

# Akciğer Dışı Nedenlerle Mekanik Ventilasyon

## Ventilatory Management of the Disease with Non-Injured Lung

Dr. Aslıhan YALÇIN

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları ve Yoğun Bakım Ünitesi, İstanbul

### ÖZET

Mekanik ventilator desteğinin kendisi sağlıklı akciğerlerde hasar ve ARDS nedeni olabilir. Akut respiratuar distress sendromu (ARDS) yoğun bakım hastaları için önemli bir mortalite nedenidir. Pek çok çalışma, düşük tidal volüm (TV) ve yüksek pozitif ekspirasyon sonu basınç (PEEP) ile akciğer koruyucu mekanik ventilasyon (MV) uygulamalarının ARDS hastalarında prognoza olumlu etkisini göstermiştir. Bu durum normal akciğeri olan olgular da MV gerektiğinde nasıl bir yöntem uygulanacağı sorusunu gündeme getirmiştir. Bu yazıda okuyucu akciğerleri normal olan birkaç hasta grubunda MV uygulanırken nelere dikkat edilmesi gerektiği ile ilgili bilgiler bulacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Mekanik ventilatör, akciğer hasarı, akciğer koruyucu ventilasyon yöntemleri.

### SUMMARY

One of the important causes of Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) and injury of healthy lungs is direct effects of MV itself. ARDS is one of the main causes of mortality in critically ill patients. Several trials confirmed that, using optimum mechanical ventilator (MV) settings in ARDS, with low tidal volume (VT) values and higher positive-end expiratory pressure (PEEP) has beneficial effects on outcome. In this paper, the reader will find some key points for the ventilatory management of healthy lung at risk of injury.

**Keywords:** Mechanical ventilation, lung injury, lung protective ventilatory strategies.

### Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Uzm. Dr. Aslıhan YALÇIN  
Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları ve Yoğun Bakım Ünitesi, İstanbul  
e-posta: asligibidr@gmail.com  
DOI: 10.5152/gghs.2018.007

## GİRİŞ

Spontan solunumun yetersiz olduğu her durumda yaşamsal fonksiyonların devamı için MV desteği gereklidir. Mekanik ventilasyon desteğinin başlıca amacı; ventilatör ilişkili hasarı minimumda tutmak kaydıyla, yeterli gaz alışverişini sağlayabilmek ve solunum işini azaltmaktır<sup>(1)</sup>. Solunum işi artışı yalnızca akciğer değil, akciğer dışı pek patoloji ile beraber görülebilir. Akciğer patolojisi varlığında nasıl bir yöntemle MV desteği verilmesi gerektiği konusunda pek çok randomize kontrollü çalışma yapılmış ve “akciğer koruyucu mekanik ventilasyon” ilkeleri belirlenmiştir. Düşük TV ve PEEP uygulamalarının ARDS’de prognoza olumlu etkisi bilinmektedir<sup>(2)</sup>.

Öte yandan MV’nun kendisi de akciğer hasarına neden olabilir. Bu durum ilk kez 1950 yılındaki polio salgını sırasında, uzamış MV desteği alan olgularda fark edilmiştir<sup>(3)</sup>. Ardından fazla basınç ve volüm uygulamalarının neden olduğu akciğer hasarı deneysel çalışmalarla da gösterilmiş, barotravma ve volütravma kavramları tanımlanmıştır. Alveollerin aşırı gerilmesi ile ortaya çıkan; epitel ve endotelde yapısal değişiklikler, surfaktan yapı ve fonksiyon bozukluğu ve inflamatuvar sitokin salınımı direkt akciğer hasarına neden olabilir<sup>(4)</sup>. Oluşan bu akciğer hasarını klinik olarak ARDS’dan ayırmak güçtür.

