IranJPP
Iranian Journal of
Physiology and Pharmacology

مجله فیزیولوژی و فارماکولوژی ایران
سال ۱۴۰۵، دوره ۱۰، پیاپی ۲۰، صفحه ۱۲۱-۱۰۸

مقاله پژوهشی

ارزیابی شاخص‌های قلبی عروقی، تنفسی و تبادل گازها در مدل سندرم دیسترس تنفسی حاد (ARDS) القاشده با روش اصلاح‌شده لاواژ سالین در موش صحرایی

فرزانه کتابچی، حسین فاطمی‌کیا*

گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، ایران

دریافت: ۲۴ مرداد ۱۴۰۵ پذیرش: ۹ مهر ۱۴۰۵

چکیده

زمینه و هدف: مدل‌های حیوانی ابزار مهمی برای بررسی پاتوفیزیولوژی سندرم دیسترس تنفسی حاد هستند. هدف این مطالعه، ارزیابی یک روش اصلاح‌شده برای القای سندرم دیسترس تنفسی حاد با استفاده از لاواژ مکرر سالین و بررسی تغییرات شاخص‌های قلبی‌عروقی، تنفسی و تبادل گازها در موش صحرایی بود.

روش‌ها: رت‌های نر به دو گروه شاهد و آسیب ریه ناشی از لاواژ سالین تقسیم شدند. پس از تراکئوستومی و کانول‌گذاری شریان رانی، حیوانات به دستگاه تهویه مکانیکی با کنترل حجم متصل شدند. آسیب ریوی با انجام ده نوبت لاواژ، هر بار با سه میلی‌لیتر محلول نرمال سالین، طی یک ساعت القا شد و پس از آن، یک ساعت دوره بهبودی در نظر گرفته شد. فشار متوسط شریانی، تعداد ضربان قلب، حداکثر فشار دمی و بازدمی مجاری هوایی و شاخص‌های تبادل گازهای خون ارزیابی شدند.

یافته‌ها: فشار متوسط شریانی و تعداد ضربان قلب در گروه لاواژ سالین در مقایسه با گروه شاهد کاهش، و حداکثر فشار دمی و بازدمی افزایش یافتند ($p < ۰/۰۵$). این تغییرات در دوره بهبودی نیز پایدار باقی ماند. همچنین، فشار اکسیژن خون شریانی و نسبت فشار اکسیژن خون شریانی به درصد اکسیژن دمی کاهش، و فشار دی‌اکسیدکربن خون شریانی افزایش یافت ($p < ۰/۰۵$) که بیانگر هیپوکسمی، هیپرکاپنی و اختلال عملکرد آلوئولی می‌باشد.

نتیجه‌گیری: روش اصلاح‌شده لاواژ مکرر سالین شامل ده نوبت لاواژ طی یک ساعت، شرایط پایداری از آسیب حاد ریوی در موش صحرایی ایجاد کرد. این مدل می‌تواند در مطالعات پیش‌بالینی برای بررسی مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیک و درمان‌های نوین سندرم دیسترس تنفسی حاد استفاده شود.

واژه‌های کلیدی: آسیب حاد ریه، سندرم دیسترس تنفسی حاد، لاواژ ریه، مدل حیوانی، موش صحرایی

مقدمه

سندرم دیسترس تنفسی حاد[1] (ARDS) یک سندرم شایع نارسایی حاد تنفسی با مرگ‌ومیر بالا می‌باشد. ARDS اساساً یک ادم ریوی غیرکاردیوژنیک[2] همراه با تجمع مایع در آلوئول‌ها به‌صورت حاد می‌باشد که بدنبال آسیب سد اندوتلیوم/اپیتلیوم آلوئولی و یا کاهش توانائی برداشت مایع فضای بینابینی در ریه ها ایجاد می‌شود و منجر به اختلال در تبادل گازها و کاهش نسبت فشار اکسیژن خون شریانی به درصد اکسیژن هوای تنفسی[3] (P_aO_2/F_iO_2) به ۲۰۰ الی ۳۰۰ در آسیب حاد ریوی[4] (ALI) و ۲۰۰ یا کمتر در ARDS نسبت به‌میزان طبیعی بالاتر از ۵۰۰ در سطح دریا می‌گردد [۲، ۱]. علی‌رغم چندین دهه تحقیقات پایه و بالینی، هنوز درمان دارویی موثری جهت این سندرم ارائه نشده است و بیشتر درمان‌های موجود شامل رفع علت زمینه‌ای همراه با مراقبت‌های حمایتی از جمله تهویه مکانیکی حفاظتی، مدیریت تعادل مایعات و حمایت تغذیه‌ای می‌باشد [۳]. بنابراین شناخت

[1] Acute respiratory distress syndrome (ARDS)
[2] Cardiogenic
[3] Ratio of arterial partial pressure of oxygen to fraction of inspired oxygen (P_aO_2/F_iO_2)
[4] Acute lung injury (ALI)

* نویسنده مسئول مکاتبات: fatemikah@sums.ac.ir (ORCID: 0000-0003-0576-9794)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-10]

هر چه بیشتر پاتوفیزیولوژی ARDS و ارائه راهکارهای درمانی موثر و بهبوددهنده، جهت کاهش مرگ‌ومیر این بیماران ضروری به نظر می‌رسد.

مدل‌های حیوانی آسیب ریوی نقش مهمی در بررسی پاتوفیزیولوژی پیچیده ARDS و یا ارائه راهکار درمانی مناسب جهت کاهش میزان مرگ‌ومیر این بیماری دارند. مدل‌های مختلف حیوانی جهت بررسی جنبه‌های گوناگون ARDS در انسان ارائه شده است که هر کدام از این مدل‌ها دارای مزایا و معایبی می‌باشند [۴]. به‌طورکلی این مدل‌های حیوانی را می‌توان به دو دسته آسیب حاد ریوی مستقیم و آسیب حاد ریوی غیرمستقیم تقسیم‌بندی کرد. از مدل‌های مستقیم آسیب حاد ریه می‌توان به پنومونی ناشی از تزریق ریوی باکتری یا سموم آن، تزریق داخل تراشه‌ای اسید، ایسکمی/خونرسانی مجدد ریه، مسمومیت با اکسیژن و همچنین حذف سورفکتانت با لاواژ[5] ریه از طریق محلول کلرید سدیم ۰/۹ درصد (نرمال سالین) اشاره کرد [۵]. شستن سورفکتانت توسط لاواژ مکرر ریه با نرمال سالین یکی از مدل‌های مستقیم آسیب حاد ریوی می‌باشد که در سال ۱۹۷۹ براساس این‌که ARDS همراه با کاهش سورفکتانت و پروتئین‌های همراه آن در فضای آلوئولی می‌باشد، پیشنهاد شد [۶]. در این مدل جهت القای ARDS، حجم مشخصی از نرمال سالین یا محلول بافر فسفات سالین[6] (PBS) استریل را وارد ریه حیوان کرده و سپس به‌آرامی ساکشن انجام می‌شد و این عمل لاواژ چندین بار تکرار می‌شد [۷]. مکانیسم آسیب ریه توسط لاواژ مکرر سالین یا PBS شامل کاهش غلظت سورفکتانت در مایع پوشاننده آلوئولی، تغییر کشش سطحی آلوئولی، تسهیل کلاپس آلوئولی و افزایش احتمال آسیب‌های مکانیکی دیواره آلوئولی ریه در خلال سیکل‌های باز و بسته شدن آلوئول‌ها در طی تهویه مصنوعی می‌باشد. کاهش و یا حذف سورفکتانت منجر به آسیب اپیتلیوم آلوئولی و ایجاد ادم غنی از پروتئین در فضای آلوئول‌ها می‌گردد. بدنبال این اتفاقات، افزایش نفوذپذیری به پروتئین، نشت نوتروفیل‌ها به فضای بینابینی و آلوئول‌ها و فعال‌شدن آن‌ها و آزادشدن مواد سمی و سیتوکین‌ها و درنهایت تشکیل غشای هیالین رخ می‌دهد. این تغییرات پاتوفیزیولوژیک مشاهده‌شده در این مدل شباهت‌های زیادی با ARDS در انسان دارد [۸].

