



Akut Respiratuar Distres Sendromu'nda yapay solunum stratejisi

Dr. Nahit Çakar

İstanbul Tıp Fakültesi

Anesteziyoloji Anabilim Dalı

Giriş

Akut Akciğer hasarında (Acute lung Injury) ALI ve Akut Respiratuar Distres Sendromu (ARDS)'de yapay solunum altta yatan hastalık iyileşip gaz değişimi ve oksijenasyon düzelinceye kadar solunum sisteminin desteklenmesidir. Kısaca yapay solunum bir destek tedavisidir. Yapay solunum uygulamasının kendisi akciğer hasarına yol açabilir yada mevcut akciğer hasarını potansiyelize edebilir⁽¹⁾. Bu deneysel çalışmalarda yapay solunum tarafından indüklenen akciğer hasarı (Ventilator Induced Lung Injury: VILI) olarak adlandırılmış daha sonra klinikte karşılaşılan şekli ile yapay solunum ilişkili akciğer hasarı (Ventilator Associated Lung Injury: VALI) olarak isimlendirilmiştir⁽²⁾. Bilim adamları 1952'den beri bu problemin farkındadırlar. Bu tarihte Day ve arkadaşları yapay solunum ilişkili akciğer hasarının basınçtan değil basıncın oluşturduğu distansiyondan oluştuğunu ve bu distansiyonun sadece basınç miktarı ile değil aynı zamanda bu basıncın uygulandığı süre ile de orantılı olduğunu belirtmişlerdir⁽³⁾.

VALI ve VILI ve koruyucu ventilasyon stratejisi

Barotravma sonucu gözlenen pnömotoraks, pnömomediastinum, pnömoperikardium, hava (veya gaz) kistleri, pulmoner interstisyel amfizem, intraparakimal tansiyon kaviteleri, sistemik gaz embolileri⁽⁴⁾ VALI'nin klinikteki bulguları olabilir. Bununla beraber VALI sadece hava kaçaklarını belirtmez. VALI endotel ve epitel permeabilite artışı, akciğer

sıvı dengesi değişiklikleri ve ciddi doku hasarını içerir⁽⁵⁾.

Yakın zamanda Leucona⁽⁶⁾ ve arkadaşları ile Tremblay⁽⁷⁾ ve arkadaşları tarafından yapılmış iki deneysel çalışma VILI'nın moleküler düzeyini sergilemiştir. Leucona ve arkadaşları sıçanları 25, 40, 60 dakikalık sürelerle yüksek soluk hacmi ile (Pao: pressure airway opening = 35 cmH₂O), moderate soluk hacmi (Pao = 20 cmH₂O) ve düşük soluk hacmi (Pao 8 cmH₂O) ile ventile etmişlerdir. Yüksek soluk hacmi grubunda akciğerden ödem klirensi 40. ve 60. dakikalarda azalırken orta düzeyde soluk hacmi ve düşük soluk hacmi gruplarında değişiklik gözlenmemiştir⁽⁶⁾. Tremblay ve arkadaşları deneysel çalışmalarında yüksek end-inspiratuar basınçlarla/yüksek PEEP (Soluk hacmi: 15 ml/kg, PEEP: 10 cmH₂O) ile yapay solunum uygulanması normal sıçanlarda akciğer lavajında tümör necrosis factor- α (TNF- α konsantrasyonunu iki kat arttırmıştır. Aynı soluk hacmi (15 ml/kg) PEEP eklenmeden kullanıldığında TNF- α düzeyini kontrol grubuna göre 3 kat arttırmıştır. Bununla beraber çok yüksek end-inspiratuar basınç (Soluk hacmi 40 ml/kg) 0 cmH₂O PEEP ile beraber kullanıldığında sinerjistik etki ile kontrol ventilasyon stratejisine göre lavaj TNF- α kontrole göre 56 kat artmıştır⁽⁷⁾.

