

KOÇ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

**HASAR VERİCİ MEKANİK VENTİLASYONDAKİ SPRAGUE
DAWLEY RATLARDA PRONE POZİSYONUN BAKTERİ
TRANSLOAKSYONUNA ETKİSİ**

Merve Ümran Yılmaz

**ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Evren Şentürk

İSTANBUL - 2025

KOÇ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

**HASAR VERİCİ MEKANİK VENTİLASYONDAKİ SPRAGUE
DAWLEY RATLARDA PRONE POZİSYONUN BAKTERİ
TRANSLOAKSYONUNA ETKİSİ**

Merve Ümran Yılmaz

**ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Evren Şentürk**

İSTANBUL - 2025

**Hasar Verici Mekanik Ventilasyondaki Sprague Dawley Ratlarda
Prone Pozisyonun Bakteri Translokasyonuna Etkisi**

Merve Ümran Yılmaz

Merve Ümran Yılmaz tarafından yapılmış olan bu çalışma, aşağıda yer alan jüri üyelerimiz tarafından Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri:	Ünvan / Ad-Soyad:	İmza:
Başkan	Prof. Dr. Yavuz Gürkan	_____
Üye (Daişman)	Prof. Dr. Evren Şentürk	_____
Üye	Prof. Dr. Nahit Çakar	_____
Üye	Doç. Dr. Kamil Darçın	_____
Üye	Doç. Dr. Mete Manici	_____

Tarih: 08.04.2025

ONAY

Bu tez çalışması, 08.04.2025 tarihinde Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı tarafından belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Yavuz GÜRKAN

**Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı**

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Merve Ümran Yılmaz

TEŞEKKÜR METNİ

Anesteziyoloji ve Reanimasyon uzmanlığı eğitimimde emeği geçen, eğitimim boyunca benden bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen Prof. Dr. Ömür ERÇELEN, Prof. Dr. Nahit ÇAKAR, ana bilim dalı başkanımız Prof. Dr. Yavuz Gürkan, yoğun bakım bilim dalı başkanımız ve tez danışmanım Prof. Dr. Evren ŞENTÜRK'e,

Kliniğimizin eğitim neferleri Doç. Dr. Kamil DARÇIN, Doç. Dr. Mete MANİCİ ve Dr. Öğr. Görevlisi İrem ÖZDEMİR'e,

Tez sürecimde desteklerini ve yardımlarını esirgemeyen ablalarım Uzm. Dr. İpek Erus, Uzm. Dr. Gülay Kır'a ve rahmetli Dr. Bilge Dikenelli'ye

Asistanlık sürecim boyunca sabırları, bilgileri ve yardımları ile bana destek olan, hepsini birer abi ve abla olarak gördüğüm kliniğimizin değerli uzman doktorları Uzm. Dr. Hüseyin Erdoğan, Uzm. Dr. Selman Söğüt, Uzm. Dr. Bahadır Hakan Oğuz, Uzm. Dr. Akın Akbulut, Uzm. Dr. Seçil Çetin, Uzm. Dr. Zafer Gökkaya, Uzm. Dr. Adem Halis, Uzm. Dr. Cem Çeliksular, Uzm. Dr. Ergün Menteş, Uzm. Dr. Boğaç Özserzeli, Uzm. Dr. Fatma Yurdakul, Uzm. Dr. Binnur Çavdaroglu, Uzm. Dr. Eren Açık ve Uzm. Dr. Ümitcan Ünver'e

Bugün kliniğimizde olmayan fakat çalışma fırsatı bulduğum için kendimi şanslı hissettiğim Uzm. Dr. Ahmet Karakaya, Uzm. Dr. Yılmaz Yenigün, Uzm. Dr. Semra Uğur, Uzm. Dr. Coşkun Çifci, Uzm. Dr. Özlem Özkalaycı, Uzm. Dr. Emre Kısa, Uzm. Dr. Elif Aygün'e, teşekkürü bir borç biliyor ve saygılarımı sunuyorum.

Beraber çalışmaktan keyif duyduğum başta eş kıdemim Dr. İlayda Kalyoncu Karahan'a ve değerli asistan arkadaşlarıma, ameliyathane ve yoğun bakımda birlikte çalıştığımız bütün anestezi teknikeri ve hemşire ekibine teşekkürlerimi sunuyorum.

Tüm eğitim hayatım boyunca bana inanan ve desteklerini her daim hissettiğim canım ailem annem Zehra Yılmaz, babam Metin Yılmaz, kardeşim Caner Yılmaz ve müstakbel eşim Serhat Yıldırım'a hayatımdaki varlıkları için teşekkür ediyorum.

ÖZET

HASAR VERİCİ MEKANİK VENTİLASYONDAKİ SPRAGUE DAWLEY RATLARDA PRONE POZİSYONUN BAKTERİ TRANSLOKASYONUNA ETKİSİ

Akciğer enfeksiyonları, yoğun bakım yatışlarının sık nedenlerindendir. Akciğer enfeksiyonları sebebiyle gelişen hipoksi yapay solunum ve antibiyoterapi ile tedavi edilir. Yapay solunuma bağlı gelişen akciğer hasarı ile birlikte alveolden kana bakteri translokasyonuna neden olabileceği bilinmektedir. Biz de çalışmamızda koruyucu ventilasyon stratejilerinden biri olan prone pozisyonun akciğerden kana bakteri translokasyonunu önleyebileceğini göstermeyi hedefledik.

Bu amaçla yapay solunumda, 22 Sprague-Dawley Rat trakeasına E.coli kolonisi ekerek, supine ve prone pozisyonda hasarlı ventilasyon stratejilerinin bakteri translokasyonuna etkisini araştırmayı planladık.

İntraperitoneal olarak xylazine ve ketamine kullanılarak anestezi verilen ratlara cerrahi olarak 16 Gauge kanülle trakeostomi açılıp TV:6ml/kg PEEP:3cmH₂O f:68/dk olacak şekilde bazal ventilasyonları sağlandı. Karotid arter kanülasyonu ile kan gazı, kan kültürü örnekleme ve tansiyon monitorizasyonu yapıldı. Bazal kan gazı ve kültürü alındıktan sonra trakeaya E.Coli kolonisi verildi. Denekler randomize edilerek prone (n:11) veya supine (n:11) pozisyonlara alındı. Ratlar FiO₂: %60 TV: 12 ml/kg PEEP:3cmH₂O f:68/dk ile ventile edilerek hasarlı ventilasyon amaçlandı. 0., 15., 30., 45., 60.dklarda sıcaklık, nabız, kan basıncı, oksijen saturasyonu, Ppeak değerleri kayıt altına alınarak, kan gazı ve kan kültürü örnekleri alındı. Bu işlemlerin ardından deneklere servikal dislokasyon yöntemiyle ötenazi sağlandı.

Deneklerin bazal kan gazı parametreleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Her iki grupta da 4 denneğin kan kültüründe E.Coli üremesi saptanmıştır. İki grubun kan kültüründe E.Coli üreme süreleri medyan değerleri karşılaştırıldığında supine grubunda 15.dk ve prone grubunda 60.dk olarak bulunmuştur (p=0,114). Prone pozisyondaki deneklerin %25'inde üreme [15.dk](#)'dan önce gerçekleşmiş supine pozisyondaki deneklerin hepsinde üreme ilk 15dk'da gerçekleşmiştir (p=0,04).

Uygulanan deney protokolümüzün sonucunda prone pozisyonun supine pozisyonla kıyaslandığında bakteri translokasyonunu geciktirdiği görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: VILI, bakteri translokasyonu, prone pozisyon

ABSTRACT

THE EFFECT OF PRONE POSITION ON BACTERIAL TRANSLOCATION IN SPRAGUE DAWLEY RATS UNDERGOING INJURIOUS MECHANICAL VENTILATION

Pulmonary infections are among the most common causes of intensive care unit admissions. The resulting hypoxia from these infections is typically managed with mechanical ventilation and antibiotic therapy. However, it is known that lung injury associated with mechanical ventilation may lead to bacterial translocation from the alveoli into the bloodstream.

In this study, we aimed to investigate whether the prone position, as one of the lung-protective ventilation strategies, could prevent bacterial translocation from the lungs to the bloodstream.

For this purpose, we designed an experiment in which 22 Sprague-Dawley rats received *E. coli* inoculation via trachea under mechanical ventilation. The animals were then randomized into two groups: prone (n=11) and supine (n=11).

Anesthesia was achieved using intraperitoneal xylazine and ketamine. A surgical tracheostomy was performed using a 16-gauge cannula, and baseline ventilation was provided with the settings: TV: 6 ml/kg, PEEP: 3 cmH₂O, RR: 68/min. Carotid arterial cannulation was performed for blood gas sampling, blood cultures, and blood pressure monitoring. After collecting baseline blood gas and culture samples, an *E. coli* colony was instilled into the trachea. Rats were then randomly assigned to prone or supine positions. Subsequently, injurious mechanical ventilation was initiated with settings: FiO₂: 60%, TV: 12 ml/kg, PEEP: 3 cmH₂O, RR: 68/min. At 0, 15, 30, 45, and 60 minutes, body temperature, heart rate, blood pressure, oxygen saturation, and peak airway pressure (P_{peak}) were recorded, along with serial blood gas and blood culture sampling. At the end of the experiment, euthanasia was performed via cervical dislocation.

There were no statistically significant differences in baseline blood gas parameters between the groups. *E. coli* growth was detected in the blood cultures of 4 animals in each group. The median time to *E. coli* growth in blood cultures was 15 minutes in the supine group and 60 minutes in the prone group ($p = 0.114$). In the prone group, 25% of animals showed bacterial growth before 15 minutes, whereas in the supine group, all animals had positive cultures within the first 15 minutes ($p = 0.04$).

Our experimental protocol demonstrated that the prone position delays bacterial translocation from the lungs to the bloodstream when compared to the supine position. This suggests a potential protective role of prone positioning in the setting of ventilator-associated lung injury.

Keywords: VILI, bacterial translocation, prone position

İÇİNDEKİLER

Tez Onayı	ii
Beyan	iii
Teşekkür	iv
Özet	v
İngilizce Özet (Abstract)	vi
İçindekiler	vii
Tablo Listesi	x
Şekil Listesi	xi
Kısaltmalar	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Mekanik Ventilasyon.....	3
2.1.1. Mekanik Ventilasyonun Klinik Rolü.....	3
2.1.2. Mekanik Ventilasyon Endikasyonları ve Klinik Kriterler.....	4
2.1.3. Akciğer Dinamikleriyle İlgili Temel Kavramlar.....	5
2.2. Mekanik Ventilasyon Kaynaklı Akciğere İlişkin Komplikasyonlar.....	7
2.2.1. Ventilatör İlişkili Pnömoni (VAP).....	8
2.2.2. Ventilatör Kaynaklı Akciğer Hasarı (VILI).....	9
2.2.2.1. VILI'nin Patofizyolojisi.....	11
2.2.2.2. VILI ve Mekanik Ventilasyon İlişkisi.....	11
2.2.2.3. VILI'nin Moleküler Mekanizmaları.....	12
2.3. Akciğer Koruyucu Mekanik Ventilasyon Stratejileri.....	13
2.3.1. Düşük Tidal Volüm Kullanımı.....	13
2.3.2. Pozitif Ekspiratuar Sonu Basınç (PEEP) Kullanımı.....	14
2.3.3. Sürücü Basınç (Driving Pressure)	14
2.3.4. Solunum Hızı ve Mekanik Ventilasyon Parametreleri.....	14
2.3.5. Hastanın Pozisyonlandırılması ve Havayolu Temizliği.....	14

2.4. Prone Pozisyonu.....	15
2.4.1. Prone Pozisyonunun Akciğer Dinamikleri Üzerindeki Etkileri.....	17
2.4.2. Prone Pozisyonun Klinik Önemi.....	18
2.5. Bakteri Translokasyonu.....	19
2.5.1. Bakteri Translokasyonunun Mekanizmaları.....	19
2.5.2. Ventilasyon Stratejilerinin Bakteri Translokasyonuna Etkisi.....	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
3.1. Deney Hayvanlarının Temini ve Örneklem Büyüklüğünün Hesaplanması.....	23
3.2. Anestezi Uygulaması.....	23
3.3. Deney Hayvanlarının Gruplandırılması.....	23
3.4. Cerrahi Trakeostomi Açılması ve Arter Monitorizasyonu.....	24
3.5. Mikrobiyolojik İncelemeler.....	25
3.6. Biyokimyasal İncelemeler.....	27
3.7. İstatistiksel Analiz.....	27
4. BULGULAR.....	28
4.1. Mikrobiyolojik Bulgular	28
4.2. Başlangıç Anındaki Parametrelerin Karşılaştırılması.....	29
4.3. Supine Grubunda Parametrelerin Zaman İçindeki Değişimi.....	30
4.4. Prone Grubunda Parametrelerin Zaman İçindeki Değişimi.....	32
4.5. Supine ve Prone Grupları Arasında Parametrelerin Son ve İlk Ölçülen Değerlerinin Farklarının Karşılaştırılması	34
5. TARTIŞMA.....	35
5.1. Pozisyon Değişikliğinin Bakterilerin Kana Geçiş Süresine Etkisi	35

5.2. Kan Gazı Parametrelerinin ve Tepe Basıncının Gruplar Arası Karşılaştırılması.....	37
5.3. Gruplar Arası Hemodinamik Parametrelerin Karşılaştırılması..	37
5.4. Sürenin Bakteri Translokasyonuna Etkisi.....	39
5.5. Limitasyonlar.....	39
6. SONUÇ.....	41
KAYNAKÇA.....	42
EKLER	
EK-1: Etik Kurul Onayı.....	46



TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1: Solunum Yetmezliği Tipleri	4
Tablo 2.2: Supine ve Prone Pozisyonlarda Değişen Akciğer Dinamikleri	17
Tablo 4.1: Kan kültürü üreme sonuçları	28
Tablo 4.2: E. coli Üreme Süreleri (dk) Karşılaştırması	28
Tablo 4.3: Bazal parametrelerin medyan değerleri	29
Tablo 4.4: Supine grubunda parametrelerin zamansal değişimi	30
Tablo 4.5: Prone grubunda parametrelerin zamansal değişimi	32
Tablo 4.6: İlk ve son ölçülen değerler tablosu	34

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1: Klasik alveolar interdependence (karşılıklı bağımlılık) modeli; her altıgen, bir alveolü temsil eder	6
Şekil 2.2: VILI Patogenezi (Dr.Slutsky'ın iznyile)	10
Şekil 2.3: Şekil uyumsuzluğunun (shape mismatch) ve yerçekimi etkisinin şematik temsili	16
Şekil 3.1: Deney protokolünün şematik diyagramı	25
Şekil 3.2: Supine pozisyonda trakeostomize rat	26
Şekil 3.3: Prone pozisyonda trakeostomize rat	26

KISALTMA LİSTESİ

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi
VAP: Ventilatörle ilişkili pnömoni
VILI: Ventilatörle tetiklenmiş akciğer hasarı
MODS: Çoklu organ yetmezliği sendromu
Ppeak: Hava yolu tepe basıncı
ARDS: Akut solunum sıkıntısı sendromu
KOAİ: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
CCW: Göğüs duvarı kompliyansı
CL: Akciğer kompliyansı
CRS: Solunum sistemi kompliyansı
PL: Transpulmoner basınç
PA: Alveolar basınç
Ppl: Plevral basınç
PEEP: Pozitif ekspiratuar son basınç
TLR: Toll-benzeri reseptör
VALİ: Ventilatör ilişkili akciğer hasarı
V/Q: Ventilasyon-perfüzyon oranı
FRC: Fonksiyonel Rezidüel Kapasite
TV: Tidal hacim
PaO₂: Arter parsiyel oksijen basıncı
PaCO₂: Arter parsiyel karbondioksit basıncı
KB: Kan basıncı
BT: Bilgisayarlı tomografi
IL-8: İnterlökin 8
TNF: Tümör nekroz faktör

1. GİRİŞ

Mekanik ventilasyon, yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) kritik hastalara solunum desteği sağlamak amacıyla sıklıkla kullanılan bir destek sistemidir. Ana işlevi, gaz değişimini kolaylaştırmak, hastaların çeşitli tıbbi durumlar nedeniyle kendi başlarına nefes alamadıkları durumlarda yeterli oksijenlenmeyi sağlamak ve karbondioksiti uzaklaştırmaktır.

