

Asit aspirasyonu ile oluşturulan akut akciğer hasarında metilprednizolon ve lidokainin PaO₂, PaCO₂, pH, lökosit ve trombosit değerlerine etkisi

Nazım DOĞAN, Zühtü U. SEVİMLİ, Mehmet KIZILKAYA, Hüsnü KÜRŞAD

ÖZET

Çalışmanın amacı, asit aspirasyonu ile oluşturulan akut akciğer hasarının (AAH) tedavisinde kullanılan metilprednizolon ve lidokain'in PaO₂, PaCO₂, pH, lökosit ve trombosit değerlerine etkilerini araştırmaktır.

30 erkek tavşan; grup K (n=10), grup L (n=10) ve grup M (n=10) olarak üç gruba ayrıldı. Tüm deneklerde % 3 izofluran + % 100 oksijen karışımı ile sedasyon sağlandıktan sonra trakeotomi yapıldı, venöz ve arteriyel kateter takıldı. 0.1 N HCl 3 ml.kg⁻¹ intratrakeal damla damla verilerek AAH oluşturuldu. Grup K'ya 2 ml.kg⁻¹.st iv. bolus ve 2 ml.kg⁻¹ infüzyon izotonik NaCl, grup L'ye 2 mg.kg⁻¹.st i.v. bolus ve 2 mg.kg⁻¹ infüzyon lidokain, grup M'ye 30 mg.kg⁻¹ tek doz iv. metilprednizolon verildi. Altı saat süresince mekanik ventilasyon yapıldı. 0., 1., 2., 3., 4., 5. ve 6. saatlerde arter kan gaz analiziyle PaO₂, PaCO₂, pH, lökosit ve trombosit değerleri belirlendi.

PaO₂ grup K, grup L ve grup M'de 0. saate göre 6. saatte azaldı (p<0.001). PaCO₂ grup K (p<0.001) ve grup L'de (p<0.05) azaldı. pH grup K'da 6. saatte 0. saate göre azaldı (p<0.001). Lökosit değerlerinde değişiklik olmadı (p>0.05). Trombosit değerleri grup K ve grup L'de azaldı (p<0.05), grup M'de değişmedi (p>0.05)

Sonuç olarak; asit aspirasyonuna bağlı AAH'nin tedavisi amacıyla erken dönemde kullanılan lidokain ve metilprednizolonun PaO₂'deki azalmayı kısmen kontrol ettiği, PaCO₂, pH ve lökosit değerlerinde önemli değişikliklere neden olmadığı, metilprednizolonun trombosit sayısındaki azalmayı önlediği tespit edildi.

Anahtar kelimeler: Asit aspirasyonu, akut akciğer hasarı, arter kan gazları, lökosit, trombosit

SUMMARY

The effects of methylprednisolone and lidocaine on PaO₂, PaCO₂, pH, leukocyte and platelet levels in acute lung injury induced with acid aspiration

The aim of the study is to determine the effects of methylprednisolone and lidocaine given for the treatment of Acute Lung Injury (ALI) which was induced with acid aspiration on PaO₂, PaCO₂, Ph, leukocyte and platelet levels.

Thirty male rabbits were divided into 3 groups as group K (n=10), group L (n=10) and group M (n=10). Tracheotomy was applied to all rabbits under sedation with 3 % isoflurane in 100 % Oxygen, and arterial and venous cateters were placed. ALI was induced by giving 0.1 N HCl 3 mL.kg⁻¹ drop by drop intratracheally. The rabbits in group K received bolus 2 mL.kg⁻¹ and 2 mL.kg⁻¹.hr⁻¹ infusion of saline; those group L received bolus 2 mg.kg⁻¹ and 2 mg.kg⁻¹.hr⁻¹ lidocaine infusion intravenously; and those in group M received a single dose of 30 mg.kg⁻¹ methylprednisolone intravenously. Mechanical ventilation was applied for 6 hours. PaO₂, PaCO₂, pH values and leukocyte and platelet levels were determined by analysis of arterial blood gases taken at the 0, 1st, 2nd, 3rd, 4th, 5th and 6th hours.

