

Ventilatör İlişkili Akciğer Hasarı

Ventilator Associated Lung Injury

Dr. Gökhan M. MUTLU

Chicago Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları ve Yoğun Bakım Bölümü, Chicago, ABD

ÖZET

Hayat kurtarıcı olmakla birlikte mekanik ventilasyon, özellikle doğru şekilde kullanılmadığında komplikasyonlara sebep olabilir. Bunların arasında en önemli komplikasyon ventilatör kaynaklı veya ventilatörle ilişkili akciğer hasarıdır (VILI/VALI). Alveolar aşırı dinlenme (volutravma) ve alveollerin tekrarlayan açılıp kollapsı (atelectravma) VILI/VALI patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) VALI için en önemli risk faktörüdür. Klinik olarak, VALI'nin prezentasyonu ve bulguları özgül değildir ve ARDS ile ayırt edilemez olduğundan tanı koymak zordur. Koruyucu stratejiler, alveolar aşırı gerilimi azaltmak için düşük tidal hacimli ventilasyon ve alveollerin tekrar tekrar açılması ve çöküşünü en aza indirmek için pozitif son ekspirasyon basıncının uygulanmasına odaklanır.

Anahtar Kelimeler: Ventilatör ilişkili akciğer hasarı, akut akciğer hasarı, solunum, mekanik ventilatör.

SUMMARY

While life-saving, mechanical ventilation may be associated with complications especially if not used properly. Among of these, the most important complication is ventilator-induced or ventilator-associated lung injury (VILI/VALI). Alveolar overdistention (volutrauma) and repetitive opening and collapse of alveoli (atelectrauma) play important roles in the pathogenesis of VILI/VALI. Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is the most important risk factor for VALI. Clinically, the diagnosis of VALI is difficult because its presentation and signs are non-specific and not distinguishable from those of ARDS. Preventive strategies focus on low tidal volume ventilation and application of positive end expiratory pressure to minimize alveolar overdistention and repetitive opening and collapse of alveoli, respectively.

Keywords: Ventilator-induced lung injury, acute lung injury, respiration, artificial.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Prof. Dr. Gökhan M. MUTLU

Chicago Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları ve Yoğun Bakım Bölümü, Chicago, ABD

e-posta: gmutlu@medicine.bsd.uchicago.edu

DOI: 10.5152/gghs.2018.005

GİRİŞ

Mekanik ventilasyon hayat kurtarıcı ve ileri yaşam desteğinin vazgeçilmez öğelerinden biridir. Bununla birlikte, diğer tedaviler gibi özellikle doğru kullanılmazsa komplikasyonlara sebep olabilir, akciğerlere zarar verebilir ve akut akciğer hasarı (acute lung injury, ALI) sebep olabilir. Mekanik ventilasyona bağlı komplikasyonlar arasında en önemlilerinden birisi ventilatör ilişkili akciğer hasarıdır "Ventilator-Associated Lung Injury, (VALI)". VALI mekanik ventilasyon sırasında gelişen akut akciğer yaralanmasını "Acute Lung Injury (ALI)" tanımlamak için kullanılan terimdir⁽¹⁾. Eğer akut akciğer hasarına veya yaralanmasına mekanik ventilasyonun neden olduğu kanıtlanabiliyorsa buna ventilatör kaynaklı akciğer hasarı "Ventilator-Induced Lung Injury (VILI)" adı verilir. Fakat mekanik ventilasyonun akciğer hasarına neden olduğunu araştırma laboratuvarı dışında ispatlamak hemen hemen mümkün olmadığından klinikte bu olayı açıklamak için VALI terimi kullanılır. Bu bölümde VALI'nin patogenezi, risk faktörleri, insidansı, önlenmesi, klinik sunumu, tanı ve tedavisi konusunda bilgiler verilmiştir.