Mekanik ventilasyon kullanımı, sağkalımı arttırmakla birlikte klinik sonuçları olumsuz etkileyebilecek önemli komplikasyon risklerini de taşır. Bu komplikasyonlar arasında, ventilatörle ilişkili pnömoni (VAP), ventilatörle tetiklenmiş akciğer hasarı (VILI) yer alır. VAP ve VILI gibi komplikasyonlara bağlı olarak patojenler ilişkili sistemik enfeksiyonlar görülebilir. Gelişen enfeksiyon tabloları çoklu organ yetmezliği sendromu (MODS) ile sonuçlanabilir. Mortalite ve morbiditeyi arttırabilir. Bu yüzden ventilatör destekli hastalarda akciğer koruyucu ventilasyon stratejileri enfeksiyon gelişimi üzerinde kritik rol oynamaktadır.

Biz de bu deneysel çalışmamızda, sıçanlar üzerinde yapılan mekanik ventilasyon sırasında supine (sırtüstü) ve prone (yüzüstü) pozisyonların, trakeaya verilen bakterinin kan dolaşımına yayılımı üzerindeki etkisini incelemeyi amaçladık. Deney modelimizde önce trakeaya bakterileri inoküle ederek pnömoni oluşturup sonra ikincil hasar amacıyla tidal hacmin iki katı hacimde ventilasyon ile hasarlı ventilasyon yapıp VILI modelini oluşturduk. Birincil hasar pnömoni, ikincil hasar yüksek tidal hacim ile iki vuruş (*two-hit*) modelini gerçekleştirdik. Bu iki vuruş modeli yoğun bakım hastalarında sıklıkla karşılaştığımız bir tablodur. Zaman içinde oluşan hasarın etkisini görmek için akciğerden kana bakteri translokasyonunu inceledik. Koruyucu ventilasyon stratejisi olan prone pozisyonun da bakteri translokasyonuna etkisini araştırmak istedik.

Hipotezimiz, prone pozisyonun akciğer koruyucu ventilasyona olan katkıları sayesinde trakeadan verilen bakteriyal ajanların kanda üremesini önlediği veya zamansal olarak geciktirdiği yönündedir.

Deneysel çalışmamızda, sıçanların trakeasından verilen bakterinin kan dolaşımına yayılımı, başlangıç, 15., 30., 45. ve 60. dakikalarda alınan kan örnekleriyle takip edilmiştir. Ayrıca, PaO₂, pH, PCO₂, Ppeak, sistolik, diyastolik ve ortalama kan

basıncı gibi parametreler de kaydedilerek, pozisyonların solunum ve hemodinamik değişkenler üzerindeki etkileri detaylı olarak analiz edilmiştir. Bu kapsamlı yaklaşım, sadece enfeksiyon dinamiklerinin değil, aynı zamanda ventilasyon sırasında meydana gelen fizyolojik değişimlerin de anlaşılmasına olanak sağlamaktadır.

Tez çalışmamızın sonuçları, prone pozisyonun mekanik ventilasyon sırasında bakteriyemi riskini azaltma potansiyelini ortaya koyması bakımından klinik uygulamalara önemli katkılar sunabilir. Eğer hipotezimiz doğrulanırsa, yoğun bakım ünitelerinde hastaların pozisyonlandırılması stratejilerinde değişikliklere gidilerek, ventilatöre bağlı enfeksiyonların önlenmesi konusunda yeni protokoller geliştirilebilir. Bu durum, özellikle uzun süre mekanik ventilasyon gerektiren hastalarda, morbidite ve mortalite oranlarının düşürülmesine yardımcı olabilir. Ayrıca, elde edilecek veriler, ventilasyon sırasında hemodinamik ve solunum parametrelerinin daha iyi yönetilmesi için de rehber niteliğinde olacaktır.

Çalışmamız, mekanik ventilasyon uygulamalarında pozisyonun etkilerini derinlemesine inceleyerek, hasta bakımında daha güvenli ve etkili stratejilerin geliştirilmesine olanak tanımayı hedeflemektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Mekanik Ventilasyon

Mekanik ventilasyon, solunum yetmezliği gelişen veya gaz değişimi bozulmuş hastaların yönetiminde kullanılan, bir mekanik ventilatör tarafından pozitif basınçlı hava verilmesini sağlayan hayati bir tedavi yöntemidir. Özellikle yoğun bakım ünitelerinde veya genel anestezi altındaki ameliyatlarda sırasında, hastanın kendi başına yeterli solunum yapmadığı durumlarda kullanılır. Bu yöntem, invaziv (endotrakeal tüp veya trakeostomi yoluyla) veya non-invaziv (maske veya burun kanülü ile) olarak uygulanabilir.

2.1.1. Mekanik Ventilasyonun Klinik Rolü

Solunum yetmezlikleri günümüzde 4 grupta toplanmıştır. Tip 1 (Hipoksemik) solunum yetmezliği, kanın yeterince oksijenlenememesi durumudur ve akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), pnömoni veya pulmoner ödem gibi hastalıklarda sık görülür. Tip 2 (Hiperkapnik) solunum yetmezliği ise kandaki karbondioksitin akciğerlerden yeterince atılamaması ile karakterizedir ve genellikle kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) alevlenmeleri veya ciddi astım atakları ile ilişkilidir (1,2).

Bazı sistemik veya nörolojik hastalıklar, serebrovasküler olaylar, ensefalopati veya ağır kafa travması gibi solunum merkezini veya havayolu açıklığını tehdit eden durumlar da mekanik ventilatör desteği ihtiyacını doğurabilir.

Mekanik ventilasyonun temel çalışma mekanizması, akciğerlere uygulanan pozitif basınçlı hava akışını ile alveollere ulaşan hava hacmini artırmak ve böylece gaz değişimini sağlamaktır. Mekanik ventilasyonun yoğun bakım hastalarındaki rolü son derece önemlidir. Uygun stratejilerle uygulandığında mekanik ventilasyon, solunum iş yükünü azaltıp, hipoksemiye düzeltmede yardımcı bir araçtır.

Hayati bir destek sistemi olmasına rağmen, mekanik ventilasyon uygulamaları çeşitli komplikasyonlara yol açabilir. Bunlar arasında en önemlileri ventilatör ilişkili pnömoni (VAP) ve ventilatör kaynaklı akciğer hasarı (VILI) olarak öne çıkmaktadır. Mekanik ventilasyon uygulanırken bu risklerin bilincinde olmak, hasta yönetimi açısından kritik bir öneme sahiptir. Klinisyenler, gaz değişimini ve ventilasyonu iyileştirmenin hastaya sağlayacağı potansiyel faydalar ile mekanik ventilasyona bağlı

akciğer hasarının yol açabileceği olası zararları dikkatle dengelemelidir. Ventilasyon ile ilişkili komplikasyonlar, hastanın mevcut klinik durumunu kötüleştirebilir ve morbidite ile mortalite oranlarını artırabilir (1–3).

Tablo 2.1: Solunum Yetmezliği Tipleri

Solunum Yetmezliği	Mekanizma	Örnek Durumlar
Tip 1 (Hipoksemik)	PaO ₂ düşük, PaCO ₂ normal/düşük	- Pnömoni - ARDS - Pulmoner emboli - Akciğer ödemi - İnterstisyel akciğer hastalıkları
Tip 2 (Hiperkapnik)	PaO ₂ düşük, PaCO ₂ yüksek	- KOAH alevlenmesi - Astım atağı (ağır) - Solunum kas güçsüzlüğü (Myastenia gravis, Guillain-Barré sendromu) - İlaç kaynaklı solunum depresyonu (Opioid, Benzodiazepin) - Obezite hipoventilasyon sendromu

2.1.2. Mekanik Ventilasyon Endikasyonları ve Klinik Kriterler

Mekanik ventilasyon kararı, şuuru açık hastada arter kan gazı analizindeki bazı fizyolojik sınır dışı değerlerin varlığına göre belirlenir. Örneğin, destek oksijen tedavisine rağmen devam eden hipoksemi (PaO₂ <60 mmHg) veya ciddi hiperkapni (PaCO₂ > 50 mmHg ve asidoz varlığı), mekanik ventilasyon ihtiyacına işaret edebilir. Ayrıca, hastanın şuurunda gerileme (havayolu reflekslerinin kaybı riski) veya solunum kaslarının yorgunluk belirtileri göstermesi de mekanik ventilasyonun gerekliliğini düşündürür (1,2). Artmış solunum iş yükü varlığında solunumu desteklemek için de invazif ya da non-invazif mekanik ventilasyondan yararlanılabilir. Mekanik ventilasyonun başlatılmasıyla ilgili kılavuzlar, havayolu koruma gereksinimini de vurgular; hastanın yeterli ventilasyonu sürdürememesi veya aspirasyon riski altında olması da mekanik ventilasyon endikasyonları arasındadır (1).

Özellikle ARDS gibi kritik hastalıklarda, mekanik ventilasyon hayati bir destek tedavisi olarak kabul görmektedir. ARDS, pnömoni, akciğer dışı enfeksiyon, travma, transfüzyon, yanık, aspirasyon veya şok gibi risk faktörleriyle tetiklenen akut, yaygın ve

inflamatuvar bir akciğer hasarıdır. Artmış pulmoner vasküler ve epiteliyal geçirgenlik nedeniyle akciğer ödemi ve atelektazi gelişip havalandan akciğer dokusunun azalmasına neden olur. Tanı algoritmasında ekokardiyografi gibi destekleyici yöntemlerle de mevcut akciğer ödeminin kardiyojenik kökenli olmadığının gösterilmesi gereklidir. Klinik olarak, hipoksemi ve yaygın radyografik opasiteler ile birlikte, artmış şant, artmış alveolar ölü boşluk ve azalmış akciğer kompliyansı en belirgin bulgulardır (4). ARDS'ye bağı gelişen solunum yetmezliğinde mekanik ventilasyon sıklıkla kullanılan bir tedavi ve destek aracıdır.

Mekanik ventilasyon, yalnızca solunum yetmezliği gelişen hastaların yönetiminde değil, aynı zamanda havayolu koruma refleksleri açısından yüksek risk altındaki bireyler için koruyucu bir strateji olarak da kullanılabilir. Özellikle büyük cerrahi girişimler geçiren ve belirgin komorbiditeleri olan hastalarda, solunum yetmezliğini önlemek için de destekleyici mekanik ventilasyon stratejilerinden faydalanabilir. Mekanik ventilasyon uygulamalarında ventilasyon stratejileri bireyselleştirilmeli, hastalara özgü özellikler dikkate alınmalıdır. Ayrıca mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda sıvı dengesi yönetimi, yardımcı tedaviler (beslenme desteği, fizyoterapi desteği gibi) ve multidisipliner iş birliği unsurlarını içeren bütüncül bir yaklaşımın benimsenmesi, klinik sonuçların iyileştirilmesine katkı sağlayabilir (2).

2.1.3. Akciğer Dinamikleriyle İlgili Temel Kavramlar

Kompliyans: Basıncıdaki belirli bir değışime karşılık gelişen akciğer hacmindeki değışiklik olarak tanımlanır.

Göğüs duvarı kompliyansı – CCW (genellikle 200 ml/cm H₂O)

Akciğer dokusu kompliyansı – CL (genellikle 200 ml/cm H₂O)

Bu ilişki şu formülle tanımlanır: $1/CRS = 1/CL + 1/CCW$

Tüm solunum sisteminin (CRS) normal kompliyansı yaklaşık olarak 100 ml/cm H₂O'dur.

Elastans: Hacimdeki belirli bir değışikliğe karşılık gelen basınç değışimidir (Kompliyansın tersi).

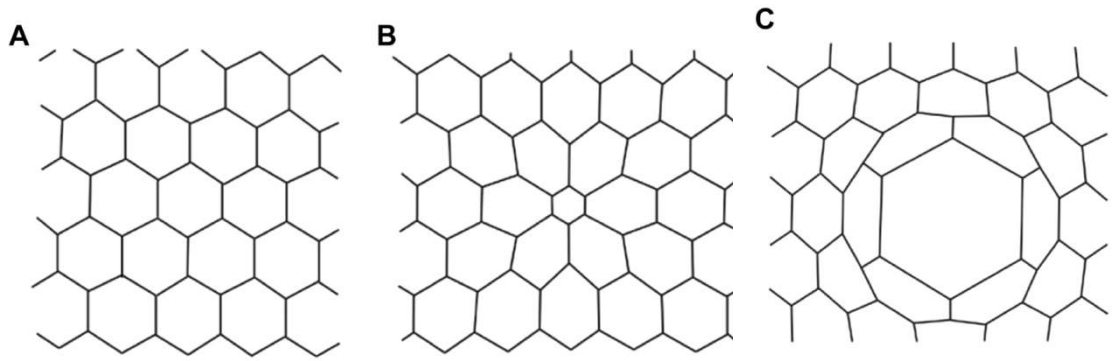
Kayma Gerilimi (*Shear strain*): Bir cismin dinlenme halindeki şekline göre açısal deformasyonu; örneğin, başlangıç şekli kare olan bir cisimde, kayma gerilimi sonucu cisim eğik açılı bir eşkenar dörtgene dönüşür.

Akciğer inhomojenitesi: Hava ile dolu alveoller ile etraflarındaki sıvı dolu veya atelektatik alveoller arasında ortak kullanılan ve mekanik olarak birbirine bağımlı olan interalveolar septaların sebep olduğu bölgesel akciğer mekanik farklılıklar akciğer inhomojenitesine neden olur. Böylece artmış bölgesel kayma gerilimine neden olur.

Gerim (*Strain*): Bir cismin büyüklüğünde veya şeklinde, dinlenme (başlangıç) haline göre oluşan değişimdir.

Transpulmoner Basınç: Transpulmoner basınç (PL), alveolar basınç (PA) ile plevral basınç (Ppl) arasındaki fark olarak tanımlanır ($PL = PA - Ppl$). Akciğerin efektif distansiyonu ile çökme eğilimi arasındaki dengeyi düzenler. Akımın sıfır olduğu noktalarda havayolu basıncı ve alveolar basınç birbirine eşittir. ($PL = P_{havayolu} - P_{plevral}$)

Stres: Dış yükleri dengeleyen, birim alana düşen iç kuvvetlerdir. Akciğer stresi, transpulmoner basınç ile temsil edilir.



A: Homojen alveolar şişme, gerilimi(strain) minimuma indirir.

B: Merkezdeki alveolün atelektazisi, komşu alveollerde kayma gerilimine (shear strain) neden olur.

C: Merkezdeki alveolün asimetrik inflasyonu, komşu alveollerde kayma gerilimini artırır

Şekil 2.1: Klasik alveolar interdependence (karşılıklı bağımlılık) modeli; her altıgen, bir alveolü temsil eder (5).

2.2. Mekanik Ventilasyon Kaynaklı Akciğere İlişkin Komplikasyonlar

Mekanik ventilasyon hayat kurtarıcı olduğu kadar, hatalı yönetildiğinde oluşturabileceği akciğer hasarı nedeniyle mortaliteyi artırabilecek bir uygulamadır. Bu nedenle, ventilasyon sırasında akciğerlere uygulanan mekanik kuvvetleri en aza indiren stratejilerin kullanılması önemlidir. Yapılan çalışmalar, yüksek tidal volüm veya aşırı havayolu basıncına neden olan mekanik ventilasyon stratejilerinin, ventilatör kaynaklı akciğer hasarının arttırarak olumsuz klinik sonuçlara yol açtığını göstermektedir (2,3). Mevcut veriler tidal volüm sınırlamalarını ve plato basınçlarının düşürülmesini desteklemekte ve bu uygulamaların ARDS hastalarında sağ kalım oranlarını artırdığı gösterilmektedir (2).

Mekanik ventilasyonun patofizyolojik etkileri incelendiğinde, koruyucu stratejiler olmadan uygulanan mekanik gerilimlerin, inflamatuvar mediyatörlerin aşırı ekspresyonuna ve hasta yönetiminde ek zorluklara neden olduğu gösterilmiştir (6).

Akciğer koruyucu ventilasyon teknikleri, ARDS hastalarında klinik sonuçları iyileştirdiği gösterilmiş yaklaşımlardır. Özellikle düşük tidal volüm stratejileri, VILI'yi en aza indirmekte etkilidir. Yapılan çalışmalar, bu stratejilerin alveoler ünitelerin aşırı gerilmesini azaltarak ve mekanik ventilasyon kaynaklı inflamatuvar yanıtı minimize ederek ventilasyon sonuçlarını iyileştirdiğini ortaya koymaktadır (1). Bu nedenle, ARDS'nin tanınması, patofizyolojisinin anlaşılması ve uygun ventilasyon stratejilerinin uygulanması, hasta sonuçlarını optimize etmek ve ek akciğer hasarı riskini en aza indirmek açısından kritik öneme sahiptir.