علی‌رغم اینکه در چند مطالعه محدود حیوانی از این مدل جهت القای آسیب حاد ریوی استفاده شده است، تفاوت‌های قابل‌توجهی در پروسه القای این مدل، از جمله حجم مایع تزریقی، مدت زمان لاواژ و تعداد دفعات لاواژ وجود دارد. مطالعات پیشین نشان داده‌اند که ویژگی‌های پروتکل لاواژ، از جمله حجم و تعداد دفعات لاواژ و همچنین زمان ارزیابی پس از ایجاد آسیب، می‌توانند بر شدت و ویژگی‌های آسیب ریوی در مدل حیوانی ARDS تأثیر بگذارند. بنابراین، ارزیابی دقیق و اختصاصی پروتکل‌های لاواژ برای ایجاد یک مدل مناسب از اهمیت بالایی برخوردار است [۱۰، ۹]. این تفاوت‌ها در فرآیند القای ARDS و همچنین دشواری اجرای آن، موجب شده است که علی‌رغم شباهت قابل قبول این مدل با تظاهرات بالینی ARDS، استفاده از آن در مطالعات حیوانی محدودتر باشد. ازسوی‌دیگر، این مدل حیوانی یکی از مناسب‌ترین مدل‌ها برای ارزیابی کارایی و عملکرد سورفکتانت‌های دارویی محسوب می‌شود [۱۱]. بنابراین، با وجود کاربردهای مهم این مدل، فقدان یک پروتکل استاندارد و با قابلیت تکرارپذیری بالا، مقایسه نتایج مطالعات مختلف را دشوار ساخته و از قابلیت اطمینان داده‌های حاصل از این مدل می‌کاهد. ازاین‌رو، هدف اصلی این مطالعه، ارزیابی شاخص‌های قلبی‌عروقی، تنفسی و تبادل گازها در مدل ARDS القاشده با استفاده از روش اصلاح‌شده لاواژ مکرر سالین در موش صحرایی بود. به‌منظور اعتبارسنجی این پروتکل، تغییرات پارامترهای همودینامیک شامل فشار متوسط شریانی[7] (MAP) و تعداد ضربان قلب[8] (HR)، پارامترهای مکانیکی ریه شامل حداکثر فشار دمی[9] (MIP) و حداکثر فشار بازدمی[10] (MEP) و شاخص‌های گازهای خون شریانی و نسبت P_aO_2/F_iO_2 مورد ارزیابی قرار گرفتند. این پروتکل می‌تواند بستری مناسب برای مطالعات آینده در زمینه شناخت پاتوفیزیولوژی ARDS و ارزیابی راهکارهای درمانی نوین و فرآورده‌های تجاری سورفاکتانت ریوی فراهم سازد.

[5] Lavage
[6] Phosphate buffered saline (PBS)
[7] Mean arterial pressure (MAP)
[8] Heart rate (HR)
[9] Peak inspiratory pressure (PIP)
[10] Peak expiratory pressure (PEP)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-10]

مواد و روش‌ها

حیوانات و گروه‌های آزمایشگاهی

تمامی مراحل این مطالعه مطابق با دستورالعمل‌های استاندارد مربوط به مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی انجام شد. پیش از آغاز مطالعه، پروتکل پژوهش به تأیید کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی شیراز با کد اخلاق IR.SUMS.AEC.1399.491 رسید. در این مطالعه از موش‌های صحرایی نر بالغ نژاد اسپراگ داولی[11] با وزن ۲۸۰ تا ۳۲۰ گرم، تهیه‌شده از مرکز پرورش حیوانات دانشگاه علوم پزشکی شیراز، استفاده گردید. چند روز قبل از انجام آزمایشات، حیوانات جهت تطبیق با شرایط جدید به اتاق حیوانات بخش فیزیولوژی منتقل و در شرایط استاندارد ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و درجه حرارت محیط ۲۴ الی۲۶ درجه سانتیگراد، بدون محدودیت از آب و غذا نگهداری شدند. حیوانات به‌طور تصادفی به دو گروه جراحی شاهد و آسیب ریه با لاواژ سالین (گروه لاواژ سالین) با شش سر موش در هر گروه تقسیم شدند.

آماده سازی حیوان

جهت شروع آزمایش، ابتدا حیوانات با تیوپنتال سدیم (۶۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) به‌صورت داخل صفاقی بیهوش می‌شدند. برای حصول اطمینان از بیهوشی کامل حیوان با استفاده از پنس، تحریک دردناکی به حیوان داده می‌شد، درصورت نشان دادن واکنش توسط حیوان، مجدد ۰/۰۵ میلی‌لیتر معادل ۳ میلی‌گرم تیوپنتال به‌صورت داخل صفاقی تزریق می‌گردید و بعد از ۵ دقیقه بیهوشی حیوان مورد ارزیابی قرار می‌گرفت. درصورت وجود واکنش، تزریق دوز ۰/۰۵ میلی‌لیتر داروی بیهوشی تکرار می‌شد. پس از بیهوشی و انتقال حیوان به میز جراحی، یک پروب مقعدی متصل به دماسنج الکتریکی گذاشته می‌شد و با استفاده از یک لامپ گرمایی و صفحه حرارتی، دمای بدن حیوان در محدوده ۱ ± ۳۷ درجه سانتیگراد در طول مدت جراحی حفظ می‌گردید. نواحی گردن و کشاله ران سمت چپ تراشیده و تمیز می‌شد. یک برش طولی به اندازهٔ ۱/۵ سانتی‌متر در ناحیه گردن ایجاد و چربی و فاشیای آن ناحیه توسط قیچی با دقت جدا می‌گردید.

پس از تمیز و جداکردن نای از بافت‌های همبند، با استفاده از یک قیچی ظریف یک برش بین غضروفی ایجاد و یک کانول پلی‌اتیلن با قطر مناسب جهت تراکئوستومی[12] در آن قرار داده و با نخ، محکم بسته می‌شد. سپس در ناحیه کشاله ران سمت چپ، با استفاده از قیچی یک برش تا نزدیک خط وسط شکم ایجاد و پس از جداکردن شریان و ورید رانی از یکدیگر با کمک استریومیکروسکوپ[13] (Olympus, Japan) یک کانول پارینه (۲۰ واحد هپارین در هر میلی‌لیتر) با قطر مناسب (PE-50) در شریان رانی قرار می‌گرفت و سپس به مبدل فشار مرتبط به دستگاه پاورلب (Power Lab ML 786, AD instruments, Australia) وصل می‌گردید. ازطریق کانول شریان رانی، فشار خون شریانی و تعداد ضربان قلب توسط سیستم پاورلب درطول کل دوره آزمایش ثبت می‌گردید و نمونه‌های خون شریانی در طی آزمایش گرفته می‌شد [۱۲]. پس از کانول‌گذاری و تراکئوستومی، بیست دقیقه به حیوان استراحت داده می‌شد تا عوارض ناشی از استرس جراحی برطرف گردد و نوسانات در فشار خون به حداقل رسیده و حیوان در یک وضعیت پایدار قرار گیرد. بعد از اتمام دوره استراحت، حیوان به تهویه مکانیکی حیوانی (Palmer, England) متصل و تهویه با کنترل حجم با اکسیژن ۵۰ درصد، حجم جاری ۱۲ میلی‌لیتر/کیلوگرم و تعداد تنفس۵۰ بار در دقیقه شروع می‌شد. لازم به ذکر است که حداکثر فشار هوای دمی و بازدمی با استفاده از مبدل متصل به لوله‌های دمی و بازدمی توسط سیستم ثبت پاورلب اندازه گیری می‌شد که البته مقادیر این دو فشار در زمان تجزیه و تحلیل داده ها از عدد چهار که میزان فشار مثبت انتهای بازدمی[14] (PEEP) اعمال شده در پروتکل آزمایش بود کم می‌گردید. به‌دنبال ده دقیقه تهویه مصنوعی، نمونه خون شریانی از کانول شریانی با سرنگ انسولین هپارینه گرفته می‌شد و جهت اندازه‌گیری مقادیر فشار سهمی اکسیژن شریانی[15] (P_aO_2)، فشار سهمی دی‌اکسیدکربن شریانی[16] (P_aCO_2)، و pH سریعاً به دستگاه آنالیزگر گازهای خونی (Easy Blood Gas, Medica, USA) موجود در آزمایشگاه داده می‌شد. درصورتی‌که

[11] Sprague dawley

[12] Tracheostomy
[13] Stereomicroscope
[14] Positive end expiratory pressure (PEEP)
[15] Arterial partial pressure of oxygen (P_aO_2)
[16] Arterial partial pressure of carbon dioxide (P_aCO_2)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-10]

مقادیرگازهای تنفسی اندازه‌گیری‌شده در بازه طبیعی حیوان بود، ادامه پروتکل در آن حیوان باتوجه به گروه مربوطه پیگیری می‌شد. نمای شماتیک پروتکل زمانی مطالعه در شکل ۱ ارائه شده است.