PATOGENEZ

Mekanik ventilasyonun potansiyel zararı ilk olarak 1950'lerde farkedilse de, respiratör akciğer sendromu terimi ilk defa 1967 yılında post-mortem görülen akciğer hasarını tanımlamak için kullanılmıştır. Fakat o dönemde akciğer hasarının yüksek oksijen düzeylerine bağlı olduğu düşünülmüştür⁽²⁻⁴⁾. O zamandan günümüze yapılan çalışmalar sayesinde mekanik ventilasyonun akciğer hasarına yani VALI/VILI'ye nasıl sebep olan olduğunu gösteren patofizyolojik mekanizmalar giderek daha iyi anlaşılmıştır^(3,5,6).

Barotravma yani hava yolu basıncının yüksekliğine bağlı komplikasyonlar kendini, pnömomediastinum, pnömotoraks veya subkütan amfizem olarak gösterse de VALI/VILI'nin barotravma sonucunda oluşmaz. VALI'nin gelişmesinde önemli rol oynayan iki faktör;

1. Alveollerin aşırı gerilimi (volutravma),
2. Siklik atelektazidir (atelektavma)^(3,7).

Bu faktörlerin VALI patogeneziindeki görece önemli bilinmemekle birlikte alveollerin aşırı geriliminin rolünün daha önemli olduğu düşünülmektedir. Bu iki mekanizmaya ek olarak gelişen biyotravma, hücre düzeyinde bağışıklık sistemini aktive edecek mediatörlerin salınması ve buna bağlı olarak akciğerin ve diğer organların yaralanmasına sebep olur. Alveollerin yaralanmasına bağlı olarak progresif yüksek

geçirgenlikli interstisyel ve alveoler ödem, alveoler kanama, hiyalin membran gelişimi, sürfaktan kaybı ve alveolar çökme (kollaps) ile sonuçlanır^(1,8).

Volutravma

Mekanik ventilasyonun akut akciğer hasarı ve pulmoner ödem yarattığını gösteren ilgili ilk çalışmalardan biri Webb ve Tierney'nin çalışmasıdır⁽⁹⁾. Bu çalışmada, Webb ve Tierney sıçanların 35 dakika 45 cmH₂O pik hava yolu basıncıyla ventile ettiklerinde ciddi derecede pulmoner ödem geliştirdiklerini gösterdiler. Bu çalışmayla yüksek hava yolu basıncının veya barotravmanın akut akciğer hasarına sebep olduğunu düşünülmüştür. Fakat bu konuda daha sonra yapılmış olan araştırmalar akciğer üzerindeki hacim ve basınç etkisini ayırt etmiş ve hava yolu basıncının yüksekliğinin VALI/VILI'nin oluşması için tek başına yeterli olmadığını göstermiştir. Bu çalışmalardan çıkarılan sonuç VALI/VILI'nin akciğer hacimlerinin yüksekliği yani volutravma sebebiyle geliştiğidir.

Akciğer hacminin akut akciğer hasarının gelişmesindeki gerekliliği konusundaki çalışmalara öncülük eden Dreyfuss ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadır⁽¹⁰⁾. Bu çalışmada, yüksek pik hava yolu basıncı ve yüksek tidal volüm verilen sıçanların pulmoner ödem geliştirdiğini, fakat yüksek pik hava yolu basıncı ve düşük tidal volüm (torakoabdominal bandaj konulması sebebiyle göğüs kafesinin genişlemesi önlenerek) verilen hayvanlarda ise ödem veya herhangi bir patoloji gelişmediği gösterilmiştir. Diğer önemli bir çalışmada, araştırmacılar tavşanlara, bir saat boyunca değişik pik hava yolu basınçları kullanılarak mekanik ventilasyona tabii tutmuşlar⁽¹¹⁾. Bir gurup tavşana, göğüs genişlemesini sınırlamak ve hacimin etkisini ortadan kaldırmak için bir vücut alçısı giydirilmiş. Vücut alçısı olmayan grup, 30 ve 45 cmH₂O'nun pik hava basıncı basınçlarında mekanik ventilasyon sonrasında akciğer hasarı geliştirirken, vücut alçısı olan ve akciğerleri genişleyemeyen grup bu iki pik hava yolu basıncında da akciğer hasarı geliştirmemiştir. Bu çalışmalardan çıkarılan sonuç, VALI/VILI'nin hava yolu basıncı yerine akciğer hacmine bağlı olduğu yani volutravma sonucunda geliştiğidir.