PaO₂ decreased at 6th hour when compared to control in all 3 groups (p<0.001). PaCO₂ decreased in group K (p<0.001) and in group L (p<0.05). pH decreased at 6th hour when compared to control in group K (p<0.001). There was no change in leukocyte values (p>0.05). Platelet levels decreased in group K and L (p<0.05), but it didn't change in group M (p>0.05).

Finally, with the purpose of treatment of ALI depending on acid aspiration, it was detected that lidocaine and methylprednisolone used in early stage controlled partially the reduction in PaO₂, which it did not lead to significant changes in the values PaCO₂, pH and leukocyte, and methylprednisolone prevented the reduction in the number of platelet.

Key words: Acid aspiration, acute lung injury, arterial blood gases analysis, leukocyte, platelets

Bilinci kapalı hastalarda ve genel anestezi uygulamalarında gastrik içeriğin aspirasyonu önemli bir sorundur. Asit aspirasyonu, akut sıkıntılı solunum sendromuna (ARDS) benzeyen karakteristikleri olan şiddetli akut akciğer hasarına (AAH) sebep olabilir (1). Her ARDS bir AAH'dır ve AAH, ARDS'nin daha hafif bir formudur (2,3). Gastrik asit aspirasyonu olan hastaların % 34'ünde ARDS gelişir ve sepsisten sonra ARDS'ye neden olan ikinci önemli faktördür (4-6). Asit aspirasyonu ile gelişen solunum yetersizliğinin mekanizması henüz tamamen anlaşılamamıştır. Asit aspirasyonu ile gelişen AAH'nin patogenezinde asıl rolü nötrofil, makrofaj gibi hücrel komponentlerin ve humoral mediatörlerin oynadığı bilinmektedir (7-10). Çeşitli etiyolojik faktörlerle AAH meydana gelen hastalarda, akut dönemde lidokain ve steroidler tedavide faydalı olur (11-14).

Lidokain, süperoksit anyon salıverilmesi ve kemotaksiyi içeren nötrofil fonksiyonunda inhibitör etkiye sahiptir (15,16). Lidokainin, eozinofil aktif sitokinler ve nötrofillerdeki adezyon moleküllerinde inhibe edici etkisi de vardır (17,18). Bu etkilerinden dolayı lidokain, asit aspirasyonu ile oluşan AAH'nın erken fazında tek olarak veya diğer ilaçlarla kombine edilerek kullanılabilir (12,13,17). Akciğerdeki inflamasyonun başında veya erken dönemde metilprednizolon da kullanılabilir (19). Metilprednizolonun alveolo-kapiller permeabilityi azaltabileceği, vazokonstriksiyon ve bronkokonstriksiyonu inhibe edeceği ve AAH'nın erken fazında kullanılabilirliği belirtilmektedir (19-21). Bu nedenle, AAH oluşturulan tavşanlarda tedavi amacıyla akut dönemde kullanılan lidokain ve metilprednizolonun, PaO₂, PaCO₂, pH, lökosit ve trombosit değerleri üzerine olan etkilerinin karşılaştırılması amaçlandı.

MATERYAL ve METOD

Fakülte etik kurul onayı alındıktan sonra ortalama ağırlıkları 2000-3000 gr arasında olan Yeni Zellanda türü 30 erkek tavşan çalışmada kullanıldı. Denekler daha önce ilaç kullanmamış, herhangi bir çalışmada kullanılmamış, sağlıklı ve standart beslenme koşullarına sahip olanlardan seçildi. Çalışma süresince hayvan deneylerindeki etik yöntemlere uyuldu ve uygulanması gereken tüm kurallar uygulandı.

