraftan primer hasardan sonra erken dönemde aktive olan kompleman sisteminde nötrofil aktivasyonunu ve akciğerlerde toplanmasını tetikleyen faktörlerden birisidir⁽³²⁾. Sekonder ALI/ARDS'de nötrofil aktivasyonu açısından en önemli faktörlerden birisi endotoksindir (LPS). Plazmadaki lipopolisakkarit bağlayan protein (LBP) LPS'yi bağlayarak aktivitesinin artmasına neden olur. LPS+LBP kompleksi CD18, CD14, kompleman sistemi ve nötrofil

aktivasyonuna yol açar. Diğer taraftan nötrofillerin akciğerde birikimine ve sitokin salımının tetiklenmesine neden olur⁽³³⁾. Aktive olan nötrofillerin oluşturduğu serbest radikaller, inflamatuvar mediatörler ve proteazlar (lizozim, elastaz, kollejenaz) endotelial ve epitelial hücre hasarı oluşumuna yol açarlar. Aktive olan nötrofillerde oluşan şekil değişikliklerinin pulmoner kapillerlerden geçiş süresini uzatması ve adhezyon molekülleri vasıtası ile nötrofillerin endotele bağlanması nötrofillerin pulmoner endotele kontak süresinin, dolayısıyla oluşturdukları hasarın artmasına neden olur⁽¹⁶⁾. ARDS'li hastalarda erken dönemde bronkoalveoler lavaj sıvılarında nötrofiller ve nötrofil ürünlerinin belirgin birikimi tesbit edilir^(2, 16, 34, 35, 36). Hayvan modellerinde akciğere nötrofil akımının önlenmesi her zaman olmasada akciğer hasarının azalmasını sağlayabilmektedir⁽¹⁶⁾. Diğer taraftan nötropenik hastalarda da ARDS gelişmesi, ciddi pnomonisi nedeni ile granulosit koloni stimulan faktör (G-CSF) kullanılan hastalarda akciğer hasarının artmaması nötrofillerin hasar oluşumu açısından önemli ancak mutlak gerekli olmadığını göstermektedir^(16, 32, 37).

Diğer inflamatuvar hücreler

Bu süreçte makrofajlar, monositler, trombositler ve sonradan lenfositler de aktive olarak yer alırlar. Trombositler agregatlar oluşturarak pulmoner perfüzyonun bozulmasına ve iskemik hasara yol açmalarının ötesinde saldıkları birçok mediatör vasıtası ile de endotelial hasarın artmasına neden olurlar. Trombositlerin aktivasyonunda nötrofil, monosit, bazofil, eozinofil ve endotel hücrelerinden salınan trombosit aktive edici faktör (PAF) önemli rol alır^(30, 32).

Vasküler endotelial hücreler ve alveoler epitel hücreleri de inflamatuvar yanıtın kuvvetlenmesi ve koagülasyon kaskadının aktivasyonunda önemli aktivitelere sahiptirler. Sistemik inflamatuvar yanıt oluştuğunda endotel hücreleri doku faktörü ve plazminojen aktivatör inhibitörü 1 (PAI 1)



yapımını arttırlarken trombomodulin yapımını azaltırlar. Dolayısıyla ekstresek koagulasyon sisteminin aktivasyonu ve antifibrinolitik etki ortaya çıkar⁽³⁶⁾.

Proinflatuar mediatörler

İnflatuar ve immun süreçleri önemli ölçüde kontrol eden sitokinler gerek sistemik olarak, gerekse akciğerlerde inflamatuvar hücrelerden ve akciğer epitel hücrelerinden salınırlar. Sitokinler nötrofillerin aktivasyonu, kemotaksisi ve endotele adezyonunu arttırmanın ötesinde diğer proinflatuar yanıtları tetikler ve mikrovasküler permeabilitenin artmasına da yol açarlar. Bu sitokinlerden en erken dönemde sentezlenerek salınanları TNF- α ve IL-1'dir.

TNF- α monosit, makrofaj (karaciğer kuppfer hücreleri) ve lenfositler tarafından yapılır. Hedef hücreleri endotel hücreleri, monositler, makrofajlar, nötrofiller ve fibroblastlar olup bu hücrelerde IL-1, IL-6, IL-8, PAF, lökotrienler, prostoglandinler, tromboksan-A2 (TXA₂) ve TNF- α yapım ve salınımını stimüle eder. Nötrofillerden proteazların ve oksijen radikallerinin salınımını arttırır. TNF- α kemik iliginde de nötrofil yapımını stimüle eder ve onların fagositik aktivitesini arttırır. Ayrıca adezyon moleküllerinin aktivitesini arttırır, kompleman ve koagulasyon sistemlerini aktive eder, kapiller endotel hücreleri üzerindeki direk etkisi ile permeabiliteyi arttırır, hipotalamik etkisi ile vücut ısısını arttırır^(30, 36).

IL-1 monosit, makrofaj, endotel ve epitel hücrelerinde yapılır. Proinflatuar yanıtı tetikler, kompleman ve koagulasyon sistemlerini aktive eder, nötrofil aktivasyonunu ve endotelle ilişkisini arttırır, endotelde adezyon moleküllerinin belirginleşmesi ve aktivasyonunu arttırır^(30, 32, 36).

TNF- α ve IL-1'e ek olarak proinflatuar etki gösteren diğer sitokinler IL-2, IL-6, IL-8, IL-15 ve G-CSF'dür⁽³⁰⁾.

Ön hipofiz dışında hemen tüm hücrelerden salınan makrofaj inhibitör faktör (MIF), ALI/ARDS'li hastaların bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısında yüksek konsantrasyonda

bulunmaktadır. MIF diğer proinflatuar sitokinlerin (TNF- α ve IL-8) yapımını stimüle eder, glukokortikoidlerin proinflatuar sitokin salınımını inhibe edici ve immunosupresif etkilerini azaltır^(2, 38).

Trombosit aktive edici faktör (PAF) trombosit agregasyonunu, trombositlerden araşidonik asit metabolizma ürünlerinin (siklooksijenaz ve lipooksijenaz ürünleri) salınımını ve nötrofillerden toksik oksijen radikallerinin salınımını arttırır. Siklooksijenaz yolağı ürünlerinden prostasiklin trombositlere ek olarak endotel hücreleri, tip II pnositler, düz kas hücreleri ve fibroblastlardan salınır ve vazodilatator etkiye sahiptir. Yine aynı yolağın ürünü olan TXA₂ ise şiddetli vazokonstriktör etkilere sahiptir. Bunun dışında her ikisinde trombosit ve nötrofil agregasyon ve adezyonunu arttırlar. Lipooksijenaz yolağı ürünü olan lökotrienler vasküler permeabiliteyi artırır, güçlü vazokonstriktör etkileri vardır ve nötrofillerin akciğerde toplanmalarını stimüle eder. Böylelikle pulmoner inflamasyon ve ödemde artış oluşur^(30, 36).

Proinflatuar süreçte doku hasarının oluşumunda serbest radikaller de önemli rol oynarlar. DNA, protein ve lipid oksidasyonuna yol açarlar. ARDS'li hastalarda plazma antioksidan düzeyleri azalmıştır^(34, 39).

Sitokinlere ek olarak endotoksin, vasküler endotelial growth faktör (VEGF) ve trombin gibi diğer proinflatuar mediatörler de vasküler permeabilitenin, dolayısı ile pulmoner ödem oluşumunun artışına neden olurlar⁽¹⁶⁾.

Anti-inflatuar mediatörler:

Proinflatuar mediatörler kendilerine özgü doğal inhibitörlerce denetim altında tutulmaya çalışılır. Bu inhibitörlerin örnekleri soluble TNF- α reseptörleri (srTNF- α), soluble IL-1 reseptörleri (IL-1sRI ve IL-1sRII), IL-1 reseptör antagonistleri (IL-1Ra) ve soluble IL-6 reseptörleridir (IL-6sR) (36). Ancak bu doğal inhibitörlere ek olarak anti-inflatuar etkiye sahip olan ve proinflatuar etkiyi dengelemeye çalışan IL-4, IL-10 ve IL-13 gibi



sitokinlerde mevcuttur^(36, 40).