Alveolar distansiyonun insanlarda akciğer hasarına sebep olabileceği veya şiddetlendirdiğini gösteren kanıtlar da bulunmaktadır. Mekanik ventilasyona tabii tutulan hastalarda yüksek tidal volüm VALI için bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmıştır (ideal vücut ağırlığının kilogram başına 6 mL'nin üstünde her mL için göreceli olasılık oranı 1.3 olarak bulunmuştur)⁽¹²⁾.

Alveollerin aşırı gerilimi büyük tidal volümler kullanıldığında görülse de normal olmayan bir akciğerde hasara sebep olmak için büyük tidal volümler gerekli değildir. Heterojen konsolidasyon veya atelektazi olduğunda, her nefes alışı sırasında hastaya verilen tidal volümün orantısız bir bölümü açık olan alveollere iletilir. Bu geleneksel tidal volüm verilmesine rağmen bölgesel olarak bazı alveollerde aşırı gerilimine ve buna bağlı olarak da VALI'ye neden olabilir⁽¹³⁾.

Bu, konvansiyonel hacimlerinin bir "bebek" akciğere verilmesi şeklinde düşünülebilir⁽¹⁴⁾. Bu nedenle normal akciğerlerle karşılaştırıldığında hasarlı olan akciğerler volutravma gelişmesi açısından daha büyük risk taşırlar.

Alveollerin gerilimi transpulmoner basınç ile orantılıdır. Transpulmoner basınç normal solunum sırasında alınan tidal hacim ile hali hazırda havalandırılan akciğer miktarı arasındaki oranı yansıtır⁽¹⁵⁾ ve alveolar basınç ve plevral basınç arasındaki farka bakılarak hesaplanır. Bu iki basınçtan alveolar basıncının tahmin edilmesi oldukça kolaydır. Mekanik ventilasyon sırasında hava akışı durdurularak inspirasyon sonunda ölçülen basınç, plato basıncı alveolar basıncını tahmin etmek için kullanılır. Fakat transpulmoner basıncın hesaplanması için gerekli olan diğer basınç, plevral basıncın ölçülmesi zor ve karışıktır.

Özofagus basıncının ölçülerek plevral basıncı tahmin edilebilir, fakat klinikte kullanılması kolay değildir. Özofagus basıncı konusundaki önemli bir nokta yer çekimine bağlı olarak plevral basınçta bir gradyan olması ve bu sebeple plevral basıncı hakkında tahmini bilgi vermesidir. Bu yüzden klinikte akciğerlerin gerilimi hakkında bilgi sahibi olmak için plato basıncı tek başına kullanılır. Plato basıncı ölçümlerinin yorumlanmasında dikkate alınması gereken çeşitli unsurlar vardır. Plato basıncını alveolar distasyon için kullanmak için hastanın solunum çabası göstermiyor olması önemlidir.

Plato basıncı sadece akciğerleri değil aynı zamanda göğüs duvarını genişleten basıncı gösterdiği için göğüs duvarı çeşitli sebeplerden sertleşmiş olan hastalarda (örneğin; plevral efüzyon, masif asit, kifoskolyoz) ventilatör tarafından verilen basıncın bir kısmının göğüs duvarını genişletme sırasında kaybolduğu göz önüne alınmalı ve plato basıncının alveolar gerilmesine olan etkisi o şekilde yorumlanmalıdır. Diğer bir deyişle, her yükselmiş plato basıncı alveollerin aşırı gerilmesi anlamına gelmez.

