

Akut Hiperkapnik Solunum Yetmezliğinde Noninvaziv Ventilasyon

Noninvasive Ventilation for Acute Hypercapnic Respiratory Failure

Dr. Turgut TEKE

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya

ÖZET

Noninvaziv ventilasyon (NIV) son 20 yıldır akut solunum yetmezliği tedavisinde giderek artan bir şekilde kullanılmaktadır. Günümüzde NIV'in KOAH alevlenmesi ve akut akciğer ödeminin standart ilk seçenek tedavisi olduğu kabul edilmektedir. Bu derlemenin amacı çeşitli akut hiperkapnik durumlarda NIV'in etkinlik derecelerine göre kullanımı ile ilgili güncel bilgileri gözden geçirmektir.

Anahtar Kelimeler: Noninvaziv ventilasyon, akut hiperkapnik solunum yetmezliği, KOAH, weaning, astım.

SUMMARY

Noninvasive ventilation (NIV) has been used increasingly to treat acute respiratory failure in the past two decades. It is now considered standard first-line therapy in COPD exacerbations and acute pulmonary edema. The purpose of this review is to up-to-date information on the level of evidence that supports its use in various acute hypercapnic clinical situations.

Key Words: Noninvasive ventilation, acute hypercapnic respiratory failure, COPD, weaning, asthma.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Doç. Dr. Turgut TEKE

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya

Email: tteke@konya.edu.tr

GİRİŞ

Noninvaziv ventilasyon (NIV), solunum yetmezliğinde hastaya endotrakeal tüp takmadan, genellikle yüz ya da nazal maske ile uygulanan bir destek tedavisidir. Uygun hastalarda NIV uygulaması ile hastaya verilecek ventilasyon desteğinde herhangi bir değişiklik olmaksızın, invaziv mekanik ventilasyon (IMV) sırasında görülebilen özellikle entübasyondan kaynaklanan komplikasyonların ve enfeksiyöz komplikasyonların oluşmasını engelleyerek mortalite ve morbiditeyi azaltmak mümkün olmaktadır. IMV sırasında ventilatöre bağlı pnömoni insidansı ilk üç gün %30, daha sonra ise her gün %1 artmaktadır. NIV'de ise pnömoni komplikasyonu %5'in altındadır. Ventilatöre bağlı pnömone mortalite %50 dolayında olmakla birlikte, toplam mortalitenin %30'undan sorumlu tutulmaktadır⁽¹⁾.

NIV'in son 20 yıldır solunum yetmezliğinde kullanımı ve popülaritesi günden güne artmaktadır⁽²⁻⁴⁾. Chandra ve arkadaşları 1998-2008 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri'nde hastaneye yatırılan 7 milyon 650 bin KOAH akut alevlenmesini değerlendirmişlerdir⁽⁴⁾. Yazarlar araştırmalarında bu periyod süresince her geçen yıl KOAH akut alevlenmesi ile hastaneye yatışların arttığını, hastaneye yatırılan hastaların %8.1'inde (612.650 atak) ventilatör desteğine ihtiyaç olduğunu, NIV kullanımının 1998 yılına göre 2008 yılında progresif bir şekilde %462

arttığını (tüm atakların %1'inden %4.5'ine çıktığını), IMV kullanımının ise %42 azaldığını (tüm atakların %6.0'ından %3.5'ine indiğini) rapor etmişlerdir. Prospektif randomize çalışmalar, günümüzde KOAH akut alevlenmelerinde, akut kardiyojenik akciğer ödeminde, immunsuprese hastalarda gelişen hipoksemik solunum yetmezliğinde ve KOAH'lı hastaların weaning aşamalarında NIV'in etkinliğini ortaya koymakta ve ilk seçenek ventilasyon desteği olarak tavsiye etmektedirler⁽⁵⁾. NIV kullanımındaki artışla birlikte yöntem hakkındaki bilgi birikimi ve tecrübeler de artmıştır. Yöntemin yoğun bakım ünitesi (YBÜ) dışında, acil servis ünitelerinde, ara yoğun bakımlarda ve servislerde de kullanılmaya müsait olması kullanım oranlarının ve dolayısıyla da tecrübelerin daha da artmasına imkân sağlamıştır. Artan bilgi birikimi ve tecrübeler sayesinde günümüzde NIV, hem şiddetli astım atakları, postoperatif solunum yetmezliği, bronkoskopi, entübasyon öncesi oksijenizasyon, ekstübasyon sonrası solunum yetmezliği, ekstübasyon başarısızlığı ve palyatif tedavi gibi değişik klinik durumlarda da kullanım yeri bulabilmekte hem de ilk seçenek ventilasyon desteği olarak tavsiye edildiği hiperkapnik KOAH alevlenmeleri gibi durumlarda daha agresif bir şekilde kullanılmaktadır. Akut solunum yetmezliklerinde NIV'in etkinlik derecelerine göre kullanımı, uygulama yeri ve kullanımı ile ilgili tavsiyeler Tablo 1'de özetlenmektedir.

Tablo 1. NIV'in akut solunum yetmezliklerinde etkinlik derecesine göre kullanımı.

Etkinlik Derecesi	Yer	Tavsiyeler
A: Çok sayıda randomize kontrollü çalışma ve meta-analiz		
KOAH Alevlenmesi	YBÜ, Solunum YB, Servis	Seçilmiş hastalarda ilk seçenek ventilasyon desteği
KOAH'da Weaningi Kolaylaştırmak	YBÜ, Solunum YB	Uygun hastalarda, yakın takiple
Kardiyojenik Pulmoner Ödem	YBÜ, Solunum YB	Seçilmiş hastalarda ilk seçenek ventilasyon desteği
Hipoksemik İmmun Düşkün Hasta	YBÜ, Solunum YB	Seçilmiş hastalarda ilk seçenek ventilasyon desteği
B: Az Sayıda Kontrollü Çalışma, Vaka-Kontrol Serileri veya Kohort Çalışmaları		
Postoperatif Solunum Yetmezliği	YBÜ	Uygun hastalarda, yakın takiple
Entübasyon Öncesi Oksijenizasyon	YBÜ	Çok dikkatli seçilmiş az sayıda hastada, sıkı takiple
Bronkoskopi Esnasında	YBÜ, Solunum YB	Uygun hastalarda, yakın takiple
Ekstübasyon Sonrası Solunum Yetmezliğini Önleme	YBÜ	Çok dikkatli seçilmiş az sayıda hastada, sıkı takiple
Astım Atakları	YBÜ, Solunum YB	Uygun hastalarda, yakın takiple
C: Vaka Serileri veya Çelişkili Veriler		
Palyatif	Servis, Solunum YB	Uygun hastalarda, yakın takiple
Pnömoni	YBÜ, Solunum YB	Çok dikkatli seçilmiş az sayıda hastada, sıkı takiple
ARDS	YBÜ	Çok dikkatli seçilmiş az sayıda hastada, sıkı takiple
Ekstübasyon Başarısızlığı	YBÜ	Uygun hastalarda, yakın takiple

Akut solunum yetmezliği genel olarak hipoksemik ve hiperkapnik solunum yetmezliği şeklinde iki grupta değerlendirilebilir. Hiperkapnik solunum yetmezliğinin başlıca sebepleri ise solunum pompa yetmezliği ve solunum iş yükünde artıştır. Solunum pompa yetmezliğine sebep olan patolojiler; SSS depresyonu, spinal kord hasarı, nöromusküler patolojiler ve göğüs duvarı deformiteleri şeklinde sıralanabilir. Hiperkapnik solunum yetmezliğine sebep olan ve solunum iş yükünde artışa sebep olan durumlar ise genellikle havayolu obstrüksiyonuna sebep olan KOAH, astım, kistik fibrozis ve bronşektazi gibi patolojilerdir.

Bu yazıda, akut hiperkapnik solunum yetmezliğine sebep olan KOAH alevlenmelerinde, KOAH'lı hastaların weaning aşamalarında ve şiddetli astım ataklarında NIV tedavisinin yeri ve öneminden bahsedilecek olup derginin diğer bölümlerinde ayrıntılı olarak tartışılacak olan obezite hipoventilasyon sendromunun da içerisinde olduğu nöromusküler patolojilerden ve kronik hiperkapnik solunum yetmezliğine sebep olan diğer klinik durumlardan bahsedilmeyecektir.

KOAH ALEVLENMELERİNDE NIV ETKİNLİĞİ

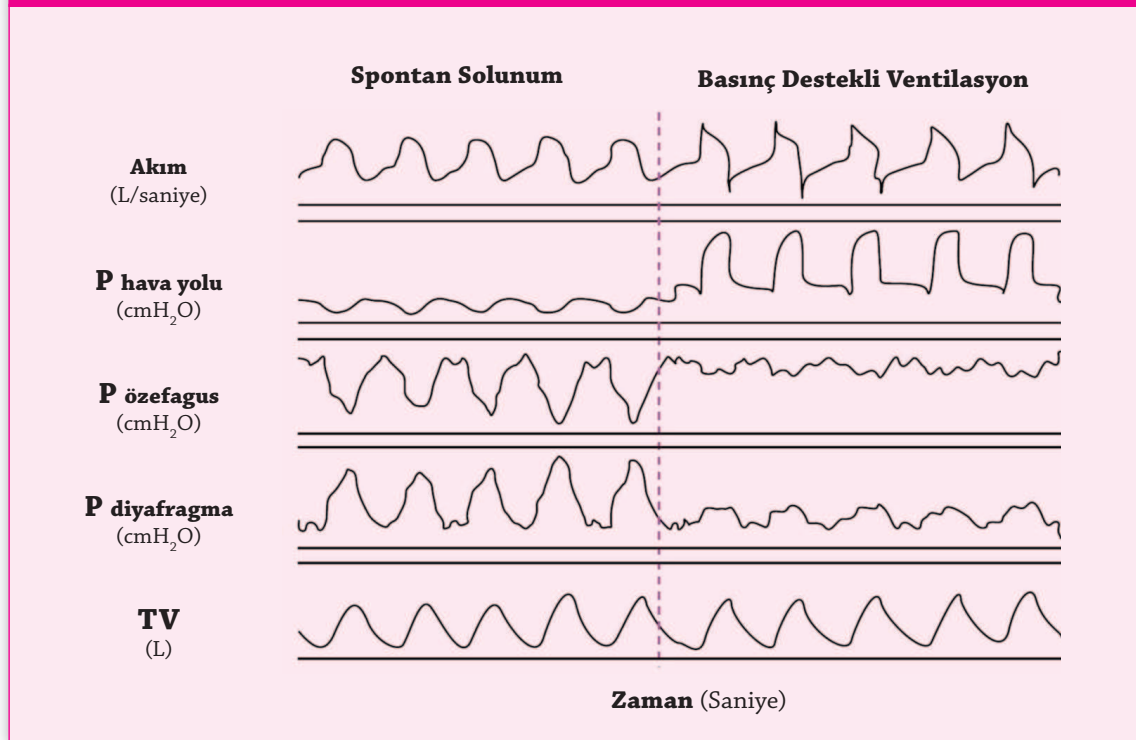
KOAH alevlenmesi nedeniyle hastaneye yatırılması gereken hastalarda hastane mortalitesi %15, bir yıl-

lık mortalite ise %40 olarak bildirilmektedir⁽⁶⁾. KOAH alevlenme nedeniyle başvuran hastaların %20'sinde solunumsal asidoz vardır. Hiperkapnik akut solunum yetmezliğinde medikal tedavi erken dönemde hastaların yaklaşık yarısında etkili olurken diğer yarısında etkili olamamakta ve mekanik ventilasyon desteğine ihtiyaç olmaktadır⁽⁷⁾. Bu dönemde endikasyon olan hastalara mekanik ventilasyon desteği sağlanmalıdır.