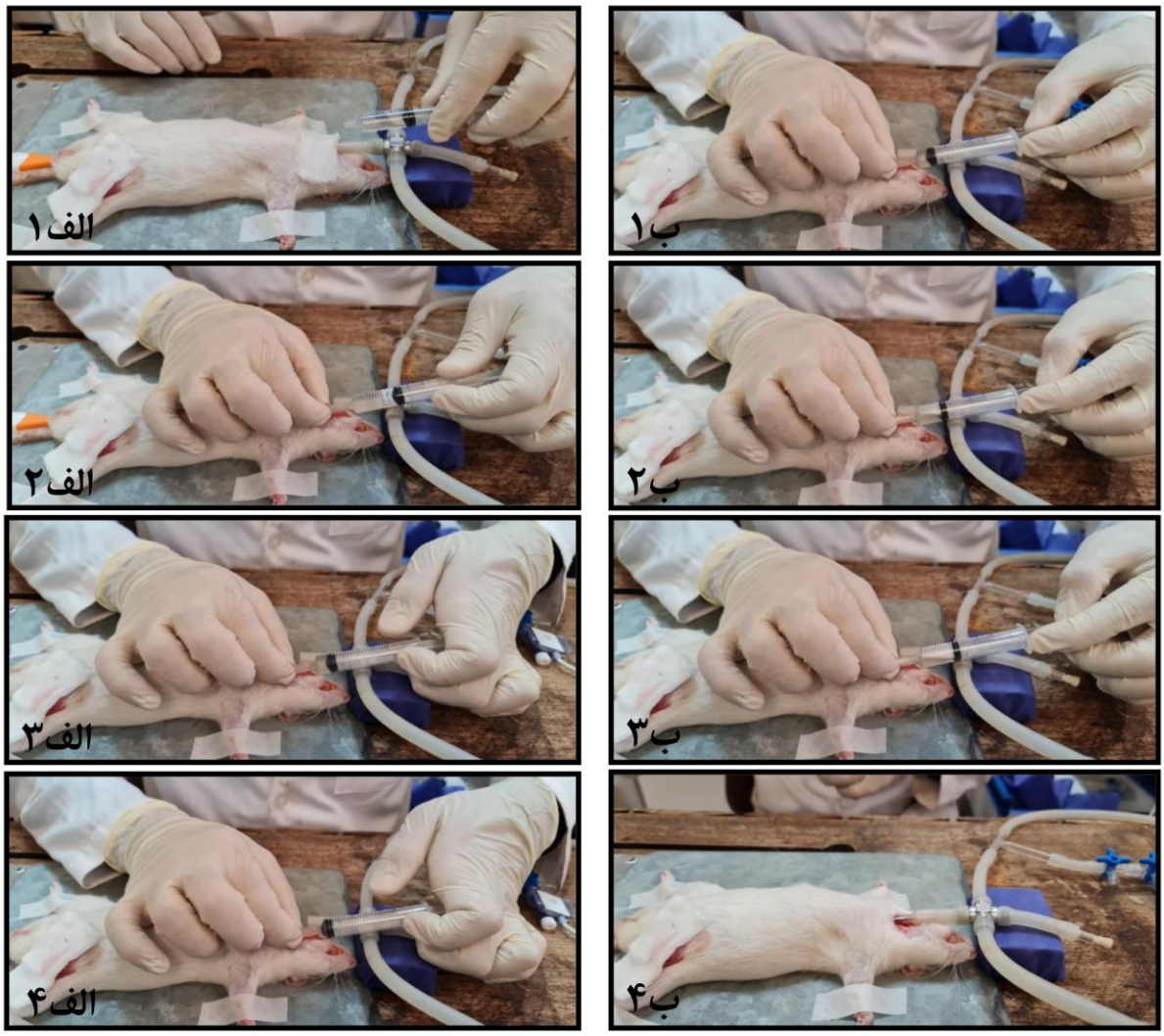
القای ARDS ازطریق لاواژ مکرر سالین

نحوه لاواژ ریه مطابق شکل ۲ به این صورت بود که بعد از جداکردن حیوان از دستگاه تهویه مکانیکی، محلول نرمال سالین استریل با درجه حرارت ۳۷ درجه سانتیگراد ازطریق یک سرنگ پنج میلی‌لیتری روان و بدون اصطکاک به‌آرامی و ازطریق کانول تراشه به‌داخل ریه حیوان تزریق می‌شد. بعد از تغییر وضعیت حیوان جهت توزیع یکنواخت مایع در ریه، مایع لاواژ شده به‌آرامی و با احتیاط کامل بدون اعمال فشار زیاد ساکشن می‌گردید و حیوان فوراً دوباره به دستگاه تهویه مکانیکی متصل می‌شد. این فرآیند لاواژ ریه مطابق با شکل ۲ جهت القای کامل ARDS، ده بار تکرار می‌گردید و تهویه مکانیکی در فاصله هر لاواژ انجام می‌گرفت. لازم به ذکر است که مطابق با شکل ۳ که تغییرات فشار خون شریانی، حداکثر فشار دمی و حداکثر فشار بازدمی را در دوره لاواژ و بهبودی نشان می‌دهد، جهت کاهش آسیب فشاری، دو دقیقه قبل از چهار لاواژ اول به‌صورت سریالی PEEP به اندازه یک سانتی متر آب اضافه می‌شد، به طوری که در پایان لاواژ چهار تا انتهای مدت آزمایش مقدار آن چهار سانتی متر آب باقی می‌ماند. در مجموع، ۱۰ بار لاواژ به مدت ۶۰ دقیقه طول می‌کشید و ریه درنهایت با ۳۰ میلی‌لیتر نرمال سالین شسته می‌شد. پس از هر مرحله لاواژ، مایع بازیافت شده جمع‌آوری و حجم آن اندازه‌گیری می‌شد. میزان بازیافت سالین ۵±۹۳ درصد از حجم کل سالین تزریق شده بود. درپایان لاواژ دهم، حیوان مجدد به تهویه مصنوعی متصل می‌گردید و حیوانات تحت تهویه مصنوعی به‌مدت یک ساعت به‌عنوان دوره بهبودی پیگیری می‌شدند. جهت اطمینان از القای ARDS، فشار گازهای خون شریانی و pH در یک ساعت پس از پایان آخرین لاواژ اندازه گیری می‌شد. به‌طوری‌که اگر میزان فشار اکسیژن خون شریانی به زیر ۱۰۰ میلی‌متر جیوه می‌رسید، القای ARDS تأیید می‌گردید و حیوان واجد شرایط ورود به تحلیل نهایی بود. لازم است اشاره شود که در حیوانات با القای کامل ARDS، اکسیژن خون شریانی به یک دوم مقدار خود و فشار دی‌کسیدکربن ۵۰ درصد بیشتر از مقدار پایه و pH کاملا اسیدی می‌شد و به‌طورکلی یک اسیدوز تنفسی آشکار در حیوان ایجاد می‌گردید. درمقابل، حیواناتی که معیار از پیش تعیین‌شده P_aO_2 کمتر از ۱۰۰ میلی‌متر جیوه را برآورده نمی‌کردند، از تحلیل نهایی خارج می‌شدند. درهمین راستا، در گروه لاواژ سالین، یک حیوان در حین انجام لاواژ به دلیل افت ناگهانی فشار خون تلف گردید و یک حیوان دیگر به‌دلیل عدم دستیابی به معیار تعیین‌شده برای P_aO_2 از تحلیل نهایی خارج شد. لذا در نهایت، شش حیوان در گروه لاواژ سالین و شش حیوان در گروه شاهد وارد تحلیل آماری نهایی شدند.



شکل ۱– پروتکل زمانی القای ARDS و دوره یک ساعته بهبودی.

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-10]



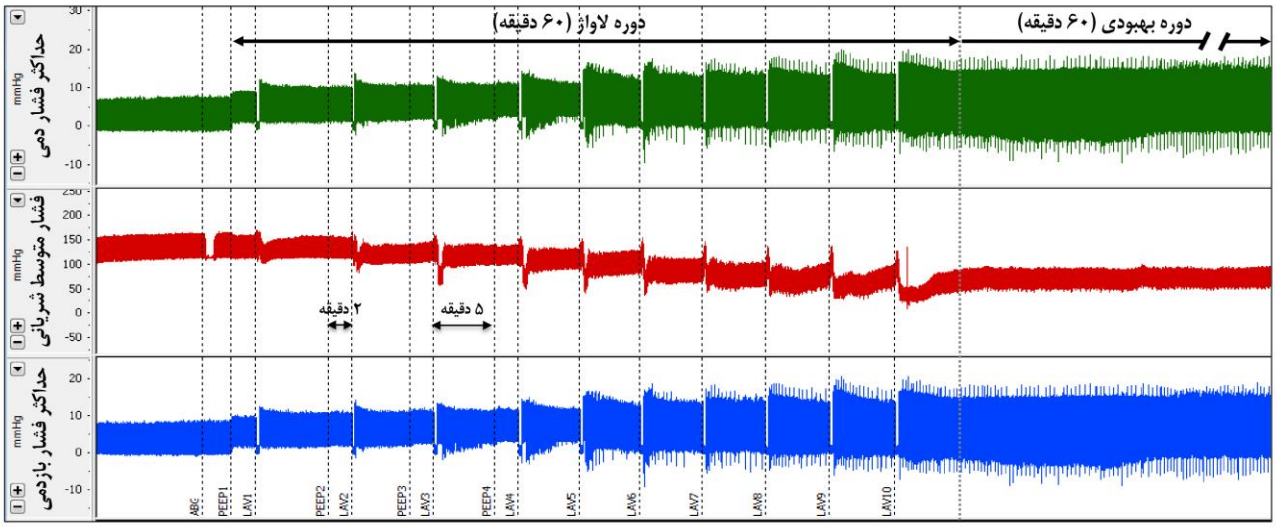
شکل ۲- مراحل القای ARDS در موش صحرائی با روش شستشوی مکرر ریه. در هر مرحله ۳ میلی‌لیتر نرمال سالین استریل گرم شده (۳۷ درجه سانتیگراد) با استفاده از سرنگ و ازطریق کانول تراشه به مدت ۵ ثانیه به‌داخل ریه تزریق می‌شد (الف۱ الی الف۴). سپس حیوان به سمت چپ و راست چرخانده تا محلول به‌طور یکنواخت در ریه‌ها توزیع شود. درنهایت، مایع شستشو به مدت ۵ ثانیه آسپیره می‌شد (ب۱ الی ب۴). این فرآیند لاواژ ۱۰ بار تکرار شد (در مجموع ۳۰ میلی‌لیتر نرمال سالین) تا آسیب حاد ریوی و مدل ARDS به طور کامل ایجاد گردد.