Gattinoni ve arkadaşlarının (8) ARDS'de sağlam alanların akciğerin %20 ila %30'sunu oluşturduğunu ve 'baby lung (bebek akciğeri)' olarak düşünülmesi gerektiğini öne sürmüşlerdir. Sözü edilen ARDS akciğerinde normal alanlar, açılabilir (rekrutable) alanlar ve konsolide alanlar⁽⁹⁾ bir arada bulunur.

Yukarıdaki bilgiler ışığında mekanik



ventilasyon uygulaması sırasında VALI/VILI gelişmesine engel olmak için koruyucu ventilasyon stratejileri önerilmiştir. Bu konuda genel bir yaklaşım olarak Lachman⁽¹⁰⁾ 'baby lung' mekanik ventilasyon uygulaması ile açılmalı ve açık tutulmalıdır demıştır. Koruyucu ventilasyon stratejisi somut önerileri deneysel çalışmalar ve retrospektif klinik çalışmalardan elde edilen bilgiler üzerine kurulmuştur. VALI olasılığını azaltmak için ARDS'de koruyucu mekanik ventilasyon stratejisi yüksek transalveolar basınçlardan (Eğer plato basınç olarak tanımlanırsa göğüs duvarı kompliansına bağlı olarak 30- 35 cmH₂O olarak kabul edilebilir) kaçınmayı ve tekrarlayan açılıp kapanmaları engellemek için basınç volüm eğrisinden tespit edilen alt infleksiyon noktasının basıncı kadar yada daha fazla basınçta PEEP kullanılmasının gerektiği bildirilmiştir⁽¹¹⁾. Bu açıdan Tablo 1'de gösterilen mekanik ventilasyon adjuvanlarının rolü araştırılmalıdır. Koruyucu ventilasyon stratejisi dinamik olmalıdır. Örneğin ARDS'nin geç dönemlerinde daha düşük PEEP seviyeleri yararlı olabilir.

Tablo 1. Mekanik ventilasyon adjuvanları

A) Karbondioksit (CO ₂) temizleyen adjuvanlar Ekstrakorporeal karbondioksit removal (ECCO ₂ R) sistem Trakeal gaz insuflasyonu (TGI)
B) Oksijenasyonu iyileştiren adjuvanlar Nitrik oksit (NO) veya inhale prostasiklin Sürfaktan replasman tedavisi Parsiyel likid ventilasyon Pron pozisyon Rekrutment manevraları (Sigh, Sustained inflasyon)
C) Kombinasyonlar

Koruyucu ventilasyon stratejisi ile klinik sonuçta iyileşme gösteren ilk prospektif randomize çalışma Amato ve arkadaşlarına aittir⁽¹²⁾. Bu çalışmada koruyucu ventilasyon stratejisi olarak düşük soluk hacmi (yaklaşık 6 ml/kg) ve basınç volüm eğrisi ile titre edilen PEEP beraberinde 'rekrutment' manevraları kullanılmıştır. Çalışmanın klinik sonuç göstergeleri koruyucu ventilasyon stratejisi ile daha iyi PaO₂/FiO₂ oranı, artmış komplians ve yüksek 'weaning' oranı elde edildiğini göstermiştir.

Bu sözü edilen çalışma ile beraber 5 prospektif randomize kontrollü klinik çalışma⁽¹²⁻¹⁶⁾ düşük soluk hacmi ile ventilasyonun koruyucu ventilasyon stratejisinde rolünü araştırmıştır. Yazının bundan sonraki bölümünde yukarıda sözü edilen çalışmalar özetlenerek analiz edilecektir.

ALI ve ARDS'de Koruyucu Ventilasyon Stratejisi İçerikli Prospektif Randomize Kontrollü Çalışmalar

Bu beş çalışma⁽¹²⁻¹⁶⁾ yakın zaman içerisinde 3 dergide basılmıştır. Tablo 2'de bu çalışmaların protokollerinin önemli noktaları özetlenmiştir. Katılan merkez sayısı en fazla olan Brochard ve arkadaşlarının çalışmasıdır. Bu çalışmayı sırası ile ARDSnet ve Stewart ve arkadaşlarının çalışması izlemektedir. Bununla beraber en fazla hastanın dahil edildiği çalışma 861 olgu (çalışma kontrol grubunda yüksek mortalite nedeniyle bu hasta sayısında durdurulmuştur) ile ARDSnet çalışmasıdır.