Mekanik ventilasyonun uzun süreli etkileri ve sağlık sistemine olan yükü de her zaman klinisyenler tarafından akılda tutulmalıdır. Ventilatör kaynaklı akciğer hasarına bağlı gelişebilecek uzun süreli solunum komplikasyonları, hastane kaynaklı enfeksiyonlar ve yoğun bakım sonrası oluşan sorunlar, sağlık kaynakları üzerinde ciddi bir yük oluşturabilir. Bu nedenle, mekanik ventilasyonun optimize edilmesine yönelik standart protokollerin geliştirilmesi, iyileşme sürecini hızlandırabilir ve uzun süreli mekanik ventilasyon ihtiyacını azaltarak komplikasyon oranlarını düşürebilir (2,3).

Sonuç olarak, mekanik ventilasyon akut solunum yetmezliği tedavisinde vazgeçilmez bir yöntemdir. Kullanım endikasyonları, öncelikle gaz değişimi ve solunum

mekaniğinin fizyolojik değerlendirmeleriyle belirlenir. Ancak, sağlık çalışanlarının mekanik ventilasyonu yalnızca bir destek mekanizması olarak değil, aynı zamanda dikkatli yönetilmesi gereken bir süreç olarak ele alması önemlidir. Mekanik ventilasyonun faydalarını en üst düzeye çıkarırken, risklerini en aza indirmek için akciğer koruyucu stratejilerin benimsenmesi ve hasta yönetiminin titizlikle yürütülmesi gerekmektedir.

2.2.1. Ventilatör İlişkili Pnömoni (VAP)

VAP, mekanik ventilasyon sırasında veya sonrasında gelişen, akciğer enfeksiyonuna bağlı bir pnömoni türüdür. Genellikle mekanik ventilasyonun 48. saatinden sonra gelişir. Mekanik ventilasyon uygulanan hastalar arasında en yaygın hastane kaynaklı enfeksiyonlardan biri olarak kabul edilir. VAP insidansı geniş bir aralıkta değişmekte olup, mekanik ventilasyon uygulanan hastaların %9 ila %27'sinde görüldüğü bildirilmiştir (7). Ancak bazı çalışmalarda, hasta popülasyonu ve ventilasyon süresine bağlı olarak %44 ila %65 oranlarına kadar çıkabildiği rapor edilmiştir (8,9).

Aspirasyon, mikrobiyal kolonizasyon ve bağışıklık sisteminin baskılanması gibi mekanizmalarla ortaya çıkabilir. VAP ateş, artmış balgam üretimi ve değişen balgam karakteri, yeni gelişen akciğer infiltrasyonları, artmış solunum sıkıntısı gibi belirtilerle kliniğe yansır. VAP gelişme riski uzamış mekanik ventilasyonun süresi, ARDS gelişmesi veya ağır pnömoni gibi altta yatan hastalıkların varlığıyla daha da artmaktadır (10).

VAP varlığı kritik hastalarda artmış mortalite oranları ile ilişkilidir. Altta yatan hastalıkların ciddiyeti gibi değişkenlerin etkisi göz önünde bulundurulduğunda VAP'ta atfedilebilir mortalite oranları %9 ile %30 arasında değişmektedir (11).

VAP önleme ve tedavi stratejilerinde başın elevasyonu, endotrakeal tüp bakımı, solunum sekresyonlarının düzenli temizlenmesi ve solunum desteğinin optimize edilerek mekanik ventilasyon süresinin mümkün olduğunca kısa tutulması, gereksiz antibiyotik kullanımının önlenmesi, mikroorganizmaya yönelik uygun antibiyotik tedavisi sayılabilir. VAP'ta en sık etkenler *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* ve *Enterobacteriaceae* ailesi olarak sıralanabilir (12).

VAP'ın olumsuz etkileri yalnızca mortalite ile sınırlı değildir. Aynı zamanda yoğun bakım kalış süresinin uzamasına, sağlık harcamalarının artmasına, ARDS gibi diğer komplikasyonların görülme sıklığının artmasına neden olmaktadır (10).

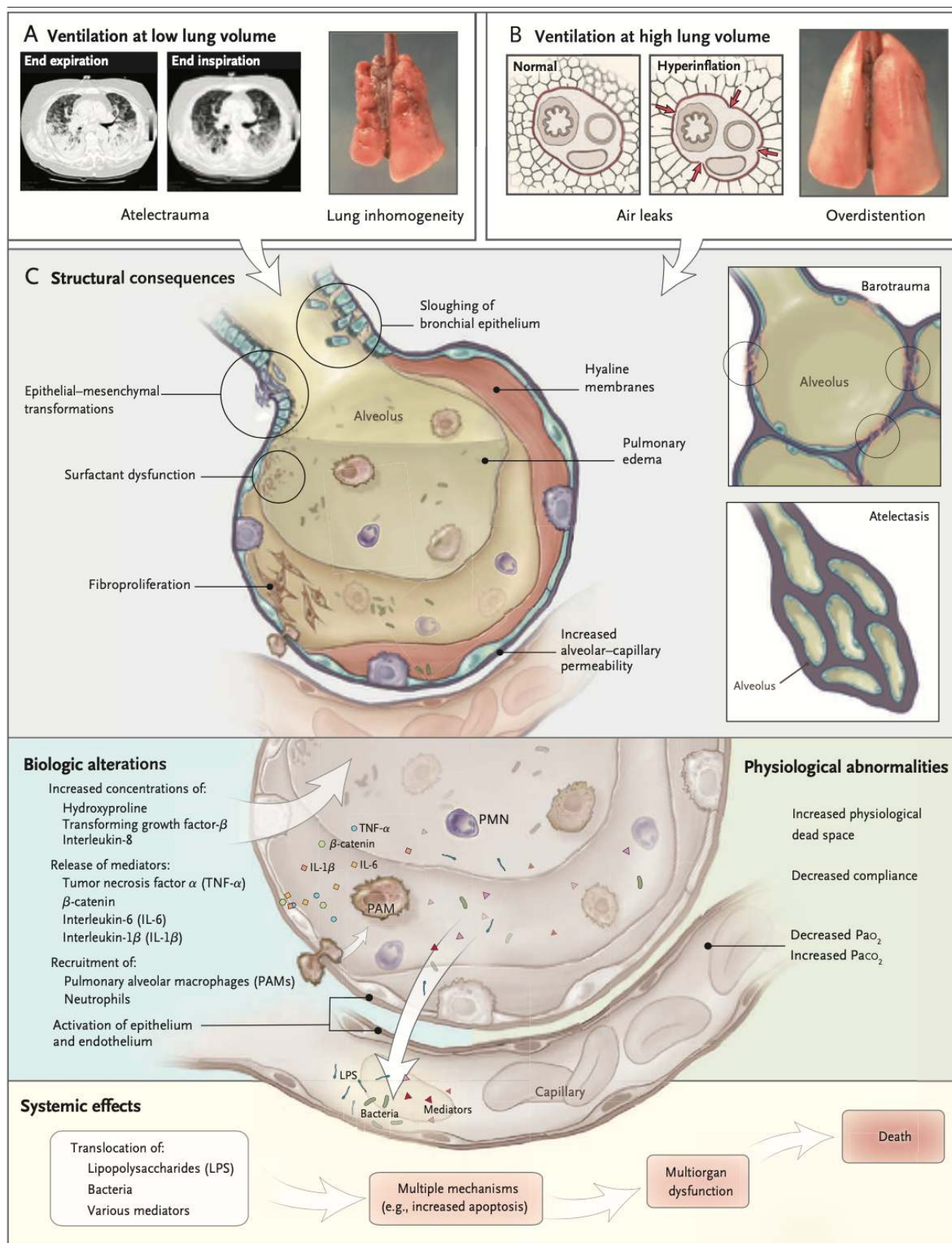
Sonuç olarak VAP, hem hastalar hem de sağlık sistemi açısından ciddi sonuçlar doğuran, mortaliteyi ve morbiditeyi artıran, erken tanı ve önleyici stratejiler gerektiren kritik bir klinik sorundur. Mekanik ventilasyonun dikkatli yönetimi, VAP riskini en aza indirerek hasta sonuçlarını iyileştirmek için kritik öneme sahiptir.

2.2.2. Ventilator Kaynaklı Akciğer Hasarı (VILI)

Mekanik ventilatör desteği, 1952 yılında Kopenhag'daki polio salgını sırasında önem kazanmış ve paralitik polio hastalarında mortalite oranını %80'den yaklaşık %40'lara düşürmüştür. Mortalite oranındaki bu azalmaya rağmen, mekanik ventilasyon altındaki birçok hasta arter kan gazları değerleri normale dönse dahi mekanik ventilasyon başlatıldıktan sonra hayatını kaybetmiştir. Bu ölümler, barotravma, oksijen toksisitesi ve hemodinamik bozukluklar gibi ventilasyona bağlı komplikasyonlar da dahil olmak üzere birçok faktöre bağlanmıştır. Polio salgını sırasında araştırmacılar, mekanik ventilasyonun akciğerde yapısal hasara neden olabileceğini fark etmişlerdir. 1967 yılında, mekanik ventilasyon uygulanmış hastaların otopsilerinde tespit edilen diffüz alveoler infiltratlar ve hiyalen membranları tanımlamak için “respiratör akciğeri” terimi ortaya atılmıştır (13).

Ventilatör kaynaklı akciğer hasarı (VILI- *Ventilator Induced Lung Injury*) mekanik ventilasyonun önemli komplikasyonlarından biridir. VILI, mekanik ventilasyon sırasında akciğer parankimine uygulanan mekanik kuvvetlerden kaynaklanır ve bu süreçte artmış vasküler permeabilite, pulmoner ödem ve inflamatuvar yanıtların tetiklenmesi gibi mekanizmalarla mevcut akciğer hasarını daha da kötüleştirebilir. Çoklu organ yetmezliği riskini artırarak kritik hastalarda mortalite oranlarını yükseltebilir (5,14).

VILI klinikte karşımıza hipoksemi, akciğer kompliyansında azalma, artmış solunum iş yükü, radyolojik olarak yaygın akciğer ödemi (ARDS benzeri görünüm), mekanik ventilasyon sırasında artan solunum mekanik anormallikleri, solunumsal asidoz gibi bulgularla çıkabilir.



Şekil 2.2: VILI Patogenezi (Dr.Slutsky'ın izniyle)

2.2.2.1. VILI'nin Patofizyolojisi

VILI'nin gelişim mekanizmaları multifaktöriyel olup, ana mekanizmalar barotravma, volutravma, atelektravma ve biyotravma olarak dört başlıkta toplanır.

Volutravma: Yüksek tidal volüm uygulanmasıyla alveollerin aşırı gerilmesi sonucu oluşan akciğer epitel hasarıdır. Alveolo-kapiller membranın zarar görmesine neden olarak akciğer fonksiyonlarını bozabilir (14,15).

Barotravma: Yüksek transpulmoner basınçların olduğu alveol rüptürü ile ilişkilidir. Plevral basınç fazlasıyla negatif olduğunda (güçlü inspiratuar efor varlığında) düşük havayolu basınçlarında da gerçekleşebilir. Barotravma sonucu pnömotoraks veya pnömomediastinum gelişebilir (5,14).

Atelektravma: Tekrarlayan alveol kollapsı ve bu alveol ünitelerinin yeniden açılıp kapanması nedeniyle oluşan mekanik gerilim sonucu gelişir. Şiddetli "shear stress" (kesme gerilimi) oluşturarak sürfaktan fonksiyonunun bozulmasına ve inflamasyona neden olabilir (2,3,16).

Biyotravma: Mekanik ventilasyonun tetiklediği inflamatuvar mediyatörlerin salınması sonucu hem lokal hem de sistemik inflamasyonu artırarak akciğer hasarına neden olur (17).

2.2.2.2. VILI ve Mekanik Ventilasyon İlişkisi

Mekanik ventilasyonun, akciğer bütünlüğü ve fonksiyonu üzerinde olumsuz etkileri olduğunu bilinmektedir. Dreyfuss ve Saumon, yüksek inspiryum sonu akciğer volümlerinin, artmış tidal volüm veya yüksek pozitif ekspiratuar son basınç (PEEP) ile birleştiğinde, akciğerlerde artmış permeabiliteye bağlı pulmoner ödem gelişimine yol açabileceğini belirtmişlerdir (16). Ventilasyon stratejileri ile VILI gelişimi arasındaki doğrudan ilişkiyi ortaya koymuşlardır.

VILI, özellikle ARDS hastalarında yönetimi zorlaştırarak morbidite ve mortalite oranlarını artırabilir. Klinik çalışmalar, düşük tidal volüm stratejilerinin uygulanmasının VILI insidansını anlamlı derecede azalttığını ve ARDS hastalarında klinik sonuçları iyileştirdiğini göstermektedir (5,13,18). Yapılan öncü çalışmalarda, tidal volümün %50

oranında azaltılmasının, ARDS'ye bağlı ölümleri önemli ölçüde düşürdüğü tespit edilmişti (19). İlerleyen zamanlarda gerçekleştirilen ARDSnet çalışmasında ise düşük tidal volümle ventilasyon uygulanan hastalarda mortalite oranlarının %22 azaldığı gösterilmiştir (20).

VILI gelişiminde sadece tidal volüm miktarı değil, mekanik ventilasyonun süresi ve hastanın akciğer mekaniği de kritik rol oynar. Uzun süreli mekanik ventilasyon, özellikle yaşlı hastalar gibi popülasyonlarda, önceden var olan akciğer hastalıkları nedeniyle, daha yüksek akciğer hasarı riski altındadırlar (21,22).

Güncel çalışmalar, ventilasyon sırasında uygulanan "mekanik güç" (tidal volüm ve basınç kombinasyonu) ile akciğer hasarı arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir. Bu nedenle, ventilasyon parametrelerinin dikkatle izlenmesi ve optimize edilmesi, VILI gelişimini önlemede hayati önem taşır (17,23).

VILI yalnızca pulmoner komplikasyonlarla sınırlı kalmaz, aynı zamanda sistemik inflamasyonu artırarak MODS tablosunu tetikleyebilir. Ranieri, VILI sırasında salınan inflamatuvar mediyatörlerin akciğer dışı organları etkileyerek MODS'a yol açabileceğini öne sürmektedir. Bu durum, kritik hastalarda kötü klinik sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (24).

2.2.2.3. VILI'nin Moleküler Mekanizmaları

İnflamasyon, VILI'nin patogenezinde kritik bir rol oynar. Mekanik ventilasyon, proinflamatuvar sitokinlerin salınımını artırarak akciğerlerde güçlü bir inflamatuvar yanıt oluşturur.

Mekanik ventilasyonun aynı zamanda akciğerdeki inflamatuvar mediyatörlerin ekspresyonunu da artırabileceğini gösterilmiştir. Özellikle yüksek mobilite grubu kutu 1 (HMGB1) proteininin, mekanik stres altında aşırı üretildiği ve bunun da akciğer hasarını daha da kötüleştirdiği tespit edilmiştir. Ding ve arkadaşları tarafından sıçanlarda yapılan çalışmada, mekanik ventilasyonun lipopolisakkarit ile indükledikleri akciğer hasarını ve HMGB1 ekspresyonunu belirgin şekilde arttırdığını gösterdiler. Örneklenen bronkoalveolar lavaj sıvısında da IL-1 β , IL-6 ve MIP-2 gibi proinflamatuvar sitokin seviyelerinin yükseldiğini gösterdiler (25).

Toll-benzeri reseptörler (TLR'ler), konakçının bakteri patojenlerini seçici olarak tanımasını sağlar ve buna karşılık bir bağışıklık yanıtı tetikler. Charles ve ark., mekanik ventilasyonun akciğer dokusunda TLR, özellikle TLR2'yi upregüle ettiğini göstermiştir. İnsan pulmoner epitelyal hücre hatlarına uygulanan döngüsel gerilmeyle (cyclic stretch), hem TLR2 mRNA hem de IL-6 ve IL-8 sekresyonunu da artırdığını göstermişlerdir. Toll-like reseptör 2 (TLR2), mekanik ventilasyona maruz kalan akciğerlerde inflamatuvar yanıtın artmasına neden olup aynı zamanda akciğeri bakterinin TLR2 ligandlarına karşı duyarlı hale getirir. Bu durum, mekanik ventilasyon uygulanan hastaların, sekonder enfeksiyon riskini artırabilen bir durumdur (26).