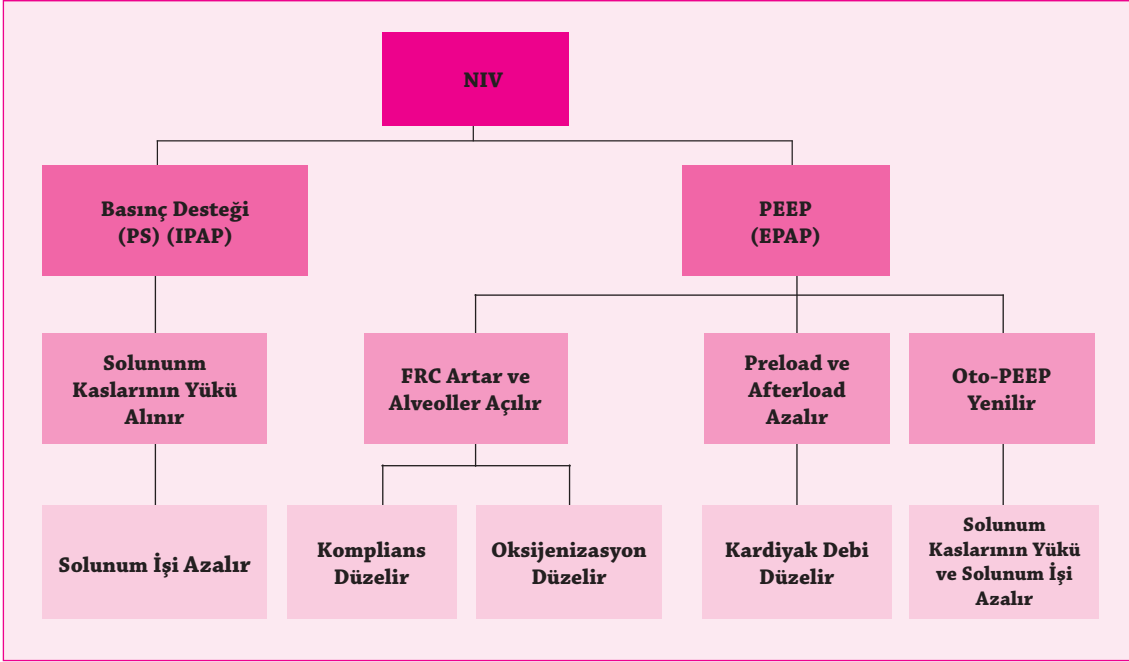
NIV tedavisinde, şiddetli KOAH alevlenmelerinde dinamik hiperenflasyon neticesinde ortaya çıkan pozitif ekspirum sonu basıncı (intrensek PEEP-Oto-PEEP) yenmek için uygulanan EPAP'a ek olarak inspirasyonun da basınçla desteklenmesi (IPAP) ile solunum kaslarının yükü alınır, inspirasyon eforunun etkinliği artırılır ve solunum iş yükü azaltılır⁽⁸⁾. NIV uygulanması ile solunum iş yükü %30-70, transdiafragmatik basınç %50-75, diyafragmatik EMG sonuçları %20-90 ve dispne skoru %30-65 oranlarında azaltılabilir (Şekil 1)⁽⁹⁾. Buna bağlı olarak da kan gazlarında düzelme, nefes darlığı, solunum sayısı ve yardımcı solunum kası kullanımında azalma sağlanır.

KOAH alevlenmelerinde NIV'in sağladığı en önemli fayda solunum kaslarını dinlendirmesi ve intrinsek PEEP'i ortadan kaldırarak hava hapsini azaltmasıdır. Solunum işini azaltarak bozulmuş oksijenasyonu düzeltten diğer faydalı etkileri ise; fonksiyonel rezi-

Şekil 1. NIV'de basınç desteğinin etkileri.



Şekil 2. NIV'in etki mekanizmaları.



düel kapasitenin artması, alveollerin açılarak şantın azaltılması, sol ventrikül fonksiyonlarının ve V/Q dengesinin düzeltilmesidir (Şekil 2)^(10,11). Ayrıca, NIV hiperkapnik KOAH atağında parasempatik düzenlemeyle taşikardiyi düzeltmekte ve hipoksemiye eklenen hiperkapninin muhtemel aritminojen etkilerini engelleyebilmektedir^(12,13).

KOAH alevlenmesinde oluşan değişiklikler ve NIV'in etki mekanizmalarının bilinmesi, daha önceleri tek ventilasyon tedavi yolu gibi görülen IMV ile NIV'in fizyolojik etkileri arasında fark olmadığını göstermiştir. Bilinen önemli avantajları ise, yöntemin kullanılabilirliğini yaygınlaştırmıştır. Tüm avantajlarına karşın NIV'in endotrakeal entübasyona bir alternatif olmadığı, sadece entübasyon ihtiyacını azaltabilen bir yöntem olduğu ve bilinçsiz ellerde IMV'ye geçişi geciktirerek mortaliteyi arttırabileceği akıda tutulmalıdır⁽¹⁴⁾.

KOAH alevlenmesi NIV'in en etkili olduğu akut solunum yetmezliğidir. NIV ile özellikle ilk saatlerdeki entübasyon riski azalırken, hastanede kalış süresi kısaltmakta ve mortalite de azalmaktadır. Ayrıca asidozda düzelme, PaCO₂'de düşme, solunum sayısında azalma, dispnede azalma da gözlenmektedir.

Günümüze kadar hiperkapnik KOAH akut alevlenmelerinde standart medikal tedavi ile standart medikal tedaviye eklenen NIV karşılaştırıldığı 22 randomize kontrollü çalışma (RKÇ) yayınlanmıştır⁽¹⁵⁻³⁶⁾.

Bu çalışmalar sonunda NIV'in endotrakeal entübasyon oranlarını %61 (RR 0.39, %95 GA 0.28-0.54) ve hastane mortalite oranlarını %48 (RR 0.52, %95 GA 0.36-0.76) azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca, NIV'in hastanede yatış süresini ortalama 3.24 gün azalttığı (%95 GA -4.42_-2.06) ve komplikasyon oranlarını %68 azalttığı (RR= 0.32) bulunmuştur⁽³⁷⁾. Çalışmalarda hastaların çalışmaya dahil edilme veya dışlanma kriterleri çok değişkenlik göstermekle birlikte çalışmaların çoğunda şiddetli alevlenmesi olan (pH < 7.35) hastalar dahil edilmiştir. Hafif alevlenmesi (pH > 7.35) olan hastaların dahil edildiği üç tane RKÇ'de NIV'in endotrakeal entübasyon oranlarını (RR 0.71, %95 GA 0.16-3.08) ve hasta mortalite oranlarını (RR 1.05, %95 GA 0.07-6.36) düşürmede etkili olmadığı bildirilmiştir^(19,29,33,38). Tüm RKÇ'lerde yalnızca KOAH alevlenmesi olan hastalar dahil edilirken (pnömonisi olan hastalar çalışmadan dışlanmıştır) sadece bir tane RKÇ'de alt grup olarak KOAH alevlenmesi olan toplum kökenli pnömonili hastalar da çalışmaya dahil edilmiştir⁽²²⁾. Bu RKÇ'de de NIV'in endotrakeal entübasyon oranlarını azaltmada etkili olduğu (NIV grubundaki 12 hastanın hiçbiri entübe edilmezken, kontrol grubundaki 12 hastanın 5'i entübe edilmiş, p= 0.005) gösterilmiştir. Ülkemizde akut hiperkapnik KOAH ataklarında NIV kullanımıyla ilgili olarak Çelikel ve arkadaşları⁽²¹⁾ tarafından yapılan ilk çalışmada (1998 yılında-RKÇ) ve bu çalışmayı izleyen sonraki çalışmalarda NIV'in etkinliğine dair benzer sonuçlar rapor edilmiştir^(25,39-41).

KOAH alevlenmede NIV başarısı %80-85 olarak bildirilmektedir. Başarılı etkileyen en önemli faktör uygun hasta seçimidir. Bu seçimde hastalığın şiddeti, APACHE II veya SAPS skoru, ek hastalıkları, nörolojik durumu ve şuur düzeyi, respiratuar asidozun şiddeti, hava kaçağı, sekresyon miktarı, hasta-ventilatör uyumu, seçilen maskeler, ventilatör ayarları ve NIV tedavisinin ilk saatlerinde verilen yanıtın derecesi gibi faktörler önem arz etmektedir. Her ne kadar ilk saatlerde verilen yanıtın derecesinin objektif kriterleri solunum sayısında %20 azalma, PaCO₂'de %20 düşme, SO₂ ya da PaO₂'de %20 artma, oksijen gereksiniminde azalma, asidozun düzelmesi olarak belirtilse de NIV kullanımına devam edilmesi kararı açısından klinisyenin tecrübe ve öngörüsü çok önemlidir⁽⁴²⁻⁴⁶⁾. NIV başarısı, genellikle daha şiddetli hastalığı olan hastalarda (APACHE > 29) ve şiddetli asidozu olan hastalarda daha düşük oranlarda gerçekleşmektedir⁽⁴⁷⁾. pH < 7.25 olan şiddetli KOAH alevlenmelerinde başarısızlık oranları %52-65 arasında değişmektedir⁽⁴²⁾. Dolayısıyla NIV her KOAH akut alevlenmesinde gelişigüzel olarak kullanılmamalıdır. Entübasyon gereken hastalarda entübasyonun geciktirilmesi IMV'nin sonuçlarını kötü yönde etkilemekte ve mortalite oranlarını arttırmaktadır. Başlangıçta NIV tedavisi seçilip başarısızlık nedeniyle IMV tedavisine geçilen KOAH alevlenmelerinde, başlangıçta IMV seçilenlere göre mortalite oranlarının anlamlı olarak daha yüksek olduğu, hastanede kalma süresinin daha uzun olduğu ve hastane masraflarının daha yüksek olduğu ortaya konulmuştur⁽⁴⁾. Gereken hastalarda entübasyonun NIV uygulanması nedeniyle geciktirilmesinin getirmiş olduğu bu ciddi sonuçlar NIV başarısını-başarısızlığını daha erkenden öngörebilecek yeni parametrelerin araştırılmasına sebep olmuştur. Bu amaçla Berg ve arkadaşları weaning başarısı göstermede etkin bir şekilde kullanılan hızlı yüzeyel solunum indeksinin (RSBI) NIV başarısının erken bir göstergesi olup olamayacağını araştırmışlardır⁽⁴⁸⁾. Yazarlar çalışmanın sonucunda NIV tedavisinin 15. dakikasında RSBI > 105 olmasının başarısızlığın belirleyicisi olduğunu rapor etmişlerdir. Ancak bu çalışma daha sonra gerek kullanılan yöntem ve NIV uygulamaları açısından gerekse sonuçlarının kullanılabilirliği açısından Girault ve arkadaşları tarafından ciddi eleştiriler almıştır⁽⁴⁹⁾.

Başarılı etkileyen diğer bir faktör ise eşlik eden komorbid durumlardır. Genel olarak çok sayıda hastanın dahil edildiği geniş katımlı çalışmalarda KOAH'a eşlik eden komorbid durumların NIV sonuçlarını ve başarısını olumsuz etkilediği bilinmektedir. Obezite

de KOAH' a sık eşlik eden komorbid durumlardan birisi olmakla birlikte Carillo ve arkadaşları yaptıkları çalışmada akut hiperkapnik solunum yetmezlikli iki gruptan KOAH ve obezite hipoventilasyonu olan hasta grubu ile yalnızca KOAH'ı olan hasta grubunda NIV'in tedavi sonuçlarının aynı olduğunu göstermişlerdir⁽⁵⁰⁾. Gürsel ve arkadaşları, akut hiperkapnik solunum yetmezliği olan ve BMI > 35 kg/m² olan obez hastalarda obez olmayanlara göre daha yüksek PEEP seviyelerine ve hiperkapninin düzelmesi için daha uzun süreye ihtiyaç olduğu, ancak NIV sonuçlarının benzer olduğunu rapor etmişlerdir⁽⁵¹⁾. Bu çalışmaya dahil edilen hastalarda hiperkapninin etyolojisi yalnızca KOAH akut alevlenmesi olmayıp karışık hastalık gruplarından oluşmaktadır. Obez grupta OSAS'lı ve pulmoner ödemli hastalar çoğunlukta iken, obez olmayan hasta grubunu daha çok obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalar oluşturmaktadır.

NIV başarısını etkileyen faktörlerin araştırıldığı yakın zamanda yapılan başka bir çalışmada ise Gürsel ve arkadaşları akut hiperkapnik solunum yetmezliği nedeniyle YBÜ'de NIV uygulanan hastalarda gece boyu NIV uygulanmasının hiperkapnide düzelmeyi hızlandırdığını ve YBÜ'de kalma süresini kısalttığını göstermişlerdir⁽⁵²⁾.

