

Likit Ventilasyon

Uğur Gönlügür, İbrahim Akkurt, Sefa Levent Özşahin*

* Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı

Likid ventilasyon akut akciğer hasarında yeni ve umut verici bir tedavi olup birçok deneysel akciğer hasarı modelinde oksijenasyonu iyileştirmektedir. Yüksek düzeyde oksijen ve karbondioksit çözünürlüğüne sahip perfluorokarbon bileşikleriyle yapılan sıvı solunumu 30 yıldan beri hayvanlarda son birkaç yıldır da insanlarda araştırılmıştır. Perfluorokarbonlar yüksek gaz transport potansiyeli, düşük yüzey gerilimi ve yüksek özgül ağırlıkları ile karakterizedirler. Bu bileşikler aynı zamanda akciğer hasarının yaygınlık ve ciddiyetini modüle edebilecek anti-inflamatuar özelliklere de sahiptirler. Biz bu derlemede sıvı solunumunun genel hatlarını sunuyoruz.

Akciğer Arşivi: 2001; 165-168

Anahtar Kelimeler: Likit ventilasyon

SUMMARY

Liquid Ventilation

Liquid ventilation is a promising new treatment for acute lung injury, and improves oxygenation in several experimental models of lung injury. Liquid ventilation with perfluorocarbon compounds having high oxygen and carbon dioxide solubility has been studied in animals for over 30 years and in humans for the past several years. Perfluorochemicals are characterized by a high potential for gas transport, a low surface tension and a high specific weight. These compounds may also have anti-inflammatory properties that could modulate the severity and the extent of lung injury. We present general aspects of liquid ventilation in this review.

Archives of Pulmonary: 2001; 3: 165-168

Key Words: Liquid ventilation

Giriş ve Amaç

İnsanlar her ne kadar gaz solunumuna adapte olmuş canlılar olsalar da tıpkı balıklar gibi sıvı solunumu yapabilirler. Likid ventilasyon sıvı fazdaki akışkanla yapılan ventilasyon sürecidir. Likid ventilasyon ile ilgili ilk çalışmalar denizaltı acil kurtarma ekipmanı içinde oksijene doyurulmuş ve nitrojeni minimum hale getirilmiş tuzlu su ile yapılmıştır. Bu çalışmalarda en önemli sınırlayıcı faktör hiperkapni olmuştur. Bunun nedeni ise tuzlu suyun son derece düşük CO₂ çözünürlüğüdür (1). Diğer yandan 1 atmosfer basınçta 100 ml tuzlu suda 3 ml oksijen çözünebilir. Havayla kıyaslandığında yüksek bir viskozite ve dansiteye sahip olan tuzlu su solunum işinin artmasına ve spontan solunum süresinin kısıtlanmasına neden olur. Serum fizyolojik ile yapılan lavaj endojen surfaktanı uzaklaştırdığından

bu madde ile yapılan likid ventilasyon sonrası gaz solunumuna dönülemez. Daha sonra tuzlu suya alternatif olacak gaz çözme kapasitesi yüksek nontoksik kimyasal bileşikler aranmıştır. Bu durumda dikkatler perfluorokarbon bileşiklerine çevrilmiştir.

1966 yılında Clark ve Gollan küçük hayvanların normobarik şartlarda perfluorokarbon sıvısıyla nefes alabileceklerini göstermiştir. Yalnız bu deneyde de spontan ventilasyon süresi uzadıkça hayvanlarda respiratuar kas yorgunluğu ve asidoz ortaya çıkmıştır (2). 1970'li yıllarda sıvı solunumunun akut solunum yetmezliği ile gelen çocuklara uygulanabileceği tezleri ortaya atılmıştır (3). Bu yıllarda respiratuar kas yorgunluğunu gidermek için mekanik likid ventilatörler kullanılmıştır. 1976 'da prematüre doğan kuzularda gaz ile sıvı ventilasyonunu karşılaştıran çalışmalar yapılmıştır (4). Deneyler sırasında asid-baz dengesi, gaz değişimi ve kardiyovasküler stabilitenin korunduğu, gazla ventile olanlara göre daha az hyalin membran, daha az terminal havayolu hasarı bulgularının olduğu gözlenmiştir. Yenidoğan insanlarda ilk klinik çalışma 1989 yı-