Sonuç olarak, inflamatuvar döngüler hastaların iyileşmesini geciktirebilir ve uzun süreli mekanik ventilasyona bağlı komplikasyonları artırabilir. Bu nedenle, mekanik ventilasyon ayarlarının dikkatlice izlenmesi ve inflamatuvar yanıtı azaltmaya yönelik stratejilerin uygulanması, akciğer fonksiyonunun korunması açısından kritik bir öneme sahiptir.

2.3. Akciğer Koruyucu Mekanik Ventilasyon Stratejileri

Gattinoni ve ark., farklı mekanik hasar türlerini ve bunlarla ilişkili anatomik-fizyolojik mekanizmaları ele alarak, ventilasyon yönetimindeki düzenlemelerin bu hasarlanmaları önleyebileceğini veya kötüleştirebileceğini vurgulamaktadır (2).

VILI'nin gelişimi mekanik ventilasyon parametrelerine doğrudan bağlı olduğundan, hasta bazlı ventilasyon tercihi ve akciğer koruyucu ventilasyon stratejileri VILI'nin önlenmesinde büyük önem taşımaktadır.

2.3.1. Düşük Tidal Volüm Kullanımı

Yüksek tidal volümler, alveollerin aşırı gerilmesine neden olarak inflamasyon ve alveolo-kapiller membranın artan geçirgenliği ile karakterize edilen akciğer hasarına yol açabilir (volütravma). Düşük tidal volümlü mekanik ventilasyon (6 mL/kg ideal vücut ağırlığı) VILI riskini minimize etmekte temel bir strateji olarak benimsenmiştir.

Düşük tidal volüm, yalnızca volütravmayı iyileştirmekle kalmaz aynı zamanda akciğer parankimine uygulanan mekanik yükü de azaltarak barotravma ve aşırı gerilmeye bağlı hasar riskini de en aza indirir (27).

2.3.2. Pozitif Ekspiratuar Sonu Basınç (PEEP) Kullanımı

Düşük tidal volümle birlikte doğru bir PEEP uygulaması, havalanmayan akciğer bölgelerinde yeniden havalanmayı artırarak, alveollerin tekrarlayan çökmesini engeller ve atelektoravmaya bağlı gelişen akciğer hasarını önleyebilir.

PEEP kullanımı aynı zamanda oksijenlenmeyi iyileştirerek şant oluşumunu azaltır ve sonucunda hipoksiye bağlı akciğer hasarı gelişme ihtimalini azaltır. Fakat aşırı PEEP uygulanması da normal havalanmış akciğer bölgelerinde aşırı havalanmasına neden olarak akciğer hasarını daha da kötüleştirebilir (28).

2.3.3. Sürücü Basınç (Driving Pressure)

Sürücü basınç (plateau basıncı- PEEP) kavramı, özellikle ARDS hastalarında akciğer hasarı riskini değerlendirmek için kullanılmaya başlanmış bir parametredir.

Mekanik ventilasyon sırasında optimal sürücü basıncının korunması, akciğer dokusuna uygulanan mekanik kuvvetlerin en aza indirilmesini sağlar. Çalışmalarda, yüksek sürücü basınçlarının artan mortalite oranları ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir (27).

2.3.4. Solunum Hızı ve Mekanik Ventilasyon Parametreleri

Solunum hızı da VILI gelişimini önemli ölçüde etkileyebilir. Yüksek solunum frekanslarının düşük tidal volümlerle uygulansa dahi akciğerin mekanik yükünü artırarak klinik sonuçları kötüleştirdiği çalışmalarla gösterilmiştir (27). Bu nedenle, solunum hızı, tidal volüm ve sürücü basınç parametreleri birlikte optimize edilmelidir.

2.3.5. Hastanın Pozisyonlandırılması ve Havayolu Temizliği

VILI'nin azaltılmasına yönelik ek stratejiler arasında hasta pozisyonlandırmasının optimize edilmesi ve mekanik ventilasyon sırasında etkili sekresyon temizleme mekanizmalarının uygulanması da sayılabilir.

Supin (sırtüstü) pozisyon, fonksiyonel rezidüel kapasitenin azalmasına ve bronşiyal drenajın bozulmasına neden olarak enfeksiyon riskini artırabilir. Aynı zamanda endotrakeal tüp varlığı öksürük refleksi ve mukosilyer fonksiyonları bozarak bakterilerin

temizliği engelleyip akciğerdeki bakteri yükünün artmasıyla sonuçlanabilir (28). Mukosiliyer fonksiyonun artırılması ve havayolu sekresyonlarının etkin şekilde temizlenmesi, mekanik ventilasyon stratejilerinin ayrılmaz bir parçası olmalıdır.

Etkili VILI önleme stratejileri, düşük tidal volüm kullanımı, uygun PEEP seviyelerinin ayarlanması, sürücü basıncın optimize edilmesi ve kontrollü solunum hızının sağlanması içeren çok yönlü bir yaklaşımı gerektirir. Bunun yanı sıra, hastanın doğru pozisyonlandırılması ve etkin havayolu temizliği, mekanik ventilasyonun yol açabileceği komplikasyonları en aza indirmeye yardımcı olacaktır.

Bu stratejilerin benimsenmesi, akciğer hasarını en aza indirirken mekanik ventilasyonun hayati fonksiyonlarını yerine getirmesine olanak tanır (1,20).

Bunun yanı sıra, "ventilatör ilişkili akciğer hasarı" (VALI) kavramında, hastanın bireysel özelliklerinin ve önceden var olan akciğer hasarı da VILI'ye duyarlılığı belirleyen önemli faktörlerdendir (19).

Sonuç olarak VILI, mekanik ventilasyon sonucu gelişebilecek önemli bir sorun olup, mekanik ventilasyon uygulamalarında terapötik fayda ile potansiyel zarar arasında dikkatli bir denge kurulmasını gerektirir. Farklı tiplerde akciğer yaralanmalarına yol açarak hem lokal akciğer fonksiyonlarını bozabilir hem de sistemik inflamatuvar etkilerle diğer organları etkileyebilir. VILI'nin önlenmesi için hastalar için bireyselleştirilmiş ventilasyon stratejilerinin uygulanması hayati önem taşımaktadır.

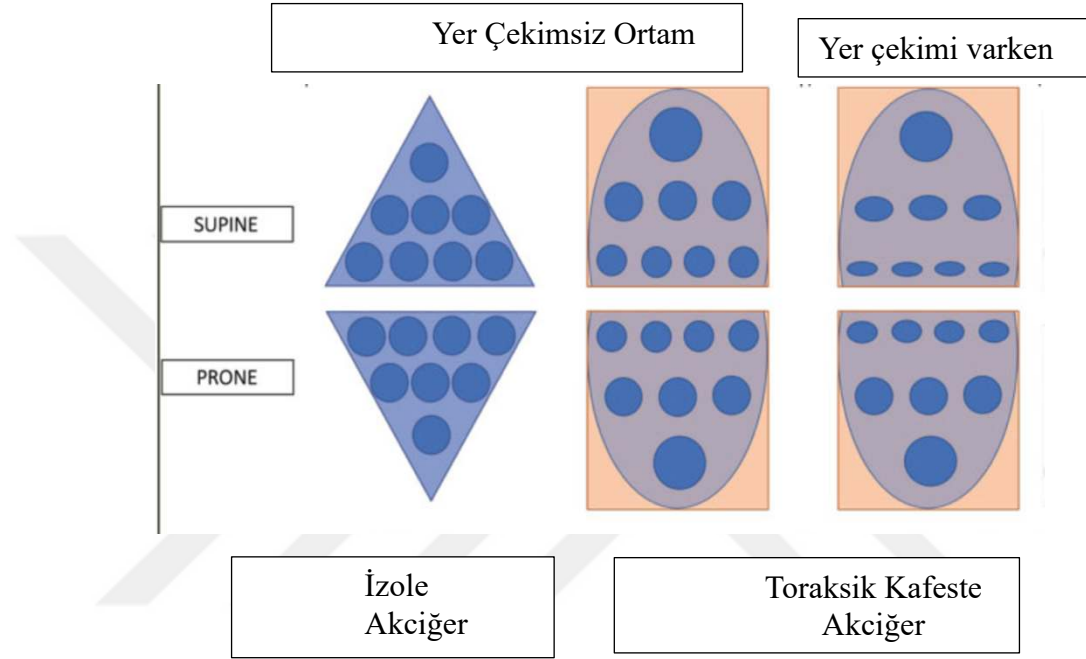
2.4. Prone Pozisyonu

Prone pozisyonu, özellikle COVID-19 pandemisi sırasında ARDS ve diğer solunum komplikasyonlarının yönetiminde önemli bir tedavi yöntemi olarak öne çıkmıştır. Hastaların yüzüstü yatırılmasının, akciğer mekaniği ve gaz değişimi üzerinde önemli değişikliklerine neden olarak, ciddi solunum yetmezliği olan hastalarda klinik sonuçları iyileştirdiği gösterilmiştir. Prone pozisyonunun oksijenasyonu artırma ve şiddetli hipoksemiye düzeltme etkisi aslında ilk kez 1970'lerde gündeme gelmiştir (29).

Prone pozisyonunun akciğer dinamikleri üzerindeki olumlu etkileri, hayvan modellerinde yapılan araştırmalarla gösterilmiştir. VILI modellerinde prone

pozisyonunun akciğer gerilimini (strain) ve basınç dağılımını değiştirdiği, alveollerin daha eşit şekilde açılmasını sağladığı gösterilmiştir.

Köpekler, kemirgenler ve koyunlar üzerinde yapılan çalışmalarda, prone pozisyonunun mekanik ventilasyonla ilişkili akciğer hasarını hafıflettiğini ve akciğer hasarının ilerlemesini geciktirdiğini ortaya koymuştur. (30–32).



Şekil 2.3: Şekil uyumsuzluğunun (shape mismatch) ve yerçekimi etkisinin şematik temsili (33)

Yerçekimi etkisi yok sayıldığında akciğer tüm parankim boyunca aynı boyutta alveolar üniteler içeren bir koni olarak düşünülebilir. Ancak, akciğer torasik kafes içine yerleştirildiğinde, koninin daha silindirik bir şekle uyum sağlaması gerekir. Bu durum, koni tepesinde gerilime neden olarak bu bölgedeki alveolar ünitelerin boyutunu artırır.

Yerçekimi eklendiğinde, akciğerin alt kısmındaki üniteler, üstlerindeki ünitelerin basıncı nedeniyle çökme eğiliminde olur.

Hasta prone pozisyona alındığında, yerçekimi etkisi ve şekil uyumsuzluğu zıt yönlerde etki eder, böylece ventilasyonun daha homojen bir şekilde dağılmasını sağlar.

2.4.1. Prone Pozisyonunun Akciğer Dinamikleri Üzerindeki Etkileri

Hastanın sırtüstü (supine) pozisyondan yüzüstü (prone) pozisyona geçirilmesi, ventilasyon ve perfüzyon dinamiklerinde önemli değişikliklere neden olur. Bu değişiklikler, akciğer hacimlerinin homojenize dağılımı, kompliyanstaki değişiklikler ve ventilasyon-perfüzyon (V/Q) dengesinin düzeltilmesi gibi mekanizmalara dayanır.

Supine pozisyonda, özellikle sol akciğerin büyük bir kısmı kalbin doğrudan altında kalır ve kalp ağırlığının oluşturduğu kompresif basınca maruz kalır. Prone pozisyonda kalbin altında kalan akciğer dokusu olmadığı ve kalbin sıkıştırıcı kuvvetinin sternuma doğru yöneldiği gösterilmiştir (34).

Prone pozisyonu, hava yolu direncini düşürerek akciğer kompliyansını artırır hava yollarının basıncını azaltarak akciğer hacmini artırır (Fonksiyonel rezidüel kapasite artar). Böylece ventilasyonun daha dengeli dağılmasını sağlar. Göğüs kafesindeki basınç değişiklikleri, diyaframın hareketlerini kolaylaştırır ve solunum eforunu azaltır.

Prone pozisyonu, supin pozisyonda yetersiz havalanan dorsal akciğer bölgelerinde plevral basınç gradyanının tersine çevirerek, bölgesel atelektaziye azalır ve ventilasyon-perfüzyon dengesinin iyileştirir (29,33). Akciğer havalanmasının homojenleşmesi ile şant da azaltılır. Böylece oksijenasyonda iyileşme sağlanır.

Prone pozisyon, mekanik yükün akciğerler üzerinde daha dengeli dağılımını sağlayarak mekanik gerilimi azaltır (31,32). Dorsal akciğer birimlerinin daha iyi havalanmasını sağlayarak solunum kapasitesini artırır (35).

Tablo 2.2: Supine ve Prone Pozisyonlarda Değişen Akciğer Dinamikleri

	Supine Pozisyon	Prone Pozisyon
Fonksiyonel Rezidüel Kapasite (FRC)	Azalır	Artar
Ventilasyon Perfüzyon Dengesi (V/Q)	Daha kötü (ventralde hiperventilasyon, dorsalde hipoperfüzyon)	Daha iyi
Atelektazi Eğilimi	Artar	Azalır

2.4.2. Prone Pozisyonun Klinik Önemi

Prone pozisyonu, özellikle şiddetli akciğer hasarı olan hastalarda ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğunu azaltır, oksijenizasyonu iyileştirir. Aynı zamanda prone pozisyonda akciğer sekresyonlarının daha iyi drenajı sağlanır, pulmoner enfeksiyonların yönetimi kolaylaşır.

Prone pozisyonun, ödemli akciğerin yeniden kazanılmasını (rekruitmanını), yeniden kazanma manevralarından daha fazla artırdığı ve aşırı havalanmayı tersine çevirerek havalanmanın daha homojen bir şekilde dağılmasını sağladığı gösterilmiştir (36).

Akciğer yeniden kazanılma (rekruitman) manevraları ise özellikle ARDS gibi durumlarda, çökmüş veya yetersiz havalanan akciğer bölgelerini yeniden açarak ventilasyonu arttırmak ve oksijenizasyonu iyileştirmek için uygulanan klinik manevralardır. Tidal volümün homojen dağılımını sağlayarak atelektaziye bağlı oksijenizasyon bozukluğunu düzeltmeyi hedefler.

Uzun süreli prone pozisyon uygulaması (günde 12 saat veya daha fazla), şiddetli solunum yetersizliği olan hastalar için giderek daha fazla önerilen bir klinik yöntemdir (37)

Tüm bu avantajlarına rağmen prone pozisyonunun uygulanması bazı riskler içermektedir (38):

- Kazara ekstübasyon (entübasyon tüpünün çıkması),
- Venöz erişimin kaybı,
- Hemodinamik instabilite

Bu nedenle, prone pozisyonunun güvenli uygulanabilmesi için sağlık personelinin eğitilmesi, hasta seçiminin dikkatle yapılması ve uygun protokollerin takip edilmesi gerekmektedir

Ayrıca, prone pozisyonunda aşırı yüksek PEEP uygulanması, dorsal bölgelerde aşırı gerilme riskini artırabilir, bu da dikkatli ventilasyon yönetimi gerektirir (39).

Sonuç olarak prone pozisyonu, solunumsal sıkıntı yaşayan hastalar için dönüştürücü bir müdahale olup, akciğer dinamikleri üzerinde önemli etkileri vardır. Akciğer hacminin yeniden dağılımı, pulmoner kompliyansın optimizasyonu ve oksijen dağıtımının artırılması, bu yöntemin modern solunum bakım protokollerinde kritik bir yer edinmesini sağlamaktadır.

2.5. Bakteri Translokasyonu

Bakteri translokasyonu, bakterilerin bulundukları ortamdan sistemik dolaşıma geçişini tanımlar. Akciğerlerden kan dolaşımına bakteri translokasyonu, özellikle pnömoni ve ARDS varlığında ciddi bir klinik sorundur. Pnömoni yönetimini zorlaştırarak sepsis ve MODS gibi ciddi komplikasyonlara yol açan morbidite ve mortalite artışıyla ilerleyen bir durumdur.

Pnömoni, bakteriler, virüsler ve mantarlar dahil olmak üzere çeşitli patojenlerin varlığıyla gerçekleşebilir. Bakteri kaynaklı pnömoni vakalarında ise bakteriler kan dolaşımına geçerek bakteriyemiye neden olabilir. Pnömoni ile ilişkili bakteriyemi, akciğerlerin savunma mekanizmalarının zayıfladığı ARDS gibi tablolarda daha sık görülür.