Akciğerleri normal olan solunum yetmezlikli hastalarda hasara neden olmadan solunum işini karşılayabilmek için nasıl bir ventilasyon yöntemi uygulanması gerektiği son yıllarda üzerinde durulan bir konudur. Deneysel çalışmalara göre; normal bir akciğere uygulanan TV total akciğer kapasitesine ulaşırsa hasar oluşmaktadır<sup>(5)</sup>. Ancak düşük TV uygulamalarının hasardan koruyucu olup olmadığı konusunda da yeterli kanıt yoktur. Öneriler normal akciğeri olan olgulara MV desteği uygulanırken tamamen altta yatan hastalığa göre hareket edilmesi yönündedir<sup>(5)</sup>. Bu yazıda özellikle;

1. Yoğun bakım izlemi sırasında,
2. Cerrahi operasyonlar sırasında,
3. Donör bakımında,
4. Torasik cerrahilerde tek akciğer ventilasyonunda,
5. Obez hastaların MV ile takibinde,
6. Spinal kord hasarı, travmatik beyin hasarı, inme gibi nörolojik hastalıkların MV ile takibinde uygulanabilecek ventilasyon yöntemleri tartışılacaktır.

## SAĞLIKLI AKCİĞERDE VENTİLATÖR İLİŞKİLİ HASAR OLUŞUM MEKANİZMALARI

Normal akciğeri olan olgularda MV desteği sonrası ARDS oluşumunun sebepleri arasında; kan transfüzyonu, by-pass cerrahisi, sepsis gibi pek çok sebebi ileri süren çalışmalar mevcuttur<sup>(2)</sup>. Son zamanlarda bu sebepler arasında ventilatör ilişkili akciğer hasarı (ventilator-induced lung injury: VILI) da eklenmiştir.

VILI karışık bir mekanizmayla ortaya çıkar<sup>(2,6,7)</sup>:

- a. Alveollerde aşırı gerilime neden olan yüksek TV: barotravma ve volütravma,
- b. Periferik hava yollarının siklik açılıp kapanması ile bronş-alveol epiteli ve parankimde hasar: lung strain,
- c. Transpulmoner basıncın akciğer dokusu üzerine direkt etkisi: lung stress,
- d. Düşük TV uygulama ile gelişen atelektotravma,
- e. Surfaktan yapı ve sentezinde bozukluklar,
- f. Lokal ve sistemik inflamatuvar medyatör salınımı ile gelişen biyotravma,
- g. Oksijen toksisitesi: hiperoksi (Şekil 1).

Normal akciğerde alveol epiteli ventilatörün mekanik etkileriyle siklik olarak gerilince inflamatuvar bir süreç başlar, epitel nekrozu ile sonuçlanır. Ayrıca, apoptozda azalma ve inflamatuvar sitokinlerde artış olur<sup>(7)</sup>. Mekanik etkinin bu şekilde biyokimyasal bir etkiye dönüşmesine mekanotransdüksiyon denir ve VILI oluşumunun başlıca mekanizması kabul edilir<sup>(2)</sup>. Hücre nekrozunu, kollajen, elastin, glikozaminoglikan (GAG) ve proteoglikanlardan oluşan ekstraselüler matris yeniden yapılanması izler. Akciğer üzerinde oluşan basınç gradyenti nedeniyle GAG ve proteoglikan yeniden yapılanması da bozulur ve akciğerde yapısal değişiklikler ortaya çıkar<sup>(7,9)</sup>.

Bu mekanizmaların anlaşılması ile; düşük TV, yüksek PEEP ve recruitment manevraları uygulamalarının normal akciğer ventilasyonunda “koruyucu” olabileceği fikri gelişmiştir. Ancak her olgu altta yatan hastalığa göre desteklenmelidir.

## YOĞUN BAKIM İZLEMİ SIRASINDA MV DESTEĞİ

Yoğun bakım hastalarında aynı düzeyde PEEP (5 cmH<sub>2</sub>O) verilmesi kaydıyla çeşitli düzeylerde TV uygulamalarını karşılaştıran pek çok çalışma yapılmış; düşük TV (5-6 mL/kg) uygulananlarda yüksek TV (10-12 mL/kg) uygulananlara göre infeksiyon oranları, MV’de kalma ve yoğun bakım yatış süreleri açısından tutar-

**Şekil 1. Ventilatör ilişkili akciğer hasarı oluşum mekanizmaları.**



lı sonuçlar elde edilememiştir<sup>(10-12)</sup>. İstatiksel olarak anlamlı olmasa da düşük TV uygulama sonuçlarının daha olumlu olduğu fikri öne sürülmüştür<sup>(10)</sup>.