تجزیه و تحلیل آماری

تمام مقادیر و پارامترهای اندازه گیری و یا محاسبه شده بر اساس میانگین ± خطای استاندارد میانگین[17] ارائه و برای تجزیه و تحلیل نتایج از نرم افزار GraphPad Prism ویرایش ۱۰ استفاده شد. جهت تعیین توزیع نرمال داده‌ها از آزمون شاپیرو–ویلک[18] استفاده گردید. باتوجه‌به اینکه تمام پارامترها دارای توزیع نرمال بودند، برای مقایسات درون گروهی از آزمون t زوجی[19] و جهت مقایسات بین گروهی از آزمون مستقل تی[20] استفاده گردید. همچنین، برای بررسی تغییرات پارامترها در بازه‌های زمانی مختلف در هر گروه از آزمون واریانس دوطرفه با اندازه‌گیری مکرر[21] با پس‌آزمون Sidak استفاده گردید. در تمامی موارد اختلاف معنی‌دار بین میانگین پارامترهای موردنظر $p < ۰/۰۵$ درنظر گرفته شد.

[17] Mean ± SEM
[18] Shapiro–Wilk test
[19] Paired t-test
[20] Independent-samples T test
[21] Two-way repeated measures ANOVA

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-10]



شکل ۳- ثبت واقعی تغییرات حداکثر فشار دمی، فشار متوسط شریانی و حداکثر فشار بازدمی در طول دوره القای مدل ARDS با استفاده از لاواژ مکرر ریه با نرمال سالین استریل و دوره بهبودی. در دوره القا، ریه حیوان با ۱۰ نوبت لاواژ متوالی همراه با تهویه مکانیکی شستشو داده شد؛ به‌طوری‌که مدت زمان هر لاواژ ده ثانیه (پنج ثانیه تزریق، پنج ثانیه آسپیره) و فاصله بین هر دو لاواژ پنج دقیقه بود و دو دقیقه پیش از هر یک از چهار لاواژ نخست، PEEP هر بار به میزان یک سانتی‌متر آب افزایش یافت تا در پایان لاواژ چهارم به چهار سانتی‌متر آب برسد و تا پایان آزمایش در همین مقدار حفظ شود. پس از پایان لاواژ دهم، حیوان به مدت ۶۰ دقیقه تحت تهویه مکانیکی به‌عنوان دوره بهبودی قرار گرفت و در پایان این دوره، موفقیت القای ARDS با ارزیابی گازهای خون شریانی تأیید شد.

یافته‌ها

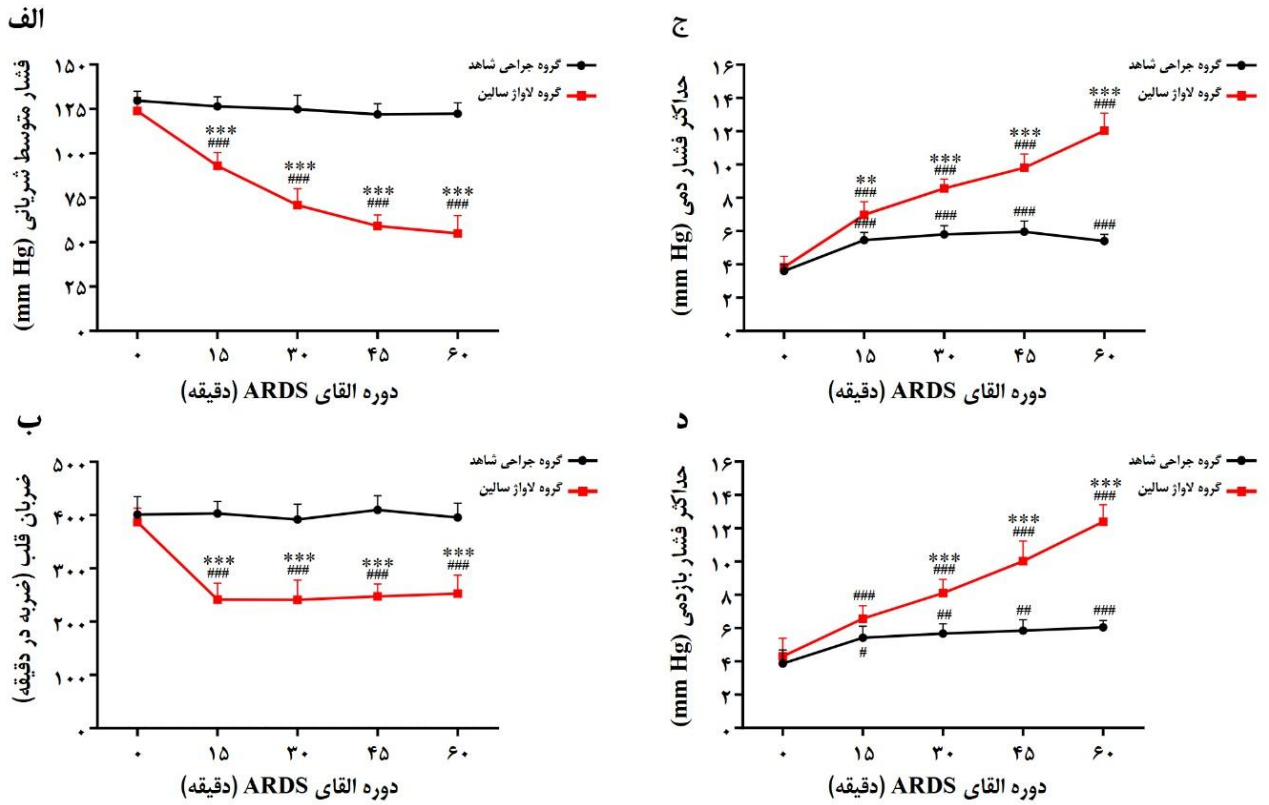
تغییرات فشار متوسط شریانی و تعداد ضربان قلب در دوره القای ARDS

تغییرات MAP و HR در دوره یک ساعته القای ARDS در گروه‌های لاواژ سالین و جراحی شاهد به‌ترتیب در شکل ۴الف و ۴ب ارائه شده‌اند. مقادیر پایه MAP و HR در زمان صفر بین دو گروه اختلافی از لحاظ آماری نداشتند. همانگونه که مشخص می‌باشد، MAP و HR در دوره یک ساعته القای ARDS در گروه لاواژ سالین در مقایسه با گروه جراحی شاهد بطور تدریجی شروع به کاهش می‌کنند و این تغییرات تا پایان دوره پایدار می‌ماند. این تفاوت معنی دار بین دو گروه در زمان‌های ۱۵، ۳۰، ۴۵، ۶۰ دقیقه قابل‌مشاهده می‌باشد (همگی با $p < ۰/۰۰۱$). علاوه بر این، در مقایسه با زمان صفر، هر دو پارامتر MAP و HR در گروه لاواژ سالین از ۱۵ دقیقه تا پایان دوره القا (۳۰، ۴۵ و ۶۰ دقیقه) کاهش معنی‌داری نشان دادند (در تمامی زمان‌ها $p < ۰/۰۰۱$)، در حالی که در گروه جراحی شاهد، هیچ یک از این دو پارامتر در هیچ یک از زمان‌های مورد بررسی نسبت به زمان پایه تغییر معنی‌داری نداشتند.

تغییرات حداکثر فشار دمی و حداکثر فشار بازدمی در دوره القای ARDS

شکل ۴ج و ۴د تغییرات MIP و MEP را در دوره یک ساعته القای ARDS در گروه های لاواژ سالین و جراحی شاهد نشان می‌دهند. تفاوت معنی‌داری در مقادیر پایه MIP و MEP در بین گروه‌ها در زمان صفر دیده نشد. در گروه لاواژ سالین، MIP و MEP به‌صورت تدریجی افزایش یافتند. MIP از دقیقه ۱۵ تا پایان دوره القا (۳۰، ۴۵ و ۶۰ دقیقه) در مقایسه با گروه جراحی شاهد افزایش معنی‌داری نشان داد (به‌ترتیب با $p < ۰/۰۱$، $p < ۰/۰۰۱$ و $p < ۰/۰۰۱$). در حالی که MEP تنها در زمان‌های ۳۰، ۴۵ و ۶۰ دقیقه نسبت به گروه جراحی شاهد به‌طور معنی‌دار افزایش یافت (در تمامی زمان‌ها $p < ۰/۰۰۱$)، و در دقیقه ۱۵ اختلاف معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد. بعلاوه، در گروه لاواژ سالین، هر دو پارامتر MIP و MEP در تمامی زمان ها در مقایسه با زمان صفر افزایش معنی‌داری نشان دادند (در تمامی زمان‌ها با $p < ۰/۰۰۱$). در گروه جراحی شاهد نیز هر دو پارامتر MIP و MEP از ۱۵ دقیقه تا پایان دوره (۳۰، ۴۵ و ۶۰ دقیقه) در مقایسه با زمان پایه افزایش معنی‌داری نشان دادند ($p < ۰/۰۵$ تا $p < ۰/۰۰۱$).