Atelektravma

VALI/VILI'nin gelişmesinde önemli rol oynayan ikinci faktör, atelektravma yani atelektaziye bağlı travmadır⁽¹⁶⁾. Hayvan modellerinde, sıklık alveolar genişleme (inspirasyon esnasında) ve kollaps/çökmeye (ekspirasyon esnasında) bağlı olarak da komşu alveollerin genişleyebildiği ve akciğer hasarına neden olduğu gösterilmiştir^(17,18). Tidal volümün akciğerlerde dağılımı sırasında özellikle havalanmış ve atelektazili bölgeler arasındaki arayüzlerde birimler yaralanma açısından yüksek risk oluşturmaktadır⁽¹⁹⁾. Sıklık atelektazi, tidal atelektazi veya atelektravma olarak adlandırılan bu olay konsolidasyon veya atelektazi açısından heterojen dağılım gösteren hastaların neden VALI'ya daha yatkın olduklarını açıklayabilir⁽²⁰⁾. Parankimal hastalıklar heterojen olduğunda açılıp kapanmakta olan komşu alveollerin zararlı etkisine veya başka bir deyişle atelektravmaya maruz kalan alveol sayısında artış görülür.

VALI'ye sebep olduğu düşünülse de alveolar gerginlikle karşılaştırıldığında atelektravmanın katkısı tam olarak bilinmemektedir. Webb ve Tierney yüksek tidal volümün akut akciğer hasarına sebep olduğunu gösterdiği çalışmalarında aynı zamanda bu etkinin ["Positive End Expiratory Pressure (PEEP)", ekspirasyon sonu pozitif basınç] uygulanarak önlenebileceğini göstermişlerdir⁽⁹⁾. Daha sonraki çalışmalarda, sıfır PEEP (ZEEP) ile karşılaştırıldığında PEEP'in atelektaziyi düzelttiği ve terminal ünitelerinin tekrar tekrar açılıp ve kapanması nedeniyle oluşan akciğer epitel hücrelerinin yaralanmasını, yani atelektravmayı önlediği gösterilmiştir⁽¹⁸⁾. Açık akciğer ventilasyonunun mortaliteye olan yararı atelektravmanın önemli bir rolü olduğunu düşündürmektedir⁽²¹⁾. Bu görüşe karşıt olarak yüksek frekanslı salınımlı ventilasyon kullanılan çalışmaların başarısızlıkla sonuçlanması, alveolar distansiyonun atelektravmaya göre daha önemli olabileceğini düşündürmektedir⁽²²⁾.

VALI İçin Risk Faktörleri

VALI yüksek tidal volüm sebebiyle gelişse de altta yatan akciğer hastalığı olan kişilerde daha düşük tidal volümleri ile de gelişebilir. Bu altta yatan akciğer hastalıkları arasında, VALI için en önemli risk faktörü akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS)'dir (Tablo 1)⁽¹²⁾. ARDS'li hastaları VALI'ya yatkın kılan bir çok sebep vardır. ARDS'deki hasarlı bir akciğer daha fazla yaralanma riski altında olabilir. Sıklık atelektazi yaralı bir akciğerde daha yaygın olarak görülür. ARDS'nin akciğerdeki heterojen dağılımı, geleneksel tidal ha-

Tablo 1. VALI için risk faktörleri.

ARDS
Yüksek tidal hacimler ($V_t > 6$ mL/kg (ideal vücut ağırlığı))
Kan ürünü transfüzyonları
Asidemi (pH < 7.35)
Restriktif akciğer hastalığı

cimlerin kullanılmasına rağmen fokal alveolar distansiyonu kolaylaştırır ve sıklık atelektazinin zararlı etkilerine maruz kalabilecek sağlıklı alveol miktarını arttırır. ARDS dışındaki diğer risk faktörleri arasında yüksek tidal hacimler [> 6 mL/kg (ideal vücut ağırlığı)], kan ürünü transfüzyonları, asidemi (pH < 7.35) ve restriktif akciğer hastalığı bulunmaktadır⁽¹²⁾. Genetik varyasyonların da akut akciğer hasarı ve VALI için artmış risk teşkil ettiği gösterilse de şu an itibarıyla klinikte bir rolü yoktur⁽²³⁻²⁶⁾.