Yalnızca yüksek TV değil MV'de kalma süresi de pro-inflamatuvar medyatör salınımı ve akciğer hasarına neden olabilir<sup>(13)</sup>. Restriktif akciğer hastalığı varlığı, sık kan transfüzyonu, asidoz da yoğun bakımda hastalarında akciğer hasarı oluşumu için risk oluşturabilir<sup>(14)</sup>. Kırksekiz saatten fazla süre ile MV'de kalan hastalarda uygulanan TV'den bağımsız olarak, ilk beş gün içinde akut akciğer hasarı geliştiğini bildiren çalışmalar mevcuttur<sup>(14)</sup>.

Bu çalışmalar sonucunda elde edilen ortak düşünce; yoğun bakım hastalarında akciğer hasarını önlemek için;

- Altta yatan hastalığın türüne göre MV süresini bildiğince kısa tutmak,
- Düşük TV ile MV desteği uygulamak,
- Sık kan transfüzyonundan kaçınmak yönündedir<sup>(14,15)</sup>.

### **CERRAHİ OPERASYONLAR SIRASINDA MV DESTEĞİ**

Nöromusküler bloker kullanılsın ya da kullanılmıyorsa, peroperatif dönemde uygulanan genel anestezi ve derin sedasyon solunum kaslarında tonus kaybı ve diyafram lokalizasyonunda değişikliklere neden olur<sup>(16)</sup>. İnhal anesteziklerin surfaktan üzerindeki olumsuz etkileri, supin pozisyonda kalp ağırlığının posteriora akciğere basısı ve artmış karın içi basınç

etkisiyle kapanan alveol sayısı artar<sup>(2)</sup>. Gaz alışverişinde olumsuz etkili olan bu durum operasyon sonrası 24-72 saat kadar devam edebilir<sup>(2)</sup>. Hipoksemi ve atelektaziyi önlemek amaçlı operasyon sırasında yüksek TV uygulamaları oldukça yaygın bir alışkanlıktır. Yüksek PEEP ve recruitment manevraları uygulamaları ekspirasyon sonu akciğer hacmini artırarak atelektaziyi önleyebilir. Ancak aynı zamanda toraks içi basıncı artırarak sağ ventriküle venöz dönüşü azaltır. Bu durum sol ventriküle gelen kan miktarında azalma dolayısıyla atım volümünde azalmaya ve operasyon sırasında hemodinamik sorunlara neden olabilir.

Cerrahi operasyonlar sırasında yüksek TV ile ventilasyonun akciğer için inflamatuvar olduğunu gösteren pek çok çalışma mevcuttur<sup>(17-20)</sup>. Atelektazi oluşumu açısından düşük TV (6 mL/kg) uygulamak ile yüksek TV (10 mL/kg) uygulamak arasında anlamlı fark bulunmamıştır<sup>(21)</sup>. Henüz kesin veriler olmasa da, cerrahi operasyonlar sırasında koruyucu ventilasyon yöntemleri kullanılması ile; akciğer mekaniklerinin ve gaz alışverişinin düzeldiği ve postoperatif komplikasyonların daha az görüldüğü düşünülmektedir<sup>(22-24)</sup>.

### **DONÖR BAKIMINDA MV DESTEĞİ**

Beyin ölümü sürecinde gelişen hemodinamik değişiklikler, sistemik inflamasyon ve nörohumoral etkilerin akciğer hasarına neden olduğu bilinmektedir. Çok merkezli, prospektif bir çalışmada; beyin ölümü olgularının %45'inde donör bakımı sırasında PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranı 300'ün altında saptanmıştır<sup>(25)</sup>.