B) Fibroproliferatif yanıt

Eski bilgilerin aksine ALI/ARDS'deki inflamatuvar faz ile fibroproliferatif fazların büyük oranda aynı anda olduğu ve birçok medyatörün her iki fazda etkileri olduğu belirtilmektedir⁽¹⁶⁾. Fibroproliferatif yanıt temel olarak fibroblastların pulmoner interstium ve alveolere migrasyonu ile başlamaktadır. Kollajen yapımının bir ön maddesi olan alveoler prokollajen-III düzeyinin yükselmesi fibroproliferatif yanıtın başladığının göstergesidir. ARDS'li hastalarda mekanik ventilasyona başlandıktan sonra ilk 24 saat içinde alınan bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısında prokollajen-III düzeyinin yükseldiği gösterilmiştir^(28, 41). Diğer taraftan ALI/ARDS'nin tanısından 48 saat sonra alveol duvarlarındaki myofibroblast sayısının arttığı ve bu dönemde alınan BAL sıvısının fibroblastlar için mitojenik etki oluşturduğu saptanmıştır⁽⁴²⁾. Dolayısı ile ARDS'deki fibrotik süreç klasik bilgilerin aksine çok erkenden başlamakta ve inflamatuvar yanıtın farklı bir şekilde kontrol edilmektedir⁽⁴³⁾. Aslında fibroproliferatif yanıt normal onarım sürecinin bir parçasıdır. Ancak bu yanıt kontrol edilemediği takdirde fibrozis gibi istenmeyen sonuçlara yol açabilmektedir.

Fibrotik yanıtın oluşumunda fibroblastların migrasyonu, replikasyonu ve aşırı konnektif doku oluşturmalarını stimüle eden medyatörler etkili olmaktadır. TNF- α , IL-1 β , transformin growth faktör α ve β (TGF- α ve TGF- β) ve koagulasyon kaskadı ürünlerinin (fibrin, trombin, faktör X α) profibrotik yanıtın oluşumunda önemli rol oynadıkları bildirilmektedir. Diğer taraftan profibrotik aktiviteyi dengelemek ve fibrotik aktiviteye bağlı olarak oluşan matriksi azaltmak üzere çalışan bir karşı sistem de vardır ki bunu temel olarak metalloproteazlar oluşturmaktadır. Matriks metalloproteazları ve metalloproteaz doku inhibitörleri (TIMP) birbirinin aksi yönündeki aktiviteleri ile akciğer hasarı sonrasında yeniden yapılanma döneminde aktif olarak rol alırlar. Bu sistemlerin aktivasyonu da inflamatuvar

faktörler tarafından ayarlanmaktadır. Profibrotik medyatörlerden en iyi bilineni TGF- β 'dir. TGF- β fibroblastlar için kemotaktik ve mitojeniktir, ekstrasellüler matriks proteinlerinin sentezini artırır, matriksi ortadan kaldıran enzimlerin yapımını inhibe eder. Bunlara ek olarak TGF- β 1 anti-inflamatuvar etkilidir, epitelial proliferasyonu azaltır, birçok hücre tipi için pro-apoptotiktir, yara iyileşmesinin temel hücreleri olan monosit ve makrofajlar için güçlü kemotaktik etki gösterir. İyileşme sürecinde çok etkili olmasına karşın yüksek konsantrasyonlarda uzun süreli olarak kalması patolojik fibrozis gelişimine neden olur. TGF- β 1'in inaktif formundan aktif hale geçişi bir adezyon molekülü olan integrin α 5 β 6 tarafından oluşturulmaktadır. α 5 β 6 normal epitel hücrelerinde bulunmadığı halde hasar oluşumundan sonra ekspresyonu derhal artar. Bleomisine bağlı akciğer hasar modelinde α 5 β 6 ekspresyonun önlenmesi ile akciğer hasarı ve fibrozis gelişiminin hemen hemen tamamen önlenildiği saptanmıştır^(16, 53).

Bu karmaşık sistemlerin etkileşimleri sonucunda bazı ALI/ARDS hastalarında komplikasyonsuz bir seyir oluşurken diğerlerinde belirgin pulmoner fibrozis ortaya çıkmaktadır^(2, 44). Fibrozis gelişen hastalarda alveoller mezenseşimal hücreler, bunların ürünleri ve yeni oluşmuş vasküler yapılarla dolmaktadır⁽²⁾. Yaşayan hastalarda fibroproliferatif yanıtın sonlandırılması ise myofibroblast ve Tip II pnomositlerin apoptozis'i (programlanmış hücre ölümü) ile sağlanmaktadır⁽³³⁾.

ALI/ARDS patofizyolojisi

Alveoler epitel iki tip hücreden oluşmaktadır. Tip I pnomositler epitelial yüzeyin % 90'ını kaplayan, metabolik olarak daha az aktif olan ve hasarlanmaya çok hassas hücrelerdir. Tip II pnomositler ise daha az miktarda bulunmakla birlikte (% 10) surfaktan yapımı ve iyon pompalanması gibi önemli metabolik görevler taşırlar. Tip II pnomositlerin diğer bir özelliği ise hasara daha dayanıklı olmaları ve hasar sonrasında bölünüp farklılaşım göstererek Tip I pnomositleri oluşturmalarıdır. Normal



şartlarda alveoler epitelin permeabilitesi vasküler endotele kıyasla daha azdır^(2, 36). Bu nedenlerle öncelikli olarak epitel hasarı oluşan primer ALI/ARDS'nin akut fazında proteinden zengin alveoler ödem oluşum hızı ve ödem miktarı sekonder ALI/ARDS'ye kıyasla daha fazladır. Tip II pnositlerin de hasar görmesi ödem sıvısının alveollerden atılımının yanısıra surfaktan yapımının ve dönüşümünün de bozulmasına da neden olur⁽⁴⁵⁻⁴⁷⁾. Diğer taraftan proteinden zengin alveoler ödem sıvısı ve inflamasyon mevcut surfaktanın fonksiyonunun bozulmasına yol açar^(36, 48, 49). Bu durum alveoller kollaps, akciğer mekaniği anomalileri, şant fraksiyonu artışı, V/Q uyumsuzlukları ve sonuç olarak gaz değişim anomalilerinin oluşumuna neden olur^(2, 36). Tüm bu olayları takip ederek nötrofil migrasyonu; intraalveoler fibrin, kollajen ve debris birikimi de oluşur. Sonuçta pulmoner konsolidasyonlar primer ALI/ARDS'de sekonder ALI/ARDS'ye kıyasla daha sık ve şiddetli olarak ortaya çıkmaktadır. Diğer taraftan epitelial bütünlüğün kaybı bakteriyel pnomonili hastalarda bakteriyemi ve septik şok oluşumuna neden olabileceği gibi epitelde oluşan belirgin hasar fibrozisin de daha şiddetli olması ile sonuçlanır^(2, 50).

Sekonder ALI/ARDS'de sistemik olarak aktive olan inflamatuvar hücreler, humoral sistem ve mediatörlerin ilk hedefi vasküler endoteldir. Endotelial hasar primer ALI/ARDS'nin akut fazındaki kadar olmamakla birlikte permeabilite artışına yol açar. Sonuçta primer patolojik değişiklikler mikrovasküler konjesyon ve interstisyel ödemdir. İntraalveoler alanlar primer ALI/ARDS'ye kıyasla nisbeten daha az etkilenmektedir. Mikrovasküler konjesyon, interstisyel ödem ve bunlara sekonder ortaya çıkan alveoler kollaps akciğer mekaniğinde ve gaz değişiminde bozulmalar oluşumuna yol açar.

Pulmoner patolojinin seyri, klinik tablo ve tedavi yaklaşımları açısından hasarın ne taraftan başladığı (patofizyolojik yolak), yani primer ALI' mi yoksa sekonder ALI' mi olduğu önem taşımaktadır. Çünkü en azından erken fazlarda primer ALI/ARDS'de konsolidasyon, sekonder ALI/ARDS'de ise kollaps daha ön

plandadır. Dolayısı ile mekanik ventilasyon uygulamalarına (PEEP uygulamasına) alınacak yanıt primer ve sekonder ALI/ARDS'de farklılıklar gösterecektir⁽⁵¹⁾. Ancak her iki durumda da daha geç dönemde, olayın nereden başladığına bağlı olmaksızın, hasar boyutu artmakta ve hem epitel hemde endoteli bir arada tutmaktadır. Ayrıca geç dönemlerde direk ve indirek hasarların bir arada oluşma olasılığı da artmaktadır (pnomonili hastada SIRS gelişmesi yada SIRS'li hastada pnomoni gelişmesi sonucunda olduğu gibi).