Denekler çalışmadan 12 saat önce aç bırakıldı. Tüm denekler üç gruba ayrılarak Grup K kontrol grubu (n=10), Grup L lidokain grubu (n=10), Grup M metilprednizolon grubu (n=10) olarak kabul edildi. Deneklerin tümüne sırasıyla şu işlemler uygulandı: Fanus içinde % 3 izofluran ve % 100 oksijen karışımı inhalasyonuyla tamamen hareketsiz kalmaları sağlandıktan sonra kol ve bacaklarından kısıtlama tahtasına sabitlendi.

Boyun dezenfeksiyonundan sonra cerrahi hayvan setiyle trakeostomi açıldı ve iç çapı 3.5 mm olan kafsız trakeal tüp takıldı (Rusch, Germany). Trakeostomidan hemen sonra mekanik ventilatöre bağlandı ve % 2 izofluran+% 50 oksijen+% 50 azotprotoksit ile anestezi sağlandı. Ventilasyon, volüm kontrol modunda, 30 dk⁻¹ frekansında, 10 ml.kg⁻¹ tidal volümle, inspirasyon/ekspirasyon oranı 1:2 ve pik inspiratuar basınç limiti 15 cmH₂O olacak şekilde düzenlendi. Tüm deneklere aynı ventilasyon parametreleri uygulandığı için, mekanik ventilasyona bağlı gelişecek AAH dikkate alınmadı. Mekanik ventilasyona başlanmasından hemen sonra vena aurikularis kaudalis'ten venöz, femoral arterden arteryel kanül yerleştirildi. İdame mayi olarak 8 ml.kg⁻¹.st⁻¹ Ringer Laktat solüsyonu kullanıldı. D2 derivasyonu ile kardiyak ritm monitörize edildi (Lifescope 6, Nihon-Kohden, Japan). Arter kan basıncı monitörize edilmedi. Başlangıç hematolojik ve arter kan gaz analizleri için örnekler alındı. Tüm deneklerde AAH oluşturmak için pH=2 olan 0.1 normal hidroklorik asit (HCl) 3ml.kg⁻¹ dozunda intratrakeal yolla damla damla verildi (14).

Asit aspirasyonunu takiben grup K'ya 2 ml.kg⁻¹.saat sürekli infüzyon ve 2 ml.kg⁻¹ iv. tek doz bolus izotonik NaCl solüsyonu verildi. Grup L'ye 2 ml.kg⁻¹.saat sürekli infüzyon ve 2 ml.kg⁻¹ iv. tek doz bolus lidokain verildi. Grup M'ye 30 mg.kg⁻¹ tek doz metilprednizolon iv. verildi. Asit aspirasyonunu takiben 6 saat süresince mekanik ventilasyon uygulanan deneklerden 1., 2., 3., 4., 5. ve 6. saatlerde arter kan gazı ve hematolojik analizler için kan örnekleri alındı. Kan gaz analizleri için Biopak 865-Bayer-USA, hematolojik analizler için Coulter Stks-USA cihazları kullanıldı. PaO₂, pH, PaCO₂, lökosit ve trombosit değerleri tespit edildi. Ağrısız ve hayvan etiğine uygun bir şekilde çalışma bitiminde sedasyon altındaki denekler 0.1 mg.kg⁻¹ dozunda vekuronyum yapıldı ve mekanik ventilatörden ayrılarak sakrifiye edildi.

Bulgular istatistiksel analizde ortalama±SD olarak sunuldu, bulguların istatistiksel analizinde grup içi ve gruplar arası karşılaştırmada çalışma bir merkezli ve tüm denekler homojen olduğu için tek yönlü ANOVA testi kullanıldı. Farklı çıkan ortalama değerler Duncan çoklu karşılaştırma testine tabi tutuldu. p<0.05 anlamlı ve p<0.001 ileri derecede anlamlı olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Grup içi tüm zamanlarda parametreler karşılaştırıldığında: Grup K'da PaO₂ değerlerinde 0. saate göre 1., 2., 3., 4. ve 5. saatlerdeki azalma ileri derecede anlamlı (p<0.001), 6. saatteki azalma ise anlamlıydı (p<0.05). Grup L'de PaO₂ değerlerindeki değişiklikler karşılaştırıldığında 0. saate göre 1., 2. ve 3. saatte anlamlı azalma vardı (p<0.05). Grup M'de PaO₂ değerlerindeki değişiklikler karşılaştırıldığında 0. saate göre 1., 2., 3., 4., 5. ve 6. saatlerde ileri derecede anlamlı azalma vardı (p<0.001). PaO₂ ortalamalarında gruplar arasında, L grubu PaO₂ ortalamasına göre M grubu PaO₂ ortalamasındaki azalma anlamlıydı (p<0.05). PaCO₂ değerinde, grup K'da 0. saate göre 1. saatte anlamlı (p<0.05), 2.,