2.5.1. Bakteri Translokasyon Mekanizmaları

Pnömoni, genellikle sitokinlerin ve diğer inflamatuvar mediyatörlerin salınımı ile karşılaştığımız güçlü bir inflamatuvar yanıtı neden olur. Bu inflamatuvar süreç, pulmoner vasküler yapıyı değiştirerek bakterilerin alveolar bariyeri aşmasını kolaylaştırabilir.

Bakterilerin akciğerden sistemik dolaşıma geçişi, büyük ölçüde epitel ve endotelial bariyerlerin bütünlüğüne bağlıdır. Akciğerlerdeki bu bariyerler, normalde akciğerlerle sınırlı olan patojenlerin sağlıklı kişilerde kan dolaşımına geçişinde engelleyici faktörlerdir.

Bakterilerin kan dolaşımına geçişi şu mekanizmalarla özetlenebilir:

- 1) Epitel hücre invazyonu: Bakteriler doğrudan akciğer epitel hücrelerine girerek sistemik dolaşıma geçebilir.

- 2) Endotelyal bariyerin bozulması: Akciğer damar endotelinin geçirgenliği artmasıyla bakteriler kan dolaşımına sızabilir.
- 3) Bağışıklık sisteminden kaçış mekanizmaları: Bakteriler, bağışıklık tepkisini engelleyerek yayılımı kolaylaştırabilir.
- 4) Konak savunmasının zayıflaması: Bağışıklık yanıtının baskılanması bakterilerin kan dolaşımına geçişini kolaylaştırabilir.

Bakteri translokasyonu gelişme sürecinde mekanik ventilasyon stratejileri, atelektazi varlığı ve ilgili bakterilerin özellikleri de önemli rol oynar.

2.5.2. Ventilasyon Stratejilerinin Bakteri Translokasyonuna Etkisi

Ventilasyon stratejilerinin bakteri translokasyonu üzerine etkilerini klinik ve deneysel olarak inceleye pek çok çalışma mevcuttur. Çalışmalar ventilasyon stratejisine bağlı olarak bakteri translokasyonun önlenebileceğini, bazı mekanik ventilasyon yaklaşımlarının pulmoner patojenlerden kaynaklanan kan enfeksiyonlarına karşı koruyucu etkileri olabileceğini göstermiştir.

Örneğin, hasarlı ventilasyon uygulamalarının bakteri translokasyonu artırdığı, yüksek PEEP seviyelerinin ise bu riski azaltabileceği gösterilmiştir (40). Değişken (*variable*) ventilasyon stratejilerinin akciğer fonksiyonlarını iyileştirdiği, akciğer hasarını azalttığı gösterilen bir başka çalışmada, deneysel pnömoni modellerinde değişken ventilasyon kullanımı ile daha düşük bakteri translokasyon insidansı ilişkilendirilmiştir (41).

Akciğerlerdeki stresi arttıran mekanik ventilasyon yöntemleri akciğer hasarını artırabilir ve bakteri translokasyonunu teşvik edebilir. Bazı yeniden kazanma manevralarının ise yetersiz PEEP uygulandığı durumlarda yüksek tidal hacimler sebebiyle translokasyon riskini artırabildiği çalışmalarda gösterilmiştir(42).

Atelektazi de bakteri translokasyonunu artıran diğer kritik bir faktördür. Atelektaziyi azaltan özel ventilasyon tekniklerinin, deneysel pnömoni modellerinde bakterilerin çoğalmasını ve translokasyonunu azalttığı gösterilmiştir (43). Yeterli akciğer hacimlerinin korunması ve çökmüş olan akciğer bölgelerin açılması inflamatuvar yanıtı azaltabilir ve bakterilerin kan dolaşımına geçme olasılığını düşürebilir. Atelektaziyi

minimize etmenin, bakteri invazyonunu önlemede önemli rol oynayan epitelyal bariyerlerin korunmasında da yardımcı olduğu düşünülmektedir.

Farklı ventilasyon stratejilerinin akciğer ödemi ve bariyer fonksiyonları üzerindeki etkileri de bakteri translokasyonu açısından önemlidir. Uygunsuz mekanik ventilasyonun ödeme yol açabileceği bilinmektedir. Oluşan akciğer ödemi akciğer fonksiyonlarını daha da bozarak kan dolaşımı enfeksiyonlarına yatkınlık oluşturmaktadır. Yapılan bir çalışmada *Pseudomonas aeruginosa* kaynaklı pnömoninin akciğer ödemi ve bakteriyemiye yol açabileceğini belirtmiş, bu durumun akciğer bariyerinden sistemik enfeksiyonlara geçiş için potansiyel bir yol oluşturduğunu vurgulamıştır (44).

ARDS'de ventilasyon stratejileri üzerine yapılan araştırmalar, prone pozisyonun oksijenasyonu iyileştirdiğini ve pnömoni insidansını potansiyel olarak azaltabileceğini öne sürmektedir. Daha iyi perfüzyon eşleşmesi ile sağlanan iyileşmiş ventilasyon, iyileşmiş akciğer mekaniği ve artan akciğer kompliyansı, solunum yolu enfeksiyonlarının seyrini değiştirebilir ve pnömoniye bağlı bakteriyemi gibi sekonder enfeksiyon olasılığını azaltabilir (29,45).

Papazian ve arkadaşlarının yaptığı sistematik derleme, mekanik ventilasyonda prone pozisyonun zamanlamasının solunum fonksiyonları ve bakteriyemi gibi enfeksiyöz komplikasyonlar üzerinde olumlu sonuçlar doğurabileceğini belirtmektedir (46).

Ladoire ve arkadaşlarının araştırmaları da mekanik ventilasyon stratejilerinin akciğer bütünlüğünü koruyarak bakterilerin akciğerlerden kana geçiş riskini azaltabileceğini desteklemektedir (47).

Bakterilerin karakteristik özellikleri de translokasyon olasılığını etkilemektedir. Örneğin, *Pseudomonas aeruginosa* bakterisinin virülans faktörlerini kullanarak solunum epitelyal hücrelerini invaze edebildiği ve bölgesel doku hasarına neden olarak damar geçirgenliğini artırıp kan dolaşımına yayıldığı çalışmalarla gösterilmiştir (48).

Mekanik ventilasyon başlangıcından sonraki erken dönemlerde dahi alınan kan kültürlerinde bakteri üremesinin gösterilmesi (42) bizlere mekanik ventilasyonun başlatıldığı andan itibaren fayda zarar dengesinin korunmasının önemini göstermektedir.

Sonuç olarak, ventilasyona bağı akciğer hasarını minimize ederek, bakterilerin invazyonu için elverişli bir ortam oluşmasını önlenabilir ve sekonder enfeksiyonların insidansını azaltılabilir. Akciğerin patojenlere karşı bariyer işlevini koruma yeteneğı, mekanik ventilasyon uygulamalarında önemle ele alınması gereken bir konudur. Bu nedenle hastalarda ventilasyon stratejilerini iyileştirmek klinisyenlerin temel görevi olmalıdır.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu deneysel çalışma Koç Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 2019.HADYEK.024 karar numaralı onayı ile Koç Üniversitesi Translasyonel Tıp Merkezi (KUTTAM) Deney Hayvanları Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir.

3.1. Deney Hayvanlarının Temini ve Örneklem Büyüklüğünün Hesaplanması

Ağırlıkları 400 ile 560 gram arasında değişen, KUTTAM Deney Hayvanları Laboratuvarı'nda üretilen 22 adet erkek Sprague Dawley türü rat kullanıldı. Ratlar standart rat diyeti ile beslendi. Çalışmadan 24 saat önce deney hayvanları aç bırakıldı ancak su ihtiyaçları giderildi.

Örneklem büyüklüğü, referans çalışmaya uygun olarak hesaplandı (42). Alfa değeri 0.05 ve 1-beta değeri 0.8 olarak, bakteri translokasyonunda en az %80 artış tespit edebilmek amacıyla yapılan hesaplama ile uygun örneklem büyüklüğü her bir grup için 8 hayvan olarak hesaplandı. Deney sırasında gelişebilecek komplikasyonlar sebebiyle deneyin tamamlanamama riski ve denek kaybı riski göz önünde bulundurularak her iki grupta 11 rat kullanıldı.

3.2. Anestezi Uygulaması

Cerrahi işlemler öncesi genel anesteziyi sağlamak adına bütün ratlara intraperitoneal olarak 8 mg/kg xylazine (Rompun %2 flakon, Bayer) ve 80 mg/kg ketamin (Ketamin flakon, Pfizer) verildi. Anestezi derinliğinin kontrolü kuyruk kıstırma testi ile gerçekleştirildi. Anestezi sağlanınca boyun bölgesi ve göğüs duvarı tıraş edildikten sonra üzerinde elektrikli ısıtıcı yastık olan cerrahi masaya dört ekstremitelerinden tespit edildi. Deney boyunca ratların rektal vücut sıcaklığının 37-38 santigrat derecede tutulması amaçlandı.

3.3. Deney Hayvanlarının Gruplandırılması

Prone grubu (n =11): Supine pozisyonda anestezi altında yapılan cerrahi trakeostomi ve intratrakeal bakteri inokulasyonu sonrası yüzüstü pozisyona alınarak ventile edildi.

Supine grubu (n = 11): Supine pozisyonda anestezi altında yapılan cerrahi trakeostomi ve intratrakeal bakteri inokulasyonu sonrası supine pozisyonda ventile edildi.

3.4. Cerrahi Trakeostomi Açılması ve Arter Monitörizasyonu

Cerrahi alan %2 Klorheksidin glukonat ve %70 izopropil alkol içeren Opakjel 2-70 (Merkez İlaç) ile dezenfekte edildi.

Çene altından incisura jugularise kadar orta hat insizyonu yapıldı. Cilt ve cilt altı aks dokuları disseksiyonu ile trakeaya ulaşıldı. 16 Gauge kanülün mandreni çıkartılarak ve boyu kısaltılarak trakeaya yapılan yatay insizyonla ratlar trakeostomize edilerek tespit edildi. Trakeostomize edilen ratlara 1 mg/kg roküronyum bromür (Esmeron, Merck Sharp Dohme İlaçları Ltd. Şti) intraperitoneal uygulanarak kas gevşemesi sağlandı. Ratların bazal ventilastonu trakeostomi kanülü aracılığıyla VentStar small animal ventilator (RWD Life Science Co., Shenzhen City Guangdong Province, China) ile FiO₂: %60 TV:6ml/kg PEEP:3cmH₂O frekans:68/dk olacak şekilde sağlandı.

Ardından ratların trakea lateralindeki subkutan bağ dokusu diseke edilip boyun kaslarını retrakte edilerek sol common karotid arteri açığa çıkarıldı. Arterin iki ucuna ipek sütürler yerleştirilip kranial sütür bağlanarak kraniyale kan akışı durduruldu. 24 Gauge kanül ile karotid arter kanüle edildi ve kanülün distalinden sütür bağlanarak kanülün pozisyonu arterin içerisinde sabitlendi. Heparin içeren serum fizyolojik solüsyonu ile kanül yıkanarak kan akışının engellenmediği doğrulandı. Kanülün ucu arter transdüserına bağlanarak invaziv arter monitörizasyon sağlanmış oldu.

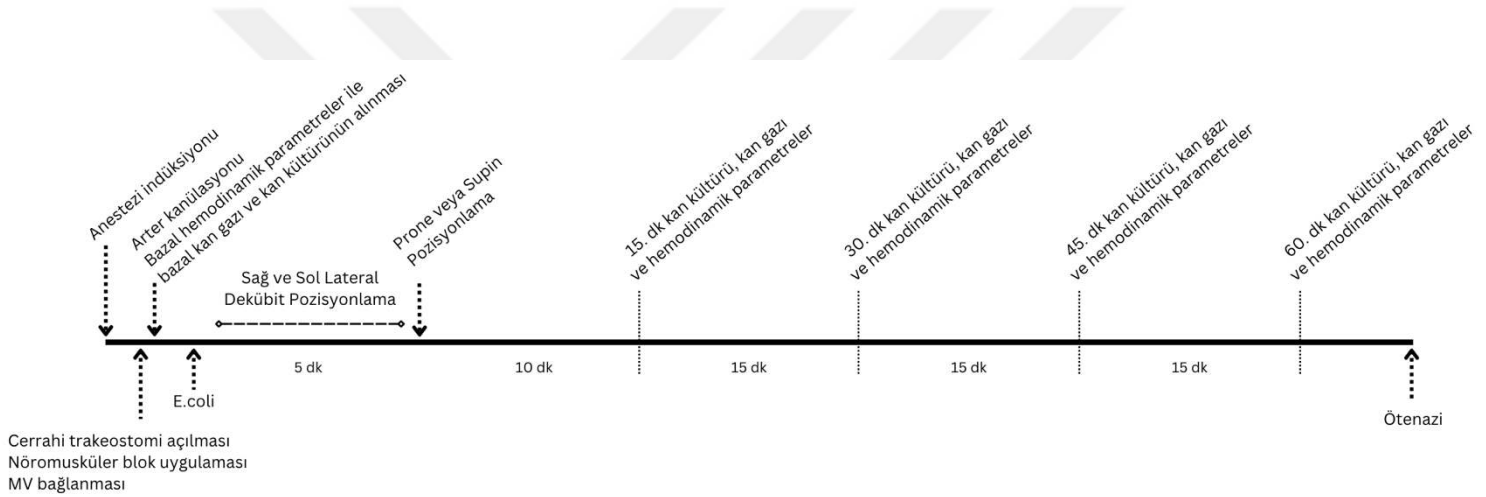
Karotid arter kanülasyonu aracılığıyla sterilite kurallarını sağlayarak bazal kan gazı ve bazal kan kültürü örnekleme yapıldı. Karotid arter kanülasyonu aracılığıyla deney boyunca ratların invazif arter tansiyon monitörizasyonu ve nabız takibi sağlandı. Rektal ısı probu aracılığıyla ratların vücut sıcaklıkları kayıt altına alındı. Satürasyon probu ratların alt veya üst ekstremitelerine yapıştırılarak oksijen satürasyonu takip edildi. Mekanik ventilatördeki tepe basıncı, frekans ve TV değerleri kaydedildi.

Mikrobiyoloji laboratuvarı tarafından MacFarland 0.5 standard (Dimed, St. Paul, MN) kullanılarak 10⁸ bakteri/mL miktarındaki Escherichia coli (E.coli) kolonileri hazırlandı. Bazal kan gazı ve bazal kan kültürü alındıktan sonra bu hazırlanmış olan bakteri kolonilerini içeren 1 ml'lik sıvı ratların trakeostomi kanülünden akciğerlere enjekte edildi.

Tekrar mekanik ventilatöre bağlanan ratlar trakeadan enjekte edilen sıvının sağ ve sol akciğere eşit yayılmasını sağlamak adına beşer dakika sağ ve sol lateral dekübit pozisyonlarında tutuldu. Ardından ratlar randomize şekilde prone veya supine

pozisyonlara alındı. Ratlar FiO₂: %60 TV: 12 ml/kg PEEP:3cmH₂O frekans:68/dk ile ventile edilerek deneyimizin hipotezi olan hasarlı ventilasyon amaçlandı.

0., 15., 30., 45. ve 60.dakikalarda ratların arter kanülü aracılığıyla, asepsi kurallarına uyularak kan gazı ve kan kültürü örnekleri alındı. Alınan her 1 mL'lik kan kültürü ve kan gazı örneklemelerinden sonra deneklere intraperitoneal ve intraarteriyel olarak alınan toplam kan miktarının 1- 1,5 katı kadar izotonik solüsyonu enjekte edildi. 0., 15., 30., 45. ve 60.dakikalarda vücut sıcaklığı, kalp tepe atımı, arteriyel kan basıncı, oksijen satürasyonu ve mekanik ventilatörde ölçülen Ppeak (tepe havayolu basıncı) değerleri kayıt altına alındı. Bu işlemlerin ardından deneklere servikal dislokasyon yöntemi ile ötenazi sağlandı.