Bu hastaların donör olma olasılıklarını artırmak için takipleri sırasında koruyucu ventilasyon yöntemlerinin kullanılması önerilmektedir. Düşük TV (6-8 mL/kg), orta-yüksek PEEP (8-10 cm H<sub>2</sub>O), recruitment manevraları, apne testinin ventilatörden ayırarak değil de CPAP modu altında yapılması ve aspirasyonlar için kapalı sistemlerin tercih edilmesi ile atelettazi ve beyin ölümü kaynaklı ARDS'nin önlenebileceği ileri sürülmüştür<sup>(26)</sup>.

### TORASİK CERRAHİLERDE TEK AKCİĞER VENTİLYASYONU SIRASINDA MV DESTEĞİ

Akciğer rezeksiyonu cerrahisi sırasında hasta tek akciğer ile ventile edilir. Bu hasta grubunda MV desteği süresi kısa tutulsa bile volüt travma riski yüksektir. Pnömonektomi hastalarında TV, tepe basıncı ve MV'de kalma süresi ile ARDS gelişimi arasında ilişki saptanmıştır<sup>(27,28)</sup>. Lobektomi hastalarında tek akciğer ventilasyonu sırasında 6 mL/kg TV, 5 cmH<sub>2</sub>O PEEP ve FiO<sub>2</sub> 0.5 uygulamalarının oksijenasyonu düzelttiği ve akciğer ilişkili komplikasyonları azalttığı gösterilmiştir<sup>(29)</sup>. Bu hasta grubunda MV desteği için öneri; koruyucu ventilasyon yöntemlerinin kullanımı yönündedir.

### OBEZİTE VE MV DESTEĞİ

Obez olgularda zorlu vital kapasite, maksimal istemli ventilasyon ve ekspiratuar rezerv volüm normal popülasyona göre düşüktür. Anestezi sırasında akciğer volümlerinde ve kompliyansında daha da düşme ve hava yollarında direnç artışı görülür. Atelettazi oluşumu ve oksijenasyonda bozulma riski yüksektir<sup>(30)</sup>. Bu durum obez olgularda yüksek TV uygulamalarına eğilim yaratır. Ayrıca, boya göre değil mevcut kiloya göre TV hesaplama alışkanlığı bu hastalara gereğinden fazla TV verilmesine neden olur.

Genel anestezi altındaki obez olgularda MV uygulanırken;

- Düşük TV,
- PEEP titrasyonu,
- Recruitment manevrası uygulamaları,
- FiO<sub>2</sub>'nin 0.8'in altında tutulması önerilmektedir<sup>(30)</sup>.

Artmış karın içi basınç ve azalmış göğüs duvarı kompliyansı nedeniyle bu hasta grubunda plato basıncı, intrinsik PEEP ve transpulmoner basınç yakın takip edilmelidir<sup>(2)</sup>. Supin pozisyonundan olabildiğince kaçınılmalı ve özellikle obstrüktif uyku apnesi öyküsü olgular ekstübasyon sonrası non-invazif MV ile desteğe devam edilerek izlenmelidir.

### NÖROLOJİK HASTALIKLAR VE MV DESTEĞİ

#### Spinal Kord Hasarı

Spinal kord hasarı (SKH) olan olguların hemen tamamı hava yolunu korumak amaçlı entübe edilir. Ancak tüm olgularda MV desteği gerekemeyebilir, hasarın seviyesine ve kısmi ya da tam olmasına göre farklılık gösterir. Uzun süreli MV desteği; yüksek servikal yerleşimli, tam SKH olan olgularda gerekirken, kısmi ve daha alt düzeylerdeki SKH'larında hiç gerekemeyebilir. Olguların büyük kısmında, özellikle akut dönemde, atelettazi oluşumu büyük sorun yaratmaktadır. Atelettazi ile pnömöni riski artar, gaz değişimi bozulur ve SKH'nı solunum yetmezliği izler<sup>(31)</sup>. Kronik dönemde solunum kasları ve karın kaslarında zayıflık, diyafram disfonksiyonu nedeni ile sekresyonların atılması da güçleşir.