ARDS'li hastalarda sıklıkla pulmoner vasküler tonus artışı ve pulmoner hipertansiyon gelişmektedir. Pulmoner hipertansiyon gelişiminin birçok nedeni mevcuttur. İnflamatuvar yanıt oluştuğunda pulmoner endotel daha önceden mevcut antikoagulan ve profibrinolitik ortamı prokoagulan ve antifibrinolitik hale çevirerek yanıt verir. Diğer taraftan trombosit agregasyonunda zaten stimula edilmiş durumdadır. Bunun sonucunda ALI/ARDS akciğerinde sıklıkla pulmoner rezistansı arttıran mikrotrombozis ve mikroembolizmler ortaya çıkar^(2, 30, 36, 49). Vasküler tıkanıklıklar iskemik hasar oluşmasına ve medyatör salınımının artmasına neden olur. Trombin aktivasyonu ve fibrin oluşumu endotel hücreleri ile trombositlerden TXA₂ ve serotonin salınımına neden olur. Bu mediatörlerin güçlü vazokonstriktör etkisi pulmoner vasküler rezistansın daha da artmasına yol açar⁽³⁶⁾. Pulmoner arterial sistemde SIRS yanıtı sonucunda oluşan endotelial şişme, medial hipertrofi, fibrozis ve ödeme bağlı olarak perivasküler basınçların artması pulmoner hipertansif yanıtın oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Diğer taraftan ALI/ARDS akciğerinde salınan vazodilatatör etkili başka medyatörler de mevcuttur. Prostaglandinler, endotoksin etkisi ile pulmoner yatakta etkinliği artan COX-₂ ve inducible nitrik oksik sentetaz (iNOS) gibi medyatörler vazodilatatör etkiler oluştururlar^(16, 52). Pulmoner vasküler rezistansı arttıran ve azaltan bu olay ve medyatörlerin etkisi ile hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon yanıtı kaybolur ve genellikle pulmoner hipertansiyon oluşur.



Pulmoner hipertansiyon düzeyine ve sağ kalp rezervine bağlı olarak sistemik hemodinamik komplikasyonlar gelişebilir.

Klasik olarak ALI/ARDS'li akciğerlerin bilateral ve diffuz olarak tutulduğu kabul edilmektedir. Ancak akciğer tomografisi çalışmalarında dansitelerin dependent bölgelerde olduğu, nondependent bölgelerin ise nisbeten normal havalandıkları gösterilmiştir⁽⁵³⁾. Bu durum akciğerlerdeki patolojinin nonhomojen dağılım gösterdiğini ve nondependent bölgelerin büyük oranda etkilenmediğini ima etmektedir. Ancak hastalar supin pozisyonundan prone pozisyona çevrildiklerinde sıklıkla dansitelerin dorsal akciğer bölgelerinden ventral bölgelere doğru yer değiştirdikleri tesbit edilmektedir⁽⁵³⁾. Bu durumda Gattinoni tarafından öne sürülen ve klasikleşmiş olan "baby lung" tanımlamasının⁽⁵⁴⁾ doğru olmaması gerekmektedir. Çünkü bu tanımlamaya göre ARDS'li akciğerlerde konsolide, kollabe ve sağlıklı olmak üzere 3 tip alveol vardır. Sağlıklı alveoller normal bir akciğerin toplam ağırlığının (1000-1200 g) % 20 - 30'unu oluşturacak kadar azalmıştır. Hastalıklı akciğerin ağırlığı ise oluşan ödem ve inflamasyon nedeni ile 2000-4000 g'a yükselmiştir. Pozisyon değişikliği ile sağlıklı alveoller ile hastalıklı alveollerin yer değiştirmesi beklenemez. Halbuki ekstrapulmoner ALI/ARDS vakalarının regional akciğer tomografilerinde yaygın permeabilite artışı sonucunda dependent bölgelerden nondependent bölgelere kadar akciğerin her yerinde yaygın ödem olduğu, yani hastalığın homojen olarak dağıldığı tesbit edilmektedir. Proteinden zengin bu ödem sıvısının pozisyon değişiklikleri ile büyük oranda yer değiştirmesi mümkün değildir. Gattinoni pozisyon değişiklikleri ile dansitelerin yer değiştirmesini suya batırılıp çıkarılan sünger modeli ile açıklamaktadır. Sudan çıkan sünger bloğunun üst bölümlerindeki ağırlığının etkisi ile altta kalan bölümlerindeki gözenekler üstteki gözeneklere göre daha küçük hale gelmekte, sünger ters çevrildiğinde ise üste çıkan gözenekler büyürken alta geçen gözeneklerin tekrar küçülmektedir. İşte pulmoner ödemin

yaygın olarak tüm akciğere dağılmış olduğu ve genellikle interstisyel nitelikte olduğu ekstrapulmoner ALI/ARDS vakalarında da benzer bir durum olduğu düşünülmektedir. Üstte kalan akciğer segmentlerinin ve kalbin ağırlığı ile dependent bölgelere gidildikçe alveollerin çapı progressif olarak küçülmekte ve en alt zonlarda kollaps oluşmaktadır. Pozisyon değişikliği durumunda da kollaps yine dependent bölgelerde gözlenmektedir. Dolayısıyla baby lung tanımlaması doğrudur. Ancak bu anatomik değilde fonksiyonel bir baby lung'dır. Sünger modeli, yaygın interstisyel ödem ve kollaps ile seyreden ekstrapulmoner ALI/ARDS için geçerli olmakla birlikte ağırlıklı problemin alveoler konsolidasyon olduğu pulmoner ALI/ARDS için geçerli olma olasılığı daha azdır. Ayrıca çeşitli anatomik farklılıklar nedeni ile sünger modelinin her ekstrapulmoner ALI/ARDS vakasında da geçerli olması beklenmemelidir⁽⁵⁵⁾. Tüm bunlara rağmen prone pozisyon verilmesi ARDS'li hastaların %60-70'inde oksijenizasyonun iyileşmesini temin etmektedir. Bunun temel nedeni akciğer anatomisi ile ilişkilidir. Akciğerlerin toplam kitlesinin büyük bölümü dorsal bölümlerde yer almaktadır. Dolayısı ile prone pozisyon verildiğinde akciğerlerin daha büyük bölümü nondependent pozisyona geçmekte ve daha iyi ventile olmaya başlamaktadır. Tabiki bu mekanizma ekstrapulmoner ALI/ARDS'nin erken döneminde daha etkili olan bir mekanizmadır. Diğer taraftan toraks dorsal duvarının anterior duvardan daha sert ve ekspansiyonun daha kısıtlı olması nedeni ile hastalara prone pozisyon verildiğinde dorsal ekspansiyon yeterince gerçekleşemediğinden ventral ekspansiyon nisbeten artış göstermektedir. Böylece tidal ventilasyon supin pozisyonda iken ağırlıklı olarak nondependent segmentlerin ventile edilmesini sağlarken prone pozisyona geçildiğinde tüm akciğerde daha homojen olarak dağılabilmektedir⁽⁵⁵⁾. Bu mekanizma ekstrapulmoner ARDS vakalarına ilaveten bazı pulmoner ARDS vakalarında prone pozisyonda oksijenizasyonun iyileşmesinin nedenidir.



