

KOAH Dışı Hiperkapnik Solunum Yetmezliği

Non-COPD Hypercapnic Respiratory Failure

Dr. Müge AYDOĞDU

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Ünitesi, Ankara

ÖZET

Hiperkapnik solunum yetmezliği (Tip 2) kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) akut atak, astım atak, pulmoner ödem, son dönem interstisyel akciğer hastalıkları gibi akciğere bağlı nedenlerden gelişebileceği gibi; %20 oranında santral sinir sistemi hastalıkları, üst solunum yolu obstrüksiyonu, nöromusküler hastalıklar ve göğüs duvarı disfonksiyonu gibi akciğer dışı nedenlerden kaynaklanır. Hiperkapnik solunum yetmezliği ile ilgili yayınların çoğu KOAH ataklı hasta grubunu içeren çalışmalardır. KOAH dışı nedenlerle gelişen akut solunum yetmezliğine ait çalışma sayısı oldukça azdır. Bu hasta grubunda özellikle uzun dönem, kronik solunum yetmezliği üzerinde durulmuştur. KOAH dışı akut hiperkapnik solunum yetmezliğine yaklaşımda önceliği ayrıntılı anamnez ve fizik muayene ile ayırıcı tanı yapabilmek alır. Sonrasında eğer mümkünse nedene yönelik tedaviyi gerçekleştirmek, mümkün değilse hiperkapninin altta yatan temel mekanizmasını oluşturan hipoventilasyonun invaziv ve noninvaziv mekanik ventilasyon (NIV) yöntemleri ile giderilmesini sağlamak temel yaklaşımlardır. Yeni NIV modları, ekstrakorporeal karbondioksit uzaklaştırma yöntemi, yüksek akımlı oksijen uygulaması, solunum stimülanı ilaçların kullanılması bu hasta grubunda henüz yeterli kamta sahip olmayan, daha fazla çalışmaya ihtiyaç gösteren yaklaşımlardır. Bu derlemede KOAH dışı hiperkapnik solunum yetmezliğine yaklaşım ve tedavi seçenekleri özetlenmeye çalışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Hiperkapni, solunum yetmezliği, ekstrapulmoner, obezite hipoventilasyon sendromu, nöromusküler hastalık, göğüs kafesi deformitesi.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Doç. Dr. Müge AYDOĞDU
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Ünitesi, Ankara
e-posta: mugeaydogdu@yahoo.com
DOI: 10.5152/gghs.2018.018

SUMMARY

Hypercapnic respiratory failure (Type 2) may develop from pulmonary causes such as chronic obstructive pulmonary disease (COPD) acute exacerbation, asthma attack, pulmonary edema and end-stage interstitial lung disease. With a rate of 20% it may be due to extrapulmonary causes such as central nervous system disorders, upper respiratory tract obstruction, neuromuscular disorders and chest wall dysfunction. Most reports on hypercapnic acute respiratory failure involve a group of patients with COPD exacerbations. There are just few studies on acute respiratory failure due to non-COPD causes. Most of the studies with this patient group focus on chronic respiratory failure, especially on long term home therapies. While approaching to non-COPD acute hypercapnic respiratory failure, it is necessary to make a differential diagnosis by a detailed history and physical examination. If it is feasible, it is the basic approach to perform treatment for the underlying cause. If it is not possible, then the alveolar hypoventilation, which is the main underlying mechanism of hypercapnia, should be treated by invasive and noninvasive mechanical ventilation (NIV) methods. New NIV modes, extracorporeal carbon dioxide removal technique, high-flow oxygen delivery, use of respiratory stimulants are approaches without sufficient evidence in this group of patients that require further studies. In this review, the approach to non-COPD hypercapnic respiratory failure and treatment modalities were tried to be summarized.

Keywords: Hypercapnia, respiratory failure, extrapulmonary, obesity hypoventilation syndrome, neuromuscular disorders, chest wall deformities.