Başarılı arttırmak için helyum-oksijen karışımının (HeO₂, Heliox; 80:20 karışımı) kullanılması, dansitesinin düşüklüğü ve hava yolundaki direnci azaltması nedeniyle teorik olarak ilgi çekmektedir. Heliox kullanımı ile hava yolu direnci, solunum iş yükü, nefes darlığı azalır ve gaz değişimi düzelir. Sadece kuru hava ve oksijen karışımı ile NIV uygulanmasına göre Heliox ile NIV uygulanması solunum iş yükünü daha fazla düşürür ve nefes darlığını azaltabilir⁽⁵³⁾. Bu hipotez daha sonra RKÇ'ler ile de değerlendirilmiştir⁽⁵⁴⁾. Ancak olumlu etkisi net olarak gösterilememiş (entübasyon oranı; Heliox grubunda 59 hastanın 8'inde iken kontrol grubunda 64 hastanın 13'ünde, p= 0.33), aksine kontrol grubunda hastane mortalite oranı daha düşük (Heliox grubunda 59 hastanın dokuzunda iken kontrol grubunda 64 hastanın altısında, p= 0.48) bulunmuştur⁽⁵⁵⁾. Bu çalışmalar neticesinde Heliox ile NIV uygulanmasının etkisinin olabileceği, ancak daha fazla çalışmalarla gaz karışım oranı ve hasta seçimi kriterlerinin netleştirilmesi gerektiği vurgulanmıştır.

NIV'in uygulama yeri hiperkapnik solunum yetmezliği olan KOAH'lı hastalarda başarıyı etkileyen diğer bir nedendir. NIV uygulama yeri hâlen tartışmalı olmakla birlikte NIV'in en etkin ve en güvenle uygulanabileceği ve en fazla klinik tecrübenin olduğu yer

olan YBÜ'de kullanılmasını destekleyen birçok rapor mevcuttur^(56,57). Ancak eğitilmiş ve deneyimli sağlık personelinin olduğu, detaylı monitorizasyon, entübasyon ve IMV'nin kolayca yapılabileceği yerlerde de uygulanabilmektedir. Günümüzde hafif asidozu (pH > 7.30) olan hastalarda NIV'in acil servis ünitesinde ve hastane servislerinde erkenden başlanması tavsiye edilmektedir^(58,59). Ancak daha şiddetli asidozu olan hastalarda (pH < 7.30) sonuçlar hafif asidozlu olanlarla aynı değildir ve entübasyona daha fazla ihtiyaç olmaktadır. Bu nedenle hastaları en iyi ve etkili tedaviyi alabilecekleri yere gönderebilmek için hastalığın ağırlık derecesi erken ve doğru bir şekilde belirlenmelidir. Yakın zamanda yapılan, KOAH alevlenmesi nedeniyle hastane servislerinde tedavi edilen 9716 hastanın dahil edildiği prospektif bir çalışmada NIV alan grupta mortalite oranlarının %25 olduğu bildirilmiştir⁽⁶⁰⁾. Bu oran RİKÇ'lerde bildirilen rakamlardan anlamlı olarak daha yüksektir.

Tüm bu nedenlerle NIV başarısı önceden değerlendirilmeli ve NIV'in başarısız olabileceğini düşündüren verilerin varlığında hiperkapnik KOAH alevlenmesi olan hastalara başlangıçta NIV tedavisi ya hiç uygulanmamalı ya da entübasyon ve IMV desteği alabilecekleri bir yerde uygulanmalıdır. Hiperkapnik KOAH alevlenmelerinde uygun hasta seçimi veya uygun olmayanların elenmesini sağlayacak parametreler Tablo 2'de, NIV'in başarısını öngörebilecek faktörler ise Tablo 3'te özetlenmektedir.

Tablo 2. KOAH akut alevlenmesinde NIV için uygun hasta seçimi.

Orta-ileri derecede solunum sıkıntısı
Takipne (solunum sayısı > 24/dakika)
Aksesuar solunum kası kullanımı ve abdominal paradoks
Kan gazlarında bozukluk (pH < 7.35, PaCO ₂ > 45 mmHg, PaO ₂ /FiO ₂ < 200)
NIV Kontrendikasyonları
Solunumsal veya kardiyak arrest
Medikal instabilite (hipotansiyon şok, miyokard infarktüsü, kontrol edilemeyen iskemi veya aritmi)
Hava yolu açıklığını koruyamama
Maskenin tam oturulamaması
Tedavi edilmemiş pnömotoraks
Yeni geçirilmiş üst hava yolu veya gastrointestinal sistem cerrahisi
Aşırı sekresyon varlığı (göreceli kontrendikasyon)
Kooperasyon bozukluğu veya ajitasyon (göreceli kontrendikasyon)

Tablo 3. Akut solunum yetmezliğinde NIV başarısını belirleyen faktörler.

Hasta-ventilatör uyumu
Dişlerin iyi durumda olması
Daha az hava kaçağı
Daha az sekresyon
İyi tolerans
Solunum sayısı < 30/daika
Daha düşük APACHE II skoru (< 29)
pH > 7.30
Glasgow koma skoru= 15
Pnömoni veya ARDS yokluğu
NIV'in 1-2. saatinde alınan yanıt:
1. Solunum sayısında azalma
2. pH'da iyileşme
3. Oksijenasyonda iyileşme
4. PaCO ₂ 'de azalma

EKSTÜBASYONDA NIV KULLANIMI

Günümüzde KOAH akut alevlenmelerinde NIV, klinik sonuçlara sağladığı olumlu etkiler nedeniyle giderek artan bir şekilde kullanılmakta ve kullanımı kuvvetli kanıtlarla tavsiye edilmektedir. Son yıllarda KOAH akut alevlenmelerinde olduğu gibi weaning esnasında ve sonrasında NIV kullanımına artan bir şekilde ilgi vardır. NIV ekstübasyonda üç aşamada kullanılabilir:

1. IMV ve entübasyondan ayırmayı kolaylaştırmak.
2. Ekstübasyon sonrası gelişen solunum yetmezliğini tedavi etmek,
3. Ekstübasyon sonrası gelişebilecek solunum yetmezliğini ve re-entübasyonu engellemek.

Yazının bundan sonraki kısmında bu üç aşama ayrı başlıklar altında incelenip konuyla ilgili tavsiyeler vurgulanacaktır.

IMV ve Entübasyondan Erken Ayırmayı Sağlamada NIV Kullanımı

Bu başlık altında weaning için gerekli kriterleri sağlamamış endotrakeal entübasyonla IMV uygulanan hastalarda, entübasyon süresini kısaltmak için uygulanan NIV desteğinden bahsedilecektir. Çok iyi bilindiği üzere uzamış entübasyon ve IMV, ventilatörle ilişkili pnömoni, barotrauma, re-entübasyon ihtiyacında artma gibi morbidite ve mortalite oranlarında artışa sebep olmaktadır. Weaning süreci ise mekanik ventilasyon toplam süresinin %40-50'lik kısmını oluşturmaktadır. KOAH'lı hastalarda bu süreç daha

da uzayabilmektedir. Bu nedenlerden dolayı IMV ve ekstübasyondan ayırma mümkün olduğu kadar erken yapılmalıdır. NIV, ekstübasyondan erken ayırmayı sağlayan bir yöntemdir ve bu sayede potansiyel olarak pek çok faydaları vardır. Ancak günümüzde bu amaçla kullanılması konusunda halen tartışmalar mevcuttur.

Günümüze kadar entübasyondan erken ayırmayı sağlamak için NIV kullanımıyla ilgili çok sayıda RKÇ, iki adet meta-analiz ve bir tane sistematik derleme yayınlanmıştır. İlk defa 1992 yılında Udwadia ve arkadaşları zor weaning grubunda olan hastaların ekstübasyondan sonra kısa bir süre NIV uygulanması ile IMV'den ayrılabilceğini rapor etmişlerdir⁽⁶¹⁾. Bu çalışmayı diğer kontrollü olmayan çalışmalar izlemiş ve 1998 yılında Nava ve arkadaşları tarafından ilk RKÇ yapılmıştır⁽⁶²⁾. Bu çalışmaya KOAH'a bağlı hiperkapnik solunum yetmezliği nedeniyle entübe edilerek IMV'de 48 saatten daha uzun süre takip edilen ve T-tüp kullanılarak yapılan spontan solunum denemesi (SSD) başarısız olan 50 hasta alınmış ve bu hastalar eşit şekilde NIV verilenler ve IMV'de devam edenler olmak üzere iki gruba randomize edilmişlerdir. IMV'de takip edilenlerden hazır olanlar daha sonra ekstübe edilmişlerdir. Takibin 60. gününde NIV uygulanan 25 hastanın 22'si, IMV uygulanan 25 hastanın 17'si başarılı bir şekilde mekanik ventilasyondan (NIV veya IMV) ayrılmışlardır. Çalışmanın sonucu olarak, NIV uygulananlarda geleneksel weaning uygulananlarla karşılaştırıldığında, mekanik ventilasyon süresinin (10.2 ± 6.8 güne karşı 16.6 ± 11.8 gün, $p= 0.021$) ve YBÜ'de yatış süresinin (15.1 ± 5.4 güne karşı 24.0 ± 13.7 gün, $p= 0.005$) daha kısa olduğu, hastane kökenli pnömoni (%0'a karşı %28) ve 60 günlük mortalite oranlarının (%8'e karşı %28, $p= 0.002$) daha düşük olduğu rapor edilmiştir.

Girault ve arkadaşları yaptıkları RKÇ'de T-tüple 2 saatlik weaning denemesinde başarısız olan 33 hastada NIV'in rolünü değerlendirmişlerdir⁽⁶³⁾. Kronik solunum yetmezliği zemininde akut alevlenme gelişen 33 hastanın 17'sinin KOAH, 8'inin restriktif akciğer hastalığı, geriye kalan 8'inin ise hem obstrüktif hem de restriktif akciğer hastalığına sahip olduğu belirtilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalar basınç destek modunda IMV'ye devam edilenler (16 hasta) ve ekstübe edilerek NIV uygulanalar (17 hasta) şeklinde iki gruba randomize edilmişlerdir. Çalışmanın sonucunda yazarlar, NIV grubunda endotrakeal mekanik ventilasyon süresinin daha kısa olduğunu (4.6 ± 1.9 güne karşı 7.7 ± 3.8 gün, $p= 0.004$) ancak iki grup arasında re-entübasyon ihtiyacının (%23' karşı %25), YBÜ ve hastanede yatma süresi ile hastane mortalitesinin benzer olduğunu vurgulamışlardır.

Ferrer ve arkadaşları ise üç gün ardi ardına weaning denemesi başarısız olan büyük çoğunluğu (%58) KOAH tanılı 43 hastayı dahil ettikleri prospektif RKÇ'de hastaları ekstübe edilip en az 24 saat süreyle NIV uygulananlar (21 hasta) ve entübasyona devam edilip günlük weaning denemesine devam edilenler (22 hasta) olarak iki gruba randomize etmişlerdir⁽⁶⁴⁾. NIV verilen hastalarda IMV süresinin (9.5 ± 8.3 güne karşı 20.1 ± 13.1 gün, $p= 0.003$), YBÜ'de (14.1 ± 9.2 güne karşı 25.0 ± 12.5 gün, $p= 0.002$) ve hastanede yatma sürelerinin (28.8 ± 15.6 güne karşı 40.8 ± 21.4 gün, $p= 0.026$) daha kısa olduğu, trakeotomi ihtiyacının (%1.5'e karşı %13.6), hastane kökenli pnömoni (%5.2'ye karşı %13.6, $p= 0.042$) ve YBÜ mortalite oranlarının (%10'a karşı %41, $p= 0.045$) daha az olduğu bulunmuştur.

Trevisan ve Vieira, 48 saatten daha uzun süredir entübe olan ve T-tüple yapılan weaning denemesi başarısız olan 65 hastayı NIV uygulananlar (28 hasta) ve IMV'ye devam edilerek weaning denemelerine devam edilenler (37 hasta) olarak randomize etmişlerdir⁽⁶⁵⁾. Her iki grupta en sık IMV endikasyonları; KOAH alevlenmesi, postoperatif solunum yetmezliği ve kalp yetmezliği olduğu belirtilmiştir. Her iki grupta da randomizasyon sonrası mekanik ventilasyon süresinin, YBÜ'de yatma süresinin ve mortalite oranlarının benzer olduğu, NIV grubunda pnömoni (%3.6'ya karşı %45.9, $p < 0.001$) ve trakeotomi (%0'a karşı %18.9, $p= 0.01$) oranlarının daha düşük olduğu rapor edilmiştir.