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-10]



شکل ۴- تغییرات فشار متوسط شریانی (الف)، تعداد ضربان قلب (ب) ، حداکثر فشار دمی (ج) و حداکثر فشار بازدمی (د) در دوره القای ARDS بصورت میانگین ± خطای استاندارد میانگین در گروه های جراحی شاهد (n = 6) و لاواژ سالین (n = 6). **: تفاوت معنی‌دار در مقایسه با گروه جراحی شاهد با $p <$ ۰/۰۱، ***: تفاوت معنی‌دار در مقایسه با گروه جراحی شاهد با $p <$ ۰/۰۰۱ #: تفاوت معنی‌دار در مقایسه با زمان صفر در هر گروه با $p <$ ۰/۰۵ ##: تفاوت معنی‌دار در مقایسه با زمان صفر در هر گروه با $p <$ ۰/۰۱ ###: تفاوت معنی‌دار در مقایسه با زمان صفر در هر گروه با $p <$ ۰/۰۰۱

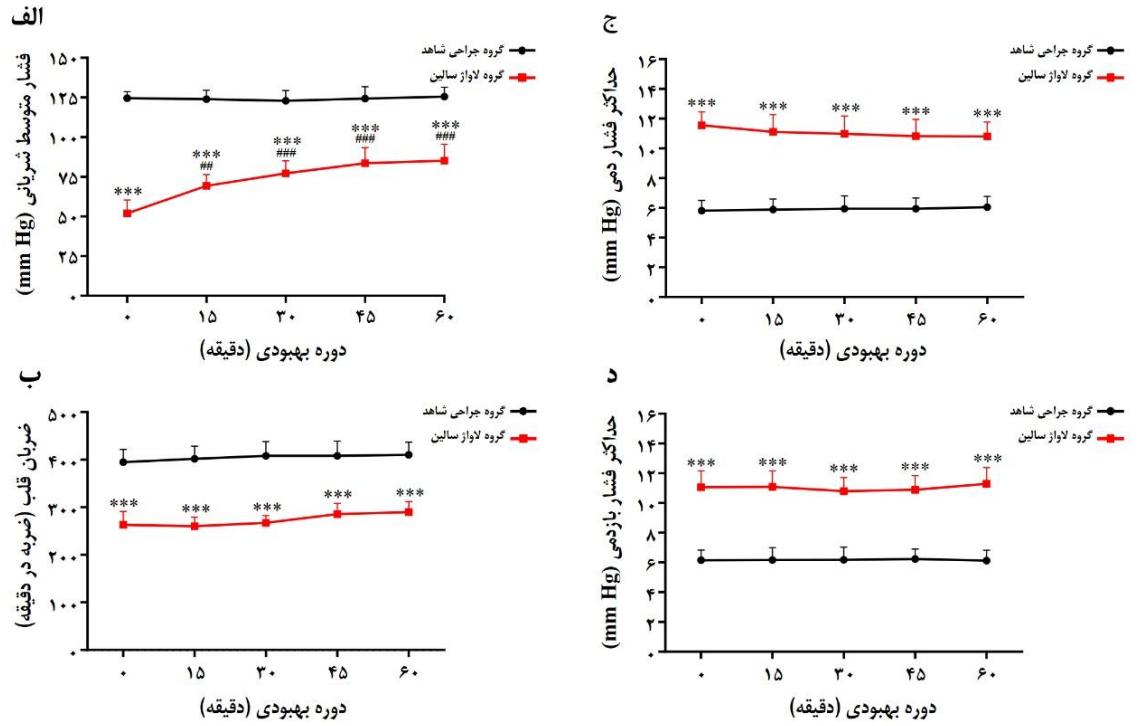
تغییرات فشار متوسط شریانی و تعداد ضربان قلب در دوره یک ساعته بهبودی

شکل ۵الف و ۵ب تغییرات MAP و HR را در دوره یک ساعته بعد از القای ARDS در گروه های لاواژ سالین و جراحی شاهد ارائه می‌نماید. همان گونه که در شکل ۵الف مشخص می‌باشد، تغییرات MAP و HR در بازه زمانی ۰ تا ۶۰ دقیقه پس از القای ARDS نشان داد که هر دو پارامتر در گروه لاواژ سالین در مقایسه با گروه جراحی شاهد در تمامی زمان‌های مورد بررسی (۰، ۱۵، ۳۰، ۴۵ و ۶۰ دقیقه) به‌طور معنی‌داری کاهش یافتند (همگی با $p <$ ۰/۰۰۱). علاوه بر این، در مقایسه با زمان صفر، MAP در گروه لاواژ سالین از ۱۵ دقیقه تا پایان دوره القا (۳۰، ۴۵ و ۶۰ دقیقه) افزایش معنی‌داری نشان داد (در تمامی زمان‌ها $p <$ ۰/۰۰۱)، در حالی که HR در گروه لاواژ سالین و MAP و HR در گروه جراحی شاهد در هیچ یک از زمان‌های مورد بررسی نسبت به زمان صفر تغییر معنی‌داری نداشتند. افت تدریجی MAP در دوره لاواژ و پایدار بودن آن در دوره بهبودی در شکل ۳ که تغییرات منحنی MAP ثبت شده توسط نرم‌افزار سیستم پاورلب در دوره لاواژ و بهبودی را نشان می‌دهد بطور واضح مشخص می باشد.

تغییرات حداکثر فشار دمی و حداکثر فشار بازدمی در دوره یک ساعته بهبودی

تغییرات MIP و MEP در دوره یک ساعته بهبودی در گروه لاواژ سالین و جراحی شاهد به ترتیب در بخش ج و د شکل ۵ ارائه شده اند. مقادیر MIP و MEP در تمامی زمان های مورد بررسی دوره بهبودی در گروه لاواژ سالین در مقایسه با گروه جراحی شاهد افزایش معنی‌داری داشتند (همگی با

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-10]



شکل۵- تغییرات فشار متوسط شریانی (الف)، تعداد ضربان قلب (ب) ، حداکثر فشار دمی (ج) و حداکثر فشار بازدمی (د) در دوره یک ساعته بهبودی بصورت میانگین ± خطای استاندارد میانگین در گروه های جراحی شاهد (n = 6) و لاواژ سالین (n = 6). ***: تفاوت معنی‌دار در مقایسه با گروه جراحی شاهد با $p <$ ۰/۰۰۱ ##: تفاوت معنی‌دار در مقایسه با زمان صفر در هر گروه با $p <$ ۰/۰۱ ###: تفاوت معنی‌دار در مقایسه با زمان صفر در هر گروه با $p <$ ۰/۰۰۱

($p <$ ۰/۰۰۱). لازم به ذکر است که MIP و MEP در گروه های لاواژ سالین و جراحی شاهد در هیچ یک از زمان‌های مورد بررسی نسبت به زمان صفر تغییر معنی‌داری نداشتند. تغییرات منحنی MIP و MEP ثبت شده توسط نرم‌افزار سیستم پاورلب در دوره لاواژ و بهبودی در شکل ۳ نشان داده شده است که نشان دهنده افزایش تدریجی این پارامترها در دوره لاواژ و پایدار بودن آن در دوره بهبودی می‌باشد.

اسیدیته و فشار گاز های خون شریانی

مقادیر pH_a، P_aO_2، P_aCO_2، و P_aO_2/F_iO_2 در زمان پایه (قبل) و ساعت یک (بعد) دوره بهبودی در گروه های آزمایشی در جدول ۱ ارائه شده اند. همانطور که مشخص می باشد همه پارامترها در زمان پایه هیچ تفاوتی در بین گروه های مختلف از لحاظ آماری ندارند. مقادیر pH_a، P_aO_2 و P_aO_2/F_iO_2 در یک ساعت بعد از القای ARDS در گروه لاواژ سالین در مقایسه با گروه جراحی شاهد کاهش چشمگیری دارند (همگی با ۰/۰۰۱ $>p$). در حالی که میزان P_aCO_2 در گروه لاواژ سالین در مقایسه با گروه جراحی افزایش معنی‌داری پیدا کرد (۰/۰۱ $>p$).

بحث

یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که استفاده از پروتکل اصلاح‌شده لاواژ مکرر سالین می‌تواند به ایجاد یک مدل پایدار و تکرارپذیر از آسیب حاد ریوی مشابه با ARDS انسانی در موش صحرایی منجر شود. نتایج به‌دست‌آمده نشان داد که حذف سورفکتانت از طریق لاواژ مکرر ریه، همراه با تهویه مکانیکی، به سرعت موجب تغییرات آشکاری در پارامترهای همودینامیک و مکانیک ریه می‌شود که با ویژگی‌های بارز ARDS انسانی از جمله هیپوکسمی شدید، افزایش مقاومت راه‌های هوایی و اختلال گازهای خونی مطابقت دارد. این یافته‌ها نشان می‌دهد که پروتکل مورد

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-10]

جدول ۱- مقایسه اسیدیته و فشار گاز های خون شریانی در زمان های قبل و یک ساعت بعد از القای ARDS

گروه‌ها	متغیر	pH_a	P_aCO_2 (mm Hg)	P_aO_2 (mm Hg)	P_aO_2/F_iO_2
جراحی شاهد	قبل	۷/۴۱ ± ۰/۰۵	۴۲/۳۶ ± ۰/۸۳	۲۰۶± ۴/۶۵	۴۲۵ ± ۷/۴۰
	بعد	۷/۳۸ ± ۰/۰۲	۴۲/۳۵ ± ۰/۸۱	۲۱۹ ± ۷/۲۶	۴۳۹ ± ۱۴/۵۳
لاواژ سالین	قبل	۷/۴۱ ± ۰/۰۶	۴۱/۲۸ ± ۱/۰۲	۲۱۷ ± ۶/۰۴	۴۲۲ ± ۱۴/۴۰
	بعد	۷/۱۶ ± ۰/۰۳ *** ###	۷۰/۹۱ ± ۶/۱۰ ** ##	۸۹ ± ۴/۰۹ *** ###	۱۷۸ ± ۸/۱۹ *** ###

اسیدیته شریانی (pH_a)، فشار سهمی گاز کربنیک (P_aCO_2)، فشار سهمی اکسیژن (P_aO_2) و نسبت فشار اکسیژن خون شریانی به درصد اکسیژن هوای تنفسی (P_aO_2/F_iO_2) بصورت میانگین ± خطای استاندارد میانگین برای گروه های جراحی شاهد ($n = 6$) و آسیب ریه ($n = 6$) در زمان های قبل و یک ساعت بعد از القای ARDS، **: تفاوت معنی‌دار در مقایسه با گروه جراحی شاهد با $p < ۰/۰۱$، ***: تفاوت معنی‌دار در مقایسه با گروه جراحی شاهد با $p < ۰/۰۰۱$، ##: تفاوت معنی‌دار در مقایسه با مقادیر پایه (پیش از لاواژ) در هر گروه با $p < ۰/۰۱$، ###: تفاوت معنی‌دار در مقایسه با مقادیر پایه (پیش از لاواژ) در هر گروه با $p < ۰/۰۰۱$

استفاده کارایی لازم را برای بازتولید آسیب آلوئولی قابل قیاس با موارد انسانی دارد.