ARDS'de PEEP'in uygulanmasının temel nedeni end-ekspriumda alveoler kollapsa engel olunmasıdır. Bu amaçla her ARDS'li hastada end-ekspiratuar kollapsı önleyecek ideal PEEP düzeyleri tesbit edilmeye çalışılmaktadır. Ancak sünger modeli göz önüne alındığında akciğerin her seviyesi için uygulanması gereken PEEP seviyelerinin birbirinden farklı olması gerekmektedir. Dolayısı ile dependent bölgedeki alveollerin end-ekspriumda açık kalmasını sağlayacak düzeyde PEEP uygulandığında nondependent bölgedeki alveollerde aşırı distansiyon gelişmesi kaçınılmazdır. Bu durum bölgesel gaz/doku oranlarının analiz edildiği tomografik çalışmalarda gösterilmiştir⁽⁵⁵⁾. Dolayısı ile nondependent bölgelerde aşırı inflasyon oluşturmadan dependent bölgelerin kapanmasına engel olacak PEEP değerlerinin bulunarak uygulanması gerekmektedir. Diğer taraftan kompresyon atelettazisinden ziyade konsolidasyonun ön plana geçtiği pulmoner ARDS vakaları ile geç dönem ARDS vakalarında PEEP uygulaması ile kapanmış alveollerin açılma olasılığı daha düşüktür. Ancak bu vakalarda bile PEEP uygulaması ile tidal ventilasyon sırasındaki ventilasyon homojenitesi artırılarak oksijenizasyonun iyileşmesi temin edilmektedir. Muhtemelen uygulanan PEEP değerleri yükseldikçe, inspiratuar fazda nondependent alveollerin normalden fazla distansiyona uğraması giderek komplianslarının düşmesine neden olmaktadır. Dependent bölgelerdeki alveol ve havayollarında ise recruitment gerçekleştiğinden havayolu rezistansları düşmekte ve alveoler komplians değerleri yükselmektedir. Bu durum ventilasyonun daha homojen dağılır hale gelmesi ve şant fraksiyonunu azaltması yolu ile oksijenizasyonun iyileşmesini temin etmektedir (56). Ancak ventral alveoler overdistansiyon ile dorsal alveoler recruitment arasındaki optimum dengenin sağlanabilmesi için PEEP değerlerinin çok dikkatli titre edilmesi gerekmektedir.

ARDS'li hastalarda ölçülen solunum mekaniği parametreleri akciğerlerin ve göğüs kafesinin ortak mekanik özelliklerini yansıtmaktadır. Ancak ARDS'li hastalarda tesbit edilen

mekanik değişiklikler primer olarak akciğerlere atfedilirken göğüs kafesinin mekanik özellikleri normal olarak kabul edilmektedir. Gerçekten pulmoner ARDS vakalarında göğüs duvarı kompliansının normal olduğu, tesbit edilen komplians düşüşünün tamamen akciğerlere ait olduğu saptanmıştır. Buna karşılık ekstra-pulmoner ARDS vakalarında akciğer kompliansına ek olarak göğüs kafesi kompliansında da düşüş olduğu gösterilmiştir⁽⁵¹⁾. Dolayısı ile ekstrapulmoner ARDS vakalarında uygulanan ventilasyon basınçlarının pulmoner ARDS vakalarına göre daha büyük bir bölümü göğüs duvarının ekspansiyon edilmesi amacı ile uygulanmaktadır. Bu durum ekstrapulmoner ARDS vakalarında pulmoner ARDS vakalarından farklı olarak ventilasyon basınçlarının uygulanması sonrasında kalp boyutunun küçülmesi, intraabdominal basıncın daha belirgin olarak artması ve PEEP'in farklı hemodinamik etkiler oluşturabilmesinin nedenini ortaya koymaktadır.

ALI/ARDS akciğerinde hipoksik pulmoner vazokonstriktör yanıtın kaybolması, pulmoner tromboembolik olaylar, pulmoner vasküler rezistans artışı, alveoler kollaps, alveoler konsolidasyon gibi patolojiler alveoler ventilasyon ile pulmoner perfüzyonun karşı karşıya gelmesini bozar. Ortaya çıkan şant fraksiyonu artışı, ya da V/Q oranındaki normal dışı sapmalar oksijene yanıtız hipokseminin temel nedenlerini oluştururlar. Diğer taraftan alveolokapiller membranda ödem, inflamasyon ve fibrozis oluşumu da gaz difüzyonun bozulmasına katkıda bulunur. Başlangıçta hipo- veya normokapni varken sonradan hiperkapni de gelişebilmektedir. Sekonder ALI/ARDS'nin erken döneminde akciğer yapısı genel olarak korunmakta iken primer patoloji ödem ve buna bağlı dependent zonlarda kollaps oluşumudur. Dependent zonlar şantın temel nedenidir. Orta zonlarda ventilasyon-perfüzyon oranı (V/Q) düşüktür, nondependent zonlar ise açıktır ve muhtemelen hiperventile olmaktadır. Dolayısı ile karbondioksit eliminasyon problemi yoktur. PEEP uygulanması kollabe bölgelerin açılması, ventilasyonu yetersiz olan



bölgelerin daha iyi ventilasyonunun sağlanması yolu ile şantın azalmasını ve V/Q oranının düzelmesini temin eder. Gereğinden fazla PEEP uygulandığında nondependent zonlarda aşırı distansiyon oluşumu ventilasyonun azalmasına ve oksijenizasyon bozulmasında karbondioksit atılımının bozulmasına neden olur.

Primer ALI/ARDS'in erken döneminde akciğer yapısı genel olarak korunmasına karşın öncelikli hasar intraalveoler bölgededir ve konsolidasyon mevcuttur. Ödem ve kollaps sekonder durumlardır. Oluşan hasar sekonder ALI/RDS'den daha ağırdır. Konsalide ve kollabe bölgeler şant nedenidirler. PEEP uygulaması kollabe bölgelerin açılmasını, ventilasyonun nondependent bölgelerden dependent bölgelere yayılmasını sağlayarak ventilasyonun ve V/Q oranlarının iyileşmesini temin eder. Ancak konsalide bölgelerin açılmasını sağlayamaz.

ALI/ARDS geç döneminde akciğerin yapısı fibrozis, kapiller hasarı, amfizematöz ve bronşiektazik gelişmelerle önemli oranda bozulmuştur. Yapısal değişiklikler hipokseminin yanısıra CO₂ birikimine de neden olabilmektedir. Bu dönemde PEEP uygulanmasının recruitment sağlama olasılığı yoktur. Ancak PEEP uygulanması muhtemelen ventilasyon ve/veya perfüzyon redistribüsyonu yolu ile oksijenizasyonun devamını sağlar⁽⁵³⁾.

Mekanik ventilasyon tarafından oluşturulan akciğer hasarı (VILI), mekanik ventilasyon ile ilişkili akciğer hasarı (VALI)

Son yıllarda akut akciğer hasarının daha önceden bahsi geçen nedenlerle tetiklenmesinin yanısıra sadece mekanik ventilasyon (MV) uygulamasına bağlı olarak da gelişme olasılığının bulunduğu ortaya konulmuştur. MV uygulaması ile tamamen normal hayvan modellerinde oluşturulan akut akciğer hasarı, VILI olarak isimlendirilmektedir. VILI; morfolojik, fizyolojik ve radyolojik olarak ALI'deki diffüz alveoler hasardan ayırt edilemez. VALI ise MV

uygulanan hastalarda oluşan ve ARDS'ye benzeyen klinik tablodur. VALI, ARDS nedeni ile MV uygulanan hastalarda da oluşabilir. Ancak VILI'den farklı olarak VALI'nin MV nedeni ile oluştuğundan emin olunamaz ve sadece MV uygulanan hastalarda ortaya çıkan bir tablodur⁽⁵⁷⁾. VALI/VILI patogenezinde 3 farklı mekanizma sinerjistik etkileşimle rol almaktadır^(22, 33, 57-64):

1- Barotravma-volütravma: Klasik olarak yüksek havayolu basınçlarının akciğere hasar verici etkisi olduğu bilinmektedir. Yüksek basınç/volüm ile MV uygulanmasının alveol dışına hava kaçışının ötesinde, diffüz alveoler hasar, epiteliyal ve mikrovasküler permeabilite artışı, sıvı filtrasyonu artışı ve pulmoner ödeme neden olduğu gösterilmiştir^(58, 65-68). Barotravma oluşumunda temel neden transpulmoner basınçtır (Ptranspul), yani alveoler basınçtan pleural basıncın çıkartılması ile elde edilen basınçtır. Ancak rutin klinik uygulamalar sırasında pleural basınç ölçülemediğinden, Ptranspul yerine alveoler basıncı yansıtan inspiratuar plato basıncı (Pplat) monitorize edilmektedir. Akciğerde hasar oluşmasına yol açan transpulmoner basınç değeri, direk olarak akciğer volümü ile ilişkilidir. Dreyfuss ve ark tarafından yapılan bir araştırmada akciğer hasarı oluşturan temel nedenin yüksek basınç değil de yüksek volüm olduğu gösterilmiş ve bu nedenle barotravmadan değil de volütravmadan söz edilmesinin daha doğru olacağı ifade edilmiştir⁽⁶⁵⁾. Volütravmanın önlenmesi için, alveoler aşırı distansiyonun önlenmesi gereklidir. Ancak, sağlıklı akciğerde alveoler aşırı distansiyona neden olmayacak tidal volümlerin (VT) hastalıklı akciğerlerde aşırı distansiyon oluşturup oluşturmayacağını kestirmek zordur. Çünkü hastalıklı akciğerlerde; tamamen konsolide, kollabe ama açılabilir ve sağlıklı alveoller olmak üzere 3 farklı gruptan alveoller vardır. Bunların oranları, hastalığın şiddetine göre değişiklik gösterebilmektedir. Bazen alveollerin sadece %20-30'u sağlıklı kalmakta ve ventilasyona katılabilmektedirki bunlarda akciğerlerin nondependent bölgelerinde yer almaktadır. Fonksiyonel alveol sayısının çok azalması nedeni ile bu tür hastalıklı akciğerler