Yazışma Adresi: Uğur Gönlügür, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı 58140, Sivas - e-mail: gonlugur@e-kolay.net

linda yapılmış ve bunu çocuklar, erişkin ve yetişkinlerdeki çalışmalar izlemiştir (5). Tüm bu araştırmalardan sonra likid ventilasyonun güvenilir olduğu ve akciğer fonksiyonlarını iyileştirdiği anlaşılmıştır. Likid ventilasyon ile ilgili klinik çalışmalar 1989 'dan beri devam etmekte olup 2000 yılı sonu itibarıyla 700 'den fazla insan olguya bu işlem denenmiştir. Yetişkinlerde işlemin etkinliği ve güvenilirliği ispatlanmakla beraber pediatrik olgularda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (6).

Perfluorokarbon bileşikleri

Perfluorokarbon (PFK) bileşikleri esasında 2.Dünya Savaşı sırasında Manhattan projesinin bir kısmı olarak elde edilmiştir. PFK'lar bilinen organik bileşiklerde karbona bağlı tüm hidrojen atomlarının yerinin fluor atomlarıyla değiştirilmesiyle oluşturulur. PFK'lar sentetik materyeller olup vücutta metabolize olmazlar. Renksiz, kokusuz ve yüzey gerilimini düşüren maddelerdir. Oksijen çözünürlükleri 49-53 ml/100 ml ve CO₂ çözünürlükleri 140-210 ml / 100 ml arasında değişmektedir. Bu grup bileşikler pratik olarak suda çözünmezler, yağda ise bir miktar çözünabilirler. Likid ventilasyon esnasında az miktarda PFK akciğerden kana difüze olup kan lipidleri içinde çözünür. İntratrakeal PFK verilmesinden sonra kanda 0.25-10 mcg/ml gibi düşük konsantrasyonlarda aktif bileşiğe rastlanmıştır. Kana geçme oranı pekçok faktöre bağlıdır. Bunlar PFK'nın buhar basıncı, PFK'nın kandaki çözünürlüğü, akciğerin permeabilite koefiyansı, kan lipid içeriği, ventilasyon-perfüzyon dengesidir. Kana geçen PFK bileşikleri hızla yağdan ve vasküler yatak açısından zengin organlarda konsantre olurlar. Likid ventilasyonla alınan bu bileşikler ekspiryumda buharlaşarak diğer gazlarla birlikte akciğerden atılırlar, az bir kısmı ise ter ile atılır (6).

Perflubron 8 karbonlu bir PFK bileşiği olup tüm karbon atomları fluor atomlarıyla doyurulmuştur. Bunun tek istisnası terminal brom atomudur. Bu brom atomu perflubron bileşiğine radyoopak bir özellik kazandırdığından bazı PFK 'lar radyodiyagnostik kontrast madde amacıyla akciğer ve gastrointestinal sistemde kullanılmıştır (7). PFK ile doldurulmuş bir akciğerde ister konvansiyonel grafi isterse yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi ile akciğer anatomisi mükemmele yakın demontre edilebilir. Konjenital diyafragmatik hernisi olan insanların akciğerleri PFK ile doldurularak akciğer hipoplazisinin derecesi hakkında kalitatif yorum yapılabilir. Radyolojik yöntemler diğer yandan PFK sıvısının hem dağılımı hem de elimi-

nasyonu hakkında bilgi vermektedir. Perfluorokarbonlar hidrojen atomu taşımadıklarından aynı zamanda nükleer manyetik rezonans görüntüleme de kullanılmaktadır. Hidrojen atomu içermediklerinden manyetik rezonans imaj sinyali oluşturamazlar ve dolayısıyla PFK ile dolu vücut başlıkları karanlık olarak gözükür. PFK sıvısı içinde çözünen oksijen ise manyetik rezonans sinyalini etkilediğinden oksijen basıncındaki bölgesel farklılıklar bu yöntemle değerlendirilebilir (6). Antienflamatuar etkinlik taşıyan PFK 'lar yapay kan olarak veya yapay gözyaşı amacıyla kullanılabilir. PFK sıvısı inert özelliğiyle bir takım ilaçların vücuda verilmesi için de uygun bir ortam oluşturur. Bu, akciğere öncelikle ulaşması istenen ilaçlar için önemlidir. İlgili kemoterapötik, anestezi vb. ajanlar bu sayede doğrudan tutulan akciğer segmentine ulaştırılabilir (6). PFK bileşikler sıvı fazda olduğu gibi gaz fazda da kullanılabilir. Bleyl ve arkadaşları gaz fazdaki PFK 'ları oleik asidin indüklediği akciğer hasarında kullanılmışlar ve 2 saat sonra arteriyel PO₂'de artışlar kaydetmişlerdir (8). Doğaldır ki PFK 'ların gaz fazda kullanılması akciğerlerde daha homojen bir dağılım gösterecektir (1).