GİRİŞ

Hiperkapni, arteriyel karbondioksit basıncının artışı ($\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$) olarak tanımlanır. Arter kan gazında karbondioksit düzeyi (PaCO_2); karbondioksit üretim hızı (VCO_2) ile doğru orantılı, akciğerler tarafından karbondioksitin atılma hızı (alveoler ventilasyon) ile ters orantılıdır. Alveoler ventilasyon (VA), dakika ventilasyonu (VE) ve ölü boşluğun tidal volümü (VT) oranı ile belirlenir ($\text{VA} = \text{VE} \times [1 - \text{VD}/\text{VT}]$). Artmış ölü boşluk ve azalmış dakika ventilasyonu (alveoler hypoventilasyon) hiperkapninin temel mekanizmalarıdır. Pulmoner rezervi kısıtlı hastalarda artmış CO_2 üretimi de nadiren klinik önemli hiperkapniye neden olur⁽¹⁾.

Hiperkapnik solunum yetmezliği (Tip 2) kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) akut atak, astım atak, pulmoner ödem, son dönem interstisyel akciğer hastalıkları gibi akciğere bağlı nedenlerden gelişebileceği gibi; %20 oranında santral sinir sistemi, üst solunum yolu obstrüksiyonu, nöromusküler hastalıklar ve göğüs duvarı disfonksiyonu gibi akciğer dışı nedenlerden kaynaklanır (Tablo 1)⁽²⁾.

Bu derlemede KOAH dışı hiperkapnik solunum yetmezliğine yaklaşım ele alınmaya çalışılacaktır.

KLİNİK TANI VE BULGULAR

Klinik önemli hiperkapnide PaCO_2 50-70 mmHg aralığında seyreder. Letarji, konfüzyon, bilinç durumunda kötüleşme, uykuya eğilim sıklıkla eşlik eder.

İntrakranial basınçta ve serebral kan akımında artış, aynı zamanda miyokardial kontraktilitede azalma söz konusudur^(1,2).

Akut durumda; solunum kaslarının progresif zayıflığı, vital kapasitede hızlı azalmayı takiben hipoksemik hiperkapnik solunum yetmezliğine yol açar. Akut solunum yetmezliğinin belirtileri; dispne, takipne ve taşikardidir^(1,2).

Eğer hypoventilasyon, azalmış santral sinir sistemi dürtüsü veya nöromusküler güçsüzlükten kaynaklanmıyorsa takipne en erken bulgu olarak karşımıza çıkar. Hastanın yatırılmasıyla nefes darlığının artması, ortopne ve paradoks solunumun gerçekleşmesi diyafram paralizisinin klasik belirtileridir. Ağır hiperkapni durumunda hastada asteriksis, miyoklonus, epileptik nöbet, papilödem ve genişlemiş yüzeyel venler saptanabilir^(1,2).

Klinik bulguların ortaya çıkmasında Tip 2 solunum yetmezliğinin akut, kronik üzerine akut veya kronik özellikte olması önem taşır. Hastanın nerede tedavi edileceğine ve tedavi stratejisine karar vermede de bu ayırmadan yararlanılır^(3,4).

Akut hiperkapnik solunum yetmezliğinde hastanın daha öncesine ait bilinen bir akciğer hastalığı, solunum yetmezliği bulgusu yoktur. Kan gazında düşük Ph, yüksek PaCO_2 ve normal bikarbonat düzeyi ile karakterizedir. Bu hastaların sıklıkla Acil Servislerde ve yoğun bakım ünitelerinde tedavileri gerekmektedir^(3,4).

Tablo 1. Hiperkapnik solunum yetmezliği nedenleri.**Azalmış dakika ventilasyonu (global alveoler hipoventilasyon)****Azalmış santral solunum dürtüsü;**

- Solunum merkezinin ilaçlarla baskılanması (morfin türevleri ve barbitüratlarla)
- Beyin sapı hastalıkları (ensefalit)
- Serebrovasküler olay
- Santral veya obstrüktif uyku apnesi
- Konjenital santral alveoler hipoventilasyon
- Beyin sapı hastalıkları
- Metabolik alkaloz
- Hipotiroidizm
- Hipotermi
- Starvasyon (açlık)

Azalmış respiratuar nöromusküler veya göğüs duvarı fonksiyonu**Primer spinal kord/alt motor nöron/kas hastalığı**