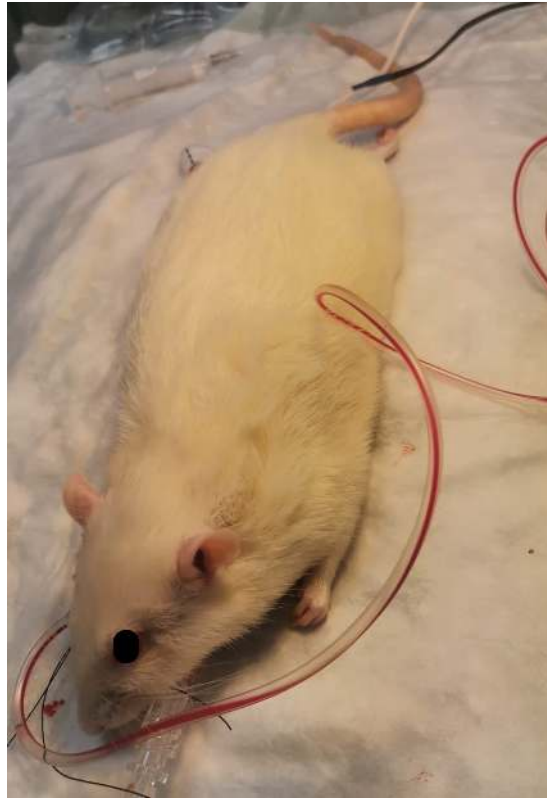
Şekil 3.1: Deney protokolünün şematik diyagramı

3.5. Mikrobiyolojik İncelemeler

Tüm ratlardan 0., 15., 30., 45. ve 60.dakikalarda aseptik teknikle alınan kan kültürü örnekleri (her biri 2 mL) pediatrik aerob BACT/ALERT® kan kültürü şişelerine, (bioMérieux, Fransa) ekildi. Ratlardan alınıp steril bir şekilde kültür şişelerine ekilen kan kültürleri, BacT/ALERT 3D (BioMérieux, Fransa) otomatize kan kültürü sisteminde beş gün süreyle takip edildi. Üreme sinyaline göre pozitif sinyal veren şişelerden katı besiyerlerine ekim için pasajlar hazırlandı. Kanlı agar ve Chromogenic UTI agara (Thermo Fischer Scientific, ABD) ekimleri yapılarak etüvlerde (Memmert IN110, Almanya) 37°C'de 24-48 saat inkübe edildi. Üreyen bakteri suşları konvansiyonel mikrobiyolojik yöntemlerin (koloni morfolojisi, gram boyama vb.) yanı sıra VITEK MS (Bio-Mérieux, Fransa) otomatize sistemi ile tür düzeyinde tanımlandı.



Şekil 3.2: Supine pozisyonda trakeostomize rat



Şekil 3.3: Prone pozisyonda trakeostomize rat

3.6. Biyokimyasal İncelemeler

Tüm ratlardan 0., 15., 30., 45. ve 60.dakikalarda 1'er mL arter kan örnekleri safePICO Aspiratör arter kan gazı enjektörüne (Radiometer, Denmark) çekildi. Kan gazı örnekleri Cobas b 221 kan gazı analizörü (Roche Diagnostics, Switzerland) ile analiz edildi.

3.7. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi için SPSS yazılımı (IBM, Armonk, NY, ABD) sürüm 20.0 kullanıldı. Örneklem grubu küçük olduğu için (<50) verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Shapiro-Wilk testi kullanılarak değerlendirildi. Normal dağılıma uyum göstermeyen ordinal verilerin iki bağımsız gruptaki ortalamaların karşılaştırmak için Mann Whitney U testi kullanıldı. Bağımlı değişkenlerin ortalamalarının karşılaştırılmasında Friedman testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık değeri $p<0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Mikrobiyolojik Bulgular

Her iki pozisyon grubunda da 11 rat içinden 4'ünde trakeadan instile edilen E.Coli suşlarının kan kültüründe üremesi saptanmıştır.

Kanda E.Coli üremesi saptanmayan 14 rat içerisinde ikisinde (biri supine grubundan biri prone grubundan) gram pozitif üreme saptanmıştır ve bu bulaş olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 4.1: Kan kültürü üreme sonuçları

	E.Coli Üreme Var	E.Coli Üreme Yok
Supine (n=11)	4	7
Prone (n=11)	4	7

Supine pozisyonunda ortalama üreme süresi 22,50 dk, medyan 15 dk ve prone pozisyonunda ortalama üreme süresi 48,75 dk, medyan 60 dk olarak gerçekleşmiştir ($p = 0.082$).

Bu durum bizlere prone pozisyonunun akciğerlerden kana bakteri translokasyonunu engellemese de bakteri translokasyonunu geciktirme eğilimi olduğunu göstermektedir. Ancak mevcut veriler örneklem sayısının az olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı kabul edilemez. Örneklem büyüklüğü artırılarak daha güçlü bir istatistiksel analiz yapılabilir.

Tablo 4.2: E. coli Üreme Süreleri (dk) Karşılaştırması

	Ortalama (dk)	Medyan (dk)	Min (dk)	N	Max (dk)	N
Supine	22,50	15	15	3	45	1
Prone	48,75	60	15	1	60	3

4.2. Başlangıç Anındaki Parametrelerin Karşılaştırılması

0. dakikada ölçülen hemodinamik parametreler, kan gazı ölçümleri ve mekanik ventilasyon değerleri (Kalp hızı, Sistolik Kan Basıncı, Diyastolik Kan Basıncı, PaO₂, pH, Laktat, PaCO₂, Ppeak, Tidal Volüm) açısından prone ve supine grupları arasında Mann-Whitney U testi ile yapılan karşılaştırmaların sonucunda iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir.

Tablo 4.3: Bazal parametrelerin medyan değerleri

	Supine (Medyan $\pm$ SD)	Prone (Medyan $\pm$ SD)	p değeri
Kalp Hızı	278 $\pm$ 23,9	252 $\pm$ 28,8	0.385
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	87 $\pm$ 23,9	100 $\pm$ 26,3	0.511
Diyastolik Kan Basıncı (mmHg)	63 $\pm$ 24,1	85 $\pm$ 24,2	0.341
Ortalama Kan Basıncı (mmHg)	70,5 $\pm$ 24,1	81 $\pm$ 23,5	0.423
SpO₂ (%)	93 $\pm$ 8,3	95,5 $\pm$ 4,9	0.349
pH	7,35 $\pm$ 0,04	7,35 $\pm$ 0,08	0.539
Laktat (mmol/L)	2,8 $\pm$ 1,1	3,3 $\pm$ 0,9	0.542
PaO₂ (mmHg)	88 $\pm$ 54,6	81 $\pm$ 62,4	0.790
PCO₂ (mmHg)	43 $\pm$ 7,8	43 $\pm$ 17,3	0.879
Ppeak (cmH₂O)	13 $\pm$ 3,4	12 $\pm$ 4,0	0.943
Tidal Volüm (mL)	2,7 $\pm$ 0,3	2,6 $\pm$ 0,2	0.254

Trakeostomi açılması sonrası yapılan bazal ventilasyon supine pozisyonda yapılmış olup, başlangıç ölçümlerinin supine ve prone grubu arasında farklılık göstermemesi grupların deneye benzer fizyolojik değerlerle başladığını göstermektedir.

4.3. Supine Grubunda Parametrelerin Zaman İçindeki Değişimi

Supine grubundaki PaO₂, PCO₂, pH, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, ortalama kan basıncı ve Ppeak değişkenlerinin 0., 15., 30., 45. ve 60. dakikalardaki değişkenlikleri tekrarlı ölçümlerde (zamana bağlı) ortanca değerlerin karşılaştırılması Friedman testi ile değerlendirilmiştir.

Tablo 4.4: Supine grubunda parametrelerin zamansal değişimi

*: bazal değerle karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık; †: 15 ve 60.dklar arası istatistiksel anlamlı farklılık; α:15.dk ile 45. ve 60. dklar arası istatistiksel anlamlı farklılık

	0. dk (Mean ± SD)	15. dk (Mean ± SD)	30. dk (Mean ± SD)	45. dk (Mean ± SD)	60. dk (Mean ± SD)	p değeri (Friedman)
PaO₂ (mmHg)	115,54 ± 60,70	119,87 ± 50,00	119,86 ± 41,21	131,01 ± 42,28	124,57 ± 41,38	0.165
PaCO₂ (mmHg)	40,50 ± 4,83	21,51 ± 5,84†	20,04 ± 2,87	19,83 ± 5,44*	16,59 ± 3,73*†	< 0.001
pH	7,35 ± 0,03	7,51 ± 0,06*	7,49 ± 0,05	7,49 ± 0,07	7,50 ± 0,09*	0.003
Sistolik KB (mmHg)	97,22 ± 24,55	98,22 ± 17,09*	80,56 ± 8,50	72,44 ± 13,90	62,89 ± 9,74*	< 0.001
Diyastolik KB (mmHg)	71,11 ± 26,26	77,89 ± 17,72	52,44 ± 16,74	47,00 ± 8,39 ^α	40,67 ± 8,59* ^α	< 0.001
Ortalama KB (mmHg)	75,00 ± 26,77	85,13 ± 20,73	65,00 ± 7,01	55,00 ± 9,68	49,38 ± 8,35*	0.001
Ppeak (cmH₂O)	13,56 ± 3,36	18,78 ± 1,64	19,56 ± 1,74*	20,33 ± 2,35*	20,22 ± 2,28*	< 0.001
Sıcaklık (celcius)	36,42 ± 1,00	35,74 ± 1,66	35,47 ± 1,78	35,30 ± 2,04	36,00 ± 1,81	0.857

Kan kültürü ve kan gazı örnekleme alınarak ratlardan deney sonuna kadar alınan kan hacminin ikamesi olarak 15 ± 5 mL izotonik intraarteriyel ve intraperitoneal olarak verildi.

Ölçülen parametreler arasında zaman içerisinde istatistiksel olarak anlamlı değişim göstermeyen tek parametre parsiyel oksijen basıncıdır.

Zaman içerisinde değişim gösteren parametreler için Bonferroni düzeltmesi ile çiftli karşılaştırmalar yapılarak hangi zaman noktalarında birbirlerinden istatistiksel açıdan farklılık gösteren değerler saptandığı tespit edilmiştir.

Bazal parsiyel karbondioksit değeri, 15. ve 30. dakikalardaki PaCO_2 değerleriyle anlamlı farklılık göstermezken (sırasıyla $p = 0,40$ ve $p = 0,27$) 45. ve 60. dakikalardaki PaCO_2 değerleriyle istatistiksel olarak anlamlı fark göstermiştir ($p < 0,001$). 15. ve 60. dakikalardaki parsiyel karbondioksit değerleri arasında da istatistiki açıdan anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,044$).

Bazal pH değeri 15. ve 60. dakikalardaki pH değeriyle anlamlı fark göstermiştir (sırasıyla $p=0,001$ ve $p=0,044$).

Bazal sistolik kan basıncı değeri 15. ve 60. dakikalardaki sistolik kan basıncı değerleriyle istatistiksel anlamlı fark göstermiştir ($p < 0,001$).

Bazal diyastolik kan basıncı değeri ise istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde 60. dakikada değişmiştir ($p < 0,001$). 15.dakikadaki diyastolik kan basıncı değeri ile 45. ve 60.dakikalardaki diyastolik kan basıncı değerleri arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla $p=0,017$ ve $p < 0,001$).

Bazal ortalama kan basıncı değeri de 60.dakikadaki ortalama kan basıncı değeriyle anlamlı farklılık göstermiştir ($p = 0,044$).

Bazal hava yolu tepe basıncı ise 30., 45. Ve 60. dakikalardaki hava yolu tepe basıncından anlamlı farklılık göstermiştir (sırasıyla $p=0,037$; $p=0,003$; $p=0,001$).

Ölçülen rektal sıcaklıklar, ratların bazal rektal sıcaklığından 15., 30., 45. ve 60. dakikalarda anlamlı olarak farklılık göstermemiştir. Bonferroni düzeltmesi ile yapılan ikili zamansal karşılaştırmalarda da herhangi bir zaman ikilisinde anlamlı farklılık saptanmamıştır.

4.4. Prone Grubunda Parametrelerin Zaman İçindeki Değişimi

Prone grubundaki PaO₂, PCO₂, pH, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, ortalama kan basıncı ve Ppeak değişkenlerinin 0., 15., 30., 45. ve 60. dakikalardaki değişkenlikleri tekrarlı ölçümlerde (zamana bağlı) ortanca değerlerin karşılaştırılması Friedman testi ile değerlendirilmiştir.

Tablo 4.5: Prone grubunda parametrelerin zamansal değişimi

*: bazal değerle karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık; †: 15 ve 60.dklar arası istatistiksel anlamlı farklılık

	0. dk (Mean ± SD)	15. dk (Mean ± SD)	30. dk (Mean ± SD)	45. dk (Mean ± SD)	60. dk (Mean ± SD)	p (Friedman)
PaO₂ (mmHg)	124,04 ± 66,43	112,73 ± 49,91	111,34 ± 45,28	113,40 ± 50,40	108,57 ± 28,72	0.938
PaCO₂ (mmHg)	40,88 ± 6,97	26,28 ± 9,58	26,94 ± 12,29	25,57 ± 11,60	23,20 ± 10,31*	0.003
pH	7,36 ± 0,02	7,47 ± 0,08	7,45 ± 0,11	7,45 ± 0,12	7,44 ± 0,11	0.254
Sistolik KB (mmHg)	97,56 ± 29,42	106,11 ± 18,36†	88,78 ± 16,45	87,44 ± 22,88	74,33 ± 20,16†	0.013
Diyastolik KB (mmHg)	79,22 ± 26,69	87,67 ± 19,51†	68,22 ± 22,86	63,56 ± 30,30	47,78 ± 26,16*†	<0.001
Ortalama KB (mmHg)	76,33 ± 25,97	97,33 ± 23,85†	80,83 ± 23,62	82,67 ± 21,12	63,17 ± 24,72†	0.043
Ppeak (cmH₂O)	12,39 ± 1,80	18,44 ± 2,07	18,61 ± 2,00*	19,00 ± 2,55*	19,11 ± 2,57*	<0.001
Sıcaklık (celcius)	36,16 ± 0,32	36,70 ± 0,84	36,92 ± 0,63	37,02 ± 0,91	36,63 ± 0,93	0.095

Kan kültürü ve kan gazı örnekleme alınan ratlardan deney sonuna kadar alınan kan hacminin ikamesi olarak 15 ± 5 mL izotonik intraarteriyel ve intraperitoneal olarak verildi.

Parsiyel oksijen basıncı ve pH değerleri ölçülen parametreler arasında zaman içerisinde istatistiksel olarak anlamlı değişim göstermeyen iki parametredir.

Zaman içerisinde değişim gösteren parametreler için Bonferroni düzeltmesi ile çiftli karşılaştırmalar yapılarak hangi zaman noktalarında birbirlerinden istatistiksel açıdan farklılık gösteren değerler saptandığı tespit edilmiştir.

Bazal parsiyel karbondioksit değeri, 15., 45. ve 60. dakikalardaki PaCO_2 değerleriyle anlamlı farklılık göstermezken (sırasıyla $p = 0,91$; $p = 0,76$; $p = 0,14$) 60. dakikadaki PaCO_2 değerleriyle istatistiksel olarak anlamlı fark göstermiştir ($p < 0,001$).

Prone grubunda supine grubunun aksine sistolik kan basıncı değeri bazal ölçüme kıyasla herhangi bir zaman diliminde istatistiksel olarak anlamlı değişim göstermemiştir. 15. ve 60. dakikalardaki sistolik kan basıncı değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark gösterilmiştir ($p = 0,008$).

Bazal diyastolik kan basıncı değeri ise istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde 60. dakikada değişmiştir ($p = 0,037$). Ayrıca 15.dakikadaki diyastolik kan basıncı değeri ile 60.dakikalardaki diyastolik kan basıncı değerleri arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$).

Bazal ortalama kan basıncı değeri prone grubunda supine grubunun aksine herhangi bir zaman diliminde anlamlı değişiklik göstermemektedir. 15. ve 60. dakikalardaki ortalama kan basıncı değerleri arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p = 0,019$).

Bazal hava yolu tepe basıncı ise supine grubundakine benzer şekilde prone grubunda da 30., 45. Ve 60. dakikalardaki hava yolu tepe basıncından anlamlı farklılık göstermiştir (sırasıyla $p = 0,022$; $p = 0,003$; $p = 0,001$).