Likid ventilasyon fizyopatogenezi

1. Bilindiği üzere fetal akciğer doğumdan önce 25-30 ml/kg sıvı ile doludur. Bu sıvı 250-300 ml/gün üretilmekte ve gestasyonel hayatın son 1/3 kısmında epizodik olarak solunmaktadır. Normal akciğer gelişimi, akciğer sıvısının yapımı ve ekshale edilmesi arasındaki dengeye bağlıdır. Ekstraterin hayata uyum sağlayabilmek için fetal akciğerde yeterli düzeyde surfaktantın varlığı gerekmektedir. Doğumdan sonra fetal akciğer yeterli olgunluk düzeyinde değilse tekrar onu orijinal sıvı dolu ortama sokarak daha iyi büyüme ve gelişmeye sevk etmek mümkün olabilir. Konjenital diyafragmatik herniye bağlı akciğer hipoplazisi olanlar postnatal likid ventilasyona alınınca gaz ventilasyonuna göre daha iyi bir akciğer histolojisi sergilemişlerdir (6).

2. Sıvı dolu bir akciğerde hava-sıvı yüzeyi olmayacağından terminal havayollarında yüzey gerilimi problemi olmayacak bu da akciğer kompliyansının artmasına ve daha az bir basınçla akciğerlerin şişirilmesine zemin hazırlayacaktır. Gazla ventile olan prematüre hayvanlarda yüzey gerilimi 15 dyne/cm iken PFK ile ventile edilenlerde 2 dyne/cm bulunmuştur (6).

3. Perfluorokarbon sıvısı ödemli veya eksuda ile do-

lu alveollere ulaştığında yoğunluğu nedeniyle bu ödem/eksuda sıvısının yerini alarak nonfonksiyone alveolleri çalışır hale getirecektir (1).

4. Likid ventilasyon ile yenidoğan akciğeri içindeki debrisler temizlenebilir. Bu özellikle mekonyum veya amniyotik sıvı aspirasyonunda önemlidir (6).

5. Perfluorokarbonlar suyun yaklaşık 2 katı daha yoğun olduklarından PEEP (positive end-expiratory pressure) benzeri bir etki meydana getirirler (9). Bu sayede atelektatik alveolleri açtığı gibi sahip olduğu yükseklik kadar ek bir hidrostatik basınç oluşturur (10). Bu da gaz ventilasyonuna göre daha düşük itici basınçlarla gerekli gaz değişimi sağlanabilmektedir (6).

6. Likid ventilasyon prosedürü, oksijenasyon açısından PEEP 'in uygulanabildiği bir gaz ventilasyonundan üstün değildir. Ancak akut akciğer hasarı modellerinde likid ventilasyon akciğerin histolojik çatısını daha iyi korumaktadır. Bunun nedeni muhtemelen PFK 'ların antienflamatuar etkinlikleridir (11).

Likid ventilasyon tekniği

Likid ventilasyon işlemi total ve parsiyel olmak üzere 2 teknik ile uygulanmaktadır. Total likid ventilasyonda oksijene doyurulmuş steril PFK sıvısı akciğerlerin içine sokup çıkartılır (10). Bu esnada PFK sıvısı ventilatör içinde resirküle olmakta içindeki debrisler temizlenirken O₂ eklenmekte, CO₂ tutulmakta ve sıvı ısıtılmaktadır. Sistem kapalı bir nefes alıp verme tekniği üzerine kurulmuş ise buharlaşma ile anlamlı bir PFK sıvısı kaybolmaz. Total likid ventilasyonda olgu iyileştikçe likid ventilatör olgudan ayrılır ve santral havayollarındaki sıvı aspire edilir. Kalan PFK ise buharlaşarak uçar. Gerekirse olgu ardından klasik ventilasyona alınabilir (6).