- Servikal spinal hasar veya hastalık (travma, siringomyeli, yüksek servikal dislokasyon)
- Amyotrofik lateral skleroz (ALS)
- Anterior boynuz hücre hastalıkları (interkostal kasları inerve eden sinirlerin hasarı) (poliomyelit)
- Solunum kaslarını uyarıcı sinirlerin hastalıkları (Guillain Barre Sendromu)
- Frenik sinir hasarı
- Kritik hastalık polimiyozit
- Miyonöral bileşke hastalıkları (miyastenia gravis)
- Progresif musküler distrofi
- Polimiyozit
- Tetanoz
- Transverse myelit (multiple skleroz)
- Tick paralizisi
- Akut intermitan pofiri
- Eaton Lambert Sendromu
- Nöraljik amiyotrofi
- Periodik paralizisi
- Glikojen depo ve mitokondrial hastalık

Göğüs kafesi hastalıkları

- Kifoskolyoz
- Torakoplasti

- Yelken Göğüs
- Ankilozan spondilit
- Pektus ekskavatum
- Fibrotoraks
- Aşırı obezite ilişkili hipoventilasyon (obezite hipoventilasyon sendromu)

Metabolik hastalıklar

- Hipofosfatem
- Hipomagnezemi
- Hipotiroidizm
- Hipertiroidizm

Toksinler, ilaçlar, zehirlenme

- Tetanoz
- Botulizm
- Organofosfat
- Suksinil kolin ve nöromusküler blokör
- Prokainamid

Artmış ölü boşluk solunumu

- Pulmoner emboli (ağır embolide)
- Pulmoner vasküler hastalık (ağır durumda)
- Dinamik hiperinflasyon (KOAHA, astım)
- Son dönem interstisyel akciğer hastalığı

Artmış karbondiyoksit üretimi

- Ateş
- Tirotoksikoz
- Artmış katabolizma (sepsis, steroidler)
- Aşırı beslenme (overfeeding)
- Metabolik asidoz
- Egzersiz

Multifaktöriyel**Üst havayolu hastalığı**

- Ağır laringeal veya trakeal hastalıklar (stenoz, tümör, anjioödem, trakeomalazi)
- Vokal kord paralizisi
- Epiglotit
- Yabancı cisim aspirasyonu
- Retrofarengeal hastalıklar
- Obstrüktif guatr

Kronik hiperkapnik solunum yetmezliği; kronik solunum yetmezliği klinik bulguları ve kanıtları vardır. Kan gazında yüksek PaCO₂, normale yakın Ph ve yüksek bikarbonat düzeyi ile karakterizedir. Bu hastaların servislerde ve uzun dönem takiplerinde evlerinde tedavi edilmeleri uygundur^(3,4).

Kronik üzerine akut hiperkapnik solunum yetmezliği; daha önce belirgin hiperkapnik solunum yetmezliği olan hastanın akut kötüleşmesidir. Kan gazında yüksek PaCO₂, düşük pH ve yüksek bikarbonat düzeyi ile karakterizedir. Öncelikle Acil Servislerde ve yoğun bakım ünitelerinde takip edilmeleri gerekir^(3,4).

Ayrırcı tanıyı yapabilmek için yukarıda Tablo 1'de yer alan nedenleri aydınlatacak ayrıntılı anamnez ve fizik muayene değerlendirmesi yapılmalıdır⁽²⁾.

İLK DEĞERLENDİRME VE TANISAL YAKLAŞIM

Akut hiperkapniden şüphelenilen bir hasta acil servise kabul edildiğinde öncelikle yapılması gerekenler;

1. Hastanın hava yolu, solunumu ve dolaşımı değerlendirilmeli ve stabilize edilmelidir.
2. Hasta hızlıca yatak başı monitorize edilmeli, EKG, oksijen monitorizasyonu sağlanmalıdır.
3. Arter kan gazı alınmalı.
4. Yatak başı uygulanabilecek tetkik ve tedaviler uygulanmalıdır (PA akciğer grafisi, toksikoloji taraması, tirod fonksiyon testleri, tam kan sayımı ve biyokimya tetkiki, akciğer ve beyin görüntülemesi).

YATAKBAŞI TEDAVİLER

a. Oksijenizasyonun sağlanması

Hiperkapni ile birlikte hipoksemisi olan hastalarda alveolo-arteriyel oksijen gradientinin (PAO₂-PaO₂, A-a O₂ gradienti) hesaplanması hiperkapninin altta yatan nedeninin alveoler hipoventilasyon mu (ekstrapulmoner solunum yetmezliği) yoksa anormal gaz değişimi ile karakterize ağır intrinsek akciğer hastalıkları mı olduğunu ayırt etmede önem taşır. A-a gradientin normal olması alveoler hipoventilasyonu düşündürürken, artmış gradient (> 20 mmHg) altta yatan akciğer hastalığının hiperkapni sebebi olduğuna işaret eder^(1,2).