Akut dönemde MV'e bağlanmış olguların ekstübasyonu, uzun süreli MV desteğine karar verme ve trakeostomi zamanlaması konusunda yeterli kanıt olmadığından bu konudaki uygulamalar çeşitlilik gösterir<sup>(32)</sup>. Eve MV ile gönderilen olguların büyük kısmının hastanede iken ekstübe edilebileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur<sup>(32,33)</sup>. Spinal hasardan öte uzamış ventilatör desteğinin kendi MV bağımlılığının nedeni olabilir. Bu nedenle uygun hastalarda öncelikle ventilatörden ayırma çalışmaları yapılmalıdır. Son yıllarda başvurulan yöntemlerden biri olan diyafram pili uygulamaları da MV'den ayrılmayı kolaylaştırabilir.

Ventilatörden ayırlamayacak hastalarda trakeostomi zamanlaması konusunda yapılmış yeterli çalışma yoktur. Erken trakeostominin (< 7 gün) geç trakeostomiye göre (> 7 gün) MV'de kalma ve hastane yatış süresini kısalttığı ve komplikasyonları azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur<sup>(34)</sup>. 2017 yılında yayınlanmış Yoğun Bakım Hastalarında Trakeostomi Rehberi de kanıt düzeyi düşük olmakla beraber (Grade 2D) bu hasta grubunda erken trakeostomi önerilmektedir<sup>(35)</sup>.

Uzun süreli invazif MV desteği gerekmeyen olgularda aralıklı non-invazif MV desteği ve solunum fizyoterapi ile atelettaziler önlenabilir<sup>(36)</sup>.

Uzun süreli MV desteği gereken olguların izlemi diğer hasta gruplarından farklılık gösterir. Sekresyonların temizlenmesinde yaşanan güçlük ve atelettaziye eğilim nedeni ile standart uygulamalardan daha yüksek TV'lerin kullanılması önerilmektedir<sup>(37)</sup>. Bu hastalarda 20 mL/kg TV uygulamaları ile bile barotravma gelişmediğini gösteren çalışmalar mevcuttur<sup>(38)</sup>.

Göğüs duvarı kompliyansının azalmış olması ile bu hastaların barotravmadan korunduğu düşünülmektedir<sup>(2)</sup>. Düşük TV uygulamaları bu hastalarda atelektazi sıklığını ve solunum işini artırabilir. Bu hastalara uygulanması gereken PEEP düzeyi için henüz yeterli çalışma yoktur.

### Travmatik Beyin Hasarı

Bilinç kaybı, derin sedasyon ihtiyacı, havayolunu koruyamama gibi nedenlerde travmatik beyin hasarı (TBH) olguları da çoğunlukla entübasyon ve MV desteği ihtiyacı duyar. Akut dönemde intrakranial basınç artışı mevcutsa kısa süreli hiperventilasyon ve hipokapni ile basınç düşürülmeye çalışılır. Bunun dışında tüm TBH olgularında hiperventilasyon, serebral vazokonstriksiyona neden olduğundan önlenmelidir. Hiperventile, hipokapnik ve hiperkapnik TBH hastalarında prognoz daha kötü olduğu gösterilmiştir<sup>(39)</sup>. Bu yüzden bu hasta grubunun MV ile takibi primer hastalığın takip ve tedavisinin bir parçasıdır.

Bu hastalara MV desteği verilirken akciğer koruyucu MV yöntemlerinin kullanılması önerilmektedir<sup>(2)</sup>. Düşük TV uygulamak ile PaCO<sub>2</sub> düzeyini 35-45 mmHg aralığında tutmak arasında bir denge sağlamak her zaman kolay değildir. Öte yandan yüksek PEEP uygulamaları toraks içi basıncı artışı ile serebral venöz dönüşü azaltarak kafa içi basınç artışına ve serebral perfüzyon basıncında düşmeye neden olabilir. Bu yüzden özellikle 8-10 cmH<sub>2</sub>O üzerinde PEEP uygulanan hastalarda kafa içi basıncı takibi yapılmalıdır<sup>(40)</sup>.