Ölçülen rektal sıcaklıklar, ratların bazal rektal sıcaklığından 15., 30., 45. ve 60. dakikalarda anlamlı olarak farklılık göstermemiştir. Bonferroni düzeltmesi ile yapılan ikili zamansal karşılaştırmalarda da herhangi bir zaman ikilisinde anlamlı farklılık saptanmamıştır.

4.5. Supine ve Prone Grupları Arasında Parametrelerin Son ve İlk Ölçülen Değerlerinin Farklarının Karşılaştırılması

Hiçbir değişkenin 0. ve 60. dakika arasındaki farkı, supine ve prone grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 4.6: İlk ve son ölçülen değerler tablosu

	Grup	Mean (±SD)	p-değeri
PaO₂ (60.dk - 0.dk)	Supine	18,30 (±74,60)	0.321
	Prone	3,75 (±47,62)	
PaCO₂ (60.dk - 0.dk)	Supine	-23,53 (±6,71)	0.37
	Prone	-18,43 (±9,58)	
pH (60.dk - 0.dk)	Supine	0,13 (±0,089)	0.167
	Prone	0,07 (±0,09)	
Sistolik KB (60.dk - 0.dk)	Supine	-34,33 (±27,91)	0.546
	Prone	-23,22 (±43,56)	
Diyastolik KB (60.dk - 0.dk)	Supine	-30,44 (±28,77)	0.666
	Prone	-31,44 (±43,67)	
Ortalama KB (60.dk - 0.dk)	Supine	-25,63 (±30,37)	0.662
	Prone	-13,17 (±38,44)	
PPEAK (60.dk - 0.dk)	Supine	6,67 (±3,08)	0.863
	Prone	6,72 (±2,71)	
Sıcaklık (60.dk - 0.dk)	Supine	-0.01 (±2.24)	0.838
	Prone	+0.49 (±0.86)	

Bu durum, bizlere her iki grupta da ölçülen parametrelerin mevcut örneklem büyüklüğü ve elde edilen p-değerleri çerçevesinde başlangıçtan 60. dakikaya kadar benzer yönde veya benzer miktarda değiştiğini göstermektedir.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, hasar oluşturuvcu mekanik ventilasyon uygulanan rat modellerinde prone ve supine pozisyonların bakteri translokasyonu üzerine etkileri değerlendirilmiştir. Her iki grupta da bakteri translokasyon oranları %36 olarak benzer bulunmuştur. Prone ve supine pozisyonunda takip edilen ratların her iki grupta da dört tanesinde kan kültürlerinde inoküle edilen bakteri alınan kan kültürlerinde üretilmiştir. Ancak bakteri üremesinin gözlemlendiği zaman dilimleri açısından karşılaştırıldığında, supine pozisyonunda kan kültüründe üreme prone pozisyona göre daha erken gözlenmiştir.

Supine pozisyonundaki ratlardan bakteriyemi gelişen dört tanesinin üçünde, bakteri üremesi en erken zaman dilimi olan 15. dakikada tespit edilmiş; bir ratta ise 45. dakikada üreme gözlenmiştir. Buna karşın prone pozisyonundaki dört ratın yalnızca birinde 15. dakikada üreme saptanmış, kalan üç ratta ise bakteri translokasyonu 60. dakikada ortaya çıkmıştır. Bu bulgular, prone pozisyonun bakteri translokasyonu insidansı üzerinde anlamlı bir değişikliğe yol açmamakla birlikte, translokasyonun zamanlamasını geciktirebileceği ihtimalini gündeme getirmektedir.

5.1. Pozisyon Değişikliğinin Bakterilerin Kana Geçiş Süresine Etkisi

Çalışmamızın sonucunda bulduğumuz bakterilerin prone pozisyonunda kana geçiş süresinin uzaması, prone pozisyonun akciğer dokusunun yapısal bütünlüğünü koruyarak bakteri geçişini yavaşlatabileceği şeklinde yorumlanabilir. Sonuçlarımız istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da prone pozisyonun zamansal olarak akciğerden kana bakteri geçişini ötelemesi ve kanda üremeyi geciktirmiş olması klinik olarak anlamlı bir sonuçtur. Ancak bu farkın istatistiksel anlamlılığını belirlemek ve olası biyolojik mekanizmaları daha ayrıntılı değerlendirebilmek için daha geniş örneklemli ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Gattinoni ve ark. Ve Galiatsou ve ark. Tarafından prone pozisyonun bölgesel akciğer mekaniği ve VILI üzerindeki etkilerini incelendiği çalışmalarda, prone pozisyonun plevral basınçtaki dikey gradyanları ve bölgesel gerilimi azalttığını, buna ek olarak dorsal atelektaziyi ve ventral hiperinflasyonu normalleştirdiği gösterilmiştir (36,49).

Prone pozisyonda akciğerler daha homojen şekilde havalanır ve tidal volüm dağılımının supine ve prone pozisyonlar arasında farklılık gösterir. Supine pozisyonda tidal volüm, bağımlı olmayan akciğer bölgelerine dağılmayı tercih ederken, prone pozisyonda diyaframın aşağıya doğru yer değiştirmesi tidal volüm dağılımını homojenleştirmektedir.

Valenza ve arkadaşlarının ratlarda yaptığı deneysel pnömoni çalışmasında, prone pozisyonun sağlıklı akciğerlere uygulanan yüksek gerilimli ventilasyonun oluşturduğu VILI tablosunun oluşumunu supine pozisyonundaki ratlara göre geciktirdiğini göstermiştir. Bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemeleri yaptıkları bu çalışmada supine pozisyonda, vertikal eksen boyunca akciğer yoğunluğunda (yani de-aera alanlarda) anlamlı bir artış gözlemlenmiştir. Ek olarak görüntülemelerde, prone pozisyonda akciğerin, supine pozisyona göre belirgin şekilde daha geniş ve daha kısa olduğunu saptamışlardır. Bu durum, plevral basınç gradyanının supine pozisyona göre farklı olmasını açıklayabilir (32).

Xin ve arkadaşlarının sıçanlar üzerinde yaptıkları çalışmada, prone pozisyonun ratlarda oluşturdukları deneysel akciğer hasarının radyolojik bulgularının ilerlemesini geciktirdiğini ve mekanik ventilasyon sırasında ratlarda prone pozisyonun sağkalımı artırdığını gösterdiler (50). Çalışmalarında BT aracılığıyla yaptıkları bölgesel analiz, supine pozisyonundaki ratlarda anormal inflasyona ait dikey bir gradyan olduğunu, ancak prone pozisyonundaki ratlarda böyle bir gradyanın bulunmadığını göstermektedir. Ayrıca, vücut pozisyonundan bağımsız olarak, dorsal akciğerde başlangıçta gözlenen oranının, akciğer mekaniğinde kötüleşmeyi öngördüğünü gözlemlenmiştir. Genel olarak, bu çalışmanın bulguları, prone pozisyonun, bağımlı akciğer bölgelerinde mekanik ventilasyonun zararlı etkilerini azalttığını ve böylece hasarın radyolojik olarak akciğerin geri kalanına yayılmasını hafiflettiğini göstermektedir.

Çalışmamızın güçlü yönlerinden birisi yoğun bakım kliniğinde çok sık karşılaşılan ventilatör ilişkili pnömoni modelinin önlenmesinde pozisyonun etkisini incelenmesiydi. Magalhães ve ark. inceledikleri variable ventilasyon modelinde pnömoni oluşturmak için *Pseudomonas aureoginosa*'yı seçmişlerdi (41). Bizim etken olarak *E.coli*'yi seçmemizin nedeni ise *E.coli*'nin sık görülen bir ventilatör ilişkili pnömoni ve hastane kaynaklı bakteriyemi etkeni olmasıdır (51). *P.aureoginosa* gibi bakterilerin, VILI oluşturma patogeneğinde endotelial geçirgenliği arttırmak gibi mekanizmalar vardır. Biz

deneyimizde bakterinin virölans faktörlerinden ziyade hem pnömoni hem de yapay solunumun oluşturduğu hasarı göstermeyi hedeflediğimiz için bu mikroorganizmayı kullandık.

5.2. Kan Gazı Parametrelerinin ve Tepe Basıncının Gruplar Arası Karşılaştırılması

Deneyisel çalışmalarda, yüksek tidal hacim ve yüksek basınçlarla uygulanan mekanik ventilasyonun histolojik olarak ARDS'ye benzer VILI'ye neden olduğu gösterilmiştir (31). Çalışmamızda TV iki katına çıkarılarak VILI oluşumu amaçlanmıştır.

VILI tablsosundaki akciğerler histolojik olarak incelendiğinde alveolar epitel bazal membranında ve akciğer mikrovasküler yapısının endotelindeki hasarlanma görülmektedir. Bu hasarlanmanın neden olduğu geçirgenlik artışı sonucunda pulmoner ödem olduğu kabul edilmektedir.

ARDS hastalarında mortalitenin büyük çoğunluğu hipoksemiden ziyade çoklu organ yetmezliği (multisistem organ yetmezliği) nedeniyledir (16). ARDS'deki bu çoklu organ yetmezliğinin patogenezi hâlâ kesinleştirilmemekle birlikte yapay solunum ilişkili inflamatuvar yanıt bunun sebeplerinden biri olabilir.

Çalışmamızda uygulanan yüksek tidal hacimli ventilasyon ile bazal değerlere kıyasla oksijenlenme de her iki grup arasında supine ve prone pozisyonda oksijenizasyonda bir farklılık izlenmemiştir. Bu durum bizlere ratlarda intratrakeal bakteri inokülasyonu ile oksijenlenmenin bozulmadığını göstermektedir. Hiperventilasyon nedeniyle her iki grupta da parsiyel karbondioksit değerlerinde düşüş izlenmiştir. Parsiyel oksijen ve karbondiaoksit değerlerinde supine ve prone grupları arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. Gelişen hipokapni nedeniyle 60.dk sonunda respiratuvar alkaloz izlenmiştir. Muhtemel gelişen inflamatuvar etki ve ödem nedeniyle tepe basınçlarda her iki grupta da bazal değerlere göre anlamlı tepe basıncı artışı kaydedilmiş olabilir.

5.3. Gruplar Arası Hemodinamik Parametrelerin Karşılaştırılması

Yüksek tidal volüm uygulamalarının proinflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olduğu bilinmektedir (52). Bu sitokin salınımının, böbrekler ve ince bağırsak gibi "hedef

organların” epitel hücrelerinde artmış apoptoza neden olabileceği de gösterilmiştir (53). Biz çalışmamızda, sitokinleri ölçememiş olmamıza rağmen supine veya prone pozisyon fark etmeksizin sistolik, diastolik ve ortalama arter basınçlarında bazal değerlere göre anlamlı düşme izledik. Bu değişikliklerin inflamasyonun artışına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Ventilasyon stratejilerinin, bakteri kaynaklı pnömoni sırasında akciğer hasarını bakteri translokasyonu, endotoksin ve inflamatuvar mediatörlerin salınımı gibi mekanizmalarla sepsise dönüşümüne katkıda bulunabileceği bilinmektedir, ancak mekanizmaların sıralaması hakkında fikir birliğine varılmamıştır (54).

Bakteri translokasyonu ve mekanik ventilasyon stratejileri arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar, ventilasyon teknikleriyle akciğer bariyeri bütünlüğü ve bakteriyemi riski arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur.

Nakos ve ark.nın koyunlar üzerinde prone pozisyonun VILI üzerine koruyucu etkisini inceledikleri çalışmada, akciğerlere uygulanan zararlı bir ventilasyon stratejisinin, 'hedef organlarda' (*end organ*) hasara yol açabileceğini ve bunun muhtemelen apoptoz ile ilişkili olduğunu destekleyen kanıtlar sunmuşlardır. Prone pozisyonunun akciğer hasarının şiddetini ve yaygınlığını azaltmakla birlikte akciğerlerde ve 'hedef organlarda' apoptoz indekisinde de supine pozisyona kıyasla azalma sağladığı gösterilmiştir (30).

Ozcan'ın çalışmasında, mekanik ventilasyondaki farklı rekrutman manevralarının hem bakteri translokasyonuna hem de VILI'ye neden olabileceği gösterilmiştir (42). Bu çalışmada, 7 mL/kg tidal volüm ve 5 cmH₂O PEEP uygulanmasına rağmen, ventilasyon başladıktan bir saat sonra pozitif kan kültürleri ile sonuçlanan bakteri yayılımı saptanmıştır. Böylece erken dönemde dahi pozitif kan kültürleri saptanması, ventilasyon sırasında bariyer bütünlüğünün bozulmasının bakteri translokasyonuna yardımcı olduğunu göstermektedir.

Ventilasyon tipi, akciğer inflamasyonu ve hasarının şiddetini belirlemede kritik bir rol oynar. Magalhães ve ark., değişken ventilasyon ile bakteri translokasyonunda artış olmaksızın akciğer fonksiyonlarını iyileştirildiğini, akciğer hasarının azaltıldığını göstermiştir. Bu bulgu, özellikle akciğer hasarı bulunan hastalarda değişken

ventilasyonun etkili bir müdahale olabileceğini ve bakterilerin sistemik dolaşıma yayılma riskini artırmadan olumlu sonuçlar sağlayabileceğini ortaya koymaktadır (41).

5.4. Sürenin Bakteri Translokasyonuna Etkisi

Ladoire ve ark.'nın tavşanlar üzerinde yaptığı deneysel pnömoni modelinde, unilateral bakteri kaynaklı pnömoni gelişen hayvan modellerinde prone pozisyon uygulanmasının bakteriyemik sonuçlara karşı koruyucu etki gösterilmiştir. Prone pozisyonun akciğer kompliyansını artırarak ve inflamasyonu azaltarak bakterilerin kana geçiş riskini azaltmış olabileceğini belirtmişlerdir. Çalışmalarında lobar pnömoni bulgularının gelişmesi için en az 3 saat geçmesi gerektiği vurgulanmış ve tavşanları bu amaçla 8 saat mekanik ventilasyona maruz bırakmışlardır (47).

Çalışmamızda ratları totalde 60 dakika mekanik ventilasyona maruz bıraktık. Bu nedenle pnömoni gelişimi ve bakterilerin kana translokasyonu için yeterli zaman geçmemiş olabilir. Kısa süreli mekanik ventilasyon uygulaması hedeflediğimiz VILI tablosunun oluşması için yeterli süreyi sağlamamış olabilir. Bu yüzden ratların yalnızca %36'sında kanda bakteri üremesi saptamış olabiliriz. Dolayısıyla prone ve supine grubundaki üreme yüzdesi açısından farklılık saptanamamasının nedeni uyguladığımız ventilasyon süresinin ve deneyde kullandığımız rat sayısının yetersizliği olabilir.

5.5. Limitasyonlar

Nakos ve ark., supine pozisyonda intraalveolar hemorajinin ağırlıklı olarak dorsal bölgelerde görülürken, diğer histolojik patolojilerin (alveolar/fibrin ödemi, septal kalınlaşma, intraalveolar inflamatuvar hücreler) akciğer boyunca homojen olarak dağıldığını ancak prone pozisyonda ise tüm histolojik değişikliklerin akciğerde homojen şekilde dağıldığını da saptamışlardır (30).

Biz çalışmamızın kısıtlılıklarından biri olan histolojik değerlendirme eksikliğimiz sebebiyle akciğerde pnömoni bulgularını kanıtlayamadık. Fakat akciğerlere direkt olarak verdiğimiz bakteri suşunun periferik kan damarından alınan kan kültüründe üremesini gösterdik. Bu durum bize verdiğimiz bakterinin akciğerde pnömoni tablosu oluşturarak yarattığı inflamasyon sonucunda akciğerlerden kana geçişi olduğunu düşündürmüştür. Literatürdeki çalışmalardan farklı olarak biz kanda ilgili bakteri suşunun kan kültüründe

üremesini mekanik ventilasyonun en erken 15.dakikasında supine grubundan alınan kan kültüründe saptadık.

Sistemik bakteri translokasyonunu değerlendirmede dalak ve karaciğer kültürlerinin daha tutarlı sonuçlar verdiğini iddia eden çalışmalar olsa da literatürde kan kültüründe üreme gösterilerek bakteriyal translokasyonun kanıtlandığı pek çok deneysel pnömoni modeli de mevcuttur (55–57). Biz de çalışmamızda sistemik yayılımı değerlendirmek için dalak ve karaciğer gibi hedef organ patolojik incelemesi yapmadık. Histopatolojik değerlendirmelerle lokal hasar ve enfeksiyonları kanıtlayamamış olmamız çalışmamızın kısıtlılıklarındandır.