Hiperkapni ile birlikte önemli hipoksinin bulunması oksijen desteği uygulamasını gerektirir. Ancak oksijen desteği dikkatli uygulanmalıdır, kontrolsüz oksijen desteği verilmesi hiperkapniyi kötüleştirir. Bu kötüleşmenin nedenlerinden biri hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonun ortadan kalkmasıyla ventilas-

yon-perfüzyon uyumsuzluğunun daha da kötüleşmesidir; diğerleri ise hemoglobinin CO₂'ye bağlanma afinitesinin azalması (Haldane etkisi) ve dakika ventilasyonundaki düşmedir⁽⁵⁾.

Nöromusküler hastalarda (NMH) oksijen uygulanmasıyla hiperkapni riskinin artışı KOAH'lı hastalara göre daha az çalışılmıştır. Bir retrospektif çalışmada NMH olan sekiz hastanın yedisinde bazal hiperkapninin olduğu ve altında düşük akımlı oksijen uygulanmasıyla hiperkapninin ortalama 28 mmHg kötüleştiği bulunmuştur⁽⁶⁾. Bu nedenle hiperkapnisi olan ve spontan soluyan hastalarda kabul edilebilir sınırdaki oksijenizasyonu sağlayacak en düşük FiO₂ tercih edilmelidir (O₂Sat %90-93, PaO₂: 60-70 mmHg olacak şekilde).

b. Sedatiflerin Etkilerinin Geri Döndürülmesi ve Acil Medikal Tedaviler

Opiat aşırı dozunda naloksan, benzodiazepin aşırı dozunda flumazenil bu ajanların yaptığı solunum depresyonunu geri döndürmek için kullanılabilir. Oral sedatiflerin aşırı dozda alınması durumunda gastrik boşaltma ve aktif kömür uygulamalarının yapılması tartışmalı ve pek çok hekim tarafından aspirasyon riskinin artması nedeniyle tehlikeli bulunmaktadır.

Naloksan, opiat aşırı dozu nedeniyle solunum depresyonu gelişen hastalarda kullanılabilir bir antidottur. Hastanın başvuru anında spontan solunumu varsa başlangıçta 0.05 mg IV yapılması, hastanın solunum sayısı ≥ 12 olana kadar dozun birkaç dakikada bir tekrarlanması önerilir. Başvuru anında apneik olan hastalara ise en kısa zamanda daha yüksek doz naloksan (0.2-1 mg) yapılmalıdır. Kardiyorespiratuar arrest ile getirilen hastalarda reussisitasyon sırasında minimum 2 mg naloksan verilmelidir^(7,8).

Flumazenil uygulaması kronik benzodiazepin kullanan hastalarda geri çekilme epileptik nöbetine sebep olması nedeniyle tartışmalıdır. Akut sedasyon için benzodiazepin uygulanan ve solunum depresyonu gelişen hastalarda 30 saniye içinde 0.2 mg başlangıç dozunun uygulanması önerilir. Tekrarlanan 0.2 mg'lık dozlar ile hasta uyanıklığı ve spontan solunum sağlanana kadar maksimum 1 mg doza kadar çıkılır. bir saat içinde 3 mg'dan daha fazla flumazenil kullanılmamalıdır. İnfüzyon nadiren kullanılır⁽⁸⁾.

Hiperkapnik solunum yetmezliğinde solunumsal asidozu daha da kötüleştirilebileceği ve solunum arrestine neden olabileceği için genel olarak sedatif ajanlardan kaçınmak gerekir. Nadiren (hiperkapninin

anksiyete ve hızlı yüzeysel solunum paterniyle seyrettiği durumda) düşük dozda anksiyolitik veya morfin yararlı olabilir. Solunum sayısının azalması ile daha efektif ventilasyon sağlanabilir, orta-ağır derecede hava yolu obstrüksiyonu olan hastalarda dinamik hiperinflasyon bulguları azalabilir.