Trakeostomi zamanlaması konusunda yapılmış çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Erken ya da geç trakeostominin komplikasyonlar, mortalite ya da hastanede kalış süresi açısından birbirine üstünlüğü gösterilememiştir. Hasarın derinliği ve hastanın prognozu bu konuda yol gösterici olabilir.

### İnme

İnme hastalarında da çoğunlukla entübasyon ve MV desteği gerekir. Ancak nasıl bir yöntemle ventile edilecekleri konusunda oluşmuş bir fikir birliği yoktur. İster iskemik ister hemorajik olsun; yüksek PEEP ve PaCO<sub>2</sub> düzeyleri bu hastalarda da serebral perfüzyon basıncını olumsuz yönde etkileyecektir. Bu yüzden serebral perfüzyon basıncını etkilemeden koruyucu MV yöntemlerinin uygulamak TBH hastalarında olduğu gibi bu hastalarda da zordur.

Trakeostomi zamanlaması konusunda yapılmış randomize bir çalışma olan; "Stroke-related Early Trac-

heostomy versus Prolonged Orotracheal Intubation in Neurocritical care Trial (SETPOINT)" çalışması şiddetli nörolojik hasarı olan olgularda erken (bir-üç gün) trakeostominin güvenli ve tercih edilebilir olduğunu göstermiştir<sup>(41)</sup>.

### SONUÇ

Mekanik ventilatör desteği başlar başlamaz akciğerde hasar oluşum mekanizmaları devreye girer. Primer hastalığı ne olursa olsun MV desteği alan her olgu ARDS gelişimi açısından risk altındadır. Akciğer dışı nedenlerle MV desteği ihtiyacı olan olgularda kontrendike bir durum olmadığı sürece koruyucu MV yöntemlerinin kullanımı olası akciğer hasarını önleyecektir. Peroperatif koruyucu MV desteği alan olgularda postoperatif komplikasyon sıklığı daha azdır. Sistemik bir ventilasyon yöntemi beyin ölümü olgularında akciğer için döner sayısını artıracaktır. Yalnızca SKH olguları diğerlerinden farklı olarak yüksek TV ile ventilasyon ihtiyacı duyar. TBH ve inme hastalarında yüksek PEEP düzeylerinde kafa içi basınç artışı açısından dikkatli olunmalıdır. Çoğu hasta grubunda trakeostomi zamanlaması konusunda kılavuzlar yetersiz kalmaktadır. Bu konuda daha organize bilgiler edinmek için hasta gruplarını ayrı ayrı inceleyen yeni çalışmalara gereksinim vardır.

### KAYNAKLAR

1. Tobin Martin. *Advances in Mechanical Ventilation*. N Engl J Med 2001; 344:1986-1996 June 28, 2001.
2. Sutherasan Y, Vargas M, Pelosi P. *Protective mechanical ventilation in the non-injured lung: review and meta-analysis*. Critical Care 2014, 18:211.
3. Avignon PD, Hedenstrom G, Hedman C. *Pulmonary complications in respirator patients*. Acta Med Scand 1956;316(Suppl):86-90.
4. Stüber F, Wrigge H, Schroeder S, et al. *Kinetic and reversibility of mechanical ventilation-associated pulmonary and systemic inflammatory response in patients with acute lung injury*. Intensive Care Med 2002;28(7):834-41.
5. Bolton DL, Scott LK. *Ventilatory Management of the Noninjured Lung*. Clin Chest Med. 2016 Dec;37(4):701-710.
6. De Prost N, Dreyfuss D: *How to prevent ventilator-induced lung injury?* Minerva Anesthesiol 2012, 78:1054-1066.
7. Pelosi P, Negrini D: *Extracel lular matrix and mechanical ventilation in healthy lungs: back to baro/volotrauma?* Curr Opin Crit Care 2008, 14:16-21.
8. Lionetti V, Recchia FA, Ranie ri VM: *Overview of ventilator-induced lung injury mechanisms*. Curr Opin Crit Care 2005, 11: 82-6.
9. Pelosi P, Rocco PR (2008) *Effects of mechanical ventilation on the extracellular matrix*. Intensive Care Med 34:631-639.