Tablo 1. Her bir zamanda tüm grupların PaCO₂, pH ve PaO₂ değerleri.

Zaman (Saat)	Gruplar	PaCO ₂ (mmHg)	pH	PaO ₂ (mmHg)
0	K	20.86±5.85	7.57±8.73	163.02±17.89
	L	25.22±3.08	7.52±0.10	158.86±19.24
	M	23.76±10.17	7.55±0.13	155.94±15.42
1	K	17.16±4.56**	7.58±8.39	119.22±29.74*
	L	24.34±6.56	7.50±0.10	120.94±33.44**
	M	21.36±10.32	7.52±0.12	103.24±16.34*
2	K	15.56±3.93*	7.56±7.54	112.72±35.77*
	L	23.00±6.77	7.51±7.27	120.40±37.66**
	M	20.06±10.29	7.51±0.12	104.99±19.11*
3	K	14.62±3.76*	7.54±8.57	114.36±39.59*
	L	21.36±6.72	7.50±5.25	122.72±43.04**
	M	19.34±8.58	7.50±0.10	120.08±28.85*
4	K	14.22±2.37*	7.49±7.28	116.08±34.01*
	L	18.36±5.17**	7.49±4.65	132.92±37.06
	M	18.26±8.18	7.50±0.11	118.96±34.73*
5	K	14.02±1.80*	7.44±0.10*	114.90±38.95*
	L	18.32±7.80**	7.47±0.10	138.78±42.61
	M	18.68±7.24	7.46±0.10	118.62±37.47*
6	K	+13.24±1.44*	7.41±0.11*	126.16±44.43**
	L	16.76±7.03	7.41±0.11*	143.46±33.90
	M	18.00±6.32	7.43±9.94	++116.24±39.84*

*:p<0.001, **:p<0.05 grup içi 0. saate göre, +:p<0.001 gruplar arası karşılaştırmada K grubunda L ve M grubuna göre, ++:p<0.05 gruplar arası karşılaştırmada M grubunda L grubuna göre).

3., 4., 5. ve 6. saatlerde ileri derecede anlamlı azalma vardı (p<0.001). Grup L'de değişiklikler karşılaştırıldığında; 0. saate göre 4. ve 5. saatlerde anlamlı (p<0.05), 6. saatte ileri derecede anlamlı azalma vardı (p<0.001). Grup M'de ise değişiklikler anlamsızdı (p>0.05). Gruplar arası PaCO₂ ortalamaları incelendiğinde, K grubu ortalamasındaki azalma, L ve M grubu ortalamalarına göre ileri derecede anlamlıydı (p<0.001).

pH değerlerindeki değişiklikler, grup K ile karşılaştırıldığında; 0. saat değerlerine göre 5. ve 6. saatlerde ileri derecede anlamlı azalma vardı (p<0.001). Grup L'de pH değerlerindeki değişiklikler karşılaştırıldığında; sadece 0. saate göre 6. saatte ileri derecede anlamlı azalma vardı (p<0.001). Grup M'de değişiklikler anlamsızdı (p>0.05). K, L, M gruplarının pH değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu (p>0.05).

Lökosit değerlerindeki değişiklikler karşılaştırıldığında; grup K'da 0. saat değerleriyle 3. saat değerleri arasında anlamlı azalma vardı (p<0.05). Grup L ve M'de anlamlı değişiklikler yoktu (p>0.05). K, L, M gruplarının lökosit değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu (p>0.05).