Gattinoni ve ark⁽⁶⁴⁾ tarafından 'baby lung' olarak isimlendirilmiş ve ventilasyon politikalarının da küçük bir akciğeri ventile edecekmiş gibi planlanması gerektiği ifade edilmiştir. Mekanik ventilasyonla ilgili olarak yapılan konsensus konferanslarında; alveoler aşırı distansiyon, dolayısı ile volütravma oluşturulmaması için end-inspiratuar plato basıncının (Pplat) 30-35 cmH₂O'yu geçmemesi gerektiği bildirilmiştir^(65, 69). Diğer taraftan, ARDS'li hastalar üzerinde yapılan bir araştırmada bu hastaların statik basınç-volüm eğrilerindeki ortalama üst kıvrım noktasının (upper inflection point = UIP) 24 cmH₂O olduğu; 10 mL.kg-1 VT ile MV uygulandığında hastaların %80'inde Pplat değerlerinin UIP'den büyük olduğu ve alveoler aşırı distansiyon geliştiği gösterilmiştir⁽⁷⁰⁾. Bu hastalarda alveoler aşırı distansiyonun önlenmesi, yani Pplat < UIP olması için VT'in 5.5 mL.kg-1 veya altında olması gerektiği de saptanmıştır. Dolayısı ile konsensus konferansında önerilen plato limitlerinin bile alveollerde aşırı distansiyona ve dolayısı ile volütravmaya yol açması olasıdır. Bu nedenlerle alveoler aşırı distansiyona, dolayısı ile volütravmaya engel olmak için MV'un 6 mL.kg-1'ı aşmayacak tidal volümlerle yapılmasının akciğeri koruyucu MV uygulamasının (PLV) temel parametrelerinden birisi olduğu açıktır.

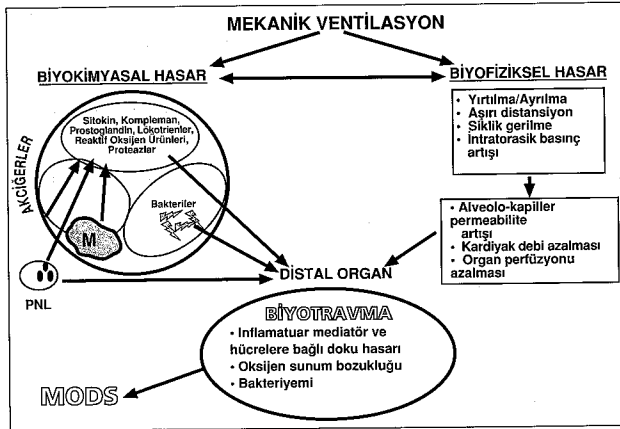
2- Atelektravma: Yüksek volümlerle mekanik ventilasyona ek olarak düşük ekspirasyon sonu akciğer volümleri ile ventilasyon da akciğer hasarına neden olmaktadır^(71, 72). Bu hasar, alveollerin inspiriyumda açılıp ekspiriyumda kapanmaları sonucunda olduğundan atelektravma olarak isimlendirilmiştir⁽⁶⁰⁾. Normalde alveollerin ekspiriyum sonunda açık kalması için 3-5 cmH₂O'luk, yani fizyolojik seviyede bir ekspirasyon sonu pozitif basınç yeterli olmaktadır. Ancak hastalıklı-hasarlı akciğerde, yüzey geriliminin azalmasına bağlı olarak alveollerin ekspirasyon sonunda açık kalması için gerekli olan basınç artmaktadır. Bu durumda alveoler ve küçük havayolları ekspiriyum sonunda kapanmaktadır. Kapanan alveollerin açılması için inspirasyon sırasında daha yüksek basınçların ve/veya volümlerin uygulanmasına gereksinim duyulmaktadır.

Ancak akciğerlerdeki hastalık homojen olarak dağılmadığından yüksek basınç oluşturacak tidal volümlerin uygulanması normal alveollerde aşırı distansiyona, takiben hastalıklı alveollerin açılımı sırasında parsiyel rebreathing'e (pandelluft), ve sonunda kapalı alveollerin açılmasına yol açmaktadır. Sağlam alveollerde oluşan aşırı distansiyon, pandelluff ve bunlara bağlı komplikasyonların önlenmesi için volüm esasına göre değilde basınç esasına göre ventilasyon yapılmasının daha doğru olacağı bildirilmektedir⁽⁷³⁾. Diğer taraftan inspirasyonun sonuna doğru ancak açılabilen hastalıklı-hasarlı alveoller ekspiriyumda yeniden kapanmaktadır. Hastalıklı alveollerin her solunum siklusunda açılıp kapanması epitel hasarı oluşmasına, surfaktan yapılımasının azalmasına, kompliyansın daha da azalmasına, kapalı alveoller üzerine komşu açık alveollere yansıyan transpulmoner basınçtan daha yüksek basınçların yansımaya neden olmaktadır⁽⁶⁰⁾. Bu durum hastalıklı olmasına karşın iyileşme potansiyeli olan alveollerin kaybedilmesi ile, yani akciğer hasarının daha da artması ile sonuçlanmaktadır. Atelektravmadan korunmak için; öncelikle kapalı, ancak açılabilir nitelikte olan alveollerin açılması gerekmektedir. Alveolleri açmak için, MV'a başlarken kapalı alveolleri açmaya yönelik 'recruitment manevrası' yapılmalıdır. Düşük volümlü travmanın (atelektravmanın) önlenmesi için, recruitment sağlandıktan sonra açılan alveollerin takip eden ekspirasyon sırasında yeniden kapanmasına engel olunmalıdır. Bu amaçla ya hastalıklı alveollerin kapanma basınçlarından daha yüksek bir PEEP uygulanmalıdır, veya hastalıklı alveollerin ve bunlara ait havayollarının zaman sabiteleri uzun olduğundan (yani geç boşaldıklarından) tamamen boşalarak kapanmalarına engel olacak şekilde ekspiriyum süresi kısaltılmalıdır (Ters oranlı ventilasyon = Inverse ratio ventilation = IRV)^(74,75). Ekspirasyon sonu pozitif basıncın kapanma basıncı üzerindeki değerlere ayarlanmasının şant fraksiyonunu azalttığı, akciğerde daha fazla hasar oluşumunu engellediği, akciğer ödemi ve permeabilite artışını sınırladığı,



tidal kapanma ve yeniden açılmayı azalttığı farklı araştırmalarda gösterilmiştir^(56, 65, 71, 76-78).