Total likid ventilasyonundan sonra araştırmacılar kolay, güvenilir ve etkili olan gaz ventilasyonunu likid ventilasyon ile kombine etmeyi düşündüler ve ortaya parsiyel likid ventilasyon çıktı. Bu sistem total likid ventilasyona göre klinik ve mekanik olarak daha basit bir sistem olup olgunun akciğerleri fonksiyonel rezidüel kapasite seviyesine kadar PFK sıvısıyla doldurulmaktadır (6). Klasik ventilatör ile uygulanan bu prosedürde gaz kullanılmasının nedeni hiperkapni oluşmasının engellenmesidir (10). Bu teknikte gaz ventilasyonu yapılırken kısa bir zaman (3-5 dakika) içinde 20-30 ml/kg PFK sıvısı dekonnekte olguya verilmektedir. Bu doz genellikle fonksiyonel rezidüel kapasitenin doldurulması için yeterlidir. An-

cak optimum doldurma işlemi , optimal ventilatör strateji ve işlem süresinin ne olması gerektiği konusunda fikir birliği yoktur. Araştırmacılar muhtemelen zemindeki akciğer patolojisine göre yollarını çizmektedirler. Yalnız PFK sıvısının daha visköz ve daha yoğun bir sıvı olması nedeniyle daha uzun inspiryum zamanı kullanılması önerilmektedir. Parsiyel likid ventilasyon yapılan olguda "weaning" düşünülüyorsa buharlaşan PFK sıvısının yerine yenisi konmaz. Ancak PFK sıvısı buharlaştıkça açık alveollerin düzeyini korumak için PEEP düzeyleri kademeli olarak arttırılmalıdır (6).

Gaz ventilasyonu yapılan mekanik ventilatördeki birine PFK sıvısı intratrakeal verilmeye başlanınca sıvı yoğunluğu nedeniyle derhal depandan akciğer bölgelerine gider. İntraalveoler sıvı depandan bölgelerdeki alveoler basıncı arttırınca kan akımı nondepandan bölgelere yönelir (10). Depandan alanların sıvı ile dolması gazın da nondepandan alanlara gitmesine yol açar. Böylece nondepandan bölgelerin ventilasyon/perfüzyon oranı iyileşir (1). Bu esnada depandan bölgeler PFK nedeniyle tamamen açık vaziyette olup ekspiryumda bile kapanmazlar. Bunlara paralel olarak depandan pleval alanlarda basınç artmaktadır. Parsiyel likid ventilasyon esnasında göğüs duvarı kompliyansının değişmediği ve plevanın kapalı bir boşluk olduğu hatırlanırsa intrapleval basıncın sabit kalabilmesi için nondepandan pleval alanlarında basıncın düşmesi gerektiği anlaşılacaktır. Bu da nondepandan alanların ventilasyonunu arttıran diğer bir faktördür (6).

Likid ventilasyonun sakıncaları

1. PFK sıvı miktarının arttırılması CO₂ difüzyonunu sınırlamaktadır (1). Bununla beraber bazı araştırmacılar gaz ventilasyonuna göre parsiyel likid ventilasyonun CO₂ eliminasyonu açısından daha üstün bir sistem olduğunu iddia etmektedirler (11).

2. PFK sıvısı oda sıcaklığında buharlaşan bir kimyasaldır. Diğer yandan parsiyel likid ventilasyonda maksimum etki için akciğerlerin fonksiyonel rezidüel kapasite seviyesinde dolu kalması lazımdır. Bugün için buharlaşarak uçan PFK sıvı kaybını kompanze edecek standart bir yöntem yoktur. Bazı araştırmacılar saatte 1 ml/kg ek doz yapmaktadırlar (11). PFK sıvısının buharlaşma hızı kimyasal yapısına, akciğer fonksiyonlarına, akciğerdeki PFK miktarına ve ventilasyon stratejisine göre değişmektedir. Sıvının akci-

ğerde inhomojen dağılımı daha fazla bir buharlaşmaya neden olmaktadır. PFK sıvısındaki buharlaşma sonucu oluşan kayıp tidal volüm değişiklikleri, solunum frekansı ve akciğer fonksiyonlarındaki değişiklikler ile korelasyon göstermektedir. Buharlaşan PFK miktarını ölçmek için olgunun ekspiryum havası termal dedektörün olduğu küçük bir odacıktan geçirilir ve kızıl ötesi ışınlarla taranır (6).