Stewart ve arkadaşlarının çalışması ARDS riski bulunan olguları randomize etmiştir. ARDSnet çalışması ALI ve ARDS hastalarını çalışmaya almıştır. Diğer 3 çalışma sadece ARDS olgularında uygulanmıştır.

Tablo 3 ve 4 koruyucu ve kontrol gruplarının hastalarını ve metodlarını içermektedir. Her 5 çalışmada kontrol ve koruyucu gruplarda hasta sayıları eşit dağılmıştır. Koruyucu gruplar için soluk hacmi Amato'nun çalışması ve ARDSnet çalışmalarında 6 ml/kg olarak Stewart'ın ve Brower'in çalışmalarında 8 ml/kg olarak benzerdir. Brochard ve arkadaşlarının çalışmasında koruyucu strateji grubunun soluk hacmi 6-10 ml/kg arasında

Tablo 2. Çalışma protokolleri

	Amato	Stewart	Brochard	ARDSnet	Brower
Merkez sayısı	2	8	25	10	1
n	53	120	116	847	52
Hasta grubu	ARDS	ARDS risk	ARDS	ALI/ARDS	ARDS
Mod	PC/VC	VC	A/C	A/C-IMV	?

Mod: Yapay solunum modu , PC: Basınç kontrollü, VC: Hacim kontrollü A/C: Assiste kontrole IMV: Intermittant mandatuvar ventilasyon



Tablo 3. Koruyucu ventilasyon stratejisi uygulanan gruplarda hastalar ve metod.

	Amato	Stewart	Brochard	ARDSnet	Brower
N	29	60	58	432	26
VT (ml/kg)	6	8	<6-10	6	8
PEEP (cmH ₂ O)	=LIP+2	Titre edilmiş	Titre edilmiş	FiO ₂ ye göre	Titre edilmiş
PIP/PPlt (cmH ₂ O)	PEEP+20, IP<20	PIP<30	Pplt<25	Pplt<30	Pplt< veya =30

VT: Soluk hacmi, PEEP: positive end-expiratory pressure, PIP: Peak inspiratuar basınç, Pplt: Plato basınç, LIP: Lower inflection point: Alt infleksiyon noktası

değiştirilmiştir. Stewart ve arkadaşlarının çalışmasında kontrol grubunun soluk hacmi 10 ila 15 ml/kg arasında değişmiştir. Bununla beraber geriye kalan çalışmalarda soluk hacmi 10-12 ml/kg arasındadır. PEEP seviyeleri koruyucu ve kontrol strateji gruplarında Stewart'ın, Brochard'ın ve Brower'in çalışmalarında titre edilmişlerdir. ARDSnet çalışmasında iki grupta da her FiO₂ seviyesi için daha önceden belirlenmiş PEEP seviyeleri kullanılmıştır. Amato ve arkadaşlarının çalışmasında ise koruyucu strateji grubunda hastaların basınç volüm eğrileri çizilmiş ve bunun üzerinde belirlenen alt infleksiyon noktasının (lower inflection point: LIP) 2 cmH₂O üzerinde PEEP ile ventilasyon uygulanmıştır. Bu çalışmanın kontrol grubunda ise 60 in üzerinde PaO₂ yi ve %95 oksijen saturasyonunu temin eden PEEP kullanılmıştır.

Amato ve arkadaşlarının çalışmasında koruyucu grupta PEEP üzerine uygulanan inspiratuar basınç 20 cmH₂O ile sınırlanmıştır. Kontrol grubunda ise üst basınç seviyesine sınır konulmamıştır. Diğer çalışmalarda ise peak inspiratuar basınç ve Pplato basınç önceden belirlenmiştir.