VALI ARDS dışındaki nedenlerle mekanik ventilasyon alan hastaların yaklaşık dörtte birinde gelişir⁽¹²⁾. ARDS'li hastalarda insidansın ne olduğu tam olarak bilinmemekteyse de diğer hastalara göre daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Bunun sebebi de gerçek VALI'yi progresif ARDS'den ayırmadaki güçtür.

KLİNİK PREZENTASYON VE TANI

Klinik olarak VALI'yi progresif ARDS'den ayırt etmek çok zordur. Tipik olarak VALI kendini hipoksehide kötüleşme ve buna bağlı olarak oksijen ihtiyacında artış olarak gösterir. Hipoksemiye bağlı olarak takipne ve taşikardi olabilir. Göğüs radyografisinde yeni veya artmış bilateral interstisyel veya alveolar opasiteler görülür. Göğüs bilgisayarlı tomografisinde heterojen konsolidasyon ve atelektazi ile birlikte, fokal alveolar distansiyonu temsil eden hiperlüsent akciğer alanları gösterebilir. Sonuç olarak patognomonik özelliklerinin olmaması nedeniyle VALI'nın kesin teşhisi pek çok hastada mümkün olmayabilir. Solunum durumunun daha kötüye gitmesine sebep olabilecek alternatif nedenler (alt solunum yolu enfeksiyonu, pulmoner ödem) tanı konmadan önce her zaman göz önünde tutulmalıdır.

ÖNLEYİCİ STRATEJİLER

Mekanik ventilasyon alan hastalarda alveollerin aşırı gerilimini ve sıklık atelektaziyi azaltan "akciğerleri koruyucu" ventilasyon stratejileri ARDS'ye olan yararları sebebiyle tedavide rutin olarak kullanılmaktadır⁽²⁷⁾. Bu ventilasyon stratejilerinin teorik olarak

VALI gelişimini de azaltacağı düşünülse de bu konuda elimizde kesin bir kanıt yoktur. Buna ilaveten ARDS dışındaki bir sebepten mekanik ventilasyona tabi tutulan hastalarda da akciğerleri koruyucu ventilasyon stratejilerinin ARDS'li hastalarda olduğu gibi VALI'yi azaltacağı düşünülse de bu konuda yapılmış çok fazla çalışma bulunmamaktadır.

Volutravmanın Önlenmesi

Volutravmanın önlenmek amacıyla düşük tidal hacimli ventilasyon uygulanır. Düşük tidal hacimli ventilasyon alveolar aşırı gerginliği sınırlamak için geleneksel tidal hacimlere kıyasla daha küçük bir hacmin kullanılarak hastanın ventilasyonu anlamına gelir. ARDS'li hastalarda, randomize çalışmalar, düşük (6 mL/kg (ideal vücut ağırlığı)) tidal hacimli ventilasyonun mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir⁽²⁸⁻³⁰⁾. Düşük tidal hacimli ventilasyon ARDS'de rutin olarak kullanılsa da ARDS dışındaki nedenlerle mekanik ventilasyon verilen hastalar için optimal tidal hacmin ne olduğu bilinmemektedir. Bununla birlikte, bazı çalışmalar ARDS'li hastalarda görülen düşük tidal hacimli ventilasyonun faydalarının ARDS'si olmayan hastalara da uygulanabileceğini öngörmektedir^(29,31-33). Bu konuda ihtiyaç olan büyük randomize çalışmalar yapılan kadar, elimizdeki sınırlı veriler temel alınarak, ARDS'si olmayan hastalarda yaklaşık 6 ila 8 mL/kg (ideal kilo)'lık bir tidal hacim makul bir başlangıç tidal hacim olarak görülmektedir.