3- Biyotravma: Son yıllarda MV'un olumsuz fiziksel etkilerine ek olarak bölgesel ve sistemik inflamatuvar yanıtı tetikleyerek akciğer hasarını artırdığı, multi organ disfonksiyon sendromu (MODS) gelişimine yol açtığı ve böylece mortaliteyi artırdığı yönünde bulgu ve düşünceler ortaya çıkmıştır. MV'un yukarıda özetlenen fiziksel etkilerine sekonder olarak ortaya çıkan bu etkileri biyotravma olarak isimlendirilmektedir (Şekil 1)^(59, 60, 62, 64). MV bu etkilerini önceki bölümlerde anlatılmış olan



Şekil 1: Uygunsuz mekanik ventilasyon tedavisinin mekanik ve biyolojik olarak distal organ hasarı ve multiple organ disfonksiyon sendromu (MODS) oluşturma mekanizmaları. PNL: Polimorf nüveli lökosit, M: Makrofaj.

inflamatuvar yanıtı tetikleyerek oluşturmaktadır. Sugiura ve ark akciğer lavajı yaptıkları tavşanlarda MV uygulaması sırasında sıklık alveoler kollaps ve açılmanın nötrofil akümülyasyonu ve aktivasyonu yolu ile akciğer hasarına neden olduğunu göstermiştir⁽⁷⁹⁾. Trembley ve ark izole nonperfüze akciğerlerde farklı ventilasyon stratejilerinin akciğer lavajı sitokin konsantrasyonlarına etkisini araştırmışlardır⁽⁸⁰⁾. Araştırmanın sonunda, yüksek VT uygulamasının ve PEEP uygulanmamasının, yani alveoler distansiyon ve atelektravmanın, akciğer lavajındaki sitokin düzeylerinde çok anlamlı artış oluşturduğu saptanmıştır. Bu inflamatuvar yanıtın, tekrarlanan mekanik etki ile hücrelerdeki sinyal iletimi, gen ekspresyonu

ve metabolizma değişiklikleri sonucunda oluştuğu düşünülmektedir^(62, 64). Akciğerlerin kardiyak debinin tamamını alması ve MV'a sekonder akciğer hasarı sonucunda alveolokapiller permeabilitenin artması akciğerlerde ortaya çıkan inflamatuvar mediatörlerin sistemik dolaşıma geçişine de neden olmaktadır. Deneysel modellerde yapılan araştırma sonuçları MV sırasında uygulanan transpulmoner basıncın artırılmasının sistemik dolaşıma medyatör geçişini artıracığı, PEEP uygulamasının ise bu geçişe engel olacağı yönündedir^(81, 82). MV uygulamasının akciğerlerden sistemik dolaşıma mediatör geçişine yol açmasının ötesinde sistemik dolaşımdaki nötrofilleri de etkiliyor olması ve akciğerlerden sistemik dolaşıma bakteriyel translokasyonu artırıyor olması sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) oluşumuna katkıda bulunmaktadır⁽⁷⁹⁾. Nahum ve ark ile Verbrugge ve ark tarafından yapılan deneysel araştırmalarda yüksek VT'lerin PEEP olmaksızın uygulanmasının bakterilerin akciğerden sistemik dolaşıma translokasyonunu artırdığı gösterilmiştir^(83, 84). Bu araştırmalarda, VT'nin küçültülmesi ve/veya PEEP ilavesinin bakteriyel translokasyonu azalttığı saptanmıştır. Ranieri ve ark⁽⁸⁵⁾ tarafından gerçekleştirilen randomize, kontrollü klinik çalışmada konvansiyonel MV uygulamasının (TV=11.1 mL.kg-1, PEEP=6.5 cmH₂O, Plato basınç: 31 cmH₂O) serum ve bronkoalveoler lavaj (BAL) sitokin (TNF- α , IL-8 ve IL-6) düzeyinde artışa yol açarken, düşük TV ve yüksek PEEP'li akciğeri koruyucu (protektif) stratejinin (TV: 7.6 mL.kg-1, PEEP: 14.8 mL.kg-1, Plato basıncı: 24.6 cmH₂O) kan ve BAL sitokin düzeylerinde düşüşüne neden olduğu bulunmuştur. Yüksek VT ve düşük PEEP uygulamasının kısa süre yapılmasının bile sistemik ve alveoler sitokin düzeylerini artırdığı gösterilmiştir⁽⁸⁶⁾. Daha ilginç olan bu kısa süreli uygulama sonrasında düşük VT ve yüksek PEEP uygulamasına geçilmesinin bile alveoler sitokin artışının devam etmesine engel olamamasıdır.

Akciğerlerden sistemik dolaşıma sitokinlerin geçişinin artması ve bakteriyel translokasyon SIRS'ı ve takibinde MODS'u tetiklemektedir. VILI'nin MODS'un başlatılmasında rol alması



ile ilgili ilk hipotez akciğerin aşırı distansiyonuna yol açan mekanik ventilasyon uygulamasının birçok vital fonksiyonu bozduğunu gösteren Kolobow ve ark ile Borelli ve ark'larının deneysel araştırmaları ile gündeme gelmiştir^(87, 88). Başka araştırmalarda, sağlam ratların ciddi sitokin artışına ve bakteriyel translokasyona yol açan yüksek VT'lerle ve PEEP'siz olarak ventile edilmelerinin 1 saatten daha kısa sürede ölüme neden olduğu gösterilmiştir^(65, 66, 68). Diğer taraftan ARDS'li hastalarda ölümün, genellikle hipoksiden değil de akciğer dışı organ disfonksiyonları nedeni ile oluşması⁽⁵³⁾ ve son yıllarda ARDS mortalitesinde sağlanan nisbi düşüşün özellikle düşük VT ve/veya yüksek PEEP uygulanan hasta gruplarında gerçekleşiyor olması⁽⁹⁻¹³⁾, MV uygulamasının akciğer hasarına ek olarak MODS'u tetikleyerek mortaliteyi artırdığını göstermektedir.

VALI gelişimindeki en önemli risk faktörü ALI/ARDS'in varlığıdır. VILI/VALI'nin fizyolojik, radyolojik ve histopatolojik özellikleri de ALI/ARDS'de gözlenenlere çok benzemektedir. Ancak VALI tanısı koyulabilmesi için hiçbir spesifik semptom, fizyolojik değişiklik, yatak başı tetkik mevcut değildir. Bu nedenle ALI/ARDS nedeni ile MV uygulanmakta olan hastalarda solunumsal fonksiyonların bozulması durumunda diğer nedenlere ek olarak VALI'de ayırıcı tanıda akla getirilmelidir⁽⁵⁷⁾.

Yukarıda özetlendiği gibi çeşitli deneysel ve klinik araştırmaların sonuçları yüksek volüm, yüksek basınç, alveollerin periyodik açılıp kapanmasına yol açan yetersiz PEEP, kapalı alveollerin açılarak kullanılır hale getirilmemesi gibi uygulamaların direk mekanik etkilerinin yanı sıra, inflamatuvar yanıtı tetikleyerek akciğer hasarı oluşumuna ve MODS gelişimine yol açtığı, böylece mortaliteyi artırabileceği konularında fikir birliğinin oluşmasını sağlamıştır (Şekil 1)^(22, 57, 59, 60, 64, 89). Akciğer hasarı ve SIRS yanıtı oluşturduğu saptanan konvansiyonel MV uygulamasının alternatifi ise akciğeri koruyucu nitelikteki ventilasyon (PLV) uygulamalarıdır. Bu uygulamaların esası:

1- Kapalı alveollerin derhal açılması

(recruitment),

2- Alveoler aşırı distansiyonuna neden olmayacak düşük tidal ventilasyon uygulaması,

3- Açılan alveollerin ekspirasyon sonunda kapanmasına engel olunmasıdır.

Akut respiratuar distres sendromlu hastalarda düşük VT ve basınçlarla mekanik ventilasyon uygulamasının mortaliteyi azalttığı kontrolsüz veya retrospektif çalışmalarda gözlemlenmiş olmasına karşın^(15, 90, 91), akciğer koruyucu MV uygulamasının mortalite ve morbidite üzerindeki etkilerini inceleyen sadece 5 prospektif, kontrollü, randomize, klinik araştırma yayınlanmıştır^(10-12, 92, 95). Bu 5 araştırma içinde PLV yaklaşımının tam olarak uygulandığı tek araştırma Amato ve ark⁽¹⁰⁾ tarafından yapılmış, diğer araştırmalarda ise^(11, 12, 92, 95) düşük VT ve nisbeten yüksek VT uygulamaları karşılaştırılmıştır. Mortalite ve morbidite açısından en anlamlı sonuçlar; PLV'nin tüm komponentleri ile uygulandığı araştırmada⁽¹⁰⁾ gözlemlenmektedir. Ancak bu araştırmanın dizaynı hakkında ciddi tartışmalarda mevcuttur. Düşük VT/yüksek VT uygulamalarının mortalite ve morbidite açısından anlamlı farklılığı sadece NIH çalışmasında⁽¹²⁾ ortaya konmuştur. Düşük ve yüksek VT kıyaslaması yapılan diğer araştırmalarda gruplararası farklılık saptanmamış olması hasta gruplarının küçük olmasına ve araştırma dizaynındaki hatalarına bağlanmıştır^(11, 92, 95).