Bu çalışmaların sonuçları Tablo 5 te gösterilmiştir. Koruyucu grup, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında Amato ve arkadaşlarının çalışmasında ve ARDSnet çalışmasında istatistiksel olarak mortalite düşüktür. Barotravma oranları kontrol grubunda sadece Amato ve arkadaşlarının çalışmasında istatistiksel olarak yüksektir. PEEP seviyeleri Stewart'ın, Brochard'ın ve ARDSnet çalışmalarında koruyucu ve kontrol gruplarında benzerdir. Bununla beraber Amato ve arkadaşlarının çalışmasında PEEP

seviyesi koruyucu grupta kontrol gruba oranla istatistiksel anlamlı yüksektir.

ARDSnet çalışmasında koruyucu grupta kontrol gruba göre azalmış mortalite yanında ventilatörden ayrı gün sayısı daha fazla (Amato ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde) organ yetersizlik gelişmeyen gün sayısı daha fazla ve daha düşük IL-6 düzeyleri tespit edilmiştir.

Tartışma

Bu çalışmaların Tablo 2 ve 3 te görüldüğü üzere protokolleri tamamı ile eş olmamasından sonuçlarını bir potaya toplamak zordur. Bununla beraber tümünden elde edilen net sonuç aşırı distansiyondan kaçınılması gerektiğidir. Yaklaşık 6 ml/kg soluk hacmi aşırı distansiyon sorununu ve VALI olasılığını azaltmaktadır. Çalışmaların hepsinde görülen ortak nokta yazarların kontrol gruplarında bile çok yüksek hava yolu basınçlarından kaçındığıdır. Amato ve arkadaşlarının⁽¹²⁾ çalışmasında diğerlerinden yüksek olmakla birlikte konvansiyonel grupta maksimal plato basınç olarak 36 cmH₂O kullanılmıştır.

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada Ranieri ve arkadaşları⁽¹⁷⁾ ARDS hastalarında koruyucu ventilasyon stratejisinin (Soluk hacmi 7.6 ± 1.1ml/kg, end-inspiratory plato basınç 24.6±2.4 cmH₂O ve PEEP 14.8 ± 2.7 cmH₂O) kontrol stratejiye göre (soluk hacmi 11.1 ± 1.9ml/kg, end-inspiratory plato basınç 31.0± 4.5 cmH₂O ve PEEP 6.5 ± 1.7 cmH₂O) lokal ve sistemik sitokin cevaplarını azalttığını göstermişlerdir. Bu bilgilerin ışığında Amato ve arkadaşlarının çalışması ile ARDSnet çalışmasında koruyucu strateji ile azalan

Tablo 4. Kontrol gruplarında hastalar ve metod.

	Amato	Stewart	Brochard	ARDSnet	Brower
N	24	60	58	429	26
VT (ml/kg)	12	10-15	10	10-12	10-12
PEEP	PaO ₂ 'ye göre en düşük	Titre edilmiş	Titre edilmiş	FiO ₂ 'ye göre	Titre edilmiş
PIP/PPlt (cmH ₂ O)	Üst sınır yok	PIP< veya =50	PIP<60	Pplt<50	Pplt<50

VT: Soluk hacmi, PEEP: positive end-expiratory pressure, PIP: Peak inspiratuar basınç, Pplt: Plato basınç



Tablo 5. Sonuçlar

	Amato	Stewart	Brochard	ARDSnet	Brower
Mortalite c (%)	71*	47	38	40 *	46
Mortalite p (%)	38*	50	47	30 *	50
Baro c. (%)	42	7	14	10	1 olgu
Baro p (%)	7	10	12	11	2 olgu
PEEP c	8.7	8.4	10.7	8	-
PEEP p	16.4	8.7	10.7	9	-
Pplt c	36.8	28.8	35.7	34	24.9
Pplt p.	30.1	22.2	31.7	25	30.6
Driving pressure c	28.1	20.4	25.7	26	-
Driving pressure p	13.7	13.5	21.7	16	-
Apache II veya (III) c	27	21.5	17	(81)	(84.6)
Apache II veya (III) p	28	22.4	18	(84)	(90.6)

c: kovansiyonel strateji grubu, p: Koruyucu strateji grubu, Baro: Barotravma, Pplt: Plato basınç, Driving pressure: Pplt-PEEP, *İstatistiksel anlamlı fark

mortalite, lokal ve sistemik inflamatuvar mediatörlerin azalması ile açıklanabilir.