Epinefrin; hiperkapnik solunum yetmezliğinin anjiyodeme bağlı olduğu düşünülen hastalarda yatakbaşı intramusküler olarak uygulanmalıdır⁽⁹⁾. Erişkin dozu 1:1000'lik epinefrinden 0.3 mg uygulanması ve ihtiyaç duyulduğu takdirde 5-15 dakikada bir tekrarlanmasıdır. Diğer eklenebilen tedaviler antihistaminikler (difenhidramin 25-50 mg IV, ranitidine 50 mg IV), nebulize salbutamol, metilprednizolone (1-2 mg/kg IV)⁽⁹⁾. Üst hava yolu ostrüksiyonunun laringeal ödem gibi geçici bir sebebi olduğu biliniyorsa helium-oksijen karışımının uygulanması türbülan akımı ve solunum iş yükünü azaltabilir⁽¹⁰⁾.

c. Ambu Maske Ventilasyonu

Hiperkapnik solunum yetmezliğinin hızlıca, dakikalar içinde düzelebileceğinin düşünüldüğü durumlarda kullanılabilir. Örneğin; narkotik aşırı dozu veya benzodiazepin kullanımı sonrası solunum depresyonunun antidotlar ile dakikalar içinde geri döndürülebileceği durumlarda hastanın solunumu ambu maske ile desteklenebilir. Ama çoğu vakada entübasyon ve invaziv mekanik ventilasyona geçiş aşamasında pre-oksijenizasyon ve pre-ventilasyon amacıyla kullanılır^(11,12).

d. Noninvaziv Mekanik Ventilasyon (NIV)

Kontrendikasyon oluşturacak bir durum yoksa ilk başta tercih edilecek tedavi yöntemidir^(3,4). Gürsel G ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada akut hiperkapnik solunum yetmezliği ile hospitalize edilen hastaların birinci gününde NIV cevabını etkileyen faktörler araştırılmış, tüm gece aralıksız NIV uygulanmasının NIV cevabını artırdığı ve daha iyi PaCO₂ düşüşü sağladığı gösterilmiştir⁽¹³⁾. Orta dereceli akut asidozu olan (Ph < 7.3), orta-ağır solunum distressi, takipnesi (solunum sayısı > 25), artmış solunum iş yükü olan hastalarda erken NIV denemesi ön planda gerçekleştirilmelidir. Orta-ağır dereceli karbondioksit retansiyonu nedeniyle ortaya çıkan uyku hali durumunda ve sıklıkla nöromusküler hastalıkta respiratur distress bulguları olmayabilir. Bu hastalara aralıklı NIV tedavisi altta yatan neden araştırılırken hiperkapniyi kontrol altına alabilmek için başlanır. NIV tedavisine uygun olmayan hastalar; hemodinamik instabil olan, ağır kardiyopulmoner distressi olan hastalardır; bu hastaların bilinçleri sıklıkla kapalıdır; solunum yollarını koruyamaz ve sekresyonlarını atamazlar^(3,4).

e. İnvaziv Mekanik Ventilasyon (IMV)

Akut hiperkapnik solunum yetmezliğinde bazı hastalar NIV tedavisini tolere edemezler veya başarısız olurlar. Carillo ve arkadaşları OHS ve akut hiperkapnik solunum yetmezliği olan hastalarda NIV başarısızlığını %7 olarak raporlamışlardır⁽¹⁴⁾. Diğer hasta serilerinde bu oran %0-40 arasında değişiklik göstermektedir^(3,4). NIV başarısız olduğunda veya NIV'a kontrendike bir durum varlığında (hemodinamik instabilite, üst solunum yollarını koruyamama, gastrointestinal kanama) trakeal entübasyon veya trakeotomi açılması ile invaziv mekanik ventilasyon (IMV) yaşam kurtarıcı yöntem olarak tercih edilir. Ancak obez hastaların, göğüs deformitesi olan hastaların ağız açıklıkları ve boyun mobilizasyonları kısıtlı olduğu için endotrakeal entübasyonları sırasında çok dikkatli olmak gerekir. Bu hastalarda azalmış fonksiyonel rezidüel kapasite ve atelektazi nedeniyle artmış hipoksemi riski söz konusudur. Bu hastaların oksijen desaturasyonu öncesi apne süreleri belirgin kısalmıştır. Meta analizde Carron ve arkadaşları NIV kullanımı ile entübasyon öncesi oksijenizasyonun daha iyi sonuçlar doğurduğunu ortaya koymuşlardır⁽¹⁵⁾.