Alveollerin gerilimini direkt olarak ölçmek mümkün olmadığı için plato basıncı vekil belirteç olarak kullanılır. Optimal plato basıncı konusunda ARDS'li hastalarda pek çok çalışma olsa da ARDS dışındaki hastalıklarda incelenmemiştir. ARDS'li hastalarda, plato basıncı 30 cmH₂O veya altında tutulduğunda mortalitede düzelleme görülmüştür⁽²⁸⁾. Buna ek olarak küçük bir çalışma < 28 cmH₂O'lık bir plato basıncının, yüksek oranda havalanmayan akciğerli hastalarda daha yararlı olabileceğini düşündürmektedir⁽³⁴⁾. VALI'nin önlenmesi açısından plato basıncı ne kadar düşükse o kadar faydalı olacağı düşünülebilir, fakat daha düşük plato basıncı değerlerini hedeflemek için yeni çalışmalara gerek vardır.

Düşük tidal hacimli ventilasyon faydalarının yanında bir takım yan etkileri de vardır. Düşük tidal hacimli ventilasyon hiperkapniye neden olabilir ve permisif hiperkapnik ventilasyon stratejisi gerektirir⁽³²⁾. Buna ek olarak, bazı hastalarda uygulamak için yüksek dozda sedasyon ve nöromusküler blokaj gerekebilir. Bu tedaviler de hasta üzerinde diğer riskler taşır.

Sıklık Atelektazinin/Atelektravmanın Önlenmesi

Mekanik ventilasyon sırasında alveolleri açık tutmak ve sıklık atelektaziyi azaltmak için uygulanan başlıca yöntem PEEP'dir. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda, uygulanan PEEP'in en optimal seviyesi belirlenmemiştir. Recrutable yani geri kazanılan akciğer miktarı ne kadar çok ise, PEEP'in yararları yüksek düzeylerde ortaya çıkabilecek zararlarından daha fazladır⁽¹⁵⁾. PEEP uygulanırken, özellikle yüksek düzeylerde, atelektaziyi önleyici yararlı etkilerinin yanında alveolar gerilmeyi arttırıcı ve venöz dönüşü azaltıcı zararlı etkileri de göz önüne alınmalıdır.

Klinisyenler basınç-hacim eğrisini değerlendirerek düşük eğilme noktasının üstünde bir PEEP'i amaçlayabilirler, çünkü bu miktarda PEEP alveolü açık tutar ve sıklık atelektazi azaltır. Fakat bu stratejinin tek başına klinik sonuçları iyileştirdiği gösterilmemiştir ve uygun PEEP seviyesinin tanımlanması zordur. Bunun dışında basınç-hacim eğrisinin kesin olarak belirlenmesi genellikle nöromusküler bloker verilmesini gerektirir. Bu sebeplerden dolayı bu yaklaşım klinikte rutin olarak kullanılmamaktadır.

Özofagus basıncının yardımıyla hesaplanan transpulmoner basınç PEEP titrasyonunda kullanılabilir. Bu konuyla ilgili bir çalışma⁽³⁵⁾, bu şekilde titre edilen PEEP'in oksijenasyonu düzelttiği ve 28 günlük mortaliteyi iyileştirebileceğini gösterse de daha büyük çalışmalar olmadan böyle bir yaklaşımı klinikte kullanmak şu an için önerilemez.