Kaynaklar:

1. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. (1967) Acute respiratory distress in adults. Lancet 2:319-23.
2. Ware LB, Matthay MA. (2000) The acute respiratory distress syndrome. NEJM 342: 1334-49.
3. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. (1990) Report of the American-European consensus conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. Intensive Care Med 20: 225-232
4. McIntyre RC, Pulido EJ, Bensard DD, et al. (2000) Thirty years of clinical trials in acute respiratory distress syndrome. Crit Care Med 28: 3314-31.
5. Zilberberg MD, Epstein SK. (1998) Acute lung injury in the medical ICU: Comorbid conditions, age, etiology, and hospital outcome. Am J Respir Crit Care Med 157: 1159-64.
6. Luhr OR, Antonsen K, Karlsson M, et al, and the ARF Study Group. (1999) Incidence and mortality after acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome in Sweden,



- Denmark, and Iceland. *Am J Respir Crit Care Med* 159: 1849-61.
7. Sloane PJ, Gee MH, Gottlieb JE, et al. (1992) A multicenter registry of patients with acute respiratory distress syndrome: physiology and outcome. *Am Rev Respir Dis* 146: 419-26.
 8. Doyle RL, Szafarski N, Modin GW, et al. (1995) Identification of patients with acute lung injury: predictors of mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 152: 1818-24.
 9. Hudson LD, Steinberg KP. (1999) Epidemiology of ARDS. Incidence and outcome. A changing picture. In: Marini JJ, Evans TW, (eds.) *Acute Lung Injury*, Berlin, Springer pp 3-15.
 10. Amato MBP, Barbas CSV, Medeiros DM, et al. (1998) Effect of a protective ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *NEJM* 338: 347-54.
 11. Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E, et al. (1998) Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 158: 1831-8.
 12. The acute respiratory distress syndrome network. (2000) Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *NEJM* 342: 1301-8.
 13. Jardin F, Fellahi JL, Beauchet A, et al. (1999) Improved prognosis of acute respiratory distress syndrome 15 years on. *Intensive Care Med* 25: 936-41.
 14. Fowler AA, Hamman RF, Good JT, et al. (1983) Adult Respiratory Distress Syndrome: risk with common predisposition. *Ann Intern Med*. 98:593-7.
 15. Villar J, Slutsky AS. (1989) The incidence of the Adult Respiratory Distress Syndrome. *Am Rev Respir Dis*. 140:814-16.
 16. Bellingan GJ. (2002) The pulmonary physician in critical care 6: The pathogenesis of ALI/ARDS. *Thorax* 57: 540-46.
 17. Marshall R, Bellingan G, Laurent G. (1998) The acute respiratory distress syndrome: fibrosis in the fast lane. *Thorax* 53:815-7
 18. Moss M, Guidot DM, Steinberg KP, et al. (2000) Diabetic patients have a decreased incidence of acute respiratory distress syndrome. *Critical Care Med* 28: 2187-92.
 19. TenHoor T, Mannino DM, Moss M. (2001) Risk factors for ARDS in the United States: analysis of the 1993 national mortality followback study. *Chest* 119: 1179-84.
 20. Moss M, Steinberg KP, Guidot DM, et al. (1999) The effect of chronic alcohol abuse on the incidence of ARDS and the severity of the multiple organ dysfunction syndrome in adults with septic shock. An interim and multivariate analysis. *Chest* 116 (Suppl 1): 97S-98S.
 21. Tomashefski Jr JF. (2000) Pulmonary pathology of acute respiratory distress syndrome. *Clinic in Chest Medicine* 21:435-66.
 22. Matthay MA. (1999) *Acute Lung Injury: Conference summary*. *Chest* 116: 119S-126S.
 23. Bellingan GJ. (2000) Leukocyte: friend or foe? *Intensive Care Med* 26:111-8.
 24. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. (1992) ACCP/SCCM Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 101:1644-1655
 25. Bone R.C. (1996) Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. *Crit Care Med* 24: 1125-1128.
 26. Bone RC. (1996) Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation. *Crit Care Med* 24:163-172
 27. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. (1997) Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest* 112:235-243
 28. Pugin J, Verghese G, Widmer M-C, Matthay MA. (1999) The alveolar space is the site of intense inflammatory and profibrotic reactions in the early phase of acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 27:304-12.
 29. Wax RS, Angus DC. The molecular genetics of sepsis. (2000) In: Vincent JL (ed.) *Yearbook of intensive care and emergency medicine*. Berlin, Springer pp 3-17.
 30. Balk RA. ARDS: (1998) Pathophysiology of Systemic Inflammatory Response Syndrome and Multiple Organ Dysfunction Syndrome. Lesson 24, Volume 12. www.chestnet.org/education/pccu/vol12/lesson24.html
 31. Folkesson HG, Matthay MA. (1997) Inhibition of CD18 or CD11b attenuates acute lung injury after acid instillation in rabbits. *J Appl Physiol* 82:1743-50.
 32. Fulkerson WJ, MacIntyre N, Stamler J, et al. (1996) Pathogenesis and treatment of the adult respiratory distress syndrome. *Arch Intern Med* 156:29-38
 33. Round Table Conference (1998) *Acute Lung Injury*. *Am J Respir Crit Care Med* 158: 675-9.
 34. Zhang H, Slutsky AS, Vincent JL. (2000) Oxygen free radicals in ARDS, septic shock and organ dysfunction. *Intensive Care Med* 26:474-6.
 35. Armstrong L, Millar AB. (1997) Relative production of tumour necrosis factor alpha and interleukin 10 in adult respiratory distress syndrome. *Thorax* 52:442-6.
 36. Günther A, Walrath D, Grimminger F, Seeger W. (2001) Pathophysiology of acute lung injury. *Seminars in respiratory and critical care medicine* 22: 247-58.
 37. Nelson S, Heyder AM, Stone J, et al. (2000) A randomized controlled trial of filgrastim as an adjunct to antibiotics for treatment of hospitalized patients with multilobar pneumonia. *J Infect Dis* 182: 970-3.
 38. Baugh JA, Bucala R. (2002) Macrophage migration inhibitory factor. *Critical Care Med* 30: S27-S35.
 39. Metnitz PG, Bartens C, Fischer M, et al. (1999) Antioxidant status in patients with acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 25:180-5.
 40. Rosseau S, Selhorst J, Wiechmann K, et al. (2000) Monocyte Migration Through the Alveolar Epithelial Barrier: Adhesion Molecule Mechanisms and Impact of Chemokines. *J Immunology* 164: 427-35.
 41. Chesnutt AN, Matthay MA, Tibayan FA, Clark JG. (1997) Early detection of type III procollagen peptide in acute lung injury: pathogenetic and prognostic significance. *Am J Respir Crit Care Med* 156:840-5.
 42. Marshall RP, Bellingan GJ, Gunn S, et al. (2000) Fibroproliferation occurs early in the acute respiratory distress syndrome and impacts on outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 162:1783-8.
 43. Bellingan GJ, Marshall RP, Laurent GJ. (2000) Fibrosis in ARDS: how close is the link between inflammation and fibroproliferation? In: Vincent JL, (ed.) *Yearbook of intensive care and emergency medicine*. Berlin, Springer pp 217-24.
 44. Ware LB, Golden JA, Finkbeiner WE, Matthay MA. (1999) Alveolar epithelial fluid transport capacity in reperfusion lung injury after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 159:980-8.
 45. Modelska K, Pittet JF, Folkesson HG, et al. (1999) Acid-induced lung injury: protective effect of anti-interleukin-8 pretreatment on alveolar epithelial barrier function in rabbits. *Am J Respir Crit Care Med* 160:1450-6.
 46. Sznajder JI. (1999) Strategies to increase alveolar epithelial fluid removal in the injured lung. *Am J Respir Crit Care Med* 160:1441-2.
 47. Greene KE, Wright JR, Steinberg KP, et al. (1999) Serial