در این تحقیق، جهت القای ARDS از لاواژ مکرر سالین استفاده گردید. در مطالعاتی که ARDS را در حیوانات آزمایشگاهی با این روش القا کرده‌اند، تعداد و حجم لاواژ ریه مورد استفاده متفاوت بوده و پروتکل یکسانی استفاده نشده‌است [۱۴، ۱۳]. ما در این تحقیق بعد از انجام پایلوت‌های متعدد به این نتیجه رسیدیم که ده بار لاواژ ریه با حجم سه میلی لیتر نرمال سالین طی یک پروتکل یک ساعته سبب القای یک مدل پایدار ARDS می‌گردد. بررسی تغییرات همودینامیک در طول زمان در این مطالعه نشان داد که MAP در گروه لاواژ سالین، از ۱۵ دقیقه پس از شروع اولین لاواژ نسبت به‌مقدار پایه به‌طور معنی‌داری کاهش یافت و این کاهش در زمان‌های ۳۰، ۴۵ و ۶۰ دقیقه نیز حفظ گردید. در همین بازه زمانی، HR نیز روندی کاهشی و همسو با تغییرات MAP داشت. طی یک ساعت پس از پایان آخرین لاواژ، افت MAP و HR همچنان مشاهده شد و این شاخص‌ها بازگشت معنی‌داری به مقادیر پایه نشان ندادند. درمجموع، تغییرات همودینامیک ایجادشده در طی القای آسیب تا پایان دوره بهبودی پایدار باقی ماند. به نظر می‌رسد این تغییرات همودینامیک و کاهش فشارخون ناشی از لاواژ سالین در مطالعه ما مطابق با تعدادی از مطالعات، ناشی از اتساع عروق ثانویه به هیپوکسی و نه کاهش حجم داخل عروقی باشد [۱۵، ۷]. برخی از مطالعات دیگر مانند گزارش منک[22] و همکاران [۱۶] کاهش معنی‌داری در MAP بدنبال آسیب حاد ریوی ناشی از لاواژ سالین گزارش نکرده اند. این تناقضات در نتایج فشار خون احتمالاً ناشی از تفاوت در گونه حیوانی، نوع بیهوشی، حجم و تعداد لاواژ، مدت تهویه و نحوه مدیریت مایعات در ضمن آزمایش می‌باشد؛ و این امر اهمیت استانداردسازی پروتکل‌ها را در این مدل بیش از پیش آشکار می‌کند. در مطالعه حاضر، مدت زمان و حجم لاواژ ریه مورد استفاده به اندازه کافی بالا بود که موجب القای یک مدل آسیب ریه ناشی از حذف سورفکتانت گردد. بعلاوه، به‌علت تزریق داخل صفاقی نرمال سالین به میزان سه میلی لیتر در ساعت جهت حفظ تعادل مایعات بدن در حیوانات، این کاهش در فشار خون نمی‌تواند ناشی از کاهش در حجم پلاسمای خون باشد، بلکه گشادی عروقی بدنبال هیپوکسی در این امر دخیل می‌باشد. لازم به ذکر است که فشار خون سیستمیک در بیماران با نارسایی حاد تنفسی تحت تهویه مکانیکی کاهش پیدا می‌کند. به‌طورکلی، مکانیسم کاهش فشار خون شریانی ناشی از ARDS در انسان بسیار پیچیده می‌باشد [۱۷]. علاوه‌براین، یکی از اقدامات درمانی رایج در بیماران ARDS، پایش و تنظیم وضعیت گردش خون می‌باشد، بطوریکه در این بیماران بدنبال اختلالات ایجاد شده یک ناپایداری در وضعیت همودینامیک اتفاق می‌افتد [۱۸]. همانطور که ذکر گردید در این مطالعه نیز فشار خون و ضربان قلب در دوره لاواژ سالین افت پیدا کرد و به دلیل اینکه هیچ گونه تداخلی از جمله تزریق

[22] Menk

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-10]

مایعات اضافی و یا داروهای تنگ‌کننده عروقی انجام نشد، یک حیوان در طی پروتکل آزمایشی بدنبال افت شدید فشار خون تلف شد؛ موضوعی که در مطالعات پیشین نیز به آن اشاره شده است [۱۹، ۷]. کاهش ضربان قلب مشاهده‌شده در مطالعه حاضر، علی‌رغم افت فشار خون، ممکن است ناشی از ترکیبی از هیپوکسمی شدید، تحریک رفلکس‌های واگال در پی لاواژ مکرر راه‌های هوایی و اثر داروی بیهوشی بر پاسخ‌های قلبی‌عروقی باشد. همچنین، اختلال در بازگشت وریدی و کاهش برون‌ده قلبی در اثر آسیب حاد ریوی و تهویه مکانیکی می‌تواند در این کاهش ضربان قلب نقش داشته باشد. بنابراین، برخلاف پاسخ جبرانی معمول بارورسپتوری به کاهش فشار خون، در شرایط هیپوکسمی شدید و بیهوشی، پاسخ ضربان قلب ممکن است تضعیف شده و حتی کاهش ضربان قلب رخ دهد [۱۹]. این تغییرات همودینامیک از جمله افت فشار خون و ضربان قلب حتی در دوره یک ساعته بعد از القای ARDS نیز ادامه پیدا کرد که این امر نشان دهنده تثبیت و پایداری آسیب ریوی در مدل حاضر می‌باشد.

در این مطالعه، MIP و MEP به‌منظور ارزیابی تغییرات فشار مجاری هوایی و وضعیت مکانیکی سیستم تنفسی اندازه‌گیری شدند. افزایش فشارهای راه هوایی می‌تواند ناشی از افزایش مقاومت مجاری هوایی باشد. مقادیرMIP وMEP در گروه جراحی شاهد در دوره یک ساعته لاواژ افزایش اندکی داشت که علت آن تهویه مکانیکی با افزایش تدریجی PEEP تا میزان چهار سانتی متر آب طبق پروتکل آزمایشی می باشد. در مقابل، افزایش پیش رونده MIP و MEP درگروه لاواژ سالین می‌تواند ناشی از التهاب، ترشحات و کلاپس در مجاری هوایی باشد. تجمع ترشحات و کلاپس مجاری هوایی از جمله عوارضی است که در بیماران با ARDSاتفاق می‌افتد. در مطالعات مشابه، نشان داده شده است که حذف سورفکتانت سبب افزایش فشارهای راه‌های هوایی حتی در شرایط تهویه با حجم جاری نرمال می‌شود. ازسوی‌دیگر، مطالعاتی که از تهویه با فشار کنترل شده و PEEPهای بالا استفاده کرده‌اند، افزایش فشارها را کمتر گزارش کرده‌اند، که نشان می‌دهد بخش قابل‌توجهی از آسیب مکانیکی در مدل ARDS ناشی از لاواژ ریه وابسته به نوع تهویه مصنوعی می‌باشد [۲۰]. البته ذکر این نکته حائز اهمیت است که در اکثر مطالعات تجربی جهت القای ARDS با لاواژ سالین از تهویه مکانیکی با کنترل فشار استفاده می‌شود [۱۵]، بطوریکه در تعدادی از این مطالعات افزایش زیاد PEEP و MIP ممکن است موجب آسیب های ریوی ناشی از فشار مثبت تهویه‌ای گردد [۲۱]. لذا باتوجه‌به این مورد، در این مطالعه جهت حذف آسیب مکانیکی ریه از تهویه مکانیکی با کنترل حجم با میزان حجم جاری نرمال استفاده شد.

ارزیابی پارامترهای گازهای خونی در دوره بهبودی نشان می‌دهد که ARDS ایجاد شده در این مطالعه سبب هیپوکسمی شدید، هیپرکاپنی متوسط و همچنین اسیدوز در گروه لاواژ سالین شد که این تغییرات با سایر مطالعات در این زمینه هم راستا می‌باشد. برای مثال، در چندین تحقیق نشان داده شده است که نسبت P_aO_2/F_iO_2 در این مدل معمولاً به کمتر از ۲۰۰ کاهش می‌یابد، معیاری که مطابق تعریف ARDSدر انسان است [۲۲، ۱۶، ۱۵]. بنابراین این مدل می‌تواند یک مدل قابل اعتماد برای بررسی پاتوفیزیولوژی ARDS/ALI باشد، زیرا که شاخص PaO_2/FiO_2 در مطالعه ما نیز در گروه‌های آسیب به کمتر از ۲۰۰ رسید که با شاخص‌های کلینیکی ARDS و دیگر مطالعات مطابقت دارد [۱۱، ۱۰].