Burns ve arkadaşları yapmış oldukları meta-analizde konu ile ilgili RKÇ ve kısmi RKÇ'leri değerlendirmişlerdir⁽⁶⁶⁾. Çoğunluğunu KOAH tanılı 530 hastanın oluşturduğu 12 çalışmanın sonucunda invaziv weaning'e göre NIV'in mortaliteyi, hastane kökenli pnömoni oranlarını, YBÜ ve hastanede kalma sürelerini, toplam ventilasyon ve invaziv ventilasyon sürelerini önemli derecede azalttığı rapor edilmiştir (Tablo 4). Bu meta-analizin sonucuna göre NIV'in weaning başarısızlığı veya süresi üzerine olumlu etkisi yoktur. Yazarlar KOAH hastalarında sıkı monitörizasyonun yapılabileceği yerlerde NIV'in erken ekstübasyonu sağlamak için kullanılabilceği sonucuna ulaşmışlardır.

Girault ve arkadaşları bu meta-analizden iki yıl sonra 2011 yılında 13 YBÜ'den kronik hiperkapnik solunum yetmezliği üzerine gelişen akut atak nedeniyle entübe edilmiş ve ilk SSD'de başarısız olmuş hastaların dahil edildiği çok merkezli yeni bir RKÇ'nin sonuçlarını yayınladılar⁽⁶⁷⁾. Bu çalışmada önceki çalışmalardan farklı olarak hastalar, geleneksel invaziv

Tablo 4. NIV'in Entübasyonun Erken Sonlandırılmasındaki Etkileri (Burns ve Zhu Meta-analizleri).

Sonuç	Burns			Zhu		
	RKÇ sayısı (toplam hasta)	OR-Değişme (%95 GA)	P	RKÇ sayısı (toplam hasta)	OR-Değişme (%95 GA)	P
Weaning başarısı	-	-	-	4 (263)	2.50 (1.46 - 4.30)	2.50 (1.46 - 4.30)
Mortalite	12 (530)	0.55 (0.38 - 0.79)	0.001	11 (623)	0.39 (0.20_0.75)	0.005
YBÜ'de yatış/gün	10 (485)	-6.27 (-8.77 - -3.78)	< 0.001	-	-	-
Hastanede yatış/gün	8 (401)	-7.19 (-10.80 - -3.58)	< 0.001	-	-	-
Toplam ventilasyon süresi/gün	7 (385)	-5.64 (-9.50 - -1.77)	0.004	-	-	-
Entübasyon süresi/gün	9 (391)	-7.81 (-11.31 - -4.31)	< 0.001	-	-	-
Tekrar entübasyon	6 (328)	0.73 (0.40 - 1.34)	0.31	7 (487)	0.61 (0.33_1.11)	0.11
Trakeostomi	3 (141)	0.16 (0.04 - 0.75)	0.02	-	-	-
VİP	11 (509)	0.29 (0.19-0.45)	< 0.001	11 (623)	0.17 (0.08 - 0.37)	< 0.00001
Komplikasyon	-	-	-	5 (321)	0.22 (0.07 - 0.72)	0.01

weaning grubu (69 hasta), ekstübe edilip standart oksijen tedavisi verilen grup (70 hasta) ve ekstübe edilip NIV uygulanan grup (69 hasta) şeklinde üç grupta değerlendirildi. NIV, başta NIV'in verilmediği diğer iki grupta ekstübasyon sonrası solunum yetmezliği gelişen hastalarda kurtarıcı olarak da kullanıldı. Tekrar entübasyon oranları invaziv weaning grubunda, oksijen verilen grupta ve NIV grubunda sırasıyla %30, %37 ve %32 oranlarında bulundu. Weaning başarısızlık oranları (ekstübasyon sonrası solunum yetmezliği gelişmesi de dahil) ise sırasıyla %54, %71 ve %33 oranlarında ($p < 0.001$) bildirildi. Ekstübasyon sonrası gelişen solunum yetmezliğinde kurtarıcı olarak kullanılan NIV'in başarı oranları invaziv weaning grubunda %45, oksijen tedavi grubunda %58 oranında ($p = 0.39$) bulundu. Weaning zamanının NIV grubunda (2.5 gün) invaziv weaning grubundan (1.5 gün) daha uzun olduğu ancak gruplar arasındaki farkın istatistiksel anlamlılık göstermediği vurgulandı. Çalışmanın sonucunda her ne kadar tekrar entübasyon oranlarında fark olmadığı belirtilmiş olsa da NIV ekstübasyon sonrası gelişen solunum yetmezliğini engelleyerek weaning sonuçlarını olumlu etkilemektedir. Bu sonuç aynı zamanda ekstübasyon sonrası gelişen solunum yetmezliklerinde NIV'in yararlı bir seçenek olabileceğini ortaya koymaktadır.

Yakın zamanda Zhu ve arkadaşları tarafından, Girault'ın yeni çalışmasını ve Çince yayınlanmış çalışmaları da içeren 11 RKÇ'deki 623 hastanın sonuçları bir meta-analiz şeklinde yayınlandı⁽⁶⁸⁾. Bu meta-analizde yazarlar, NIV'in invaziv weaning uygulamasına göre önemli derecede weaning başarı oranlarını arttırdığı, mortalite, ventilatörle ilişkili pnömoni ve komplikasyon oranlarını azalttığını, ancak re-entübasyon oranları üzerinde istatistiki anlamlılık gösteren olumlu etkilerinin olmadığını rapor etmişlerdir (Tablo 4).

Tüm bu RKÇ'lerin neticesinde, özellikle hiperkapnik solunum yetmezliği olan ve SSD'yi başarılı bir şekilde geçememiş iyi seçilmiş uygun KOAH hastalarında NIV, entübasyonu erken sonlandırmada kullanılabilir bir tedavi seçeneği olarak tavsiye edilmektedir⁽⁶⁹⁾.

Ekstübasyon Sonrası Gelişen Solunum Yetmezliğinin Tedavisinde NIV Kullanımı

Ekstübasyon başarısızlığı, başarılı bir ekstübasyondan sonra 48-72 saat içerisinde tekrar entübasyona ihtiyaç duyulacak derecede solunum yetmezliği gelişmesi olarak tanımlanmaktadır. IMV'den ayrılan hastaların yaklaşık %12.5'inde ekstübasyon başarısızlığı gelişmektedir. Ekstübasyon başarısızlığı me-

dikal yoğun bakımlarda yüksek oranlarda (%12-20) gerçekleşirken, cerrahi yoğun bakımlarda daha düşük oranlarda (%5-8) gerçekleşmektedir⁽⁷⁰⁾.

Ekstübasyon başarısızlığı YBÜ ve hastane mortalitesinde artışa neden olmaktadır. Başarılı olanlara göre başarısız olanlarda mortalite 10 kat daha fazladır. Ventilatörde kalma süresi ve trakeostomi oranları da ekstübasyon başarısızlığı olan hastalarda daha yüksektir^(71,72). Morbidite ve mortalite oranlarındaki bu artışlar yoğun bakımcıları ekstübasyon başarısızlığı gelişme riski olan veya başarısızlık gelişmiş olan hastalarda re-entübasyon ihtiyacını azaltacak yeni seçenekler bulmaya yönlendirmiştir. Günümüzde NIV bu açıdan uygun bir seçenek olarak öne çıkmaktadır. Yazının bu bölümünde IMV'den başarılı bir şekilde ayrılarak ekstübe edilmiş ve ekstübasyon sonrası 48-72 saat içerisinde solunum yetmezliği gelişmiş hastalardaki NIV kullanımından bahsedilecektir.

Gözlemsel çalışmalara dayanarak, Uluslararası Uzlaşma Konferansında ekstübasyon sonrası gelişen solunum yetmezliğinde NIV'in umut verici bir tedavi seçeneği olabileceği konusunda fikir birliğine varılmıştır⁽⁷³⁾. Başka bir çalışmada ise KOAH dışındaki nedenlerle akut solunum yetmezliği gelişen ve 3 günden daha uzun süre IMV'de takip edildikten sonra ekstübe edilen 15 hastada NIV kullanımının kan gazlarını ve nefes darlığını düzelttiği, intrapulmoner şanti ve solunum iş yükünü azalttığı rapor edilmiştir⁽⁷⁴⁾.

Bu gözlemsel çalışmaları daha sonra RKÇ'ler takip etmiştir. Ancak bu RKÇ'lerde gözlemsel çalışmaların aksine ekstübasyon sonrası solunum yetmezliği gelişmiş hastalarda NIV'in re-entübasyonu engellemede etkili olmadığı gösterilmiştir. Keenan ve arkadaşları tarafından yapılan ilk RKÇ'de çalışmaya dahil edilen 81 hasta sadece standart medikal tedavi alanlar ve standart medikal tedaviye NIV eklenenler olarak 2 gruba randomize edilmişlerdir⁽⁷⁵⁾. Bu çalışmada iki grup arasında re-entübasyon oranları (NIV grubunda %72 iken kontrol grubunda %69), hastane mortalitesi (her iki grupta %31), mekanik ventilasyon süresi, YBÜ ve hastanede kalma süreleri açısından fark olmadığı bildirilmiştir. Diğer bir RKÇ çok merkezli olarak planlanmış ve çalışmaya alınan 221 hasta NIV verilenler (114 hasta) ve standart tedavi verilenler (107 hasta) şeklinde iki kola randomize edilmişlerdir⁽⁷⁶⁾. Çalışmaya sekiz ülkeden 37 merkez katılmış olup hastaların sadece %10'unu KOAH'lı hastalar oluşturmaktadır. Bu çalışmada da önceki RKÇ'ye benzer şekilde iki grup arasında re-entübasyon oranları açısından fark olmadığı (her iki grupta da %48) rapor

edilmiştir. Ayrıca bu çalışmada NIV grubunda YBÜ mortalitesinin daha yüksek olduğu (%25'e karşı %14, $p=0.048$) ve NIV'in re-entübasyon süresini geciktirdiği (NIV grubunda 12 saat iken, kontrol grubunda 2.5 saat) vurgulanmıştır. YBÜ mortalitesinin yüksek olması da bu gecikmeye bağlanmıştır. Ancak sonraki analizlerde bu hipotez destek bulunamamış, çoklu bağıntı analizinde mortaliteyi öngörmeye NIV ve re-entübasyonun ayrı ayrı bağımsız faktörler olduğu ve birbirleriyle etkileşimlerinin olmadığı ($p=0.75$) gösterilmiştir⁽⁷⁷⁾. Bu iki RKÇ'nin sonuçlarının analiz edildiği meta-analizde Agarwal ve arkadaşları NIV'in hem re-entübasyonu (RR= 1.03, %95 GA 0.84-1.25) hem de YBÜ mortalite (RR= 1.14, %95 GA 0.43-3.00) oranlarını azaltmada faydalı olmadığını rapor etmişlerdir⁽⁷⁸⁾.

Hilbert ve arkadaşlarının yaptığı gözlemsel çalışmada ise ekstübasyondan sonra hiperkapnik solunum yetmezliği gelişen KOAH'lı hastaları içermektedir⁽⁷⁹⁾.

Çalışmada ekstübasyon sonrası hiperkapnik solunum yetmezliği; ilk 72 saatte solunum sayısı > 25 , $pH < 7.35$ olması ve $PaCO_2$ 'nin %20 artması olarak tanımlanmıştır. Hastalar her 4 saatte bir 30 dakika ve üzerinde NIV uygulananlar (30 hasta) ve standart medikal tedavi uygulananlar (30 hasta) şeklinde iki gruba randomize edilmiştir. Çalışmanın sonunda NIV grubunda re-entübasyon oranlarının daha düşük olduğu (%20'ye karşı %67, $p < 0.001$), ventilasyon süresinin (6 ± 4 güne karşı 11 ± 8 gün, $p < 0.01$) ve yoğun bakımda yatış süresinin daha kısa (8 ± 4 güne karşı 14 ± 8 gün, $p < 0.01$) olduğu bulunmuştur. YBÜ mortalitesi açısından iki grup arasında fark olmadığı belirtilmiştir.