YOĞUN BAKIM TEDAVİSİ

Yatak başı yapılan ilk müdahalelerin ardından hastaları daha yakından monitorize etmek, oksijen desteğini titre etmek, noninvaziv mekanik ventilasyona devam etmek, başarısızlık durumunda entübe ederek invaziv mekanik ventilasyona geçmek için hastalar yoğun bakım ünitelerinde izlenirler. Bilinci kapalı olan, solunum kas yorgunluğu olan, kan gazında asidozu derinleşen (pH < 7.23) hastalar özellikle yoğun bakıma kabul edilmelidirler. Nöromusküler hastalarda vital kapasitenin < 1 L olması da bu hastaların yoğun bakımlarda monitorize edilmelerini gerektirir⁽²⁻⁴⁾.

a. Ekstrapulmoner Restriktif Akciğer Hastalıklarında NIV

Göğüs kafesi deformiteleri ve nöromusküler hastalıklar (NMH) akciğerlerin ekspansiyonunu engelleyen önemli ekstrapulmoner hastalıklardır. Göğüs kafesi deformiteleri arasında kifoskolyoz, torakoplasti, yelken göğüs, Klippel-Feil sendromu en sık görülenlerdir. Ağır deformite yoksa veya skolyoz yedi yaşından sonra geliştirse ventilatuar yetmezlik beklenmez. Hiperkapnik solunum yetmezliği riski vital kapasitenin 1-1.5 L'nin altına düşmesiyle artar. NIV hem akut hem kronik solunum yetmezliği için kullanılır. Maksimum medikal tedavi ve uygun kontrollü oksijen tedavisine rağmen respiratur asidozun bulun-

ması ($\text{PaCO}_2 > 50 \text{ mmHg}$, $\text{pH} < 7.35$) NIV endikasyonunu oluşturur. Kan gazları düzelmezse uygulanan destek artırılabilir. Ama unutulmamalıdır ki göğüs duvarı deformitesi durumunda inspiratuar basıncın $20 \text{ cmH}_2\text{O}$ 'un üzerine çıkarılması kas güçsüzlüğünün giderilmesinde ek katkı sağlamaz^(2-4,16,17).

Nöromusküler hastalıkta, özellikle de jeneralize kas hastalığı olanlarda solunum kaslarının tutulumu daima göz önünde bulundurulmalıdır. Geçici kas güçsüzlüğü ve ventilatuar yetmezlik yoğun bakım polinöropatisinde, Guillain Barre Sendromunda, kardiyotorasik işlemler sonrası soğuk iskemik frenik sinir hasarında görülebilir. Nöromusküler hastalık durumunda inspiratuar ve ekspiratuar kaslar değişken tutulum gösterirler. İnspiratuar kas yorgunluğu, kas güçsüzlüğünün progresyonu nedeniyle oluşabilirken, araya giren sistemik enfeksiyon gibi artmış ventilatuar yük nedeniyle de ortaya çıkabilir. Dakika ventilasyonunu sağlayabilmek için solunum sayısı artar. Takipne durumunda artmış ölü boşluk ventilasyonu ve azalmış ekspiryum süresi nedeniyle solunum iş yükü artar. Solunum kaslarına kan akımı daha çok ekspiryum sırasında gerçekleştiği için bu hastalarda ekspiryumun kısalmasıyla solunum kaslarının kan akımı da azalır. Solunum kaslarının güçsüzlüğü nedeniyle tidal volüm ve vital kapasitenin düşmesi atelektazi oluşumuna neden olur. Gerilen toraks ve akciğerin elastik rekoili ekspiryumda hava çıkışının yürütücü basıncını oluşturur. Dolayısıyla ekspiratuar kas güçsüzlüğü ventilasyon ve solunum mekanikleri üzerine daha az etkilidir. Ekspiratuar kasların temel fonksiyonu etkin öksürüğün ve sekresyon atılımını sağlanmasıdır. Havayolunun korunabilirliğinin, oksijenizasyonun, ventilasyonun ve akciğer grafilerinin değerlendirilmesi ventilasyon desteği gerekliliğinin belirlenmesinde önemlidir. İdeal olarak ventilasyon desteği, solunum fonksiyonunda düşme tespit edildiğinde, solunum yetmezliğinin başında başlanmalıdır, kardiyovasküler instabilitenin gelişmesi beklenmemelidir. Bu hastaların akut hiperkapnik solunum yetmezliğinde NIV'ın yerini değerlendiren herhangi bir randomize kontrollü çalışma yoktur. Ama bu hastalar genellikle NIV'ı iyi tolere ettikleri, evde uzun süreli kullanımda yararları gösterildiği ve entübe edildiklerinde mekanik ventilatuar desteğinden ayrılmaları zor olduğu için başlangıçta NIV denemesi yapılması önerilir. Optimal medikal tedavi, fizyoterapi, aspirasyon, öksürük yardımcı (cough assist) cihazları, hava yolu temizleme teknikleri ve NIV tedavisi kombine edildiğinde etkinlik çok daha fazla artar ve endotraheal entübasyon ve invaziv MV engellenebilir. Via-