Açık Akciğer Ventilasyonu

Açık akciğer ventilasyonu, düşük tidal hacimli ventilasyonu (alveoler aşırı gerginliği azaltmak için) ile basınç hacmi eğrisindeki düşük eğilme noktasının üstündeki bir değerde uygulanan PEEP'i (sıklık atelektaziyi azaltmak için) birleştiren bir ventilasyon stratejisidir. ARDS dışındaki nedenlerle mekanik olarak ventilasyon uygulanan hastalarda açık akciğer ventilasyonunun rolü araştırılmamıştır. ARDS hastalarında randomize çalışmalar, açık akciğer ventilasyonunun klinik sonuçları iyileştirdiğini göstermiştir. Bununla birlikte, bu faydaları doğrulamak için daha kati klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Havyan çalışmalarında, eğer akciğer hasarı hafif derecede ise, spontan solunum yapan havyanlarda akciğerin geri kazanılması daha iyi olmasına rağmen nöromusküler bloker verilen hayvanlara göre daha fazla sıklık atelektazi/atelektravma ve alveolar hiperinflasyon görülmüştür⁽³⁶⁾. Bu sonuçlar ARDS hastalarında nöromusküler blokajın varsayılan faydaları için potansiyel bir mekanizma olduğunu düşündürmektedir⁽³⁷⁾.

TEDAVİ

Hastanın tedavisi açısından VALI'nin progresif ARDS'den ayırt edilmesi mümkün değildir. Fakat bu ayrımın yapılması klinik olarak gerekli değildir, Çünkü VALI tedavisi ARDS'nin tedavisi ile aynıdır. VALI'yi önleyici stratejilerde olduğu gibi düşük tidal hacimli [≤ 6 mL/kg (ideal kilo)] ventilasyon kullanılır ve plato basıncı ≤ 30 cmH₂O olarak sınırlandırılır. Bunun dışında konservatif sıvı stratejisi ve destekleyici bakım verilebilir⁽³⁸⁾.

KAYNAKLAR

1. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med* 2013; 369: 2126-36.
2. Respirator lung syndrome. *Minn Med* 1967; 50: 1693-705.
3. Curley GF, Laffey JG, Zhang H, Slutsky AS. Biotrauma and Ventilator-Induced Lung Injury: Clinical Implications. *Chest* 2016; 150: 1109-17.
4. Nash G, Blennerhassett JB, Pontoppidan H. Pulmonary lesions associated with oxygen therapy and artificial ventilation. *N Engl J Med* 1967; 276: 368-74.
5. Vlahakis NE, Hubmayr RD. Cellular stress failure in ventilator-injured lungs. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 1328-42.
6. Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 294-323.
7. Tremblay LN, Slutsky AS. Ventilator-induced lung injury: from the bench to the bedside. *Intensive Care Med* 2006; 32: 24-33.
8. Rouby JJ, Brochard L. Tidal recruitment and overinflation in acute respiratory distress syndrome: yin and yang. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 104-6.
9. Webb HH, Tierney DF. Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures. Protection by positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 1974; 110: 556-65.
10. Dreyfuss D, Soler P, Saumon G. Mechanical ventilation-induced pulmonary edema. Interaction with previous lung alterations. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1568-75.
11. Hernandez LA, Peevy KJ, Moise AA, Parker JC. Chest wall restriction limits high airway pressure-induced lung injury in young rabbits. *Journal of applied physiology* 1989; 66: 2364-8.
12. Gajic O, Dara SI, Mendez JL, et al. Ventilator-associated lung injury in patients without acute lung injury at the onset of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2004; 32: 1817-24.
13. Gattinoni L, Pesenti A. The concept of "baby lung". *Intensive Care Med* 2005; 31: 776-84.
14. Gattinoni L, Pesenti A, Avalli L, Rossi F, Bombino M. Pressure-volume curve of total respiratory system in acute respiratory failure. Computed tomographic scan study. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 730-6.