3. Bir grup araştırmacı gaz ventilasyonu yapılan olgularda perflubron doldurma işlemine başladığında ilk 24-48 saat içinde oksijenasyonda bozulmalar meydana geldiğini gözlemişlerdir. Doldurma işlemine devam edildikçe akciğerler daha homojen olarak dolmakta ve oksijenasyon iyileşmektedir (7).

4. PFK sıvısı havayollarında barotravma yaratıcı bir faktör olabilir. Dik pozisyonda havayollarına bu sıvıdan doldurduğumuzu ve bazallerin 6 cm yukarısına kadarlık bir seviyeye ulaştığımızı düşünelim. PFC sıvısının yoğunluğu suyun 1.92 katı olduğundan bu durumda ekspiryum sonu basınç farkı $6 \times 1.92 = 11$ cm.H₂O olacaktır (9).

5. Akciğerlerde havanın olması gereken yerde suyun 2 katı daha yoğun bir sıvının olması nedeniyle pulmoner vasküler direnç artacaktır. Bu da sağ ventrikülün iş yükünün artması demektir. Bununla beraber deneysel çalışmalar infantların respiratuar distress sendromunda parsiyel likid ventilasyon yapıldığında pulmoner arter basıncındaki artışa rağmen sağ ventrikülün yeterli debide kanı pompalayabildiğini göstermiştir (12). Pekçok araştırma parsiyel likid ventilasyon esnasında oluşan hemodinamik değişikliklerin minimal düzeyde olduğunu ifade etmektedir (10).

6. Parsiyel likid ventilasyon işleminde PFK sıvısının akciğerde inhomojen dağılımı, bu sıvı içinde PCO₂, PO₂ değerlerinin sürekli değişimi, gaz ve sıvıya ait fonksiyonel rezidüel kapasite oranlarının sabit olmaması işlemin diğer defektleridir.

Sonuç olarak likid ventilasyon prosedürü zaman içinde gerçek yerini bulabilecek bir prosedür olup bugün için özellikle surfaktant disfonksiyonu ile seyreden akut akciğer hasarı sürecinde gaz ventilasyonunun önünde yer alabilir. Bunun nedeni perfluorokarbonların yüksek gaz çözme kapasitesine sahip olmalarına rağmen havanın ancak % 50 'si düzeyinde gaz taşıyabilmeleridir. Gelecekte solunum için kullanılan gaz karışımlarının sıvılaşabileceği yüksek basınçların söz konusu olduğu denizaltı çalışmalarında veya uzay çalışmalarında likid ventilasyona ihtiyaç duyulabilir.

Kaynaklar

1. Hlastala MP, Souders JE. Perfluorocarbon enhanced gas exchange. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1-4.
2. Clark LC jr, Gollan F. Survival of mammals breathing organic liquids equilibrated with oxygen at atmospheric pressure. *Science* 1966; 152: 1755-6.
3. Sedin G. Ventilatory techniques in the treatment of newborn infants. *J Perinat Med* 1994; 22: 557-63.
4. Bhutani VK, Shaffer TH. Effect of liquid ventilation on preterm lamb tracheal mechanics. *Biol Neonate* 1983; 44: 257-63.
5. Greenspan JS, Wolfson MR, Rubenstein SD, Shaffer TH. Liquid ventilation of preterm baby. *Lancet* 1989; 2: 1095.
6. Greenspan JS, Wolfson MR, Shaffer TH. Liquid ventilation. *Semin Perinatol* 2000; 24: 396-405.
7. Schuster DP, Lange NR, Tutuncu A, Wedel M. Clinical correlation with changing radiographic appearance during partial liquid ventilation. *Chest* 2001; 119: 1503-9.
8. Bleyl JU, Ragaller M, Tscho U, et al. Vaporised perfluorocarbon improves oxygenation and pulmonary function in an ovine model of acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 1999; 91 (2): 461-9.
9. Demers B. Perfluorocarbon fluid as a mediator of pulmonary barotrauma: a potential hazard of liquid ventilation. *Chest* 2000; 117: 8-10.
10. Fessler HE, Pearse D. Accuracy of hemodynamic measurements during partial liquid ventilation with perflubron. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1372-6.
11. Fujino Y, Goddon S, Chiche JD, et al. Partial liquid ventilation ventilates better than gas ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 650-7.
12. Lopes Cardozo RH, Steendijk P, Baan J, et al. Right ventricular function in respiratory distress syndrome and subsequent partial liquid ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 374-9.