Trombosit değerlerindeki değişiklikler karşılaştırıldı-

ğında; grup K'da 0. saat değerine göre 6. saatte anlamlı azalma vardı (p<0.05). Grup L'de de trombosit değerlerindeki değişiklikler karşılaştırıldığında; 0. saat değerlerine göre 3., 4. ve 5. saatlerde anlamlı (p<0.05), 6. saatte ileri derecede anlamlı azalma vardı (p<0.001). Sadece Grup M'de trombosit değerlerindeki değişiklikler karşılaştırıldığında anlamlı fark yoktu (p>0.05). Gruplar arası trombosit ortalamaları karşılaştırılmasında, K grubu ortalamalarına göre L grubu ortalamalarındaki azalma anlamlıydı (p<0.05).

AAH olduğu her saat başı alınan arter kan gazı örneklerinin analizinde PaO₂/FiO₂ oranıyla belirlendi ve bu oranlar istatistiksel değerlendirmeye tabii tutulmadı.

TARTIŞMA

Kiyorani ve ark. iv. fosfolipaz A2 ve tripsinle oluşturdukları AAH'nda 4 saatlik periyotta lidokain tedavisinin PaO₂ değerlerinde kontrol grubuna göre daha az değişiklikler oluşturduğunu göstermişlerdir (22). Çalışmamızda da kontrol grubuna göre lidokain kullanılan deneklerin PaO₂ değerleri daha az değişiklik gösterdi. AAH oluşumuna neden olan etiyolojik faktörlerimiz farklı olmasına rağmen, kısmen benzer sonuçlarımız vardı. Asit aspirasyonuna bağlı AAH gelişimi hızlıdır. İntravenöz olarak kullanılan ajanlara bağlı AAH daha uzun bir süreçte gelişir. Bu nedenle, Kiyorani ve ark. (22) çalışmalarındaki 4 saatlik takip süresinin kısa olduğunu düşünmekteyiz. Bizim bulgularımızdan Grup L'de PaCO₂ ve pH değerleri 6. saate kadar anlamlı azalma gösterdi. Uzun dönemde olan bu azalmadan dolayı, mekanik ventilasyon uygulansa bile daha uzun süreli bir takip gerektirdiği kanısındayız.

Takao ve ark. (12) % 100 oksijen solutularak AAH oluşturdukları modellerinde, lidokain tedavisinin PaO₂/FiO₂ oranında önemli değişiklikler yapmadığını ve profilaktik etkili olabileceğini savunmuşlardır. Çalışmamızla en önemli fark, AAH'na neden olan etyolojidir. Fakat, PaO₂ değerlerimiz benzerdir. Yüksek doz oksijen kullanımında hiperoksiye bağlı gelişen AAH tedavisinde lidokain kullanımı bizim endikasyonumuzu destekler. Hiperoksiye bağlı AAH'de mekanik ventilasyon uygulamalarının sonuçları etkileyeceği kanısındayız.

Endotoksin kullanılarak oluşturulan AAH'nda periferik lökosit sayısında, PaO₂'de azalma olduğu ve tedavi için kullanılan lidokainin bu değişikliklerde düzeltilmeler

oluşturduğu bildirilmiştir ⁽¹¹⁾. Biz lökosit sayısında gruplar arasında önemli değişiklikler tespit etmedik. PaO₂'de düşme, PaCO₂'de azalma, pH'da 5. ve 6. saatlerde düşme vardı. Fakat, kontrol grubuna göre sadece PaCO₂'deki azalma önemliydi. Kan basınçlarını takip etmedik. Gelişebilecek olan perfüzyon bozukluğuna bağlı sonuçlarımız etkilenmiş olabilir. Bizim farklı olarak, uyguladığımız mekanik ventilasyon sonucu etkileyebilecek önemli bir faktördü. Lökosit sayısının azalmasında etyolojide rol alan endotoksinin etkili olabileceği şindir.

Nishina ve ark. ⁽¹⁴⁾ HCl aspirasyonu ile oluşan AAH'de lidokain tedavisine ilaveten mekanik ventilasyonda 5 mmHg'lık PEEP ve % 100 oksijen kullandıkları çalışmalarında kontrol grubuna göre PaO₂ değerlerinde anlamlı artış bildirmişlerdir. PEEP uygulamadan % 50 oksijen kullanarak uyguladığımız mekanik ventilasyonla biz de benzer sonuçlar bulduk. Fakat, daha kesin sonuçlara ulaşmak için mekanik ventilasyon süresini deneysel modellerde de uzatmak gereklidir.

Chiara ve ark. ⁽¹⁹⁾ intraperitoneal zimozan ile oluşturdukları AAH'de mekanik ventilasyon ve metilprednizolon tedavisine rağmen PaO₂ ve dolaşımdaki lökositlerde belirgin azalma olduğunu bildirmişlerdir. Asit aspirasyonu ile AAH'nin erken fazı çok hızlı gelişirken, maya hücre duvarından elde edilen bir polisakkarit kompleksi olan zimozan'ın intraperitoneal uygulanmasına bağlı AAH gelişmesinin ikincil bir süreç ve değişik immün yanıtlar oluşturabileceği bir gerçektir. Sonuçlarımızın AAH gelişimindeki bu süreç ve mekanik ventilasyon uygulamamız nedeniyle farklı olduğunu düşünmekteyiz.

Klinik olarak gelişen birincil AAH'nin tedavisinde metilprednizolon kullanımının PaO₂/FiO₂ oranını artırdığı gösterilmiştir ⁽²³⁾. Tedavide uzun sürece ait sonuçlar olduğu için, bizim bulgularımızdan farklıdır. Altı saatlik mekanik ventilasyon uyguladığımız modelimizde deneklerimizin sonuçları ile, klinik olarak daha uzun ve mod değişikliklerinin uygulandığı mekanik ventilasyon nedeniyle sonuçlar farklı olabilir. Metilprednizolonun AAH'nin geç fazında etkilerini görebilmek için daha uzun mekanik ventilasyon sürelerine ihtiyaç vardır. Meduri ve ark. ⁽²⁴⁾, Biffi ve ark. ⁽²⁵⁾ şiddetli ARDS'de metilprednizolon tedavisinin uzun süreçte PaO₂/FiO₂ oranında artışa neden olduğunu bildirmişlerdir. Bu sonuçlarda da mekanik ventilasyonda klinik duruma göre

mod değişikliklerinin yapılabilmesi ve sürenin uzunluğunun etkili olduğunu düşünmekteyiz.

Şiddetli sepsise bağlı ARDS'de metilprednizolon tedavisinin mortaliteyi azaltmadığı ve hatta artırdığını bildiren çalışmalar vardır ^(26,27). AAH'de kullanılabilmesine rağmen, metilprednizolon'un ARDS'de kullanılmasında etyolojinin mortalite ve morbiditede etkisi daha fazladır. Asit aspirasyonu etyolojisi olan olgularda lökosit sayısını değiştirmemesi ve daha az arter kan gazı değişiklikleri oluşturduğunun tesbit edilmesi nedeniyle, AAH'de kullanılan metilprednizolon tedavisinin önemi vardır.

AAH'de periferik kanda trombosit sayısında değişiklikler olur ve tedavide kullanılan ilaçlar bu değişiklikleri azaltmada etkili olabilmektedir ^(22,28,29). AAH'de kontrol grubunda ve lidokain tedavisi uygulanan grupta trombosit sayısının mekanik ventilasyon süresince önemli olarak azaldığını, metilprednizolon tedavisinde ise değişiklik olmadığını tesbit ettik. Özellikle lidokain tedavisi uyguladığımız deneklerde periferik kanda trombosit sayısındaki azalma önceki çalışmalarla benzerdir ⁽²²⁾. Endotoksemiye bağlı ARDS'de akciğerde trombosit yakalanmasına bağlı olarak periferik kanda trombosit sayısı azalır ⁽³⁰⁾. Lidokain'in trombosit sayı ve fonksiyonu üzerine bilinen bir etkisi yoktur. Bir glukokortikoid olan metilprednizolon trombosit yapımını artırmaktadır ⁽³¹⁾. Doku kültürü çalışmalarında lidokain'in AAH'ndan sonra akciğerde fibroblastlar ve tip II pnömositler üzerine proliferatif etkiyi engellemediği de bildirilmiştir ⁽³²⁾.

AAH'de mekanik ventilasyonda kullanılan tidal volümün de subklinik akciğer yaralanmasını predispoze ettiği bildirilmiştir ⁽³³⁾. Çalışmamızda çok yüksek tidal volüm kullanmayarak bu etkiyi minimize düşürmeyi hedefledik.

Sonuç olarak; asit aspirasyonu ile oluşturulan AAH'de 6 saatlik mekanik ventilasyon ve erken dönemde lidokain ve metilprednizolon tedavisine başlanmasının PaO₂ değerlerindeki azalmayı kısmen kontrol ettiği fakat, aralarında önemli fark olmadığı, PaCO₂ ve pH'da azalmayı önlemediği, lökosit değerlerinde önemli değişikliklere neden olmadığı, metilprednizolon'un trombosit sayısında azalmayı önlediği, lidokain'in ise trombosit sayısının azalmasında etkili olmadığını tesbit ettik. Deneysel olarak yaptığımız çalışmanın, uzun süreli klinik

takip ve tedavi sonuçlarının alındığı çalışmalarla desteklendikten sonra, bu iki ilacın AAH'de kullanılıp kullanılmayacağına karar verilmesi gerektiği kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Britto J, Demling RH: Aspiration lung injury. *New Horiz* 1:435-39, 1993.
2. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al: The American-European Consensus Conference on ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 149:818-24, 1994.
3. Artigas A, Bernard GR, Carlet J, et al: The American-European Consensus Conference on ARDS, Part 2. *Am J Respir Crit Care Med* 157:1332-47, 1998.
4. Estenssoro E, Dubin A, Laffaire E, et al: Incidence, clinical course, and outcome in 217 patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 30:2450-6, 2002.
5. Sadikot RT, Christman JW: ARDS: how and when does it develop. *J Respir Dis* 20:348-40, 1999.
6. Darryl YS: Respiratory failure. Eds: Frederic SB, Darryl YS, *Critical Diagnosis&Treatment*, First Edition, Connecticut, USA, 1994, 37-87.
7. Kennedy TP, Johnson KJ, Kunkel RG, et al: Acute acid aspiration on lung injury in the rat. Bisphasic pathogenesis. *Anesth Analg* 69:87-92, 1989.
8. Goldman G, Welbourn R, Klausner JM, Kobzik L, et al: Leukocytes mediate acid aspiration-induced multiorgan edema. *Surgery* 114:13-20, 1993.
9. Matthay MA, Rosen GD: Acid aspiration induced lung injury. New insights and therapeutic options. *Am J Respir Crit Care Med* 154:277-78, 1996.
10. Goldman G, Welbourn R, Kobzik L, et al: Synergism between leukotriene B₄ and thromboxane A₂ in mediating acid-aspiration injury. *Surgery* 111:55-61, 1992.
11. Mikawa K, Maekawa N, Nishina K, et al: Effect of lidocaine pretreatment on endotoxin-induced lung injury in rabbit. *Anesthesiology* 81:689-99, 1994.
12. Takao Y, Mikawa K, Nishina K, Maekawa N, Obara H: Lidocaine attenuates hyperoxic lung injury in rabbits. *Acta Anesthesiol Scand* 40:318-25, 1996.
13. Huang TK, Uyehara CF, Balaraman V, et al: Surfactant lavage with lidocaine improves pulmonary function in piglets after HCL-induced acute lung injury. *Lung* 182:15-25, 2004.
14. Nishina K, Mikawa K, Takao Y, et al: Intravenous lidocaine attenuates acute lung injury induced by hydrochloric acid aspiration in rabbits. *Anesthesiology* 88:1300-09, 1998.
15. Sasagawa S: Inhibitory effects of local anesthetics on migration, extracellular release of lysosomal enzyme, and superoxide anion production in human polymorphonuclear leukocytes. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 13:607-22, 1991.
16. Peck SI, Johnston RB, Horwitz LD: Reduced neutrophil superoxide anion release after prolonged infusions of lidocaine. *J Pharmacol Exp Ther* 235:418-22, 1985.
17. Ohnishi T, Kita H, Mayeno AN, et al: Lidocaine in bronchoalveolar lavage fluid (BALF) is an inhibitor of eosinophil-active cytokines. *Clin Exp Immunol* 104:325-31, 1996.
18. Ohsaka A, Saionji K, Sato N, Igari J: Local anesthetic lidocaine inhibits the effect of granulocyte colony-stimulating factor on human neutrophil functions. *Exp Hematol* 22:460-66, 1994.
19. Chiara O, Giomarelli PP, Borelli, et al: Inhibition by methylprednisolone of leukocyte-induced pulmonary damage. *Crit Care Med* 1991;19:260-65.
20. Sibbald WJ, Anderson RR, Reid B, Holliday RL, Driedger AA: Alveolo-capillary permeability in human septic ARDS. Effect of high-dose corticosteroid therapy. *Chest* 79:133-42, 1981.
21. Kjaeve J, Ingebrigtsen T, Naess L, Bjertnaes L, Vaage J: Methylprednisolone attenuates airway and vascular responses induced by reactive oxygen species in isolated, plasma-perfused rat lungs. *Free Rad Res* 25:407-14, 1996.
22. Kiyonari Y, Nishina K, Mikawa K, Maekawa N, Obara H: Lidocaine attenuates acute lung injury induced by a combination A₂ and trypsin. *Crit Care Med* 28:484-89, 2000.
23. Varpula T, Pettila V, Rintala E, Takkunen O, Valtonen V: Late steroid therapy in primary acute lung injury. *Intensive Care Med* 26:526-31, 2000.
24. Meduri GU, Headley AS, Golden E, et al: Effects of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 280:159-65, 1998.
25. Biffi WL, Moore FA, Moore EE, et al: Are corticosteroids salvage therapy for refractory acute respiratory distress syndrome? *Am J Surg* 170:591-96, 1995.
26. Bone RJ, Fisher CJ, Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA: Early methylprednisolone treatment for septic syndrome and the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 92:1032-36, 1987.
27. Bernard GR, Luce JM, Sprung CL, et al: High-dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 317:1565-70, 1987.
28. Turner CR, Quinlan MF, Schwartz LW, Wheeldon EB: Therapeutic intervention in a rat model of ARDS: I. Dual inhibition of arachidonic acid metabolism. *Circ Shock* 32:231-42, 1990.
29. Jacob HS, Moldow CF, Flynn PJ, et al: Therapeutic ramifications of the interaction of complement, granulocytes, and platelets in the production of acute lung injury. *Ann N Y Acad Sci* 384:489-95, 1982.
30. Ekstrom BF, Kuenzig M, Schwartz SI: Pulmonary platelet trapping in Escherichia coli endotoxin-injected dogs treated with methylprednisolone, ibuprofen and naloxone. *Acta Chir Scand* 152:181-85, 1986.
31. Hardman JG, Limbrid LE, Gilman AG: Goodman Gilman's. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Tenth Edition. McGraw-Hill New York USA 2001, 1649-77.
32. Nishina K, Mikawa K, Morikawa O, Obara H, Mason RJ: The effects of intravenous anesthetics and lidocaine on proliferation of cultured type II pneumocytes and lung fibroblasts. *Anesth Analg* 94:385-8, 2002.
33. Kotani M, Kotani T, Ishizaka A et al: Neutrophil depletion attenuates interleukin-8 production in mild-overstretch ventilated normal rabbit lung. *Crit Care Med* 32:514-9, 2004.