Tüm bu çalışmaların neticesinde günümüzde ekstübasyon sonrası solunum yetmezliği olan hastalarda ihtiyaç olduğu anda re-entübasyonu geciktirmemek şartı ile dikkatli bir şekilde ve yakın takiple NIV'in kullanılabilirliği tavsiye edilmektedir⁽⁶⁹⁾. KOAH'ı olmayan genel YBÜ hasta popülasyonunda yararı olmadığı gibi zararları da olabileceği akıld tutulmalıdır.

Riskli Hastalarda Ekstübasyon Sonrası Gelişebilecek Solunum Yetmezliğini Önlemede NIV Kullanımı

Ekstübasyon sonrası gelişen solunum yetmezliğinde NIV kullanımını ile ilgili RKÇ'de rapor edilen genel olarak olumsuz sonuçlar araştırmacıları yeni arayışlar içerisine sokmuş ve riskli hastalarda (Tablo 5) NIV'in solunum yetmezliğini önleyici bir tedavi seçeneği olup olmayacağı konusunu gündeme getirmiştir. Yazının bu başlığı altında başarılı bir ekstübasyon son-

Tablo 5. Ekstübasyon sonrası solunum yetmezliği için yüksek risk faktörleri.

Yaşlı hasta
Birden çok weaning denemesi başarısızlığı
Konjestif kalp yetmezliği
Ekstübasyon sonrası PaCO ₂ > 45 mmHg olması
Birden çok medikal/cerrahi komorbid durum
Yetersiz öksürük refleksi
Aşırı sekresyon
Üst havayolu obstrüksiyonu
Hastalığın şiddetinin ağır olması
Şiddetli obezite (BMI > 35 kg/m ²)

rası solunum yetmezliğinden ve re-entübasyondan korumada ekstübasyondan hemen sonra profilaktik NIV kullanımı konusunda bahsedilecektir.

Jiang ve arkadaşları %40'ı plansız ekstübe olmuş 93 hasta üzerinde NIV'in profilaktik kullanımının etkilerini araştırmışlar ve 47 hastaya NIV, geriye kalan 46 hastaya oksijen tedavisi vermişlerdir⁽⁸⁰⁾. Yazarlar bu çalışmada iki grup arasında re-entübasyon açısından istatistiksel anlamlılık gösterecek bir fark olmadığını (%27.7'ye karşı %15.2, p= 0.14) bildirmişlerdir.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise Eryüksel ve arkadaşları, plansız ekstübe olmuş hastalarda NIV'in etkinliğini araştırmışlardır⁽⁸¹⁾. Çalışmaya alınan 15 hastanın 11 tanesi weaning periyodunda diğer dört tanesi ise weaning periyodu öncesinde plansız ekstübe olmuşlardır. Weaning periyodunda iken ekstübe olan 11 hastanın 10 tanesinde (%91) NIV başarılı olurken, weaning periyodu öncesi ekstübe olan dört hastanın tümü (NIV başarısı %0) tekrar entübe edilmiştir.

Günümüzde profilaktik NIV kullanımı ile ilgili beş tane RKÇ, bir tane meta-analiz ve iki tane de sistematik derleme yayınlanmıştır. Nava ve arkadaşları çok merkezli dizayn ettikleri RKÇ'lerine 48 saatten daha uzun süre IMV'de takip edilen ve başarılı bir şekilde ekstübe edilen ancak ekstübasyon sonrası solunum yetmezliği için riskli grupta olan 97 hastayı dahil etmişlerdir⁽⁸²⁾. Hastalar NIV verilenler (48 hasta) ve standart medikal tedavi verilenler (49 hasta) olarak iki gruba ayrılmış ve NIV ekstübasyondan sonraki ilk 48 saat, günde en az sekiz saat süreyle uygulanmıştır. Bu çalışmada NIV'in re-entübasyon ihtiyacını anlamlı olarak azalttığı (%8'e karşı %24, p= 0.03) gösterilmiştir. Re-entübasyon ihtiyacının yüksek mortalite

riski ile ilişkili olduğu, NIV'in yoğun bakım mortalite riskini düşürdüğü (%10, p< 0.01) ve bu azalmanın re-entübasyon ihtiyacındaki azalmayla ilişkili olduğu belirtilmiştir.

Başka bir RKÇ'de Ferrer ve arkadaşları ekstübasyon sonrası solunum yetmezliği gelişme riski olan 162 hastayı ekstübasyondan hemen sonra 24 saat süreyle NIV verilenler (79 hasta) ve standart medikal tedavi verilenler (83 hasta) olarak iki gruba ayırmışlardır⁽⁸³⁾. Hastaların çoğunluğunu kalp yetmezliğine bağlı solunum yetmezliği gelişen hastalar oluşturmaktadır. NIV grubunda solunum yetmezliği daha az sıklıkta (79 hastanın 13'üne karşı 83 hastanın 27'sinde) gelişmiştir. Yoğun bakım mortalitesi NIV grubunda daha düşük olmasına rağmen 90 günlük mortalite açısından gruplar arasında fark bulunamamıştır. Çalışmada PaCO₂ > 45 mmHg olan hastalarda NIV'in daha faydalı olduğu vurgulanmıştır. Bu nedenle Ferrer ve arkadaşları daha sonra yalnızca hiperkapnik olan hastaları dahil ettikleri çok merkezli yeni bir RKÇ yapmışlardır⁽⁸⁴⁾. Bu yeni çalışmada yazarlar NIV verilen grupta geleneksel tedavi verilen gruba göre daha düşük oranlarda ekstübasyon sonrası solunum yetmezliği geliştiğini (%15'e karşı %48, OR= 5.3, %95 GA 2.1-13.5) rapor etmişlerdir. NIV 27 hastanın 17'sinde re-entübasyonu engellemiştir. 90 günlük mortalitenin de NIV grubunda daha düşük olduğu bulunmuştur.

Nava'nın ve Ferrer'in ilk RKÇ'lerinin sonuçlarının değerlendirildiği bir meta-analizde ekstübasyon sonrası solunum yetmezliği gelişme riski olan hastalarda NIV'in re-entübasyon oranlarını ve yoğun bakım mortalitesini anlamlı olarak azalttığı ancak hastane mortalitesini azaltmada etkili olmadığı rapor edilmiştir⁽⁷⁸⁾. Ancak NIV'in her ekstübasyondan sonra rutin olarak kullanılması tavsiye edilmemektedir^(85,86).

Su ve arkadaşları çok merkezli RKÇ'lerine 48 saatten daha uzun süredir IMV'de takip edilmiş ve başarılı bir şekilde ekstübe edilmiş 406 hastayı dahil etmişlerdir⁽⁸⁶⁾. Hastalar NIV ve standart medikal tedavi grubuna randomize edilmişlerdir. İki grup arasında ekstübasyon başarısızlığı (kontrol grubunda %13.2, NIV grubunda %14.9) ve YBÜ veya hastane mortalitesi açısından fark bulunamamıştır. Böylece her ekstübasyondan sonra rutin profilaktik NIV kullanımının ekstübasyon başarısızlık oranları ve mortalite oranlarını azaltmada faydalı olmadığı gösterilmiştir.

Konu ile ilgili en son RKÇ, yakın zamanda Ornico ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır⁽⁸⁷⁾. Bu çalışmada 40 hasta eşit şekilde NIV veya oksijen verilenler

olarak iki gruba randomize edilmiştir. NIV grubunda 48 saat içerisinde re-entübasyon oranının daha düşük olduğu (%5'e karşı %39, RR= 0.13, %95 GA 0.017-0.946, p= 0.016) bulunmuştur. YBÜ'de yatış süresi açısından gruplar arasında fark bulunmaz iken (p= 0.681), hastane mortalitesi NIV grubunda daha düşük (%0'a karşı %22.2, p= 0.041) bulunmuştur.

Günümüzde tüm bu çalışmaların neticesinde, başarılı bir şekilde ekstübe edilmiş ancak ekstübasyon başarısızlığı riski yüksek olan hastalarda profilaktik NIV'in kullanılmasının etkili olabileceği, ancak her ekstübasyondan sonra rutin olarak kullanılmaması gerektiği tavsiye edilmektedir⁽⁶⁹⁾.

ASTIMIN ŞİDDETLİ AKUT ALEVLENMELERİNDE NIV KULLANIMI

Astım, bronşial düz kas kontraksiyonu, hava yolu inflamasyonu ve sekresyonlarda artış sonucu oluşan reverzibil hava yolu obstrüksiyonu ile karakterize kronik bir hastalıktır.

Astım hastalarının çoğunda ataklar medikal tedavi ile kolayca kontrol altına alınabilir. Ancak çok küçük bir hasta grubunda astım atakları ölümcül (near-fatal astım) olabilmektedir. Bu hasta grubunda şiddetli astım atakları standart tedaviye dirençli olabilmekte ve bu hastaların bir kısmında mekanik ventilasyon tedavisine ihtiyaç olmaktadır.

Astımlı hastalar invaziv mekanik ventilasyonun olağan komplikasyonlarına ilave olarak başka komplikasyonlar için de risk altındadırlar. Bu hastalarda yeterli ventilasyonu sağlamak yüksek inspiratuar basınçlarda dahi zor olabilmekte ve sıklıkla hasta-ventilator asenkronisi gelişmektedir. Dolayısıyla bu zorluklarla baş edebilmek için derin sedasyon ve çoğu kez de nöromusküler blokaja ihtiyaç duyulmaktadır. Ancak tüm bu yaklaşımlara rağmen invaziv mekanik ventilasyon uygulanan hastalar permisif hiperkapni ve barotravma (pnömotoraks) gibi morbiditeler açısından yüksek risk altındadırlar. Ayrıca, endotrakeal entübasyonun kendisi ve sedasyon-analjezi için kullanılan ajanların bazıları da bronkospazmı daha da kötüleştirebilir veya laringospazmı provoke edebilir. Tüm bu komplikasyonlar ise mekanik ventilasyon ve yoğun bakımda kalma sürelerini ve mortalite oranlarını arttırmaktadır.

Solunum yetmezliği açısından risk altında olan standart medikal tedaviye dirençli astımlı hastalar erkenden tespit edilmelidir. Çünkü bu hastalarda NIV tedavisi erken dönemde faydalı olabilmekte ve invaziv mekanik ventilasyonun potansiyel komplikasyon-

larından hastayı korumaktadır. NIV'in hiperkapnik KOAH ataklarında ve akut kardiyojenik akciğer ödemindeki etkinliği ve faydaları çok sayıda hastanın dahil edildiği prospektif randomize kontrollü çalışmalarda kuvvetli delillerle kanıtlanmıştır ve son 20 yılda bu hasta gruplarında NIV kullanımı giderek artmaktadır^(88,89). NIV'in kullanımı, bilgi ve tecrübelerdeki artış NIV'in daha önce kontrendike olduğu düşünülen astım gibi hastalıklarda kullanılabileceği konusunu gündeme getirmiştir. Günümüzde solunum yetmezliğine sebep olan şiddetli astım ataklarında NIV kullanımı halen çelişkilidir ve bu konudaki randomize kontrollü çalışmaların sayısı çok azdır. Mevcut olan çalışmaların vaka sayıları yetersiz ve metodolojileri problemlidir. Ancak yine de bu çalışmalar sonucunda şiddetli astım atakları olan seçilmiş hastalarda dikkatli ve yakın bir monitörizasyonla NIV uygulanmasının faydalı olabileceği rapor edilmiştir.

FEV₁ değerinin beklenenin %25'nin altına indiği şiddetli astım ataklarında ortaya çıkan inflamasyon, ödem ve bronkospazm ile hava yollarında akım kısıtlanması ve dinamik hiperinflasyon, gaz değişimini, solunum mekaniklerini ve hemodinamiyi bozar. Takipne ekspiryum zamanında kısalmaya ve dinamik hiperinflasyona dolayısıyla da pozitif ekspiryum sonu basınç oluşumuna (intrensek PEEP) sebep olarak solunum kaslarının daha fazla çalışmasına ve solunum iş yükünde artışa sebep olur⁽⁸⁾. Solunum iş yükünde ve fizyolojik ölü boşluktaki artış, solunum sayısında ve CO₂ üretiminde artışa, ekspirasyon süresinde kısalmaya neden olarak kısır bir döngü şeklinde intrinsek PEEP'i daha da arttırmaktadır. Kısır döngünün ilerlemesi ile kas yorgunluğu ve ventilasyon yetmezliği gelişmektedir. NIV oluşan ve hızla kötüleşen bu kısır döngüyü kırarak etkili olabilmektedir. Ayrıca NIV mekanik etkilerle ve bronkodilatör ilaçların daha periferik hava yollarına ulaşmasını sağlayarak bronkodilatasyona sebep olabilir. Oluşan bronkodilatasyon hava yolu direncini azaltır, atelektazik bölgeleri ventilasyona katar ve sekresyonların klerensini artırarak solunum fonksiyonlarını düzeltir veya düzelmeyi hızlandırır.