Yazımızın başında belirttiğimiz basınç volüm eğrisinden tespit edilen alt infleksiyon noktasının basıncı kadar ya da daha fazla basınçta PEEP kullanılması konusu sadece Amato ve arkadaşları⁽¹²⁾ tarafından araştırılmış ve yukarıda açıklandığı şekilde koruyucu ventilasyon stratejisinin bir komponenti olarak kullanılmıştır. Diğerlerinde kullanılacak PEEP seviyesi koruyucu ve konvansiyonel gruplarda eş değerlerde tutulmuştur. Buna ilave olarak bugünkü bilgi birikimi basınç volüm eğrisinden tespit edilen alt infleksiyon noktasının basıncı kadar ya da daha fazla basınçta PEEP kullanılmasını sorgulamaktadır^(18,19). Yalnız burada belirtilmesi gereken nokta ARDSnet çalışmasında PEEP'in her iki grupta eşit olmasına rağmen koruyucu grupta solunum frekansının 35 düzeyinde olması bu grupta gelişen oto-PEEP sebebiyle total PEEP in daha yüksek olması gerektiğini düşündürmüştür. Dolayısı ile bu grubun mortalitesini azaltan düşük soluk hacmine, bu ölçülmemiş olan total PEEP de katkıda bulunmuş olabilir spekülasyonu yapılmaktadır⁽²⁰⁾. Bu tartışma ile birlikte kullanılacak PEEP düzeyi açısından belirsizlik serüveni devam etmektedir ve bu belki de sekonder ARDS dolayısı ile sepsis

kaynaklı ARDS ventilasyon stratejisi için özel önem taşımaktadır. Bu tartışma içerisinde cevaplanması gereken "Pulmoner ve Extrapulmoner ARDS'de ventilasyon stratejisi ayırımıdır?" sorusudur.

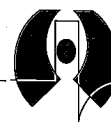
ARDS için eğer etyolojik faktör yada hasar direkt akciğere ilişkin ise (örneğin pnömoni) bu pulmoner veya primer ARDS ve eğer etyolojik faktör yada hasar direkt akciğere değil yani dolaylı ise (örneğin hemorajik şok) ekstrapulmoner veya sekonder ARDS adını alır. Tanımlamadan anlaşılacağı üzere sepsise bağlı gelişen ARDS ekstrapulmoner veya sekonder ARDS adını alır. Gattinoni ve arkadaşları⁽²¹⁾ primer ARDS li 12 ve sekonder ARDS 9 olguda 0 cmH₂O PEEP seviyesinde solunum sistemi elastansının benzer olduğunu tespit etmişlerdir. Bununla beraber bu çalışmada akciğer elastansı primer ARDS de göğüs duvarı elastansı ve intraabdominal basınç sekonder ARDS de daha yüksektir. PEEP'in 15 cmH₂O ya çıkarılması ile sekonder ARDS'de daha fazla rekrutment elde edilmiştir.

Bu farklılıklara rağmen sepsise spesifik ventilasyon stratejisine ilişkin yeterli bilgi bulunmadığından ve hatta mevcut bilgiler ışığında klinik risk faktörlerine göre koruyucu ventilasyon stratejisinin değişmeyeceğine ilişkin bilgi bulunması sebebiyle⁽²²⁾ yukarıda sözü edilen protektif ventilasyon stratejisi her iki grupta da kullanılabilir.

Şu anki bilgilerimiz ALI ve ARDS de heterojen bir patolojiye global bir yaklaşımı uygun görmektedir. Fakat ALI ve ARDS de de patoloji heterojendir. Tablo 1 de gösterilen ilave yardımcı teknikler bu heterojeniteyi kaldırarak yaşam şansını artırabilir. Bu açıdan özellikle pron pozisyon, rekrutment manevraları ve ikisinin kombinasyonu önem kazanabilir.