کاهش سورفکتانت یک ویژگی مهم در ALI/ARDS انسان است، اما برخلاف نوزادان نارس، کاهش سورفکتانت در بزرگسالان معمولاً یک پیامد و نه یک علت اولیه آسیب ریوی است. در ALI/ARDS، ناهنجاری‌های سورفکتانت به‌دلیل آسیب اپیتلیوم آلوئولی و تراوش مایع ادم غنی از پروتئین به فضاهای آلوئولی رخ می‌دهد [۲۳]. لاواژ سالین ریه‌ها منجر به کاهش سورفکتانت در غیاب آسیب عمده اپیتلیوم آلوئولی می‌شود [۷]. آسیب اپیتلیومی بیشتر زمانی رخ می‌دهد که لاواژ سالین با یک استراتژی تهویه آسیب‌زا دنبال شود [۲۴، ۱۴]. بنابراین، کاهش سورفکتانت همراه با تهویه مکانیکی غیرآسیب‌زا، ARDS را شبیه‌سازی می‌کند و اطلاعاتی در مورد پیامدهای کاهش سورفکتانت ارائه می‌دهد، اما برای مدل‌سازی مکانیسم‌های اولیه پاتوفیزیولوژیکی که منجر به ALI/ARDS می‌شوند، کمتر مفید است. از نظر مکانیسم، شست‌وشوی ریه با سالین با حذف فسفولیپیدها و پروتئین‌های سورفکتانت موجب افزایش کشش سطحی، کلاپس آلوئولی و کاهش کمپلیانس ریه می‌شود. این وضعیت، به‌ویژه هنگام تهویه مکانیکی، چرخه‌های مکرر باز و بسته‌شدن آلوئول‌ها را تشدید کرده و به

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-10]

ایجاد آسیب مکانیکی ثانویه و نشت پروتئین، نفوذ نوتروفیل‌ها و تشکیل غشای هیالین منجر می‌شود؛ فرایندهایی که با پاتوفیزیولوژی ARDS انسانی مطابقت دارند. هر یک از روش‌های القای آسیب در مدل‌های مختلف ARDS حیوانی، جنبه‌های متفاوتی از پاتوفیزیولوژی این بیماری را بازنمایی می‌کنند. مدل ARDS ناشی از لاواژ سالین عمدتاً با حذف سورفکتانت، ایجاد ناپایداری آلوئولی، کاهش کمپلیانس و اختلال در تبادل گازها، جنبه های مکانیکی و عملکردی آسیب ریوی را شبیه‌سازی می‌کند و ازاین‌رو، برای بررسی تغییرات تنفسی، گازهای خون و پاسخ به مداخلات مرتبط با سورفکتانت و تهویه مکانیکی کاربرد دارد. در مقابل، مدل‌های آسپیراسیون اسید عمدتاً موجب آسیب مستقیم اپیتلیوم آلوئولی و التهاب موضعی می‌شوند، در حالی که مدل‌های مبتنی بر اندوتوکسین و سپسیس[۲۳]، با ایجاد پاسخ التهابی سیستمیک و اختلالات عروقی، بیشتر برای مطالعه تظاهرات التهابی و سیستمیک ARDS به کار می‌روند. همچنین، مدل‌های ناشی از تهویه مکانیکی آسیب‌زا عمدتاً برای بررسی نقش استرس مکانیکی و آسیب ریوی مرتبط با تهویه مصنوعی مورد استفاده قرار می‌گیرند. مدل لاواژ سالین در مقایسه با مدل‌های التهابی و سپتیک که آسیب چندعاملی و گسترده‌تری ایجاد می‌کنند، امکان کنترل دقیق‌تر شدت آسیب ریوی و بررسی نسبتاً مستقل پیامدهای کاهش سورفکتانت را فراهم می‌سازد [۲۵]. در مجموع، مدل لاواژ سالین به دلیل تکرارپذیری بالا، قابلیت کنترل شدت آسیب و شباهت مناسب به جنبه‌های مکانیکی ARDS، ابزار ارزشمندی برای مطالعه سورفکتانت و آسیب‌های وابسته به تهویه است. با این حال، به دلیل التهاب کمتر و فقدان آسیب اندوتلیالی وسیع، برای بررسی مسیرهای ایمنی و ARDS سپتیک انتخاب ایده‌آلی نیست. بنابراین کاربری این مدل باید بر اساس هدف مطالعه تعیین شود.

با وجود یافته‌های حاصل از این مطالعه، چند محدودیت باید مورد توجه قرار گیرد. اول، دوره بهبودی در مطالعه حاضر پس از القای آسیب ریوی نسبتاً کوتاه بود و به همین دلیل ارزیابی پیامدهای طولانی‌مدت آسیب و بررسی روند کامل بهبودی امکان‌پذیر نشد. دوم، در این مطالعه شاخص‌های التهابی و مولکولی مرتبط با پاسخ التهابی و آسیب ریوی بررسی نشدند. بنابراین، ارزیابی دقیق‌تر مکانیسم‌های التهابی همراه با این مدل نیازمند مطالعات تکمیلی است. سوم، ارزیابی هیستولوژیک بافت ریه انجام نگردید و در نتیجه، امکان تأیید تغییرات ساختاری و میزان آسیب بافتی در سطح میکروسکوپی وجود نداشت. درنهایت، یک حیوان بر اساس معیارهای از پیش تعیین‌شده از مطالعه خارج شد و یک حیوان دیگر پیش از تکمیل پروتکل آزمایشی تلف گردید که این موارد موجب کاهش حجم نمونه نهایی شدند و ممکن است توان آماری مطالعه را محدود کرده باشند. در مجموع، مطالعات آینده با دوره‌های پیگیری طولانی‌تر و ارزیابی هم‌زمان شاخص‌های التهابی، مولکولی و هیستولوژیک می‌توانند به ارزیابی جامع‌تر این مدل و تعیین دقیق‌تر ویژگی‌های آن کمک کنند.

نتیجه‌گیری

ARDS اختلالی پیچیده با پاتوفیزیولوژی چندعاملی است که شامل آسیب آلوئولی، اختلال در تبادل گاز و تغییرات مکانیکی ریه می‌شود و همین پیچیدگی، استفاده از مدل‌های حیوانی را برای درک دقیق‌تر مکانیسم‌های بیماری و ارزیابی مداخلات درمانی ضروری می‌سازد. مدل حیوانی ARDS ناشی از لاواژ سالین به عنوان یکی از مدل‌های معتبر آسیب ریوی، امکان شبیه‌سازی مؤثر اختلال عملکرد سورفکتانت و ناپایداری آلوئولی را فراهم می‌کند. در مطالعه حاضر، پروتکل شست و شوی مکرر ریه با سالین موفق به ایجاد یک مدل پایدار و قابل‌اعتماد از ARDS گردید که با تغییرات همودینامیک از جمله افت فشار خون و ضربان قلب، افزایش مقاومت راه‌های هوایی و اختلال گازهای خونی شامل هیپوکسمی، هیپرکاپنی و اسیدوز همراه بود. این یافته‌ها تأیید می‌کند که مدل مذکور بستر مناسبی برای بررسی پاسخ ریه به استراتژی‌های تهویه‌ای، مطالعه مکانیسم‌های آسیب‌زای مرتبط با آتلکتازی و نیز ارزیابی کارایی سورفکتانت‌های دارویی و محصولات شرکتی در شرایط کنترل‌شده است. در مجموع، به‌نظر می‌رسد استفاده از این مدل در تحقیقات آینده می‌تواند به توسعه رویکردهای درمانی هدفمند و بهبود پیامد بیماران مبتلا به ARDS کمک شایانی کند.

سپاسگزاری

نویسندگان از حمایت‌های مالی معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی شیراز که زمینه انجام این پژوهش را

[23] Sepsis

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-10]

فراهم نمود، سپاسگزاری می‌نمایند.

ملاحظات اخلاقی

این مطالعه پس از تأییدکمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی شیراز با کد IR.SUMS.AEC.1399.491 و مطابق با اصول اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی انجام شد. کلیه اقدامات لازم برای کاهش درد و رنج حیوانات و رعایت اصول رفاه حیوانات به‌کار گرفته شد.

ملاحظات مالی

این مطالعه با پشتیبانی معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی شیراز با کد ۹۸-۰۱-۰۱-۲۱۰۵۲ انجام پذیرفت. پژوهش حاضر بخشی از پایان‌نامه دکتری تخصصی آقای حسین فاطمی‌کیا بوده و پس از دریافت تأییدیه کمیته اخلاق در پژوهش‌های حیوانی دانشگاه علوم پزشکی شیراز اجرا شده است.

تعارض در منافع

نویسندگان این مقاله تعارض در منافع ندارند.

نقش نویسندگان

ف.ک: طراحی مطالعه، نظارت علمی و عملی، تفسیر داده‌ها و اصلاح نسخه نهایی مقاله; ح.ف: انجام آزمایش‌ها، جمع‌آوری داده‌ها، تحلیل و تفسیر نتایج، نگارش نسخه اولیه مقاله

اظهارنامه

حین آماده سازی این اثر، نویسندگان از هیچ ابزار هوش مصنوعی استفاده ننموده اند.

فهرست منابع

[1] Al-Husinat Li, Azzam S, Al Sharie S, Araydah M, Battaglini D, Abushehab S, Cortes-Puentes GA, Schultz MJ, Rocco PR, A narrative review on the future of ARDS: evolving definitions, pathophysiology, and tailored management. ***Crit Care*** 29 (2025) 88.

[2] Matthay MA, Zemans RL, Zimmerman GA, Arabi YM, Beitler JR, Mercat A, Herridge M, Randolph AG, Calfee CS, Acute respiratory distress syndrome. ***Nat Rev Dis Primers*** 5 (2019) 18.

[3] Ma W, Tang S, Yao P, Zhou T, Niu Q, Liu P, Tang S, Chen Y, Gan L, Cao Y, Advances in acute respiratory distress syndrome: focusing on heterogeneity, pathophysiology, and therapeutic strategies. ***Signal Transduct Target Ther*** 10 (2025) 75.

[4] Matute-Bello G, Frevert CW, Martin TR, Animal models of acute lung injury. ***Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*** 295 (2008) L379-L399.

[5] Sipahi EY, Atalay F, Experimental Models of Acute Lung Injury. ***Eurasian J Pulmonol*** 16 (2014) 69-77.

[6] Lachmann B, Robertson B, Vogel J, In vivo lung lavage as an experimental model of the respiratory distress syndrome. ***Acta Anaesthesiol Scand*** 24 (1980) 231-6.

[7] Russ M, Kronfeldt S, Boemke W, Busch T, Francis RC, Pickerodt PA, Lavage-induced surfactant depletion in pigs as a model of the acute respiratory distress syndrome (ARDS). ***J Vis Exp*** (2016) 53610.

[8] Ballard-Croft C, Wang D, Sumpter LR, Zhou X, Zwischenberger JB, Large-animal models of acute respiratory distress syndrome. ***Ann Thorac Surg*** 93 (2012) 1331-1339.

[9] Germann P-G, Häfner D, A rat model of acute respiratory distress syndrome (ARDS): Part 1. Time dependency of histological and pathological changes. ***J Pharmacol Toxicol Methods*** 40 (1998) 101-107.

[10] Häfner D, Germann P-G, A rat model of acute respiratory distress syndrome (ARDS) Part 2, influence of lavage volume, lavage repetition, and therapeutic treatment with rSP-C surfactant. ***J Pharmacol Toxicol Methods*** 41 (1999) 97-106.

[11] DiBlasi RM, KenKnight H, Kontoudios N, Farkas D, Momin MA, Hall F, Hindle M, Longest W, Development of a new dry powder aerosol synthetic lung surfactant product for neonatal respiratory distress syndrome (RDS)–Part II: In vivo efficacy testing in a rabbit surfactant washout model. ***Pharm Res*** 41 (2024) 1827-1842.

[12] Fatemikia H, Dehghanian A, Ziaian B, Farokhipour M, Ketabchi F, Roles of alpha-7 nicotinic acetylcholine receptors and spleen in the lung injury induced by a repeated saline lavage in rat. ***BMC Pulm Med*** 22 (2022) 367.

[13] Kosutova P, Mikolka P, Kolomaznik M, Rezakova S, Calkovska A, Mokra D, Effects of roflumilast, a phosphodiesterase-4 inhibitor, on the lung functions in a saline lavage-induced model of acute lung injury. ***Physiol Res*** 66 (2017) S237.

[14] Hartmann EK, Thomas R, Liu T, Stefaniak J, Ziebart A, Duenges B, Eckle D, Markstaller K, David M, TIP

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-10]

peptide inhalation in experimental acute lung injury: effect of repetitive dosage and different synthetic variants. ***BMC Anesthesiol*** 14 (2014) 42.

[15] Kamiyama J, Jesmin S, Sakuramoto H, Shimojo N, Islam MM, Khatun T, Oki M, Kawano S, Mizutani T, Assessment of circulatory and pulmonary endothelin-1 levels in a lavage-induced surfactant-depleted lung injury rabbit model with repeated open endotracheal suctioning and hyperinflation. ***Life Sci*** 118 (2014) 370-378.

[16] Menk M, Graw JA, von Haefen C, Steinkraus H, Lachmann B, Spies CD, Schwaiberger D, Angiotensin II type 2 receptor agonist Compound 21 attenuates pulmonary inflammation in a model of acute lung injury. ***J Inflamm Res*** 11 (2018) 169-178.

[17] Gjonbrataj J, Kim HJ, Jung HI, Choi WI, Does the Mean Arterial Pressure Influence Mortality Rate in Patients with Acute Hypoxemic Respiratory Failure under Mechanical Ventilation? ***Tuberc Respir Dis (Seoul)*** 78 (2015) 85-91.

[18] Cortes-Puentes GA, Oeckler RA, Marini JJ, Physiology-guided management of hemodynamics in acute respiratory distress syndrome. ***Ann Transl Med*** 6 (2018) 353.

[19] Voelker MT, Bergmann A, Busch T, Jahn N, Laudi S, Noreikat K, Simon P, Bercker S, The effects of hemoglobin glutamer-200 and iNO on pulmonary vascular tone and arterial oxygenation in an experimental acute respiratory distress syndrome. ***Pulm Pharmacol Ther*** 49 (2018) 130-133.

[20] Chen L, Del Sorbo L, Grieco DL, Shklar O, Junhasavasdikul D, Telias I, Fan E, Brochard L, Airway Closure in Acute Respiratory Distress Syndrome: An Underestimated and Misinterpreted Phenomenon. ***Am J Respir Crit Care Med*** 197 (2018) 132-136.

[21] Merola R, Vargas M, Battaglini D, Ventilator-Induced Lung Injury: The Unseen Challenge in Acute Respiratory Distress Syndrome Management. ***J Clin Med*** 14 (2025) 3910.

[22] Hartog A, de Anda GV, Gommers D, Kaisers U, Verbrugge S, Schnabel R, Lachmann B, Comparison of exogenous surfactant therapy, mechanical ventilation with high end-expiratory pressure and partial liquid ventilation in a model of acute lung injury. ***Br J Anaesth*** 82 (1999) 81-86.

[23] Dushianthan A, Grocott MP, Murugan GS, Wilkinson TM, Postle AD, Pulmonary surfactant in adult ARDS: current perspectives and future directions. ***Diagnostics*** 13 (2023) 2964.

[24] Russ M, Boerger E, von Platen P, Francis RC, Taher M, Boemke W, Lachmann B, Leonhardt S, Pickerodt PA, Surfactant depletion combined with injurious ventilation results in a reproducible model of the acute respiratory distress syndrome (ARDS). ***J Vis Exp*** (2021) e62327.

[25] Zhao Y, Li X, Ou Y, Cai X, Huang W, He S, Liang S, Wang N, Song L, Fang M, Experimental animal models of acute respiratory distress syndrome: one-hit and two-hit establishment application. ***Front Immunol*** 16 (2025) 1649074.

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-10]

Research paper

Evaluation of cardiovascular, respiratory, and gas exchange parameters in a rat model of acute respiratory distress syndrome (ARDS) induced using a modified saline lavage method

Farzaneh Ketabchi, Hossein Fatemikia*

Department of Physiology, School of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

Received: 15 August 2026 Accepted: 1 October 2026

Abstract

Background and Aim: Animal models are essential for investigating the pathophysiology of acute respiratory distress syndrome (ARDS) and evaluating potential therapeutic interventions. This study aimed to evaluate a modified method of inducing acute lung injury (ALI) using repeated saline lavage and to characterize the associated cardiovascular, respiratory, and gas exchange changes in rats.

Methods: Male rats were divided into sham and saline lavage-induced lung injury groups. Following tracheostomy and femoral artery cannulation, the animals were mechanically ventilated using a volume-controlled mode. Lung injury was induced by 10 consecutive saline lavage procedures, each using 3 mL of normal saline, performed over 1 hour, followed by a 1-hour recovery period. Mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR), maximum inspiratory pressure (MIP), maximum expiratory pressure (MEP), and arterial blood gas parameters were assessed.

Results: Compared with the sham group, the saline lavage group showed significant decreases in MAP and HR and significant increases in MIP and MEP ($p < 0.05$). These changes remained relatively stable throughout the recovery period. In addition, arterial oxygen tension (P_aO_2) and the P_aO_2/F_iO_2 ratio decreased, whereas arterial carbon dioxide tension (P_aCO_2) increased in the saline lavage group ($p < 0.05$), demonstrating impaired pulmonary gas exchange characterized by hypoxemia and hypercapnia.

Conclusion: The modified repeated saline lavage protocol, consisting of 10 lavage procedures over 1 hour, produced sustained acute lung injury in rats. This model may be useful for investigating the pathophysiological mechanisms of ARDS and evaluating potential therapeutic interventions.

Keywords: Acute Respiratory Distress Syndrome; Acute Lung Injury; Animal Model; Lung Lavage; Rat

Please cite this article as follows:

Ketabchi F, Fatemikia H, Evaluation of cardiovascular, respiratory, and gas exchange parameters in a rat model of acute respiratory distress syndrome (ARDS) induced using a modified saline lavage method. ***Iran J Physiol Pharmacol*** 10 (2026) 108-121.

*Corresponding author: fatemikah@sums.ac.ir (ORCID: 0000-0003-0576-9794)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-10]