Şiddetli astım ataklarında NIV başarısının şartı doğru hastayı seçebilmektir. Tablo 6'da şiddetli astım ataklarında NIV için kontrendikasyonlar ve endikasyonlar özetlenmektedir.

Bölümün bundan sonraki kısımlarında erişkin popülasyonda hiperkapnik şiddetli astım ataklarında NIV'in kullanımı ile ilgili günümüze kadar yayınlanmış makaleler; olgu serileri ve randomize kontrollü çalışmalar başlıkları altında gözden geçirilecektir.

Tablo 6. Astım atağında NIV için endikasyonlar ve kontrendikasyonlar.

KONTRENDİKASYONLAR	ENDİKASYONLAR (NIV Etkili Olabilecek Riskli Hastalar)
Kesin kontrendikasyonlar	Şiddetli astım tanı kriterleri (en az biri)
• Acil endotrakeal entübasyon ihtiyacı	• Yardımcı solunum kaslarının kullanımı
• Bilinç bulanıklığı	• Pulsus paradoksus > 25 mmHg
• Aşırı sekresyon varlığı ve aspirasyon riski	• Nabız > 110/dakika
• Maske-yüz uyumsuzluğu	• Solunum sayısı > 25-30/dakika
Rölatif kontrendikasyonlar	• Konuşmada zorluk
• Stabil olmayan hemodinami	• PEF veya FEV ₁ < %50 (beklenen)
• Şiddetli hipoksi ve/veya hiperkapni (PaO ₂ /FiO ₂ < 200, PaCO ₂ > 60 mmHg)	• Arteryal oksijen saturasyonu < %91-92
• Kooperasyon bozukluğu	Şiddetli astım atağı risk faktörleri
• Şiddetli ajitasyon	• Yakın zamanda hastane yatışı
• Yeterli tecrübenin olmaması	• Daha önce mekanik ventilasyon gerektiren YBÜ yatışı
	• Tedaviye uyumun kötü olması
	• Aşırı allerjen maruziyeti

Olgu Serileri

Hiperkapnik akut astım ataklarında NIV kullanımı ile ilgili ilk çalışma Meduri ve arkadaşları tarafından 1996 yılında yayınlanmıştır⁽⁹⁰⁾. Yazarlar bu makalede üç yıllık periyotta (1992-1995) şiddetli astım atağına bağlı olarak gelişen respiratuar asidoz nedeniyle YBÜ'de NIV uygulanan 17 hastadaki deneyimlerini aktarmışlardır. Hastaların ortalama değerleri pH 7.25 ± 0.07, PaCO₂ 65 ± 11 mmHg ve solunum sayısı 29 ± 5/dakika, ortalama NIV basınçları EPAP 4 ± 2 cmH₂O, IPAP 14.5 ± 5 cmH₂O olarak hesaplanmıştır. 17 hastanın iki tanesinde (%12) entübasyon ve invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı olmuş, geriye kalan 15 hastada hızlı bir şekilde saatler içerisinde düzelmeye sağlanmıştır. Hızlı düzelmeye sağlanan 15 hastanın iki tanesinde sedasyon ihtiyacı olduğu ve NIV süresinin 16 ± 21 saat, YBÜ'de kalış süresinin 51 ± 73 saat olduğu belirtilmiştir. Sonuç olarak hiperkapnik solunum yetmezliğine yol açan astım ataklarında NIV'in düşük basınçlarla solunum sayısı ve arteryal kan gazlarını hızlı bir şekilde düzeltmede oldukça etkili olduğu vurgulanmıştır.

Bundan beş yıl sonra Fernandez ve arkadaşları yedi yıllık periyotta (1992-1998) belirgin respiratuar asidozu olan ve başlangıç ventilasyon desteği olarak NIV seçilebilen 22 şiddetli astım hastasında kendi deneyimlerini yayınlamışlardır⁽⁹¹⁾. Yazarlar NIV için aday hastaların çalışmaya dahil edilmesini sırasıyla;

1. İstirahatte şiddetli nefes darlığı,

2. Solunum sayısı > 30/dakika,

3. PaO₂ oda havasını solurken < 60 mmHg veya oksijen alırken < 80 mmHg,

4. PaCO₂ ≥ 50 mmHg,

5. pH ≤ 7.30,

6. Yardımcı solunum kaslarını kullanmak veya abdominal paradoks hareket kriterlerinden en az iki tanesine sahip olmak olarak tanımlamışlardır.

Bu kriterleri karşılayan ve NIV desteği verilen 22 hastanın ortalama değerleri pH 7.28 ± 0.008, PaCO₂ 63 ± 24 mmHg ve solunum sayısı 32 ± 6/dakika olarak hesaplanmış ve bu hastaların üç tanesinde (%14) entübasyon ve invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı olmuştur. Yedi yıllık süreçte bu hasta grubunda NIV kullanılan hasta sayısının yıldan yıla artış gösterirken invaziv ventilasyon uygulanan hasta sayısının tam aksine azaldığı vurgulanmıştır.

Murase ve arkadaşları 2010 yılında yayınlanan retrospektif çalışmalarında şiddetli astım ataklarındaki tecrübelerini NIV öncesi dönem (1999-2003) ve NIV sonrası dönem (2004-2008) olarak iki dönemde değerlendirmişlerdir⁽⁹²⁾. NIV öncesi dönemdeki 50 olaydan dokuz tanesinde hipoksemi (PaO₂/FiO₂ oranı 241.8 ± 160.9) ve hiperkapni (PaCO₂ 79.0 ± 39.7) nedeniyle invaziv mekanik ventilasyon, NIV sonrası 57 olaydan 17 tanesine hipoksemi (PaO₂/FiO₂ oranı 197.1 ± 132.3) ve hiperkapni (PaCO₂ 76.8 ± 29.9) nedeniyle NIV uygulanmıştır. NIV uygulanan 17

olaydan iki tanesinde entübasyon ihtiyacı olmuştur. Yazarlar bu makalelerinde NIV'in uygulanmaya başlama süresinin invaziv mekanik ventilasyon başlama süresinden oldukça kısa olduğunu (171.7 ± 217.9 dakikaya karşı 38.5 ± 113.8 dakika, $p < 0.05$), NIV uygulananlarda hastanede kalma süresinin daha kısa olduğunu (12.6 ± 4.2 güne karşı 8.4 ± 2.8 gün, $p < 0.01$), mekanik ventilasyon sürelerinde kısalma olduğunu (36.9 ± 38.4 saate karşı 20.3 ± 35.8 saat, $p = 0.09$) ve entübasyon oranlarında azalma olduğunu vurgulamışlardır. Sonuç olarak NIV'in şiddetli astım ataklarını stabilize etmek için kullanılabilir faydalı ve kolayca uygulanabilir bir tedavi seçeneği olduğunu belirtmişlerdir.

Randomize Kontrollü Çalışmalar (RKÇ)

Günümüze kadar erişkin popülasyonda şiddetli astım ataklarında NIV'in etkinliğini araştıran, ilki 2001 yılında en sonu ise 2013 yılında olmak üzere, yayınlanmış toplam altı tane randomize kontrollü çalışma bulunmaktadır.

Holley ve arkadaşları tarafından 2001 yılında yayınlanmış olan ilk RKÇ'de acil servise akut astım atağı ile başvuran hastalar nazal NIV ve standart tedavi alanlar ve sadece standart tedavi alanlar olarak randomize edilmiştir⁽⁹³⁾. Çalışmaya başta hesaplanan aksine sadece 35 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 19 tanesi NIV kolunu oluştururken geriye kalan 16 tanesi kontrol kolunu oluşturmaktadır. Hasta seçiminde yapılmış olan bu major bias nedeniyle çalışmanın sonuçları güvenli değildir. NIV uygulanan hastaların ortalama değerleri pH 7.35 ± 0.04 , PaCO₂ 40 ± 11 mmHg ve solunum sayısı 28 ± 5 /dakika olarak belirtilmiştir. NIV grubundan bir hastada (%5), kontrol grubundan ise iki hastada invaziv mekanik ventilasyona ihtiyaç olmuştur. Yazarlar ölçülen tüm sonuçlar açısından iki grup arasında anlamlı farklılık olmadığını rapor etmişlerdir.

İkinci RKÇ Soroksky ve arkadaşları tarafından 2003 yılında yayınlanmış olup bu çalışmada acil servise akut astım atağı ile başvuran 30 hasta çalışmaya alınmış ve hastalar eşit olarak her grupta 15 kişi olacak şekilde, NIV ve standart tedavi alanlar ve sadece standart tedavi alanlar olarak iki gruba randomize edilmiştir⁽⁹⁴⁾. İki grup arasında bazal değerler açısından fark olmadığı ve NIV grubunda ortalama pH 7.41 ± 0.04 , PaCO₂ 33.39 ± 3.48 , PaO₂ 82.85 ± 38.72 mmHg ve solunum sayısı 34.8 ± 1.8 /dakika olduğu belirtilmektedir. Çalışma sonucunda yazarlar NIV'in solunum fonksiyon testlerinde (FEV₁ ve PEF) daha hızlı düzelmeye olduğunu ve hastane yatış ihtiyacını

azalttığını rapor etmişlerdir. Ancak Soroksky'nin bu çalışmasında çalışma grubu daha hafif astım atağı olan, respiratuar alkalozu, hipokapnisi olan hastalardan oluşmaktadır.

Üçüncü RKÇ 2008 yılında Soma ve arkadaşları tarafından yayınlanmış olup yazarlar önceki çalışmalardan farklı olarak acil servise başvuran astım atağı olan hastaları üç gruba randomize etmişlerdir⁽⁹⁵⁾. Birinci grup IPAP 8 cmH₂O ve EPAP 6 cmH₂O uygulanan 14 hastadan, ikinci grup IPAP 6 cmH₂O ve EPAP 6 cmH₂O uygulanan 12 hastadan, kontrol grubu ise yalnızca oksijen tedavisi verilen 14 hastadan oluşmaktadır. Çalışmaya alınan hastaların hiçbirinde entübasyon ihtiyacı olmamıştır. Çalışma sonucunda NIV verilen gruplarda (yüksek ve düşük basınç) kontrol grubuna kıyasla nefes darlığının daha hızlı düzeldiği (Borg skalası kullanılarak ölçülmüş), yine yüksek NIV basınçları uygulanan grupta kontrol grubuna kıyasla FEV₁'deki düzelmeye daha hızlı olduğu rapor edilmiştir. Ancak bu çalışmada ayarlanan basınç desteği (PS) çok düşük (2 cmH₂O) tutulmuştur. Neredeyse CPAP desteğine yakın bir değerdedir. Ayrıca çalışma popülasyonunu çok hafif astım atağı olan (solunum sayıları 20/dakika civarında) hastalardan oluşmaktadır.