10. Lee PC, Helmsmoortel CM, Cohn SM, Fink MP (1990) Are low tidal volumes safe? *Chest* 97:430-434.
11. dePinheiro Oliveira R, Hetzel MP, dos Anjos Silva M, Dallegrove D, Friedman G. Mechanical ventilation with high tidal volume induces inflammation in patients without lung disease. *Crit Care*. 2010;14:R39. doi: 10.1186/cc8919.
12. Determann RM, Royakkers A, Wolthuis EK, Vlaar AP, Choi G, Paulus F, Hofstra JJ, de Graaff MJ, Korevaar JC, Schultz MJ. Ventilation with lower tidal volumes as compared with conventional tidal volumes for patients without acute lung injury: a preventive randomized controlled trial. *Crit Care*. 2010.
13. Bregeon F, Roch A, Delpierre S, Ghigo E, Autillo-Touati A, Kajikawa O, Martin TR, Pugin J, Portugal H, Auffray JP, Jammes Y. Conventional mechanical ventilation of healthy lungs induced pro-inflammatory cytokine gene transcription. *Respir Physiol Neurobiol*. 2002; 132:191-203.
14. Gajic O, Dara SI, Mendez JL, Adesanya AO, Festic E, Caples SM, Rana R, St Sauver JL, Kympt JF, Afessa B, Hubmayr RD. Ventilator-associated lung injury in patients without acute lung injury at the onset of mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 2004; 32:1817-1824.
15. Yilmaz M, Keegan MT, Iscimen R, Afessa B, Buck CF, Hubmayr RD, Gajic O. Toward the prevention of acute lung injury: protocol-guided limitation of large tidal volume ventilation and inappropriate transfusion. *Crit Care Med*. 2007;35:1660-6.
16. Duggan M, Kavanagh BP: Pulmonary atelectasis: a pathogenic perioperative entity. *Anesthesiology* 2005, 102:838-854.
17. Koner O, Celebi S, Balci H, Cetin G, Karaoglu K, Cakar N: Effects of protective and conventional mechanical ventilation on pulmonary function and systemic cytokine release after cardiopulmonary bypass. *Intensive Care Med* 2004, 30:620-6.
18. Wrigge H, Uhlig U, Baumgarten G, Menzenbach J, Zinerling J, Ernst M, Drömann D, Welz A, Uhlig S, Putensen C: Mechanical ventilation strategies and inflammatory responses to cardiac surgery: a prospective randomized clinical trial. *Intensive Care Med* 2005, 31:1379-1387.
19. Wrigge H, Uhlig U, Zinserling J, Behrends-Callsen E, Ottersbach G, Fischer M, Uhlig S, Putensen C: The effects of different ventilatory settings on pulmonary and systemic inflammatory responses during major surgery. *Anesth Analg* 2004, 98:775-781.
20. Determann RM, Wolthuis EK, Choi G, Bresser P, Bernard A, Lutter R, Schultz MJ: Lung epithelial injury markers are not influenced by use of lower tidal volumes during elective surgery in patients without preexisting lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2008, 294: L344-L350.
21. Cai H, Gong H, Zhang L, Wang Y, Tian Y: Effect of low tidal volume ventilation on atelectasis in patients during general anesthesia: a computed tomographic scan. *J Clin Anesth* 2007, 19:125-129.
22. Severgnini P, Selmo G, Lanza C, Chiesa A, Frigerio A, Baccuzzi A, Dionigi G, Novario R, Gregoretti C, de Abreu MG, Schultz MJ, Jaber S, Futier E, Chiaranda M, Pelosi P: Protective mechanical ventilation during general anesthesia for open abdominal surgery improves postoperative pulmonary function. *Anesthesiology* 2013, 118:1307-1321.
23. Futier E, Constantin JM, Paugam-Burtz C, Pascal J, Eurin M, Neuschwander A, Marret E, Beaussier M, Gutton C, Lefrant JY, Allaouchiche B, Verzilli D, Leone M, De Jong A, Bazin JE, Pereira B, Jaber S, IMPROVE Study Group: A trial of intraoperative low-tidal-volume ventilation in abdominal surgery. *N Engl J Med* 2013, 369:428-437.