15. Caironi P, Cressoni M, Chiumello D, et al. Lung opening and closing during ventilation of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 578-86.
16. Gattinoni L, Protti A, Caironi P, Carlesso E. Ventilator-induced lung injury: the anatomical and physiological framework. *Crit Care Med* 2010; 38: 539-48.
17. Sugiura M, McCulloch PR, Wren S, Dawson RH, Froese AB. Ventilator pattern influences neutrophil influx and activation in atelectasis-prone rabbit lung. *Journal of applied physiology* 1994; 77: 1355-65.
18. Muscedere JG, Mullen JB, Gan K, Slutsky AS. Tidal ventilation at low airway pressures can augment lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1327-34.
19. Mead J, Takishima T, Leith D. Stress distribution in lungs: A model of pulmonary elasticity. *J Appl Physiol* 1970; 28: 596-608.
20. Maunder RJ, Shuman WP, McHugh JW, Marglin SI, Butler J. Preservation of normal lung regions in the adult respiratory distress syndrome. Analysis by computed tomography. *JAMA* 1986; 255: 2463-5.
21. Briel M, Meade M, Mercat A, et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: Systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2010; 303: 865-73.
22. Dreyfuss D, Ricard JD, Gaudry S. Did studies on HFOV fail to improve ARDS survival because they did not decrease VILI? On the potential validity of a physiological concept enounced several decades ago. *Intensive Care Med* 2015; 41: 2076-86.
23. Arcaroli J, Sankoff J, Liu N, Allison DB, Maloney J, Abraham E. Association between urokinase haplotypes and outcome from infection-associated acute lung injury. *Intensive Care Med* 2008; 34: 300-7.
24. Arcaroli JJ, Hokanson JE, Abraham E, et al. Extracellular superoxide dismutase haplotypes are associated with acute lung injury and mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 105-12.
25. Hong SB, Huang Y, Moreno-Vinasco L, et al. Essential role of pre-B-cell colony enhancing factor in ventilator-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 605-17.
26. Gao L, Grant A, Halder I, et al. Novel polymorphisms in the myosin light chain kinase gene confer risk for acute lung injury. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2006; 34: 487-95.
27. Petrucci N, De Feo C. Lung protective ventilation strategy for the acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2013: CD003844.
28. Acute Respiratory Distress Syndrome N, Brower RG, Matthay MA, et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342: 1301-8.
29. Serpa Neto A, Cardoso SO, Manetta JA, et al. Association between use of lung-protective ventilation with lower tidal volumes and clinical outcomes among patients without acute respiratory distress syndrome: A meta-analysis. *JAMA* 2012; 308: 1651-9.
30. Neto AS, Simonis FD, Barbas CS, et al. Lung-Protective Ventilation With Low Tidal Volumes and the Occurrence of Pulmonary Complications in Patients Without Acute Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review and Individual Patient Data Analysis. *Crit Care Med* 2015; 43: 2155-63.
31. Futier E, Constantin JM, Paugam-Burtz C, et al. A trial of intraoperative low-tidal-volume ventilation in abdominal surgery. *N Engl J Med* 2013; 369: 428-37.
32. Hickling KG, Henderson SJ, Jackson R. Low mortality associated with low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in severe adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1990; 16: 372-7.
33. Ladha K, Vidal Melo MF, McLean DJ, et al. Intraoperative protective mechanical ventilation and risk of postoperative respiratory complications: hospital based registry study. *BMJ* 2015; 351: 3646.
34. Terragni PP, Rosboch G, Tealdi A, et al. Tidal hyperinflation during low tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 160-6.
35. Talmor D, Sarge T, Malhotra A, et al. Mechanical ventilation guided by esophageal pressure in acute lung injury. *N Engl J Med* 2008; 359: 2095-104.
36. Yoshida T, Uchiyama A, Matsuura N, Mashimo T, Fujino Y. The comparison of spontaneous breathing and muscle paralysis in two different severities of experimental lung injury. *Crit Care Med* 2013; 41: 536-45.
37. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2010; 363: 1107-16.
38. National Heart L, Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome Clinical Trials N, Wheeler AP, et al. Pulmonary-artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury. *N Engl J Med* 2006; 354: 2213-24.