Brandao ve arkadaşları tarafından 2009 yılında yayınlanmış RKÇ diğerlerinden farklı olarak astım ataklarında NIV'in bronkodilatör nebülizasyonuna etkileri değerlendirilmiştir⁽⁹⁶⁾. Acil servise beklenenin %60'ının altında FEV₁ değeriyle başvuran astım ataklı 36 hasta üç gruba randomize edilerek değerlendirilmiştir. İlk grup bronkodilatör nebülizasyonu IPAP 15 mmHg, EPAP 5 mmHg NIV basınçları ile alan hastalardan, ikinci grup bronkodilatör nebülizasyonu IPAP 15 mmHg, EPAP 10 mmHg NIV basınçları ile alan hastalardan oluşurken kontrol grubundaki hastalar nebülizasyonu basınç desteği olmadan almışlardır. Hastaların hiçbirinde entübasyon ihtiyacı olmazken NIV verilen gruplarda tedaviden 30 dakika sonra solunum fonksiyon testlerinde anlamlı düzelmeler tespit edilmiştir. Bu çalışmada diğerleri gibi az sayıda hastayla yapılmış olup, hafif astım atağı olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Gupta ve arkadaşlarının 2010 yılında yayınlanan çalışmaları önceki dört çalışmadan farklı olarak solunumsal yoğun bakım ünitesinde yapılmış ve çalışmaya en az bir yıldır astımı olan, takipneik (> 30/dakika), taşikardik (> 100/dakika), hipoksemik (PaO₂ < 60 mmHg) şiddetli astım atağı olan 53 hasta alınmıştır⁽⁹⁷⁾. Hastalar standart medikal tedavi alanlar (25 hasta) ve standart medikal tedaviyle birlikte NIV

tedavisi alanlar (28 hasta) olarak iki gruba randomize edilmişlerdir. NIV popülasyonu respiratuar alkalozu (pH= 7.42) olan hipokapnik ($\text{PaCO}_2 = 37$ mmHg) hastalardan oluşmaktadır. NIV basınçları IPAP 12 cmH_2O , EPAP 5 cmH_2O olarak ayarlanmıştır. Çalışmanın sonucunda şiddetli astım ataklarında standart medikal tedaviye ilave edilen NIV'in solunum fonksiyonlarındaki düzelmeyi hızlandırdığı, inhale bronkodilatör ihtiyacını azalttığı, YBÜ ve hastanede kalış sürelerini kısalttığı rapor edilmiştir.

En son RKÇ yakın zamanda 2013 yılında yayınlanmış olup NIV'in nebülize bronkodilatörlerin pulmoner dağılımına etkisi pulmoner sintigrafi kullanılarak değerlendirilmiştir⁽⁹⁸⁾. Orta-şiddetli astım atağı ile acil servise başvuran 21 hasta; NIV ve bronkodilatör nebülizasyon alanlar (10 hasta) ve kontrol grubu olarakta basınç desteği olmadan nebülizasyon alanlar (11 hasta) şeklinde iki gruba randomize edilmişlerdir. Çalışma sonucunda NIV'in solunum fonksiyon testlerini klinik olarak daha iyi düzelttiği ancak bronkodilatörlerin pulmoner dağılımını etkilemediği gözlenmiştir.

Tüm bu literatürlerin sonucu olarak günümüzde şiddetli astım ataklarında NIV kullanımını tavsiye etmek için yeterli veriler olmamakla birlikte bazı ilginç ve ümit verici sonuçlar vardır. Hafif-orta astım ataklarında NIV nefes darlığını ve solunum fonksiyonlarının düzelmesini hızlandırmakta, inhale bronkodilatör ihtiyacını ve hastaneye yatış oranlarını azaltmaktadır⁽⁹⁹⁻¹⁰²⁾. Bu nedenle dikkatle seçilmiş hastalarda hayatı tehdit eden şiddetli astım ataklarında NIV acil entübasyon yapılabilecek YBÜ'lerinde dikkatli ve yakın bir monitorizasyonla uygulanabilir. Çelişkileri ortadan kaldırabilmek için respiratuar asidozu ve hiperkapni olan hastaların dahil edildiği, metodolojik problemleri olmayan, iyi dizayn edilmiş ve geniş volümlü yeni RKÇ'lere ihtiyaç vardır.

SONUÇ

NIV'in son 20 yıldır solunum yetmezliğinde kullanımını ve popülaritesi günden güne artmaktadır. NIV kullanımındaki artışla birlikte yöntem hakkındaki bilgi birikimi ve tecrübeler de artmıştır. Artan bilgi birikimi ve tecrübeler sayesinde günümüzde NIV değişik klinik durumlarda kullanım yeri bulabilmekte ve ilk seçenek ventilasyon desteği olarak tavsiye edildiği hiperkapnik KOAH alevlenmeleri gibi durumlarda daha agresif bir şekilde kullanılmaktadır.

Günümüzde KOAH alevlenmesi NIV'in en etkili olduğu akut solunum yetmezliğidir. NIV ile özellikle ilk saatlerdeki entübasyon riski azalırken, hastane-

de kalış süresi kısaltılmakta ve mortalite de azalmaktadır. Klinik sonuçlara sağladığı bu olumlu etkiler nedeniyle giderek artan bir şekilde kullanılmakta ve kullanımı kuvvetli kanıtlarla tavsiye edilmektedir. NIV, hiperkapnik solunum yetmezliğine bağlı solunum yetmezliği nedeniyle IMV uygulanan iyi seçilmiş uygun KOAH hastalarında, entübasyonu erken sonlandırmada kullanılabilir bir tedavi seçeneğidir. Ayrıca ekstübasyon başarısızlığı riski yüksek olan hastalarda NIV, profilaktik olarak başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. Ancak ekstübasyon sonrası solunum yetmezliği gelişmiş KOAH hastalarında re-entübasyonu geciktirmemek şartı ile dikkatli bir şekilde ve yakın takiple kullanılmalı, KOAH'ı olmayan genel YBÜ hasta popülasyonunda yararı olmadığı gibi zararları da olabileceği akılda tutulmalıdır.

Günümüzde şiddetli astım ataklarında NIV kullanımını tavsiye etmek için yeterli veriler olmamakla birlikte bazı ilginç ve ümit verici sonuçlar vardır. Hafif-orta astım ataklarında NIV nefes darlığını ve solunum fonksiyonlarının düzelmesini hızlandırmakta, inhale bronkodilatör ihtiyacını ve hastaneye yatış oranlarını azaltmaktadır. Bu nedenle dikkatle seçilmiş hastalarda hayatı tehdit eden şiddetli astım ataklarında NIV acil entübasyon yapılabilecek YBÜ'lerinde dikkatli ve yakın bir monitörizasyonla uygulanabilir.

KAYNAKLAR

1. Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, et al. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med* 1998; 129: 440.
2. Demoule A, Girou E, Richard JC, et al. Increased use of noninvasive ventilation in French intensive care units. *Intensive Care med* 2006; 32: 1747-55.
3. Crimi C, Noto A, Princi P, Esquinas A, Nava S. A European survey of noninvasive ventilation practices. *Eur Respir J* 2010; 36: 362-369.
4. Chandra D, Stamm JA, Taylor B, et al. Outcomes of noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the United States, 1998-2008. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 152-9.
5. Kenan SP, Sinuff T, Burns K, et al. Clinical practice guidelines for the use of noninvasive positive-pressure ventilation and noninvasive continuous positive airway pressure in the acute care setting. *CMAJ* 2011; 183: E195-E214
6. Babu KS, Chauhan AJ. Non-invasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease. Effective in exacerbations with hypercapnic respiratory failure. *BMJ* 2003; 326: 177-8.
7. Greg L, Schumaker MD, Scott K, Epstein M. Managing acute respiratory failure during exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Care* 2004; 49: 766-82.

8. Uçgun İ. KOAH'da mekanik ventilasyon. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi-KOAH 2013*; 1: 65-79.
9. Demoule A, Lellouche F, Mancebo J, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. In *Non-invasive Ventilation and Weaning (Principles and Practices)*. Elliott M, Nava S, Schonhofer B (eds). Hodder Arnold, 2010: 217-27.
10. Hess DR. Ventilator waveforms and the physiology of pressure support ventilation. *Respir Care* 2005; 50: 166-186.
11. Çelikel T. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında noninvasif mekanik ventilasyon. In: Bilgiç H, Karadağ M. Tanımdan tedaviye kronik obstrüktif akciğer hastalığı. Galenos Yayıncılık 2008; 224-30.
12. Yazıcı M, Uzun K, Ülgen MS, ve ark. The acute effect of bi-level positive airway pressure on heart rate variability in chronic obstructive pulmonary disease patients with hypercapnic respiratory failure. *Anadolu Kardiyol Derg* 2008; 8: 426-30.
13. Marvisi M, Brianti M, Marani G, et al. Acute antiarrhythmic effects of bi-level positive pressure ventilation in patients with acute respiratory failure caused by chronic obstructive pulmonary disease: a randomized clinical trial. *Respiration* 2004; 71: 152-8.
14. Çalikoğlu M. KOAH alevlenmesi bağlı akut solunum yetmezliğinde non-invasif mekanik ventilasyon. *Solunum* 2009; Ek: 22-29.
15. Bott J, Carroll MP, Conway JH, et al. Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *Lancet* 1993; 341: 1555-7.
16. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995; 333: 817-22.
17. Kramer N, Meyer TJ, Meharg J, Cece RD, Hill NS. Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1799-1806.
18. Angus RM, Ahmed MM, Fenwick LJ, Peacock AJ. Comparison of the acute effects on gas exchange of nasal ventilation and doxapram in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1996; 51: 1048-1050.
19. Barbe F, Togoş B, Rubí M, Pons S, Maimo A, Agustí AG. Noninvasive ventilatory support does not facilitate recovery from acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1996; 9: 1240-5.
20. Avdeev SN, Tret'jakov AV, Grigor'iants RA, Kutsenko MA, Chuchalin AG. Study of the use of noninvasive ventilation of the lungs in acute respiratory insufficiency due to exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Anesteziol Reanimatol* 1998; 3: 45-51.
21. Celikel T, Sungur M, Ceyhan B, Karakurt S. Comparison of noninvasive positive pressure ventilation with standard medical therapy in hypercapnic acute respiratory failure. *Chest* 1998; 114: 1636-42.
22. Confalonieri M, Potena A, Carbone G, Porta RD, Tolley EA, Meduri GU. Acute respiratory failure in patients with severe community acquired pneumonia. A prospective randomized evaluation of noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1585-91.
23. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2000; 355: 1931-5.
24. Zhou R, Chen P, Luo H, Xiang X. Effects of noninvasive positive pressure ventilation on gas exchange and patients' transformation in chronic obstructive pulmonary disease and respiratory failure. *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2001; 26: 261-2.
25. Dikensoy O, İkidag B, Feliz A, Bayram N. Comparison of noninvasive ventilation and Standard medical therapy in acute hypercapnic respiratory failure: a randomized controlled study at a tertiary health centre in SE Turkey. *Int J Clin Pract* 2002; 56: 85-8.
26. del Castillo D, Barrot E, Laserna E, Otero R, Cayuela A, Castillo Go´mez J. Noninvasive positive pressure ventilation for acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease in a general respiratory ward. *Med Clin (Barc)* 2003; 120: 647-51.
27. Liao X, Li Q, Lin K, et al. Noninvasive positive pressure ventilation for early treatment of respiratory failure due to exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a random controlled trial. *Acta Academiae Medicinae Militaris Tertiae* 2004; 26: 739-41.
28. Dhamija A, Tyagi P, Caroli R, Ur Rahman M, Vijayan VK. Noninvasive ventilation in mild to moderate cases of respiratory failure due to acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Saudi Med J* 2005; 26: 887-90.
29. Keenan SP, Powers CE, McCormack DG. Noninvasive positive pressure ventilation in patients with milder chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a randomized controlled trial. *Respir Care* 2005; 50: 610-6.
30. Collaborative Research Group of Noninvasive Mechanical Ventilation for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Early use of noninvasive positive pressure ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: A multicentre randomized controlled trial. *Chin Med J* 2005; 118: 2034-40.
31. Anonymous. Early use of non-invasive positive pressure ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a multicentre randomized controlled trial. *Chin Med J* 2005; 118: 2034-40.
32. Matuska P, Pilarova´ O, Merta Z, Skrickova´ J. Non-invasive support in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Vnitř Lek* 2006; 52: 241-8.
33. Pastaka C, Kostikas K, Karetsi E, et al. Non-invasive ventilation in chronic hypercapnic COPD patients with exacerbation and a pH of 7.35 or higher. *Eur J Intern Med* 2007; 18: 524-30.
34. Carrera M, Marin JM, Anton A, et al. A controlled trial of noninvasive ventilation for chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *J Crit Care* 2009; 24: e7-14.