24. Sundar S, Novack V, Jervis K, Bendler SP, Lerner A, Panzica P, Mahmood F, Malhotra A, Talmor D: Influence of low tidal volume ventilation on time to extubation in cardiac surgical patients. *Anesthesiology* 2011, 114:1102-1110.
25. Mascia L, Bosma K, Pasero D, Galli T, Cortese G, Donadio P, Bosco R: Ventilatory and hemodynamic management of potential organ donors: an observational survey. *Crit Care Med* 2006, 34:321-327.
26. Mascia L, Pasero D, Slutsky AS, Arguis MJ, Berardino M, Grasso S, Munari M, Boifava S, Cornara G, Della Corte F, Vivaldi N, Malacarne P, Del Gaudio P, Livigni S, Zavala E, Filippini C, Martin EL, Donadio PP, Mastromauro I, Ranieri VM: Effect of a lung protective strategy for organ donors on eligibility and availability of lungs for transplantation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010, 304:2620-2627.
27. Licker M, de PM, Spiliopoulos A, et al. Risk factors for acute lung injury after thoracic surgery for lung cancer. *Anesth Analg* 2003;97(6):1558-65.
28. Fernandez-Perez ER, Keegan MT, Brown DR, et al. Intraoperative tidal volume as a risk factor for respiratory failure after pneumonectomy. *Anesthesiology* 2006;105(1):14-8.
29. Yang M, Ahn HJ, Kim K, Kim JA, Yi CA, Kim MJ, Kim HJ: Does a protective ventilation strategy reduce the risk of pulmonary complications after lung cancer surgery? A randomized controlled trial. *Chest* 2011, 139:530-537.
30. Pelosi P, Gregoretti C: Perioperative management of obese patients. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2010, 24:211-225.
31. Kearns M, Shimabukuro D. Respiratory complications and management of mechanical ventilation in cervical spine injury. *ICU Dir* 2012;3(5):220-3.
32. Kornblith et al. Mechanical ventilation weaning and extubation after spinal cord injury: a Western Trauma Association multicenter study. *J Trauma Acute Care Surg* 2013 December.
33. Call MS, Kutcher ME, Izenberg RA, Singh T, Cohen MJ. Spinal cord injury: outcomes of ventilatory weaning and extubation. *The Journal of trauma*. 2011; 71(6):1673-9.
34. Romero J, Vari A, Gambarrutta C, Oliviero A. Tracheostomy timing in traumatic spinal cord injury. *Eur Spine J* 2009; 18:1452-7.
35. Raimondi N et al. Evidence-Based Guidelines for the Use of Tracheostomy in Critically Ill Patients. *Journal of Critical Care* 38 (2017) 304-318.
36. Bach JR. Mechanical insufflation-exsufflation. Comparison of peak expiratory flows with manually assisted and unassisted coughing techniques. *Chest* 1993;104(5):1553-62.
37. Bach JR. Noninvasive respiratory management of high level spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* 2012;35(2):72-80.

38. Fenton J, Warner M, Charlifue S, et al. A comparison of high vs. standard tidal volumes in ventilator weaning for individuals with subacute cervical spinal cord injuries: a site-specific randomized clinical trial. *Chest* 2011; 140:403A [4\_Meeting Abstracts].
39. Diringner MN, Videen TO, Yundt K, et al. Regional cerebrovascular and metabolic effects of hyperventilation after severe traumatic brain injury. *J Neurosurg* 2002;96(1):103-8.
40. Huynh T, Messer M, Sing RF, et al. Positive endexpiratory pressure alters intracranial and cerebral perfusion pressure in severe traumatic brain injury. *J Trauma Acute Care Surg* 2002;53(3):488-93.
41. Bösel J et al. Stroke-related Early Tracheostomy versus Prolonged Orotracheal Intubation in Neurocritical Care Trial (SETPOINT): a randomized pilot trial. *Stroke*. 2013 Jan;44(1):21-8.