- changes in surfactant-associated proteins in lung and serum before and after onset of ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 160:1843-50.
48. Baudouin SV. (1997) Surfactant medication for acute respiratory distress syndrome. *Thorax* 52:S9-15
 49. Günther A, Mosavi P, Heinemann S, et al. (2000) Alveolar Fibrin Formation Caused by Enhanced Procoagulant and Depressed Fibrinolytic Capacities in Severe Pneumonia Comparison with the Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 161: 454-62
 50. Kurahashi K, Kajikawa O, Sawa T, et al. (1999) Pathogenesis of septic shock in *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *J Clin Invest* 104:743-50
 51. Gattinoni L, Pelosi P, Suter PM, et al. (1998) Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary disease: different syndromes? *Am J Respir Crit Care Med* 158: 3-11.
 52. Griffiths MJ, Curzen NP, Mitchell JA, et al. (1997) In vivo treatment with endotoxin increases rat pulmonary vascular contractility despite NOS induction. *Am J Respir Crit Care Med* 156:654-8.
 53. Gattinoni L, Pelosi P, Brazzi L, Valenza F. (1999) Acute Respiratory Distress Syndrome. In: Albert RK, Spiro SG, Jett JR. (eds) *Comprehensive Respiratory Medicine*. 1st ed. Mosby Inc, London pp 69.1-69.16.
 54. Gattinoni L, Pesanti A, Avalli L, et al. (1987) Pressure-volume curves of total respiratory system in acute respiratory failure: computed tomographic scan study. *Am Rev Respir Dis* 136: 730-6.
 55. Pelosi P, Tubiolo D, Mascheroni D, et al. (1998) Effect of the prone position on respiratory mechanics and gas exchange during acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 157:387-93.
 56. Gattinoni L, Pelosi P, Crotti S, Valenza F. (1995) Effects of positive end-expiratory pressure on regional distribution of tidal volume and recruitment in adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 151:1807-14.
 57. International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine. ventilator-associated lung injury in ARDS. (1999) *Am J Respir Crit Care Med* 160: 2118-24.
 58. Dreyfuss D, Saumon G. (1998) Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 294-323
 59. Dreyfuss D, Saumon S. (1998) From ventilator-induced lung injury to multiple organ dysfunction? *Intensive Care Med* 24: 102-4.
 60. Slutsky AS. (1999) Lung injury caused by mechanical ventilation. *Chest* 116: 9S-15S.
 61. Parker JC, Hernandez LA, Peevy KJ. (1993) Mechanisms of ventilator-induced lung injury. *Crit Care Med* 21: 131-43.
 62. dos Santos CC, Slutsky AS. (2000) Mechanotransduction, ventilator-induced lung injury and multiple organ dysfunction syndrome. *Intensive Care Med* 2000; 26: 638-42
 63. Slutsky AS. (1993) Mechanical Ventilation. ACCP Consensus Conference. *Chest* 104:1833-59
 64. Slutsky AS, Tremblay LN. (1998) Multiple organ system failure: is mechanical ventilation an contributing factor? *Am J Respir Crit Care Med* 157: 1721-5.
 65. Dreyfuss D, Soler P, Basset G, Saumon G. (1988) High inflation pressure pulmonary edema: respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 137: 1159-64.
 66. Webb HH, Tierney DF. (1974) Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures: protection by positive end-expiratory pressures. *Am Rev Respir Dis* 110: 556-65.
 67. Parker JC, Townsley MI, Rippe B, et al. (1984) Increased microvascular permeability in dog lungs due to high peak airway pressures. *J Appl Physiol* 57: 1809-16.
 68. Dreyfuss D, Basset G, Soler P, Saumon G. (1985) Intermittent positive pressure hyperventilation with high inflation pressures produces pulmonary microvascular injury in rats. *Am Rev Respir Dis* 132: 880-4.
 69. Artigas A, Bernard GR, Carlet J, et al. (1998) The American-European consensus conference on ARDS, Part 2: Ventilatory, pharmacological, supportive therapy, study design strategies, and issues related to recovery and remodelling. *Am J Respir Crit Care Med* 157: 1332-47.
 70. Roupie E, Dambrosio M, Servillo G, et al. (1995) Titration of tidal volume and induced hypercapnia in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 152: 121-8.
 71. Muscedere JG, Mullen JBM, Gan K, Slutsky AS. (1994) Tidal ventilation at low airway pressures can augment lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 149: 1327-34.
 72. Sohma A, Brampton WJ, Dunnill MS, Sykes MK. (1992) Effect of ventilation with positive end-expiratory pressure on the development of lung damage in experimental acid aspiration pneumonia in the rabbit. *Intensive Care Med* 18: 112-7.
 73. Lachmann B. (1992) Open up the lung and keep the lung open. *Intensive Care Med* 18: 319-21.
 74. Lachmann B. (1997) The open lung concept. Refresher Course Lectures. 5th ESA Annual Meeting, Lausanne (3-6 May) 1997; 247-253.
 75. Neumann P, Berglund JE, Mondejar EF, et al. (1998) Effect of different pressure levels on the dynamics of lung collapse and recruitment in oleic-acid-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 158: 1636-43.
 76. Argiras EP, Blakeley CR, Dunnill MS, et al. (1987) High PEEP decreases hyaline membrane formation in surfactant deficient lungs. *Br J Anaesth* 1987; 59: 1278-85.
 77. Falke KJ, Pontoppidan H, Kumar A, et al. (1972) Ventilation with end-expiratory pressure in acute lung disease. *J Clin Invest* 51: 2315-23
 78. Sandhar BK, Niblett DJ, Argiras EP, et al. (1988) Effects of positive end-expiratory pressure on hyaline membrane formation in a rabbit model of the neonatal respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 14: 538-46.
 79. Sugiura M, McCulloch PR, Wren S, et al. (1994) Ventilator pattern influences neutrophil influx and activation in atelectasis-prone rabbit lung. *J Appl Physiol* 77:1355-65.
 80. Tremblay L, Valenza F, Ribeiro SP, et al. (1997) Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos mRNA expression in an isolated rat lung model. *J Clin Invest* 99: 944-52.
 81. von Bethmann AN, Brasch F, Nusing R, et al. (1998) Hyperventilation induces release of cytokines from perfused mouse lung. *Am J Respir Crit Care Med* 157: 263-72.
 82. Chiumello D, Pristine G, Baba A. (1998) Mechanical ventilation affects local and systemic cytokines in an animal model of ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 157: A45.
 83. Nahum A, Hoyt J, Schmitz L, et al. (1997) Effect of mechanical ventilation strategy on dissemination of intratracheally instilled *Escherichia Coli* in dogs. *Crit Care Med* 25: 1733-43.
 84. Verbrugge SJC, Sorm V, van 't Veen A, et al. (1998) Lung overinflation without positive end-expiratory pressure promotes bacteremia after experimental *Klebsiella pneumoniae* inoculation. *Intensive Care Med* 24: 172-7.
 85. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, et al. (1999) Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial. *JAMA* 282: 54-61.
 86. Stüber F, Wrigge H, Schroeder S, et al. (2002) Kinetic and



- reversibility of mechanical ventilation associated pulmonary and systemic inflammatory response in patients with acute lung injury. *Intensive Care Med* 28: 834-41.
87. Kolobow T, Moretti MP, Fumagalli R, et al. (1987) Severe impairment in lung function induced by high peak airway pressure during mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 135: 312-5
88. Borelli M, Kolobow T, Spatola R, et al. (1988) Severe acute respiratory failure managed with continuous positive airway pressure and partial extracorporeal carbon dioxide removal by an artificial membrane lung. *Am J Respir Crit Care Med* 138: 1480-7
89. Tobin MJ. (2000) Culmination of an era in research on the acute respiratory distress syndrome. *NEJM* 342: 1360-1.
90. Hickling KG, Henderson SJ, Jackson R. (1990) Low mortality associated with low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in severe adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 16: 372-7.
91. Gattinoni L, Pesenti A, Mascheroni D, et al. (1986) Low frequency positive pressure ventilation with extracorporeal CO₂ removal in severe acute respiratory failure. *JAMA* 256: 881-6
92. Brower RG, Shanholtz CB, Fessler HE, et al. (1999) Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med* 27: 1492-8.
93. Stewart TE, Meade MO, Cook DJ, et al. (1998) Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome. *NEJM* 338: 355-61.