Kaynaklar:

- 1) Slutsky AS. (1994) Consensus conference on mechanical ventilation. Int Care Med 20: 64-79, 150-162
- 2) International consensus conferences in intensive care medicine. (1999) Ventilator -associated lung injury in ARDS. Int. Care Med. 25: 1444-1452
- 3) Day R, Goodfellow AM, Apgar V, Beck GJ. (1952) Pressure-Time Relations in the safe correction of atelectasis in animal



- lungs. *Pediatrics* 10: 593-602
- 4) Sessler CN. (1998) Mechanical ventilation of patients with acute lung injury. *Crit Care Clinics* 14(4):707-729
 - 5) Dreyfuss D, Saumon G. (1998) Ventilator induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 157:294-323
 - 6) Leucona E, Saldias F, Comellas A, Ridge K, Guerrero C and Sznajder JI. (1999) Ventilator associated lung injury decreases lung ability to clear edema in rats. *Am J Respir Crit Care Med* 159:603-609
 - 7) Tremblay L, Valenza F, Ribeiro SP, Li J, Slutsky AS. (1997) Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos mRNA expression in an isolated rat lung model. *J Clin Invest* 99: 944-952
 - 8) Gattinoni L, Pesenti A, Avalli L, Rossi F, Bombino M. (1987) Pressure-volume curve of total respiratory system in acute respiratory failure. Computed tomographic scan study. *Am Rev Res Dis* 136:730-736
 - 9) Gattinoni L, Pesenti A, Mascheroni D, Marcolin R, Fumagalli R, et al (1986) Low-frequency positive-pressure ventilation with extracorporeal CO₂ removal in severe acute respiratory failure. *JAMA* 256: 881-886
 - 10) Lachmann B. (1992) Open up the lung and keep the lung open. *Intensive Care Med* 18:319-321
 - 11) Amato MBP, Barbas CSV, Medeiros DM, Schettino GDP et al. (1995) Beneficial effects of the "open lung approach" with low distending pressures in acute respiratory distress syndrome. *AJRCCM* 152:1835-1846
 - 12) Amato et al, Barbas CSV, Medeiros DM, Magaldi BR et al. (1998) Effect of a protective ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Eng J Med* 338:347-354
 - 13) Stewart TE, Meade MO, Cook DJ, Granton JT et al. (1998) Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome. *N Eng J Med* 338:355-361
 - 14) Brochard L, Roudot-Throval F, Ropie E, Delclaux C et al. (1998) Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome *Am J Respir Crit Care Med* 158:1831-1838
 - 15) Brower R, Shanholtz C, Shade D, Fessler H, 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: 1492-1498
 - 16) 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. *N Engl J Med* 342: 1301-1308
 - 17) Ranieri VM, Suter PM, Torterella C, De Tullio R, Dayer JM, Brienza A, Bruno F, Slutsky AS. (1999) Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 282: 54-61
 - 18) Mergoni M, Martelli A, Vospi A, Primavera S, Zuccoli P, Rossi A. (1997) Impact of positive end-expiratory pressure on chest wall and lung pressure-volume curve in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 156: 846-854
 - 19) Rimensberger PC, Cox PN, Frndova H, Bryan C. (1999) The open lung during small tidal ventilation: Concepts of recruitment and 'optimal' positive end-expiratory pressure. *Crit Care Med* 27: 1946-1952
 - 20) de Durante G, del Turco M, Rustichini L, Cosimini P, Giunta F, Hudson LD, Slutsky AS, Ranieri VM. (2002) ARDSNet lower tidal volume ventilatory strategy may generate intrinsic positive end-expiratory pressure in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 165 (9):1271-4
 - 21) Gattinoni L, Pelosi P, Suter PM, Pedoto A, Vercesi P, Lissoni A. (1998) Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary disease. Different syndromes ? *Am J Respir Crit Care Med* 158: 3-11
 - 22) Eisner MD, Thompson T, Hudson LD, Luce JM, Hayden D, Schoenfeld D, Matthay MA; Acute Respiratory Distress Syndrome Network. (2001) Efficacy of low tidal volume ventilation in patients with different clinical risk factors for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 164:231-6