35. Khilnani GC, Saikia N, Banga A, et al. Non-invasive ventilation for acute exacerbation of COPD with very high PaCO₂: A randomized controlled trial. *Lung India*. 2010; 27: 125-30.
36. Nava S, Grassi M, Fanfulla F, et al. Non-invasive ventilation in elderly patients with acute hypercapnic respiratory failure: a randomised controlled trial. *Age Ageing* 2011; 40: 444-50.
37. Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW, Ram FS. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326: 185-7.
38. Keenan SP, Sinuff T, Cook DJ, Hill NS. Which patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease benefit from noninvasive positive-pressure ventilation? A systematic review of the literature. *Ann Intern Med* 2003; 138: 861-70.
39. Yıldız P, Koşar F, Erkan L ve ark. Kronik obstrüktif akciğer hastalığına bağlı akut solunum yetmezliğinde noninvasif pozitif basınçlı ventilasyon: Tek başına medikal tedavi ile karşılaştırma. *Solunum* 2001; 3: 91-5.
40. Ursavaş A, Karadağ M, Uzaslan EK, Ege E, Özyardımcı N. KOAH akut atak tedavisinde noninvasif pozitif basınçlı ventilasyonun etkinliği. *Solunum* 2003; 5: 85-92.
41. Karakurt Z, Altınöz H, Yarkın T. Akut solunum yetmezliği bulunan KOAH olgularında noninvasif pozitif basınçlı ventilasyon. *Yoğun Bakım Dergisi* 2004; 4: 50-56.
42. Hill NS, Brennan J, Garpestad E, Nava S. Noninvasive ventilation in acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2007; 35: 2402-7.
43. Ciledag A, Kaya A, Cayli I, Onen ZP, Sen E, Gulbay B. Associated factors with non-invasive ventilation failure in acute hypercapnic respiratory. *TuberkToraks* 2010; 58: 128-34.
44. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Non-invasive ventilation in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: long term survival and predictors of in-hospital outcome. *Thorax* 2001;56:708-12.
45. Rana S, Jenad H, Gay PC, Buck CF, Hubmayr RD, Gajic O. Failure of non-invasive ventilation in patients with acute lung injury: observational cohort study. *Crit Care* 2006; 10: R79.
46. Uçgun I, Metintas M, Moral H, Alatas F, Yildirim H, Erginel S. Predictors of hospital outcome and intubation in COPD patients admitted to the respiratory ICU for acute hypercapnic respiratory failure. *Respiratory Medicine* 2006; 100: 66-74.
47. Scarpazza P, Incorvaia C, Melacini C, et al. Shrinking the room for invasive ventilation in hypercapnic respiratory failure. *International Journal of COPD* 2013; 8: 135-7.
48. Berg KM, Lang J, Saliccioli JD, et al. Predicting Noninvasive Mechanical Ventilation Outcome: Early May Be Too Early! *Respir Care* 2012; 57: 1548-54.
49. Girault C, Esquinas AM, Terzi N. Predicting Noninvasive Mechanical Ventilation Outcome: Early May Be Too Early! *Respir Care* 2012; 53: e15-16.
50. Carrillo A, Ferrer M, Gonzalez-Diaz G, et al. Noninvasive ventilation in acute hypercapnic respiratory failure caused by obesity hypoventilation syndrome and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 186: 1279-85.
51. Gursel G, Aydogdu M, Gulbas G, Ozkaya S, Tasyurek S, Yildirim F. The influence severe obesity on non-invasive ventilation (NIV) strategies and responses in patients with acute hypercapnic respiratory failure attacks in the ICU. *Minerva Anestesiol* 2011; 77: 17-25.
52. Gursel G, Aydogdu M, Gulbas G, et al. Factors associated with noninvasive ventilation response in the first day of therapy in patients with hypercapnic respiratory failure. *Ann Thorac Med* 2012; 7: 92-7.
53. Jaber S, Fodil R, Carlucci A, et al. Noninvasive ventilation with helium-oxygen in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1191-200.
54. Maggiore SM, Richard JC, Abroug F, et al. A multicenter, randomized trial of noninvasive ventilation with helium-oxygen mixture in exacerbations of chronic obstructive lung disease. *Crit Care Med* 2010; 38: 145-51.
55. Jolliet P, Tassaux D, Roeseler J, et al. Helium-oxygen versus air-oxygen noninvasive pressure support in decompensated chronic obstructive disease: a prospective multicenter study. *Crit Care Med* 2003;31:878-84.
56. Ewans TW. International consensus conferences in intensive care medicine: Noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 2001; 27: 166-78.
57. Baudouin S, Blumenthal S, Cooper B, et al. Noninvasive ventilation in acute respiratory failure. *Thorax* 2002; 57: 192-211.
58. Ciledag A, Kaya A, Akdogan BB, et al. Early use of noninvasive mechanical ventilation in patients with hypercapnic respiratory failure in a respiratory ward: A prospective study. *Arch Bronconeumol* 2010; 46: 538-42.
59. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. A multicentre randomised controlled trial of the early use of noninvasive ventilation in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards. *Lancet* 2000; 335: 1931-5.
60. Roberts CM, Stone RA, Buckingham RJ, et al. Acidosis, noninvasive ventilation and mortality in hospitalised COPD exacerbations. *Thorax* 2011; 66: 43-8.
61. Udwardia ZF, Santis GK, Steven MH, Simonds AK. Nasal ventilation to facilitate weaning in patients with chronic respiratory insufficiency. *Thorax* 1992; 47: 715-18.
62. Nava S, Ambrosino N, Clini E, et al. Noninvasive mechanical ventilation in the weaning of patients with respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 128: 721-8.
63. Girault C, Daudenthun I, Chevron V, Tamion F, Leroy J, Bonmarchand G. Noninvasive ventilation as a systematic extubation and weaning technique in acute-on-chronic respiratory failure: a prospective, randomized controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 86-92.
64. Ferrer M, Esquinas A, Arancibia F, et al. Noninvasive ventilation during persistent weaning failure: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 70-6.

65. Trevisan CE, Vieira SR. Noninvasive mechanical ventilation may be useful in treating patients who fail weaning from invasive mechanical ventilation: a randomized clinical trial. *Crit Care* 2008; 12: R51.
66. Burns KE, Adhikari NK, Keenan SP, Meade M. Use of non-invasive ventilation to wean critically ill adults off invasive ventilation: meta-analysis and systematic review. *BMJ* 2009; 338: b1574.
67. Girault C, Bubenheim M, Abroug F, et al. Noninvasive ventilation and weaning in patients chronic hypercapnic respiratory failure: a randomized multicenter trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 672-9.
68. Zhu F, Liu Z, Long X, et al. Effect of noninvasive positive pressure ventilation on weaning success in patients receiving invasive mechanical ventilation: a meta-analysis. *Chin Med J* 2013; 126: 1337-43.
69. Hess DR. The role of noninvasive ventilation in the ventilator discontinuation process. *Respir Care* 2012; 57: 1619-25.
70. Epstein SK. Decision to extubate. *Intensive Care Med* 2002; 28: 535-46.
71. Epstein SK, Ciubotaru RL, Wong JB. Effect of failed extubation on the outcome of mechanical ventilation. *Chest* 1997; 112: 186-92.
72. Esteban A, Alia I, Gordo F, et al. Extubation outcome after spontaneous breathing trials with T-tube or pressure support ventilation. The Spanish Lung Failure Collaborative Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 459-65.
73. American Thoracic Society. International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 283-91.
74. Kilger E, Briegel J, Haller M, et al. Effects of noninvasive positive pressure ventilatory support in non-COPD patients with acute respiratory insufficiency after early extubation. *Intensive Care Med* 1999; 25: 1374-80.
75. Keenan SP, Powers C, Mc Cormack DG, et al. Noninvasive positive-pressure ventilation for postextubation respiratory distress: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287: 3238-44.
76. Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, et al. Noninvasive positive-pressure ventilation for respiratory failure after extubation. *N Engl J Med* 2004; 350: 2452-60.
77. Hess DR, Stelfox HT, Schmidt U. Noninvasive positive-pressure ventilation: a silver bullet for extubation failure? *Respir Care* 2007; 52: 1454-6.
78. Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta D, et al. Role of noninvasive positive-pressure ventilation in postextubation respiratory failure: a meta-analysis. *Respir Care* 2007; 52: 1472-9.
79. Hilbert G, Gruson D, Portel L, Gbikpi-Benissan G, Cardinaud JP. Noninvasive pressure support ventilation in COPD patients with postextubation hypercapnic respiratory insufficiency. *Eur Respir J* 1998; 11: 1349-53.
80. Jiang JS, Kao SJ, Wang SN. Effect of early application of biphasic positive airway pressure on the outcome of extubation in ventilator weaning. *Respirology* 1999; 4: 161-5.
81. Eryüksel E, Karakurt S, Çelikel T. Noninvasive positive pressure ventilation in unplanned extubation. *Ann Thorac Med* 2009; 1: 17-20.
82. Nava S, Gregoretti C, Fanfulla F, et al. Noninvasive ventilation to prevent respiratory failure after extubation in high-risk patients. *Crit Care Med* 2005; 33: 2465-70.
83. Ferrer M, Valencia M, Nicolas JM, Bernadich O, Badia JR, Torres A. Early noninvasive ventilation averts extubation failure in patients at risk: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 164-170.
84. Ferrer M, Sellares J, Valencia M, et al. Non-invasive ventilation after extubation in hypercapnic patients with chronic respiratory disorders: randomized controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1082-8.
85. Figueroa-Casas JB. Preventive use of noninvasive ventilation after planned extubation. *Respir Care* 2012; 57: 318-20.
86. Su CL, Chiang LL, Yang SH, et al. Preventive use of noninvasive ventilation after extubation: a prospective, multicenter randomized controlled trial. *Respir Care* 2012; 57: 204-10.
87. Ornicco S, Lobo S, Sanches HS, et al. Noninvasive ventilation immediately after extubation improves weaning outcome after acute respiratory failure: a randomized controlled trial. *Critical Care* 2013; 17: R39.
88. Nava S, Hill N. Non-invasive ventilation acute respiratory failure. *Lancet* 2009; 374: 250-9.
89. Boldrini R, Fasano L, Nava S. Noninvasive mechanical ventilation. *Curr Opin Crit Care* 2012; 18: 48-53.
90. Meduri GU, Cook TR, Turner RE, et al. Noninvasive positive pressure ventilation in status asthmaticus. *Chest* 1996; 110: 767-74.
91. Fernandez MM, Villagra A, Blanch L, et al. Non-invasive mechanical ventilation in status asthmaticus. *Intensive Care Med* 2001; 27: 486-92.
92. Murase K, Komii K, Chin K, et al. The use of non-invasive ventilation for life-threatening asthma attacks: changes in the need for intubation. *Respirology* 2010; 15: 714-20.
93. Holley MT, Morrissey TK, Seaberg DC, et al. Ethical dilemmas in a randomized trial of asthma treatment: can Bayesian statistical analysis explain the results? *Acad Emerg Med* 2001; 8: 1128-35.
94. Soroksky A, Stav D, Shpirer I. A pilot prospective, randomized, placebo-controlled trial of bilevel positive airway pressure in acute asthmatic attack. *Chest* 2003; 123: 1018-25.
95. Soma T, Hino M, Kida K, et al. A prospective and randomized study for improvement of acute asthma by non-invasive positive pressure ventilation (NPPV). *Intern Med* 2008; 47: 493-501.
96. Brandao DC, Lima VM, Galindo-Filho VG, et al. Reversal of bronchial obstruction with bi-level positive airway pressure and nebulization in patients with acute asthma. *J Asthma* 2009; 46: 356-61.
97. Gupta D, Alok N, Agarwal R, et al. A prospective randomized controlled trial on the efficacy of noninvasive ventilation in severe acute asthma. *Respir Care* 2010; 55: 536-43.

98. Galindo-Filho VC, Brandao DC, Ferreira S, et al. Noninvasive ventilation coupled with nebulization during asthma crises: A randomized controlled trial. *Respir Care* 2013; 58: 241-49.
99. Scala R. Noninvasive ventilation in severe acute asthma? Still far from the truth. *Respir Care* 2010; 55: 630-7.
100. Soroksky A, Klinowski E, Ilgyev E, et al. Noninvasive positive pressure ventilation acute asthmatic attack. *Eur Respir Rev* 2010; 19: 115, 39-45.
101. Lim WJ, Mohammed Arkam R, Carson KV, et al. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to severe acute exacerbation of asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD004360 (up-to-date: 19 July 2012)
102. Diehl JL, Guerot E. Non-invasive ventilation in severe asthma attacks. *Minerva Anesthesiol* 2013; Mar 19 (Epub ahead.)