Literatürde VILI ve sistemik enfeksiyonu değerlendirmede IL-8, TNF-alfa gibi sitokinler sıklıkla kullanılmıştır (47,58,59). Çalışmamızda biyokimyasal olarak yalnızca kan gazı analizi cihazının değerlerini kullandık. Sitokin ölçümü yapamamış olmamız da çalışmamızın bir diğer kısıtlayıcı parametresidir.

Çalışmamızda yoğun bakım hastalarında sıklıkla pnömoni etkeni olan *Eschericia coli* bakterisi kullandık (51). Farklı bakterilerin sahip olduğu farklı virülans özellikleri nedeniyle pnömoni oluşturma süreleri, kana bakterilerin geçiş süreleri farklılık gösterebilir. Çalışmamız farklı bakteri türleri kullanıldığında farklı sonuçlar verebilir. Prone pozisyonun koruyucu etkinliği de farklı bakteri kaynaklı pnömoni tiplerinde farklı sonuçlar gösterebilir.

Çalışmamız deneysel bir çalışmadır. Denek olarak kullanılan Sprague-Dawley ratların akciğer ve göğüs duvarı kompliyansları, intraabdominal organların bası etkisi, kalbin bası etkisi insanlardakiyle bire bir uyumlu değildir. Ratların dört ayaklı hayvanlar olması nedeniyle normal şartlarda da prone pozisyonda bulunmaları da onları insan fizyolojisinden ayıran bir diğer kısıtlayıcı faktör olabilir. Ventilasyon parametrelerinde yaptığımız değişiklikler ve buna bağlı gelişen akciğer hasarı, bakteri kaynaklı pnömoninin sistemik etkileri de kemirgenler ve insanlar arasında farklılık gösterebilir. Bu yüzden prone pozisyonun koruyucu etkileri ratlarda insanlardaki kadar belirgin olmayabilir.

Sonuç olarak, prone pozisyonun akciğerde koruyucu etkinliklerini araştırmak için daha büyük çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇ

Bu çalışma günümüzde oksijenizasyonu iyileştirmek için sıklıkla kullanılan prone pozisyonunun, pnömoni varlığında akciğerdeki bakterilerin kana geçişini önlemese de geciktirebileceğini göstermiştir. Prone pozisyonunun bu olumlu etkisi sayesinde yoğun bakım ünitesindeki hastalarda sıklıkla mortalite sebebi olan sepsis ve MODS tablosunun oluşumunu geciktirebileceğimizi düşünmekteyiz.



Kaynakça

1. Neto AS, Cardoso SO, Manetta JA, Pereira VGM, Esp3sito DC, M de Oliveira Prado Pasqualucci, vd. Association Between Use of Lung-Protective Ventilation With Lower Tidal Volumes and Clinical Outcomes Among Patients Without Acute Respiratory Distress Syndrome. *Jama*. 2012;308(16):1651.
2. Gattinoni L, Protti A, Caironi P, Carlesso E. Ventilator-induced lung injury: The anatomical and physiological framework: *Crit Care Med*. Ekim 2010;38:S539-48.
3. Gattinoni L, Collino F, Camporota L. Ventilator induced lung injury: a case for a larger umbrella? *Intensive Care Med*. Şubat 2024;50(2):275-8.
4. Matthay MA, Arabi Y, Arroliga AC, Bernard G, Bersten AD, Brochard LJ, vd. A New Global Definition of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 01 Ocak 2024;209(1):37-47.
5. Beitler JR, Malhotra A, Thompson BT. Ventilator-induced Lung Injury. *Clin Chest Med*. Aralık 2016;37(4):633-46.
6. Stüber F, Wrigge H, Schroeder S, Wetegrove S, Zinserling J, Hoeft A, vd. Kinetic and reversibility of mechanical ventilation-associated pulmonary and systemic inflammatory response in patients with acute lung injury. *Intensive Care Med*. Temmuz 2002;28(7):834-41.
7. Mao Z, Gao L, Wang G, Liu C, Zhao Y, Gu W, vd. Subglottic Secretion Suction for Preventing Ventilator-Associated Pneumonia: An Updated Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *Crit Care*. 2016;20(1).
8. Ji T, Zhu X, Shang F, Zhang X. Preventive Effect of Probiotics on Ventilator-Associated Pneumonia: A Meta-Analysis of 2428 Patients. *Ann Pharmacother*. 2020;55(8):949-62.
9. Mukhtar A, Zaghlol A, Mansour R, Hasanin A, Eladawy A, Mohamed H, vd. Reduced Incidence of Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus Ventilator-Associated Pneumonia in Trauma Patients: A New Insight Into the Efficacy of the Ventilator Care Bundle. *Trauma*. 2014;16(3):202-6.
10. Forel JM, Voillet F, Pulina D, Gacouin A, Perrin G, Barrau K, vd. Ventilator-associated pneumonia and ICU mortality in severe ARDS patients ventilated according to a lung-protective strategy. *Crit Care*. 18 Nisan 2012;16(2):R65.
11. Bekaert M, Timsit JF, Vansteelandt S, Depuydt P, Vésin A, Garrouste-Orgeas M, vd. Attributable Mortality of Ventilator-Associated Pneumonia: A Reappraisal Using Causal Analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 Kasım 2011;184(10):1133-9.
12. Monteiro-Neto V, Lima-Neto LG, Abreu AG, Monteiro CRAV. Microbiology of Ventilator-Associated Pneumonia. İçinde: Chroneos ZC, editör. *Contemporary*

Topics of Pneumonia [Internet]. InTech; 2017 [a.yer 16 Mart 2025]. Erişim adresi: <http://www.intechopen.com/books/contemporary-topics-of-pneumonia/microbiology-of-ventilator-associated-pneumonia>

13. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-Induced Lung Injury. *N Engl J Med*. 2014;370(10):979-80.
14. Prost N d., Ricard JD, Saumon G, Dreyfuss D. Ventilator-Induced Lung Injury: Historical Perspectives and Clinical Implications. *Ann Intensive Care*. 2011;1(1).
15. Ronchi CF. Ventilator-Induced Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome: A Basic Science Review. *J Pulm Respir Med* [Internet]. 2012 [a.yer 10 Mart 2025];02(05). Erişim adresi: <https://www.omicsonline.org/ventilator-induced-lug-injury-and-acute-respiratory-distress-syndrome-a-basic-science-review-2161-105X.S12-001.php?aid=8354>
16. Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced Lung Injury. *Am J Respir Crit Care Med*. Ocak 1998;157(1):294-323.
17. Nugent K, Berdine G. Mechanical power during mechanical ventilation. *Southwest Respir Crit Care Chron*. 29 Ocak 2024;12(50):16-23.
18. Yen S, Preissner M, Bennett E, Dubsky S, Carnibella R, O'Toole R, vd. The Link between Regional Tidal Stretch and Lung Injury during Mechanical Ventilation. *Am J Respir Cell Mol Biol*. Mayıs 2019;60(5):569-77.
19. Gajic O, Dara SI, Mendez JL, Adesanya AO, Festic E, Caples SM, vd. Ventilator-associated lung injury in patients without acute lung injury at the onset of mechanical ventilation*: *Crit Care Med*. Eylül 2004;32(9):1817-24.
20. Brower RG, Matthay MA, Morris AH, Schoenfeld D, Thompson B, Wheeler AP. Ventilation With Lower Tidal Volumes as Compared With Traditional Tidal Volumes for Acute Lung Injury and the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2000;342(18):1301-8.
21. Kim J, Heise R, Reynolds A, Pidaparti R. Quantification of Age-Related Lung Tissue Mechanics under Mechanical Ventilation. *Med Sci*. 29 Eylül 2017;5(4):21.
22. Pop-Vicas A, Opal SM. Over-distension of the airways by mechanical ventilation in the elderly: adding insult to injury. *Crit Care*. 2013;17(4):165.
23. Vasques F, Duscio E, Pasticci I, Romitti F, Vassalli F, Quintel M, vd. Is the mechanical power the final word on ventilator-induced lung injury?—we are not sure. *Ann Transl Med*. Ekim 2018;6(19):395-395.
24. Ranieri VM. Mechanical Ventilation as a Mediator of Multisystem Organ Failure in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Jama*. 2000;284(1):43-4.

25. Ding N, Wang F, Xiao H, Xu L, She S. Mechanical Ventilation Enhances HMGB1 Expression in an LPS-Induced Lung Injury Model. Morty RE, editör. PLoS ONE. 10 Eylül 2013;8(9):e74633.
26. Charles PE, Tissières P, Barbar SD, Croisier D, Dufour J, Dunn-Siegrist I, vd. Mild-stretch mechanical ventilation upregulates toll-like receptor 2 and sensitizes the lung to bacterial lipopeptide. Crit Care. 27 Temmuz 2011;15(4):R181.
27. Tonetti T, Vasques F, Rapetti F, Maiolo G, Collino F, Romitti F, vd. Driving pressure and mechanical power: new targets for VILI prevention. Ann Transl Med. Temmuz 2017;5(14):286-286.
28. Charles PE, Martin L, Etienne M, Croisier D, Piroth L, Lequeu C, vd. Influence of positive end-expiratory pressure (PEEP) on histopathological and bacteriological aspects of pneumonia during low tidal volume mechanical ventilation. Intensive Care Med. Aralık 2004;30(12):2263-70.
29. Kallet RH. A Comprehensive Review of Prone Position in ARDS. Respir Care. Kasım 2015;60(11):1660-87.
30. Nakos G, Batistatou A, Galiatsou E, Konstanti E, Koulouras V, Kanavaros P, vd. Lung and “end organ” injury due to mechanical ventilation in animals: comparison between the prone and supine positions. Crit Care. 28 Şubat 2006;10(1):R38.
31. Broccard A, Shapiro RS, Schmitz LL, Adams AB, Nahum A, Marini JJ. Prone positioning attenuates and redistributes ventilator-induced lung injury in dogs: Crit Care Med. Şubat 2000;28(2):295-303.
32. Valenza F, Guglielmi M, Maffioletti M, Tedesco C, Maccagni P, Fossali T, vd. Prone position delays the progression of ventilator-induced lung injury in rats: Does lung strain distribution play a role?*: Crit Care Med. Şubat 2005;33(2):361-7.
33. Gattinoni L, Busana M, Giosa L, Macrì M, Quintel M. Prone Positioning in Acute Respiratory Distress Syndrome. Semin Respir Crit Care Med. Şubat 2019;40(01):094-100.
34. Albert RK, Hubmayr RD. The Prone Position Eliminates Compression of the Lungs by the Heart. Am J Respir Crit Care Med. 01 Mayıs 2000;161(5):1660-5.
35. Länger T, Brioni M, Guzzardella A, Carlesso E, Cabrini L, Castelli G, vd. Prone Position in Intubated, Mechanically Ventilated Patients With COVID-19: A Multi-Centric Study of More Than 1000 Patients. Crit Care. 2021;25(1).
36. Galiatsou E, Kostanti E, Svarna E, Kitsakos A, Koulouras V, Efremidis SC, vd. Prone Position Augments Recruitment and Prevents Alveolar Overinflation in Acute Lung Injury. Am J Respir Crit Care Med. 15 Temmuz 2006;174(2):187-97.

37. Munshi L, Sorbo LD, Adhikari NKJ, Hodgson C, Wunsch H, Meade MO, vd. Prone Position for Acute Respiratory Distress Syndrome. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(Supplement_4):S280-8.
38. Guérin C, Albert RK, Beitler J, Gattinoni L, Jaber S, Marini JJ, vd. Prone position in ARDS patients: why, when, how and for whom. *Intensive Care Med*. Aralık 2020;46(12):2385-96.
39. Beitler JR, Guérin C, Ayzac L, Mancebo J, Bates DM, Malhotra A, vd. PEEP Titration During Prone Positioning for Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care*. 2015;19(1).
40. Lachmann RA, Van Kaam AH, Haitsma JJ, Lachmann B. High positive end-expiratory pressure levels promote bacterial translocation in experimental pneumonia. *Intensive Care Med*. Ekim 2007;33(10):1800-4.
41. Magalhães RF, Samary CS, Santos R d., Oliveira MV, Rocha NN, Santos CAC, vd. Variable Ventilation Improves Pulmonary Function and Reduces Lung Damage Without Increasing Bacterial Translocation in a Rat Model of Experimental Pneumonia. *Respir Res*. 2016;17(1).
42. Özcan PE, Akinci IO, Edipoğlu IS, Şentürk E, Baylan S, Cagatay A, vd. The Effects of Different Recruitment Maneuvers on Bacterial Translocation and Ventilatory Induced Lung Injury. *Turk J Trauma Emerg Surg*. 2015;
43. Kaam AH v., Lachmann R, Herting E, Jaegere AD, Iwaarden F v., Noorduyn LA, vd. Reducing Atelectasis Attenuates Bacterial Growth and Translocation in Experimental Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(9):1046-53.
44. Wagener BM, Hu R, Wu S, Pittet JF, Ding Q, Che P. The Role of *Pseudomonas aeruginosa* Virulence Factors in Cytoskeletal Dysregulation and Lung Barrier Dysfunction. *Toxins*. 02 Kasım 2021;13(11):776.
45. Guérin C, Reignier J, Richard J, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, vd. Prone Positioning in Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368(23):2159-68.
46. Papazian L, Munshi L, Guérin C. Prone position in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med*. Ağustos 2022;48(8):1062-5.
47. Ladoire S, Pauchard LA, Barbar SD, Tissieres P, Croisier-Bertin D, Charles PE. Impact of the Prone Position in an Animal Model of Unilateral Bacterial Pneumonia Undergoing Mechanical Ventilation. *Anesthesiology*. Mayıs 2013;118(5):1150-9.
48. Berube BJ, Rangel SM, Hauser AR. *Pseudomonas aeruginosa*: breaking down barriers. *Curr Genet*. Şubat 2016;62(1):109-13.

49. Gattinoni L, Pelosi P, Vitale G, Pesenti A, D'Andrea L, Mascheroni D. Body Position Changes Redistribute Lung Computed-Tomographic Density in Patients with Acute Respiratory Failure. *Anesthesiology* [Internet]. 1991;74(1). Erişim adresi: https://journals.lww.com/anesthesiology/fulltext/1991/01000/body_position_changes_redistribute_lung.4.aspx
50. Xin Y, Cereda M, Hamedani H, Pourfathi M, Siddiqui S, Meeder N, vd. Unstable Inflation Causing Injury. Insight from Prone Position and Paired Computed Tomography Scans. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 Temmuz 2018;198(2):197-207.
51. Messika J, Magdoud F, Clermont O, Margetis D, Gaudry S, Roux D, vd. Pathophysiology of Escherichia coli ventilator-associated pneumonia: implication of highly virulent extraintestinal pathogenic strains. *Intensive Care Med*. Aralık 2012;38(12):2007-16.
52. Vlahakis NE, Hubmayr RD. Cellular Stress Failure in Ventilator-injured Lungs. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 Haziran 2005;171(12):1328-42.
53. Slutsky AS, Imai Y. Ventilator-induced lung injury, cytokines, PEEP, and mortality: implications for practice and for clinical trials. *Intensive Care Med*. Ağustos 2003;29(8):1218-21.
54. Slutsky AS, Tremblay LN. Multiple System Organ Failure: Is Mechanical Ventilation a Contributing Factor? *Am J Respir Crit Care Med*. 01 Haziran 1998;157(6):1721-5.
55. Nahum AH. Effect of mechanical ventilation strategy on dissemination of intratracheally instilled Escherichia coli in dogs.
56. Verbrugge SJC, Šorm V, Van 't Veen A, Gommers D, Lachmann B, Mouton JW. Lung overinflation without positive end-expiratory pressure promotes bacteremia after experimental Klebsiella pneumoniae inoculation. *Intensive Care Med*. Şubat 1998;24(2):172-7.
57. Cakar N, Akinci O, Tugrul S, Ozcan PE, Esen F, Eraksoy H, vd. Recruitment maneuver: Does it promote bacterial translocation?*: *Crit Care Med*. Eylül 2002;30(9):2103-6.
58. Pugin J, Dunn I, Jolliet P, Tassaux D, Magnenat JL, Nicod LP, vd. Activation of human macrophages by mechanical ventilation in vitro. *Am J Physiol-Lung Cell Mol Physiol*. 01 Aralık 1998;275(6):L1040-50.
59. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, Tullio RD, Dayer JM, Brienza A, vd. Effect of Mechanical Ventilation on Inflammatory Mediators in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome.