

## هیپرکاپنی و هیپوکسمی اختیاری در نوزادان

دکتر کریم پورستار بجهه میر: متخصص کودکان و نوزادان، دپارتمان اطفال، بیمارستان امیر مازندرانی، ساری، ایران، k.poorsattar@gmail.com  
 \*آرش پورستار بجهه میر: دانشجوی دندانپزشکی، دانشکده دندانپزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران. (\* نویسنده مسئول). arashpoorsattar@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۰/۱۰/۲۷ تاریخ پذیرش: ۹۰/۳/۲۰

### چکیده

استراتژی کونوی محافظت از ریه در جاتی از هیپرکاپنی (Hypoxia) و هیپرکسما (Hypercapnia) می‌باشد. هیپرکاپنی و هیپوکسما اختیاری می‌تواند عوارض ناشی تهویه مکانیکی در نوزادان را کاهش دهد. اتخاذ این رویکرد با شناخت کامل از اثرات بیوپاتولوژیک (Biopathologic) هیپرکاپنی و هیپوکسما می‌تواند از صدمات مکانیکی و سندرم‌های نشت هوای جلوگیری کرده و باعث محافظت از ریه و کاهش آسیب‌های التهابی، آبشار سیتوکین (Inflammatory Cascade) و پروستاگلاندین‌ها (Prostaglandins) در حضور اندوتوکسین (Endotoxins) با کاهش سمیت اکسیژن می‌تواند از بیماری‌های وابسته به رادیکال‌های آزاد اکسیژن نظیر زجر تنفسی [Respiratory Distress Syndrome (RDS)] و دیسپلازی برونکوپولمونر [Bronchopulmonary Dysplasia (BPD)] در نوزادان جلوگیری کند.

**کلیدواژه‌ها:** تهویه مکانیکی، نوزاد، اکسیژن، هیپرکاپنی اختیاری، هیپوکسما اختیاری.

### مقدمه

#### استراتژی‌های مراقبت از ریه

همگام با پیشرفت وسیع در طب نوزادان در چند دهه اخیر، به خصوص در کشورهای در حال توسعه، شاهد افزایش میزان بقا حتی در نوزادان بسیار نارس هستیم. گرچه آمارهای نوزادان نجات یافته نارس نوید بخش است، لیکن عوارض نارسی و مشکلات همراه با دستگاه‌های تهویه مکانیکی که به ناچار بسیاری از نوزادان نارس از آن متأثرند، نقطه عطفی است جهت بازنگری بسیاری از برنامه‌های بهداشتی مخصوص پایش جنین و نوزاد در ایران (۱).

استراتژی‌های مراقبت از ریه (Lung Protective Strategies) از دوران جنینی آغاز شده، از لحظه تولد شکل منسجم تری به خود گرفته و تا زمان ترخیص همراه و همگام با نوزاد یا شیر خوار مبتلا به دیسپلازی برونکوپولمونر (Bronchopulmonary Dysplasia (BPD)] یا [Chronic Lung Disease (CLD)] یا بیماری مزمن ریوی [COPD] خواهد بود که در جهت کاهش عوارض

نامطلوب ناشی از نارس بودن و بهره‌گیری از تهویه کمکی برای افزایش شانس بقا به هر میزان می‌باشد. این استراتژی‌ها از رویکرد اداره جنین در داخل رحم در معرض عفونت یا پارگی زودرس [Premature (PROM)] پرده آمنیوتیکی [Rupture of Membrane]، نخستین تنفس‌های حمایت شده نوزاد در داخل اتاق زایمان، درمان با سورفتکتانت (Surfactant) و [Continuous (CPAP)] و Pressure Airway Positive Pressure Airway Positive مکانیکی با روش‌های متفاوت به خصوص تهویه آغاز شده توسط بیمار [Patient Triggered Ventilation (PTV)] تا استفاده از نیتریک اکساید استنشاقی (Inhale Nitric Oxide) و اکسیژن‌ناسیون غشایی برون‌پیکری [Extra Corporeal Membrane Oxygenation (ECMO)] طیف وسیعی را شامل می‌شود (۲). در این قسمت به بررسی کاربردها و اثرات فیزیولوژیک و پاتولوژیک یکی از متدهای خاص تهویه به نام Gentle Ventilation محافظت کننده ریه پرداخته می‌شود.

میزان اینترلوکین‌های (Interleukin) التهابی نظیر IL-8 قادر به فراخوانی سلول‌های التهابی و عبور اندوتوكسین‌ها و باکتری‌ها از سد آلوئولی – مویرگی، دربرگیری سراسر بدن و ایجاد فاز التهابی عمومی می‌گردد (۸-۱۰).

آسیب‌های ناشی از جریان کمتر مورد توجه هستند. آزمایش‌گر قادر است تا با ارائه جریان در  $VE_0=8-2$  برابر تهویه دقیقه‌ای نوزاد  $f^*Vt$  از عوارض ناشی از جریان غیر طبیعی و توربولانس (Turbulent) ایجاد شده، پیشگیری کند. در مورد تروماهای حجمی به عنوان برجسته ترین و پرخطرترین نوع آسیب ریوی ناشی از Ventilator Induced Lung (VILI=Ventilator Injury) باید گفت که مهم‌ترین آسیب شناخته شده به دنبال اتساع بیش از حد، پارگی آلوئول‌ها و در پی آن حضور هوادر فضاهای خارج آلوئولی نظیر پریکارد (Pneumo-Pericardium)، مدیاستن (Pneumothorax)، پلور (Pneumo-mediastinum) زیر جلد (Subcutaneous Emphysema) و عروق (Air Emboli) می‌باشد (۴). این خطر بستگی به شدت و میزان دیستاسیون آلوئولی دارد. حجم مطلوب حجم جاری ( $Vt$ ) جهت جلوگیری از آسیب ریوی ناشی از ونتیلاتور [VILI]، کمترین حجمی است که می‌تواند PH را حداقل در محدوده ۷/۲۰-۷/۱۵ با کسب آزادانه مقادیر نسبتاً بالای  $Paco_2$  تا محدوده ۵۵ mmHg حفظ کند. این میزان معمولاً محدوده  $4-6 \text{ ccm/kg}$  می‌باشد (۴).

پیش از این بیشترین آسیب ریه و سندروم‌های نشت هوا را مرتبط با، باروتروما می‌دانستند. بسیاری از مطالعات حیوانی نشان داده اند که حجم جاری پائین (Tidal Volume=  $Vt$ ) حتی در ترکیب با فشار بالا آسیب جزئی ایجاد کرده، در صورتی که  $Vt$  بالا بدون توجه به بالا یا پائین بودن مقادیر فشار می‌تواند آسیب‌های التهابی ایجاد کند. محققین علائم آسیب‌های ریوی نظیر ادم پولمونر (Edema Pulmonar)، آسیب اپیتیالی Chest-Epithelial و غشای هیالین را در گروه strapping (حجم جاری کم، حداکثر فشار بالا) نسبت به گروه‌های Iron lung (حجم جاری بالا،

## هیپرکاپنی و هیپوکسی اختیاری

نظریه محافظت از ریه نوزاد، با تعداد تنفس نسبتاً پائین با قبول مقادیر بالاتر از نرمال (Gentle Ventilation)  $Paco_2=60-70\text{mmHg}$  اواسط دهه ۹۰ مطرح شد (۳). در آن زمان معتقد بودند تا با جلوگیری از فشارهای بالا تهویه نوزادان از اعمال فشار زیاد از آسیب‌های ناشی از ونتیلاتور (Ventilator) می‌توان کاست و شاهد عوارض کمتر نظیر BPD بود. به طور کلی آسیب‌های ناشی از ونتیلاتور به ۴ دسته تقسیم می‌شوند:

۱- Barotrauma که ناشی از اعمال فشار بالای راه‌های هوایی است.

۲- Valutrauma که در واقع آسیب‌های ناشی از Pressure (Majmouه حجم پایان دمی بالا) (Maximum Stretch) یا (Distending Stretch) حداکثر و گسترش حجمی (Tidal volume) است.

۳- Atelectotrauma یا Biotrauma که ناشی از کل‌اپس (Collapse) و بازسازی مجدد و مکرر آلوئول‌ها (Alveola) در پایان بازدم بوده و ۴- Rheotrauma یا آسیب ناشی از جریان هوای رانده شده به درون راه‌های هوایی نوزاد است (۵ و ۶).

در مورد باروتروما می‌توان با محدودیت حداکثر فشار اعمال شده در ونتیلاتورهای با محدودیت [Time Cycled Pressure Limited (TCPPL)] برای حصول حرکات قفسه سینه از آسیب‌های فشاری کاست، در حالی که با مقدار کافی فشار ثابت انتهای بازدم (PEEP) از بیوتروما (Positive End Expiratory Pressure) جلوگیری می‌شود (۶). مقدار مطلوب PEEP با تیتراسیون میزان آن همراه با پایش هم زمان گازهای خون شریانی و گراف‌های (Graph) تنفسی inflation 2cm (PEEP) بالاتر از حد لوب حجمی – فشاری تنظیم شود) حاصل می‌شود (۷).

آسیب‌های ناشی از باز و بسته شدن مکرر آلوئول‌های آتلکتاتیک (Atelectatic) منجر به یک آبشار التهابی بسیار خطرناک شده که با افزایش

تنفسی، می‌تواند کمپلیانس (Compliance) یا حجم‌پذیری ریه را کاهش دهد (۱۵). از اثرات سیستمیک هیپرکاپنی می‌توان به اثرات تنفسی (افزايش کار تنفس، کمک به جدا سازی از دستگاه)، قلبی-عروقی (افزايش بروزن ده قلبی، After load Preload)، افزایش افزايش ضربان قلب، افزایش مقاومت عروق ریوی و خط نارسایی قلب راست)، مغزی (بهم خوردن خود تنظیمی جریان مغز، افزایش جریان مغز و خطر خونریزی Intra Ventricular Hemorrhage)، کلیوی (انقباض عروق کلیوی و کاهش Glomerular Filtration Rate (GFR) و متابولیک (هیپوکالمی آزاد سازی کاتاکول آمین‌ها) اشاره کرد (۱۶-۱۹). در مورد بسیاری از اثرات فیزیولوژیک هیپرکاپنی تناقض وجود دارد، به عنوان مثال هیپرکاپنی از طرفی می‌تواند با افزایش Drive تنفسی، جداسازی را تسهیل کند، از طرف دیگر می‌تواند نیاز به تسکین را افزایش دهد و جدا سازی را به تاخیر بیندازد (۲۰-۲۱). با اعمال هیپرکاپنی و افزایش مقاومت عروق ریوی، خون به سمت آلوئول‌های بازتر می‌رود و نسبت (V/Q) [تهویه / پرفیوژن (Perfusion)] بهبود می‌یابد، در حالی که تعداد تام شانت (Shunt) راست به چپ به میزان متوسطی افزایش می‌یابد (۲۲-۲۳). اسیدوز هیپرکاپنیک مانع از فعال شدن فاکتور هسته‌ای (NF-KB) شده، تولید مولکول‌های اتصال دهنده را کاهش داده و با سرکوب تولید اینترلوکین‌های التهابی نظری IL-8، ۱IL از تهاجم نوتروفیل‌ها به ریه می‌کاهد (۲۴-۱۰). علاوه بر این اسیدوز هیپرکاپنیک در PH اسیدی، فعال سازی ماکروفازها در حضور لیپوپلی ساکارید باکتری‌ها و واکنش‌های اکسیدانی و تولید سوپراکسید را تخفیف می‌دهد و این گونه ریه در حضور عوامل عفونی محافظت می‌شود (اثرات ضد التهابی). در حضور هیپرکاپنی، منحنی انفکاک اکسی هموگلوبین به سمت راست جا به جای (Shift) پیدا کرده و آزاد سازی اکسیژن در بافت‌ها و گردش خون عروق ریز تسهیل می‌شود (نمودار ۱) (۲۵-۲۶). یکی دیگر از مهم ترین اثرات سودمند

حداکثر فشار پائین) و گروه تهویه معمول (حجم جاری بالا، حداکثر فشار بالا) مقایسه کردند و به این نتیجه رسیدند که گروه اول آسیب‌های کمتری به ریه وارد کرده و در حال حاضر Valutrauma به عنوان مهم‌ترین عامل آسیب ریوی و نیز حجم پایان دمی (Maximum Stretch) به عنوان مهم ترین شاخص پیشگویی کننده آسیب ریوی است (۱۱-۱۲).

هدف اصلی در تهویه هیپرکاپنیک اختیاری، تغییرات ونتیلاتور به نحوی است که از اتساع بیش از حد ریه‌ها، با کسب مقادیر بالاتر از نرمال  $\text{Paco}_2$  و عواقب نظری ترومای حجمی - فشاری جلوگیری کند. اسیدوز (Acidosis) (تنفسی ناشی از آن گرچه همراه با معایب و محاسبه است ولی از اهداف اصلی نیست (۶). در هیپوکسی اختیاری، دیگر استراتژی محافظت از ریه، سعی بر این است تا با تامین سطحی از انتقال اکسیژن از هیپوکسی بافتی جلوگیری کند، ضمن اینکه از اثرات سمی اکسیژن مکمل بکاهد (۷).

**اثرات فیزیوپاتولوژیک هیپرکاپنی**  
اهداف اصلی در هیپرکاپنی اختیاری جلوگیری از اتساع بیش از حد آلوئول‌های تا کسب مقادیر ABG (Arterial Blood Gas) ایده آل در بسیاری از تظاهرات هیپرکاپنی مشاهده شده در بزرگسالان نظری آژیتاسیون (Agitation)، سر درد و ... در نوزادان قابل بررسی نیست. بنابراین پایش دقیق مقادیر  $\text{CO}_2$  خونی حین اعمال این رویکرد بسیار حائز اهمیت است. پیشنهاد شده است  $\text{Paco}_2 < 10 \text{ mm Hg/h}$  به صورت تدریجی افزایش یابد و فراتر از  $80 \text{ mmHg}$  نرود (۱۳). نشان داده شده است که مقادیر  $65-55 \text{ mmHg}$  در نوزادان نارس تر چندان اثرات مطلوبی را آشکار نمی‌سازد و باید سعی شود در کمتر از ۲۴ ساعت هیپرکاپنی به تدریج کاسته شود (۱۴).

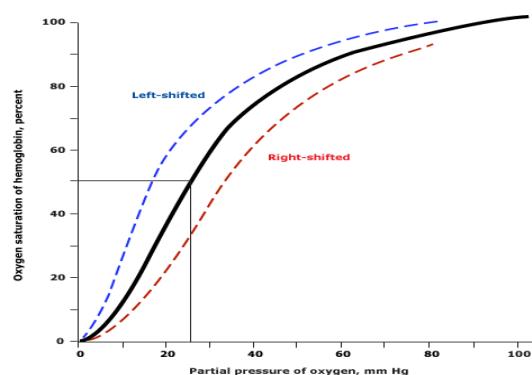
کنترل دقیق حجم و فشار از نخستین تنفس‌های نوزاد که در اتاق زایمان با دستگاه حمایت می‌شود، می‌بایست مد نظر باشد، چرا که در ریه‌های نارس با مقدار ناکافی سورفاکتانت، حتی ۶ تنفس با ارائه نامحافظه کارانه  $40-35 \text{ cm}^3/\text{kg}$  حجم‌های

هیپوکسی اختیاری بیشتر بر اکسیژناسیون بافتی کافی (Adequate) تمرکز دارد تا بر اکسیژن شریانی کافی، اکسیژن رسانی بافتی کافی تضمین نمی‌گردد (۳۰ و ۳۱). از انواع هیپوکسی بافتی می‌توان به کاهش بروون ده قلبی (Ischemic hypoxia)، کاهش هموگلوبین (Anemic hypoxia) کاهش اشباع اکسیژن (Hypoxic hypoxia) یا اشکال در قدرت دریافت اکسیژن بافت (Cytopathic hypoxia) اشاره کرد. حمل اکسیژن به بافت متاثر از بروون ده قلبی محتوى اکسیژن خون شریانی است (۳۱).

$$D_{O_2} (\text{ml/min}) = 10 * \text{Cardiac output (L/min)} * C_{ao_2}$$

$$C_{ao_2} = (1.34 * \text{hemoglobin} * S_{ao_2}) + (P_{ao_2} * 0.003)$$

که در آن  $1/34$  مقداری از اکسیژن (به میلی لیتر) است که توسط ۱gr هموگلوبین حمل می‌شود و  $P_{ao_2}$  فشار نسبی اکسیژن شریانی و  $0/003$  درصد محلولیت اکسیژن در پلاسما است. در حضور آنمی (Anemia) یا هیپوکسی به خرج افزایش بروون ده قلبی می‌توان اکسیژناسیون بافتی را حفظ کرد، گرچه بررسی مصرف اکسیژن بافتی ( $V_{O_2}$ ) از اندازه‌گیری صرف اکسیژن انتقالی ( $D_{O_2}$ ) مهم تر است (۳۲). باید گفت که اکسیژناسیون بافتی تعادل بین  $D_{O_2}$  و  $V_{O_2}$  را منعکس می‌کند. مصرف بافتی متاثر از گرادیان فشار شریانی، وریدی و بروون ده قلبی است. به عبارت دیگر  $VO_2$  به  $DO_2$  و مقدار اکسیژن انتقال یافته بستگی دارد و این مقدار به روش انتقال در شرایط آنمی، هیپوکسی و یا  $PO_2$  بستگی ندارد (۳۳ و ۳۴). شایان ذکر است افزایش  $DO_2$  به مقدار فوق طبیعی (normal Supra) الزاماً باعث افزایش بقا نمی‌شود (۳۵ و ۳۶). افزایش اندهس (Index) قلبی از  $3$  به  $4/5$  به مقدار بیشتری از افزایش  $SPO_2$  از  $80\%$  به  $90\%$  می‌تواند  $DO_2$  را افزایش دهد. استراتژی هیپوکسی اختیاری بیشتر بر بالائی سین بین  $SPO_2$  هدف و توکسیسیته ( $Toxicity$ ) ناشی از ونتیلاتور برای حصول  $SPO_2$  بالاتر تکیه دارد (۷). در حال حاضر توجه به حفظ  $SPO_2$  بین  $92-88\%$  در نوزادان gr  $<1250$  و

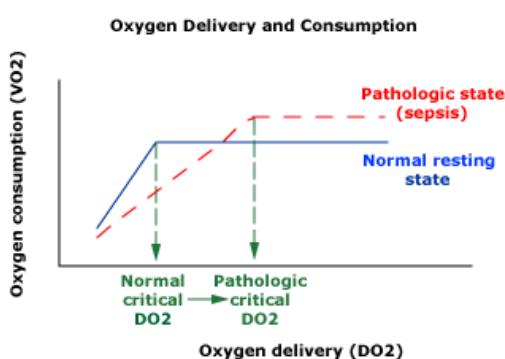


نمودار ۱- منحنی انفکاک اکسی هموگلوبین طبیعی، برای هموگلوبین (Hemoglobin) بالغین به صورت خط مشکی نمایش داده است. توجه کنید که HB در فشار نسبی ۲۷ mmHg،  $50\%$  اشباع می‌شود.  $PSO_2=27\text{mmHg}$  و در فشار نسبی  $100\text{ mmHg}$  اکسیژن، صدر صد اشباع می‌شود. شیفت به چپ (خط آبی: افزایش تمایل اتصال به اکسیژن) و شیفت به راست (خط قرمز: کاهش تمایل اتصال به اکسیژن و افزایش تمایل به آزاد سازی محیطی) نشان داده است. تأثیر جایی به راست یا چپ به خصوص در فشارهای نسبی پائین خود را نشان می‌دهد. همان طوری که در نمودار آورده شده است با شیفت به راست در فشار  $27\text{ mmHg}$  می‌تواند تا  $70\%$  اکسیژن متصل به آن را حمل کند، در حالی که با جایی به چپ این مقدار فقط  $35\%$  است. مقادیر بالای هموگلوبین جنینی (HbF) این منحنی را به سمت چپ شیفت می‌دهد.

هیپرکاپنی اختیاری، کاهش موارد ناخواسته هیپوکپنی است که عوارض شدید مغزی نظیر PVL (Periventricular Leukomalacia) و فلچ مغزی به دنبال دارد. گرچه هر دو هیپرکاپنی و هیپوکاپنی با افزایش احتمال BPD همراه هستند، شاید نوسانات شدید و متعدد  $Paco_2$  از هردوی این مواردمهم ترباشد (۲۷ و ۲۸).

### هیپوکسی اختیاری به عنوان استراتژی محافظت کننده ریه

ایده هیپوکسی اختیاری از آن جا شکل می‌گیرد که در بسیاری از موارد حفظ مقدار اکسیژناسیون (Oxygenation) شریانی مطلوب (Satisfactory) ( $Sao_2 > 95\%$ ) بدون اعمال مقادیر بالای درصد اکسیژن هوای استنشاقی [Fraction of Inspired Oxygen (FIO<sub>2</sub>)] و PEEP امکان پذیر نیست و آسیب‌های ناشی از ونتیلاتور اجتناب ناپذیر است. در واقع



نمودار ۲- شرایط طبیعی (خط آبی)، مصرف اکسیژن در محدوده ای از  $DO_2$  ثابت است و فقط زمانی که  $DO_2$  از یک مقدار بحرانی پائین تر بیاید، کاهش می‌یابد. تغییرات پاتولوژیک التهابی و سپس (خط قرمز) باعث افزایش  $VO_2$  و نقصان در مصرف محیطی اکسیژن می‌شود که منجر به افزایش حد بحرانی  $DO_2$  می‌گردد.

خون زمان ترانزیت مویرگی را کاهش داده و حتی می‌تواند منجر به هیپوکسی بیشتر گردد. از طرفی دیگر افزایش جریان عروق ریوی با افزایش تنفسی و رشی خطر آسیب اندوتیالی (Endothelial) و واکنش‌های التهابی به دنبال آن را افزایش می‌دهد.<sup>(۴۴)</sup>

از منظر فیزیولوژیک تعامل هیپوکسی و هیپرکپنی قابل توجه است. هیپر کنی اختیاری و ارائه حجم‌های تنفسی پائین از یک سو اتصال  $Hb$  به اکسیژن را در سطح آلوئول ها کاهش داده و افزایش آزاد سازی اکسیژن در سطح بافت به اکسیژن‌ناسیون بافتی کمک می‌کند. پس استراتژی هیپوکسی اختیاری در ترکیب با هیپرکپنی اختیاری به عنوان یک ترکیب فیزیولوژیک قابل تأمل است.<sup>(۴۵)</sup>

در حضور هیپرکنی و اسیدوز و هیپوکسی، مقدار تهویه و اکسیژن‌ناسیون با افزایش  $FIO_2$ ، Rate<sup>(۳)</sup> (نمودار ۲۰).

دستگاه قابل اصلاح است (نمودار ۲۱).<sup>(۲۰)</sup> اگر برای جلوگیری از VILI و با کاهش فشار اتساعی (Distending Pressure) و  $Low VT$  تبادل گازی مناسب انجام نشود، می‌توان (۱) با افزایش زمان دمی + اجازه تنفس های خود به خودی<sup>(۲)</sup> تهویه مکانیکی پر تواتر و یا اکسیژن‌ناسون برون پیکری وضعیت را بهبود بخشید.<sup>(۴)</sup>

مقادیر بالاتر در نوزادان بزرگ‌تر می‌شود. جمله اخیر را می‌توان به این صورت نقد کرد: (۱) ارتباط فشار اکسیژن شریانی و درصد اشباع اکسیژنی خطی نبوده و هیپربولیک (Hyperbolic) است و این به این معنی است که با یک تعداد مشخص  $SpO_2$ ، فشار اکسیژن شریانی می‌تواند در محدوده کاملاً نرمال یا کاملاً غیر نرمال در نوسان باشد.<sup>(۲)</sup> جهت جلوگیری از VILI استراتژی هیپوکسی اختیاری با  $SpO_2$  در محدوده  $88-82\%$ ،  $pH > 7/15$  و  $Paco_2$  تا  $55-60$  در  $SVo_2$  به طور بسیار مناسب تری می‌تواند این مهم را منعکس کند.<sup>(۳)</sup> شایان ذکر است در  $Spo_2$  به هیچ عنوان شاخص مناسبی برای بررسی مرکز  $VO_2 \text{ max}$ ، و نیز اکسیژن‌ناسیون بافتی مناسب نیست. درصد اشباع اکسیژن وریدی ( $SVo_2$ ) به طور بسیار مناسب تری می‌تواند این سپسیس (Sepsis) به دلیل هیپوکسی سیتوپاتیک (Cytopathic) حتی در حضور مقادیر نرمال یا بالای  $SVo_2$ ، هیپوکسی بافتی وجود دارد و اندازه گیری درصد اشباع خون وریدی چندان مطلوب نمی‌باشد.<sup>(۳۹)</sup>  $DO_2$  به تنها یک مهم‌تر از  $Sao_2$  هموگلوبین و بروون ده قلبی برای تامین  $VO_2 \text{ max}$  مناسب و جلوگیری از هیپوکسی بافتی است.<sup>(۷)</sup> جهت اطمینان از تامین اکسیژن بافتی مقادیر نرمال  $SVo_2$ ، لاکتات خون و کمبود باز Deficit( $PH Base$  کرد) (نمودار ۲)  $(41, 42)$ .  $SVo_2$  خون مخلوط به وسیله اندازه گیری‌های مکرر خونی یا به وسیله کاتتر (Catheter) فیرپاتیک به صورت مداوم پایش شود.<sup>(۴۳)</sup>

می‌توان از  $Svo_2$  مرکزی از طریق عروق مرکزی (Central Vein Line) نیز استفاده کرد. در واقع  $SVo_2$  مخلوط وریدی تعادل میان تامین و نیاز به اکسیژن را منعکس کرده و از طرفی دیگر جانشین برای پایش استراتژی متمنکز بر همودینامیک (Hemodynamic) است. افزایش بروون ده قلبی گرچه منجر به بهبود  $DO_2$  و اکسیژن‌ناسیون بافتی می‌گردد ولی این نکته را نباید از نظر دور داشت که افزایش بیش از حد جریان

### موارد احتیاط

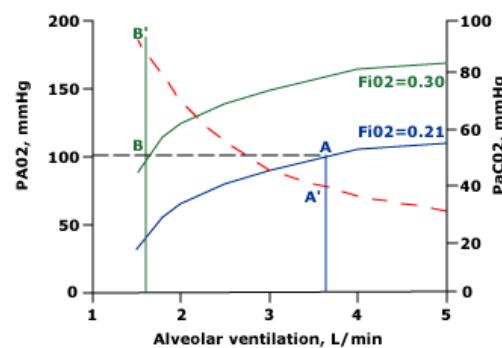
با توجه به اثرات پاتوفیزیولوژیک اشاره شده، استراتژی هیپرکاپنی اختیاری نوزادان در آسیب‌های تروماتیک، هیپوکسیک (Hypoxic) مغزی، حضور خونریزی مغزی، نوزادان با مشکلات پیچیده قلبی، آریتمی، نارسایی قلبی، مصرف بالای مسدود کننده‌های گیرنده بتا و سپسیس شدید محدودیت اعمال دارد (۴۸ و ۴۹).

### اسیدوز در برابر هیپرکپنی

اثرات سودمند اسیدوز هیپرکاپنیک می‌تواند ناشی از اسیدوز یا هیپرکنی باشد. به نظر می‌رسد اثرات محافظتی اسیدوز هیپرکاپنیک در مطالعات تجربی، آسیب ریه و ارگان‌های سیستمیک ناشی از اسیدوز باشد. اثرات محافظتی اسیدوز هیپرکاپنیک در آسیب‌های برقراری مجدد جریان، با بافر کردن PH به سمت میزان طبیعی به مقدار زیادی کاهش می‌یابد. باید توجه کرد که هیپرکاپنی در PH طبیعی می‌تواند منجر به آسیب به سلول‌های تک لایه اپیتیالی آلوئولی و کاهش فعالیت پروتئین سورفتاتنت A گردد (۵۰).

**بررسی متون و کارآزمایی‌های بالینی**  
برخی مطالعات پیشنهاد کرده‌اند که هیپوکاپنی، به خصوص در چند روز اول عمر، احتمال ابتلا به BPD را افزایش می‌دهد و هیپرکاپنی اختیاری می‌تواند میزان بیماری (Morbidity) ناشی از BPD را در نوزادان نارس کاهش دهد (۵۱-۵۳). مطالعات گذشته نگر دیگری نشان دادند که Paco<sub>2</sub> بالاتر در ۴ روز اول عمر از بروز BPD می‌کاهد (۵۴ و ۵۵). علاوه بر این برخی پژوهشگران در بررسی خود به این نتیجه رسیدند که نوزادان مبتلا به هرنی (Hernia) مادرزادی دیافراگم و یا هیپوپلازی (Hypoplasia) ریه می‌توانند از استراتژی هیپرکپنی اختیاری و حجم‌های جاری کم سود ببرند و حتی خطر پنوموتوراکس کاهش می‌یابد (۵۶-۵۸).

اولین مطالعه کارآزمایی بالینی محدوده ۴۵-۳۵ mmHg و ۵۵-۴۵ mmHg در ۹۶ ساعت اول عمر در نوزادان نارس را با یکدیگر مقایسه



نمودار-۳- فشار اکسیژن آلوئولی (خطوط توپر سیزو آبی) و فشار دی اکسید کربن شریانی Paco<sub>2</sub> (خط نقطه چین سبز) (نقطه A) که PaO<sub>2</sub> در دو سطح FIO<sub>2</sub> نشان داده شده است. در ۲۱ % FIO<sub>2</sub> و تهویه آلوئولی ۱۰۰ mmHg PAO<sub>2</sub> محاسبه شده ۱۰۰ و Paco<sub>2</sub>=40 (نقطه A') می‌باشد. وقتی FIO<sub>2</sub> به ۳۰٪ افزایش داده می‌شود ، تهویه آلوئولی به ۱۰۶ L/min کاهش می‌یابد و نقطه B در حالی که همان PAO<sub>2</sub>=100 mmHg حفظ شود. در این وضعیت به رابطه هیپربولیک Paco<sub>2</sub> و تهویه دقیقه‌ای، یک افزایش غیر متناسب در تهویه دقیقه‌ای لازم است تا کاهش Paco<sub>2</sub> حاصل گردد.

### اصلاح اسیدوز

هنوز در مورد حد آستانه اصلاح اسیدوز هیپرکاپنیک توازن نظر و اجماع وجود ندارد. با توجه به پاره‌ای از اثرات سودمند اسیدوز هیپرکاپنیک اصلاح فوری وضعیت اسید و باز زمانی که PH خارج از محدوده ۷.۴۵-۷.۳۵ و قرار گیرد، جای بحث دارد (۲۰). نشان داده شده است D<sub>O</sub><sub>2</sub>=7/15 در حضور برونده قلبی و مناسب به خوبی قابل تحمل است. در مورد اصلاح اسیدوز با بی کربنات سدیم (NaHCO<sub>3</sub>) باید گفت که اولاً افزایش قابل توجهی در بی کربنات پلاسمای لازم است تا وضعیت اسید به طور متوسط جبران گردد، ثانیاً تجویز بی کربنات سدیم با افزایش تولید CO<sub>2</sub> می‌تواند به تشدید هیپرکاپنی و اسیدوز داخل سلولی کمک کند. می‌توان به جایگزین‌هایی نظری Carbicarb (Sodium Carbonate+Bicarbonate), THAM (Tris-Hydroxymethyl Aminomethane, Tromethamine, Trometamol)

اشارة کرد که قادرند اسیدوز را بافر کنند و CO<sub>2</sub> اضافی تولید نگردد (۴۶ و ۴۷).

معنی داری در گروه محدوده پائین تر کمتر بود (۶۳). هم چنین مطالعه دیگری نشان داد که نوزادان نارس با دریافت اکسیژن و حفظ  $\text{SpO}_2$  ۹۱-۹۹٪ در مقایسه با گروه ۹۸-۹۸۹۵٪ وابستگی به اکسیژن ( $p < 0.001$ ) و زمان دریافت اکسیژن کمکی ( $p < 0.001$ ) بالاتری داشتند (۶۴). در تحقیق ساپورت، نوزادان نارس با متوسط سن حاملگی ۲۶ هفته به دو گروه برای حفظ  $\text{SpO}_2$  بالا (۹۱-۹۵٪) و پائین ( $85-89\%$ ) تصادفی سازی شدند. احتمال IVH، NEC، PVL، سندرمهای (Patent Ductus Arteriosus (PDA)) تفاوتی دیده نشد. میزان BPD در هر دو گروه یکسان بود. در گروه با  $\text{SpO}_2$  پائین تر، میزان ROP شدید کاهش معنی دار ( $RR = 0.52$ ) داشت و جالب آنکه میزان احتمال مرگ قبل از مرخص شدن افزایش معنی دار ( $RR = 1.27$ ) نشان داد (۶۵).

### نتیجه گیری

ترکیب هیپوکسی اختیاری و هیپرکاپنی اختیاری با ارائه مقادیر پائین تر حجم جاری و کسب مقادیر نرمال  $\text{Pao}_2$  و  $\text{Paco}_2$  به جای مقادیر فوق نرمال آنها، از اثرات و عوارض ناشی از تهویه مکانیکی می کاهد. همچنین با حصول هیپرکاپنی اختیاری، از دفعات موارد ناخواسته هیپوکسی شدید و افت خون رسانی مغزی کاسته می شود. به نظر می رسد با ممانعت از هیپرکاپنی شدید، احتمال بروز خطر BPD نیز کاسته شود. بهره گیری از مدهای جدید تنفسی با ارائه تنفس مدیریت شده توامان حجم و فشار که به وسیله نوزاد آغاز می شود، به طور چشمگیری در هماهنگی نوزاد با دستگاه، ارائه حجم جاری مناسب و ممانعت از حداکثر فشار راه های هوایی مخاطره انجیز، موثر بوده است. احتمال محدوده طبیعی مقادیر اکسیژن، دی اکسید کربن و PH در هر نوزاد می بایست به طور انفرادی و جداگانه مدد نظر قرار گیرد و متناسب با سن حاملگی و روز به روز و حتی ساعت به ساعت ارزیابی و مشخص گردد و کسب مقادیر طبیعی و اکسیژناتسیون کافی

کرد. تعداد نوزادان نیازمند تهویه مکانیکی در ۹۶ ساعت اول عمر در گروه هیپرکاپنی اختیاری به طور معنی داری کمتر بود ( $p < 0.005$ )، گرچه بروز BPD، سندرم های نشت هوا، CPAP پس از اکستوباسیون (Extubation) و تعداد موارد لوله گذاری مجدد، تفاوت معنی داری نشان نداد. قابل ذکر است که عوارضی نظیر بروز IVH انتروکولیت (NEC Necrotizing Enterocolitis (Retinopathy of Prematurity (ROP)) نیز در دو گروه یکسان بود (۵۹). در مطالعه چند مرکزی دیگری، نوزادان ۵۰۰-۱۰۰۰ با توجه سطح هدف  $\text{Paco}_2$  کمتر از ۴۸ یا بیش از ۵۲، در ۱۰ روز پس از تولد تصادفی سازی شدند. کاهش بروز BPD در گروه با  $\text{Paco}_2$  بالاتر معنی دار نبود، گرچه بهبود در بسیاری از موارد نظیر IVH شدید، بقا بدون اختلال تکاملی عصبی در ۱۸-۲۲ ماهگی و فلچ مغزی در این گروه رویت شد. در یک مطالعه تصادفی سازی دیگر اثرات سودمندی در محدوده دی اکسید کربن ۵۵-۵۶  $\text{Paco}_2$  دیده نشد (۶۰). در متأنالیز معتبر کوکران (Cochrane) که بر روی مطالعات ماریانی و کارلو انجام پذیرفت، شواهدی به نفع کاهش میزان مرگ، ابتلاء به IVH، CLD ۴ و ۳ و لکومالاسی اطراف بطنی به دست نیامد (۶۱).

مطالعات بسیار کمی در زمینه هیپوکسی اختیاری در دسترس است. تحقیقی نشان داد که بخش مراقبت های ویژه عموماً از محدوده اشباع اکسیژن بالا (حد متوسط تا فوقانی ۹۰٪) استفاده می کنند. گرچه امروزه این محدوده ها کاهش چشمگیری نشان داده اند، استفاده از محدوده اشباع اکسیژن شریانی ۷۰-۹۰٪ با کاهش معنی دار ROP در یک روز ( $p < 0.01$ ) BPD در همراه بود. هم چنین پذیرش فوقانی کمتر از ۹۵٪ در نوزادان نارس ۵۰۰-۱۰۰۰ gr با بروز BPD، ROP کمتری همراه بود ( $p < 0.01$ ) (۶۲). در بررسی کار آزمایی بالینی STOP-ROP دو محدوده  $\text{SpO}_2$  ۹۶-۹۹٪ و ۸۹-۹۴٪ در هفته ۳۶ PMA مقایسه شد. نیاز به داروی مدرستری بودن در هفته PMA ۰.۰۲ (p < 0.02)، اکسیژن کمکی (۰.۰۱۵ p < 0.015) به طرز

2009;14:21-27.

13. Feihl F, Perret C. Permissive hypercapnia. How permissive should we be? *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:1722.
14. Thome UH, Carroll W, WuT J, Johnson RB, Roane C, Young D et al. Outcome of extremely preterm infants randomized at birth to different PaCO<sub>2</sub> targets during the first seven days of life. *Biol Neonate* 2006; 90: 218–225.
15. Bjorklund LJ, Imgimarsson J, Curstedt T, John J, Robertson B, Werner O, et al. Manual ventilation with a few large breaths at birth compromises the therapeutic effect of subsequent surfactant replacement in immature lambs. *Pediatr Res* 1997; 42: 348–355.
16. Edmonds JF, Berry E, Wyllie JH. Release of prostaglandins caused by distention of lung. *Br J Surg* 1969; 56:622-623.
17. Tremblay EL, Valenza F, Riberio SP, Li J, Slutsky AS. Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos mRNA expression in an isolated rat lung model. *J clin Invest* 1997;99:944-952.
18. Kuiper JW, Groeneveld AB, Slutsky AS, Plotz FB. Mechanical ventilation and acute renal failure. *Crit Care Med* 2005;33(6):1408-1415.
19. Rogovik A, Goldman R. Permissive Hypercapnia. *Emerg Med Clin N Am*. 2008; 26:941–952.
20. Hyzy RC. Permissive hypercapnia ventilation. Available at <http://www.uptodate.com>. Last retrieved June 2011.
21. Mariani G, Cifuentes J, Carlo WA. Randomized trial of permissive hypercapnia in preterm infants. *Pediatrics* .1999; 104:1082–8.
22. Brogan TV, Robertson HT, Lamm W, Souders J, Swenson ER. CO<sub>2</sub> latter half of inspiration improves ventilation-perfusion matching without accompanied respiratory acidosis. *Pediatr Res* 2002; 51:49A–50A.
23. McIntyre Jr RC, Haenel JB, Moore FA, Read RR, Burch JM, Moore EE. Cardio-pulmonary effects of permissive hypercapnia in the management of adult respiratory distress syndrome. *J Trauma* 1994; 37:433–8.
24. Tak PP, Firestein GS. NF- $\kappa$ B: a key role in inflammatory diseases. *J Clin Invest*. 2001; 107:7–11.
25. Adams JM. Oxygen monitoring and therapy in the newborn. Available at <http://www.uptodate.com>. Last retrieved June 2011.
26. Laffey JG, Kavanagh BP. Carbon dioxide and the critically ill—too little of a good thing?. *Lancet* 1999; 354:1283–6.
27. van Hulst RA, Hasan D, Lachmann B. Intracranial pressure, brain PCO<sub>2</sub> and pH during hypo- and hyperventilation at constant mean airway pressure in pigs. *Intensive Care Med* .2002; 28:68–73.

(Adequate) در برابر اکسیژناسیون شریانی (Satisfactory) هدف قرار گیرد. ارائه دستورالعمل و استراتژی هیپوکسی، هیپر کاپنی اختیاری و محدوده ایمن تغییرات اکسیژن و دی اکسید کربن در نوزادان نارس، نیازمند بررسی های آتی می باشد.

## منابع

1. Northway Jr WH. Bronchopulmonary dysplasia: twenty-five years later. *Pediatrics*. 1992; 89:969–73.
2. Goldsmith JP, Karotkin EH. Assisted ventilation of the neonate. 5th ed. St Louis: Elsevier; 2011:p.235-248.
3. Wung JT, James LS, Kilchevsky E, James E. Management of infants with severe respiratory failure and persistence of the fetal circulation, without hyperventilation. *Pediatrics* 1985; 76:488–94.
4. MacIntyre NR. Is there a best way to set tidal volume for mechanical ventilator support? *Clin Chest Med*. 2008; 29:225-231.
5. Goldsmith JP, Karotkin EH. Assisted ventilation of the neonate. 5th ed. St Louis: Elsevier; 2011: p.141-142.
6. Sandhar BK, Niblett DJ, Argiras EP, Dunnill MS, Sykes MK. Effects of positive end-expiratory pressure on hyaline membrane formation in a rabbit model of the neonatal respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 1988; 14:538–46.
7. Abdelsalam M, Cheifetz I. Goal-directed therapy for severely hypoxic patients with acute respiratory distress syndrome: permissive hypoxemia. *Respir Care* 2010; 55:1483-1490.
8. Murphy DB, Cregg N, Trembly L, Engelberts D, Laffey JG, Slutsky AS ,et al. Adverse ventilator strategy causes pulmonary to systemic translocation of endotoxins. *Am J Resp Crit Care Med* .2000; 162:27-33.
9. Nahum A, Hoyt J, Schmitz L, Moody J, Shapiro R, Mariani JJ. Effect of mechanical ventilation strategy on dissemination of intratracheal instilled *Escherichia coli* in dogs. *Crit Care Med* 1997;25:1733-1743.
10. Takeshita K, Suzuki Y, Nishio K. Hypercapnic acidosis attenuates endotoxin induced nuclear factor-[ $\kappa$ ] B activation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003;29:124–32.
11. Carlo WA, Permissive hypercapnia and permissive hypoxemia in neonates. *J Perinatol* 2007;27:64-70
12. Thome UH, Ambalavanan N. Permissive hypercapnia to decrease lung injury in ventilated preterm neonates. *Seminars Fetal Neonatal Med*.

- disease: the physiology and pathophysiology of gas exchange. New York: Springer; 2002: 189-217.
45. Thorens JB, Jollivet P, Ritz M, Chevrolet JC. Effects of rapid permissive hypercapnia on hemodynamics, gas exchange, and oxygen transport and consumption during mechanical ventilation for the acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1996; 22: 179-181.
  46. Shapiro JI, Elkins N, Logan J, et al. Effects of sodium bicarbonate, disodium carbonate, and a sodium bicarbonate/carbonate mixture on the PCO<sub>2</sub> of blood in a closed system. *J Lab Clin Med* 1995; 126: 65.
  47. Nahas GG, Sutin KM, Fermon C, et al. Guidelines for the treatment of acidaemia with THAM. *Drugs* 1998; 55: 191.
  48. Hagen EW, Sadek-Badawi M, Carlton DP, Palta M. Permissive hypercapnia and risk for brain injury and developmental impairment. *Pediatrics*. 2008; 122:e583.
  49. Nahurn A, Marini JJ. Alternatives to conventional mechanical ventilation in acute respiratory failure. *Curr Pulmonol*. 1994; 15: 157.
  50. Croinin DO, Chonggiale MN, Higgins B, Laffey J. Bench-to-bedside review: Permissive hypercapnia. *Crit Care* 2005; 9: 51-59.
  51. Kraybill EN, Runyan DK, Bose CL, Khan JH. Risk factors for chronic lung disease in infants with birth weights of 751 to 1000 grams. *J Pediatr* 1989; 115: 115-20.
  52. Garland JS, Buck RK, Allred EN, Leviton A. Hypocarbia before surfactant therapy appears to increase bronchopulmonary dysplasia a risk in infants with respiratory distress syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1995; 149: 617-22.
  53. Miller JD, Carlo WA. Safety and effectiveness of permissive hypercapnia in the preterm infant. *Curr Opin Pediatr* 2007; 19: 142-4.
  54. 54-Kraybill EN, Runyan DK, Bose CL, et al. Risk factors for chronic lung disease in Infants with birth weights of 751 to 1000 grams. *J Pediatr* 1989; 115: 115-20.
  55. Garland JS, Buck RK, Allred EN, et al. Hypocarbia before surfactant therapy appears to increase bronchopulmonary dysplasia risk in infants with respiratory distress syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995; 149: 617-22.
  56. Wung JT, Sahni R, Moffitt ST, Lipsitz E, Stolar CJ. Congenital diaphragmatic hernia: survival treated with very delayed surgery, spontaneous respiration, and no chest tube. *J Pediatr Surg* 1995; 30: 406-9.
  57. Wilson JM, Lund DP, Lillehei CW, Vacanti JP. Congenital diaphragmatic hernia a tale of two cities: the Boston experience. *J Pediatr Surg* 1997; 32: 401-5.
  58. Bagolan P, Casaccia G, Crescenzi F, et al. Impact of a current treatment protocol on outcome of high-risk congenital diaphragmatic hernia. *J*
  28. Miyamoto E, Tomimoto H, Nakao SS. . Caudoputamen is damaged by hypoxia during mechanical ventilation in a rat model of chronic cerebral hypoperfusion. *Stroke*, 2001; 32: 2920-5.
  29. Pierson D. The future of respiratory care. *Respir Care* 2001; 47: 705-718.
  30. Abdelsalam M. Permissive hypoxemia: Is it time to change our approach? *Chest* 2006; 129(1): 210-211.
  31. Guyton AC, Hall JE. Textbook of medical physiology: transport of oxygen and carbon dioxide in the blood and tissue fluids. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2006: 502-513.
  32. Kuwahira I, Gonzalez NC, Heisler N, Piiper J. Changes in regional blood flow distribution and oxygen supply during hypoxia in conscious rats. *J Appl Physiol*. 1993; 74: 211-214.
  33. Fahey JT, Lister G. Postnatal changes in critical cardiac output and oxygen transport in conscious lambs. *Am J Physiol* 1987; 253: 100-106.
  34. Moss M, Moreau G, Lister G. Oxygen transport and metabolism in the conscious lamb: The effects of hypoxemia. *Pediatr Res* 1987; 22: 177-183.
  35. Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, Palazzo M, Hinds CJ, Watson D. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med*. 1994; 330: 1717-1722.
  36. Heyland DK, Cook DJ, King D, Kerneran P, Brun-Buisson C. Maximizing oxygen delivery in critically ill patients: a methodologic appraisal of the evidence. *Crit Care Med* 1996; 24(3): 517-524.
  37. Dodd SL, Powers SK, Brooks E, Crawford MP. Effects of reduced O<sub>2</sub> delivery with anemia, hypoxia, or ischemia on peak VO<sub>2</sub> and force in skeletal muscle. *J Appl Physiol* 1993; 74: 186-191.
  38. Gutierrez G, Marini C, Acero AL, Lund N. Skeletal muscle PO<sub>2</sub> during hypoxemia and isovolemic anemia. *J Appl Physiol* 1990; 68(5): 2047-2053.
  39. Leach RM, Treacher DF. ABC of oxygen: oxygen transport-2. Tissue hypoxia. *BMJ* 1998; 317: 1370-1373.
  40. Third European Consensus Conference in Intensive Care Medicine. Tissue hypoxia: how to detect, how to correct, how to prevent; consensus conference. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996; 154: 1573-1578.
  41. Jakob SM, Takala J. ARDS: Monitoring tissue perfusion. *Crit Care Clin*. 2002; 18(1): 143-163.
  42. RosenIM, ManakerS. Oxygen delivery and consumption. Available at <http://www.uptodate.com>. Last retrieved June 2011.
  43. Armaganidis A, Dhainaut JF, Billard JL, Klouche K, Miral P, Brunet F, et al. Accuracy assessment for three fiber optic pulmonary artery catheter for SVo<sub>2</sub> monitoring. *Intensive Care Med*. 1994; 20: 484-488.
  44. Whipp BJ. Pulmonary biology in health and

Pediatr Surg 2004; 39: 313–8.

59. Ronco JJ, Fenwick JC, Wiggs BR, PHang PT, Russell JA, Tweeddale MG. Oxygen consumption is independent of increases in oxygen delivery by dobutamine in septic patients who have normal or increased plasma lactate. Am Rev Respir Dis 1993; 147:25-31.

60. Carlo WA, Stark AR, Wright L L, et al. Minimal ventilation to prevent broncho pulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants. J Pediatr 2002; 141:370–4.

61. Woodgate PG, Davies MW. Permissive hypercapnia for the prevention of morbidity and mortality in mechanically ventilated newborn infants. Cochrane Database Syst Rev .2001; (2):CD002061.

62. Tin W, Milligan DWA, Pennefather P, Hey E. Pulse oximetry, severe retinopathy, and outcome at one year in babies of less than 28 weeks gestation. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2001; 84: F106–F110.

63. Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy of Prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. I: primary outcomes. Pediatrics 2000; 105:295.

64. Askie LM, Henderson-Smart DJ, Irwig L, Simpson JM. Oxygen-saturation targets and outcomes in extremely preterm infants. N Engl J Med 2003; 349:959.

65. SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network. Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. N Engl J Med 2010; 362:1959.

## **Permissive hypoxemia and permissive hypercapnia in neonates: a review**

**Karim Poorsattar Bejeh Mir**, MD. Pediatrician, Pediatrics Department, Amir Mazandarani General Hospital, Sari, Iran.  
k.poorsattar@gmail.com

**Arash Poorsattar Bejeh Mir**, Student of Dentistry, Student Research Committee, Dentistry School, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran. arashpoorsattar@yahoo.com

### **Abstract**

Current, lung protection strategy possesses some degree of hypercapnia and hypoxia. Permissive hypercapnia and hypoxia may attenuate the complications of mechanical ventilation in neonates. Adapting this approach and thorough understanding of the biopathologic effects of hypercapnia and hypoxia could prevent mechano-trauma and air leak syndromes. This helps protecting the lung and inflammatory organs lessening inflammatory damages, inflammatory cascade and prostaglandins at the presence of endotoxins, inflammatory cells and bacteria. In addition, allowing normal versus supra normal values of oxygen and reduction of oxygen toxicity could diminish the free radical related illness (e.g., respiratory distress syndrome (RDS), bronchopulmonary dysplasia (BPD)). This article reviews the pathophysiologic effects of hypercapnia and hypoxia, principals of oxygen delivery and tissue consumptions, clinical applications of permissive hypercapnia and permissive hypoxia and concerns when such approaches are decided.

**Keywords:** Mechanical Ventilation, Neonate, Oxygen, Permissive hypercapnia, Permissive hypoxemia.