nello ve arkadaşları NMH'ta NIV ile daha iyi sonuçlar alındığını göstermişlerdir⁽¹⁸⁾. Eğer hastalarda entübasyon gerekliliği doğarsa en kısa zamanda ekstübe edilip, NIV'a geçiş sağlanmaya çalışılmalıdır^(16,17).

Nöromusküler hastalarda NIV kararı verilirken dikkat edilecek noktalar^(2-4,16,17);

1. Bulbar güçsüzlüğü olan ve kafa postürünü koruyamayan hastalarda üst hava yolu obstrüksiyon riski vardır ve bu durum özellikle uyku sırasında önemli bir sorun oluşturabilir. Artmış maske kaçağı, azalmış göğüs ekspansiyonu ile karakterizedir. Bu durum kafaya pozisyon verilerek veya ekspiratuar pozitif basıncın titre edilerek artırılması ile giderilebilir.
2. Bulbar güçsüzlüğü olan hastalarda anlamlı derecede aspirasyon riski söz konusudur. Oral sekresyonların aspirasyonu, yeme içme sırasında aspirasyon gerçekleşebilir. Yatak başında yutma değerlendirmesi ile veya ayrıntılı konuşma değerlendirmesi ile bulbar güçsüzlük hakkında karar verilebilir.
3. Bu hastalarda öksürük refleksinin zayıflığı nedeniyle sekresyonlarını atamama, mukus tıkaçlarının oluşması sıktır. Bu hastalara özel göğüs fizyoterapisi uygulanmalı, cough-assist cihazlarından ve mukolitiklerden yardım alınmalıdır. Nadiren terapötik bronkoskopi (atelektazi durumunda) gerekli olabilir.
4. Bu hastaların pek çoğunda kardiyomiyopati ve aritmiler de eşlik eder, NIV sırasında bu duruma da dikkat edilmelidir.

Altta yatan hastalığın progresyonu, bulbar tutulum ve disfonksiyon olması invaziv ventilasyon gerektirir. Ek olarak, düşük A-a O_2 gradienti olan (ağır yaşamı tehdit edici hipoksemisi olan) hastaların trakeal entübasyon ve invaziv MV ile izlenmeleri daha uygundur. Yüzde yanık, travma, yakın zamanda geçirilen yüz veya üst hava yolu cerrahisi, kusma, sabit üst hava yolu obstrüksiyonu, tüp takılmamış pnömotoraks, solunum yolunu koruyamama, hemodinamik instabilite, ağır komorbidite, bilinçte bozulma, konfüzyon/ajitasyon, kusma, barsak obstrüksiyonu ve koyu solunum sekresyonu diğer NIV'ın kontrendike olduğu durumları oluşturur.

Nöromusküler hastalığı olanlarda, göğüs kafesi deformitelerinde öncelikle tercih edilecek NIV modu basınç kontrollü modlardır (BIPAP-ST), eğer hastanın bu mod ile yeterli tidal volüm almadığı saptanırsa volüm kontrollü veya volüm hedefli basınç kontrollü

veya volüm hedefi basınç destekli modlar tercih edilebilir. Genellikle oronazal maske tercih edilir. Burun kökünde veya yüzünde maskeyi oturtacak hasar olması durumunda tam yüz ve Helmet maskeler tercih edilebilir. Nöromusküler hastalarda uzun süreli NIV kullanımında ağız parçacıkları veya nazal burun yastığı şeklinde maskeler de tercih edilebilir^(2-4,16,17). Adıgüzel N ve arkadaşları retrospektif gözlemsel kohort çalışmalarında 62 kifoskolyozlu hastayı değerlendirmişlerdir. Ellibeş hastaya başlangıçta NIMV uygulanmış, 11 hasta entübe edilmiş (%20), dokuz hasta mortalite ile sonuçlanmıştır (%14.5). Özellikle septik şok durumunda kifoskolyotik hastaların daha çok entübe ve ex oldukları saptanmış, septik şok durumunda bu hastalarda NIV kullanılmaması, NIV'in daha çok uzun dönem tedavide tercih edilmesi gerektiği bildirilmiştir⁽¹⁹⁾.

b. Obezite Hipoventilasyona Sekonder Akut Hiperkapnik Solunum Yetmezliğinde NIV

Obezitenin giderek artan prevelansı bu duruma bağlı akut hiperkapnik solunum yetmezliği gibi komplikasyonlar ile hastaların acil servislere başvurularını artırmaktadır (20). Obezite hipoventilasyon sendromu (OHS); BMI > 30 kg/m² ve gün içinde hiperkapniye yol açan kronik alveoler hipoventilasyon, bu durumu açıklayabilecek başka bir obstruktif veya restriktif akciğer hastalığı, göğüs duvarı hastalığı veya nöromusküler hastalık olmaması ile karakterizedir^(3,4,20). Akut hiperkapnik solunum yetmezliği nedeniyle hospitalize edilen hastalar arasında KOAH sonrası ikinci en sık NIV yapılan hasta grubunu OHS hastaları oluşturmaktadır. OHS'li hastalarda dekompanzasyona ve sıklıkla YBÜ yatışına neden olan bazı faktörler söz konusudur. Birincisi aşırı oksijen desteği verildiğinde akut hiperkapninin artması; ikincisi bu hastalara aşırı loop diüretikleri (furosemid gibi) kullanıldığında metabolik alkaloz gelişmesi ve bu durumun gündüz hiperkapni ve hipoksiyle seyreden hipoventilasyonu daha da kötüleştirmesidir. Üçüncüsü, OHS'li hastalara sıklıkla yanlış KOAH tanısı konması ve gereksiz beta-agonist ve steroid tedavisi uygulanmasıdır^(3,4,20).

Obezite hipoventilasyon sendromu tedavisinde amaç alveoler ventilasyonu düzeltmek, üst hava yolu açıklığını sağlamak ve hipoksemiye ortadan kaldırmaktır. Kronik dönemde bu hastalar hafif-orta hiperkapnileri nedeniyle evde uzun süreli CPAP/BiPAP tedavileri ile izlenmektedirler^(3,4,20). Günümüzde akut solunum yetmezliği ile başvuran OHS'li hastalarda tedavi yönetimi ile ilgili yeterli kanıt yoktur. Shivaram ve arkadaşları 6 morbid obez OSA ve dekompanse hiperkap-

nik solunum yetmezlikli hastada CPAP tedavisinin endotrakeal entübasyon ve invaziv MV ihtiyacını ortadan kaldırmada etkin olduğunu göstermişlerdir⁽²¹⁾. Ama kronik üzerine akut solunum yetmezliği geliştiğinde CPAP, alveoler hipoventilasyonu her zaman gideremeyebilir, BiPAP'a geçme ihtiyacı doğabilir. Rabeç ve arkadaşları, obez hastaların akut hiperkapnik solunum yetmezliğinin NIV ile tedavi edilebileceğini, PaCO₂'de düzelme elde edileceğini ve %95 vakada endotrakeal entübasyonun engellenebileceğini göstermişlerdir⁽²²⁾. Carillo ve arkadaşları OHS ve KOAH'lı hastalarda NIV sonuçlarını karşılaştırmışlardır. OHS'li hastalarda daha az geç NIV başarısızlığı (%7 vs. %13, p= 0.037), daha düşük hastane mortalitesi (%6 vs. %18, p= 0.001), daha uzun bir yıllık survival (OR: 1.83, %95 CI: 1.24-2.69, p= 0.002) olduğunu raporlamışlardır⁽¹⁴⁾. Yazarlar OHS'li hastaların NIV ile tedavilerinin en az KOAH akut alevlenmesindeki benzer etkinlik ve sonuç ile uygulanabileceği sonucuna varmışlardır⁽¹⁴⁾. Sınırlı sayıda randomize kontrollü çalışmaya dayanan kanıt olmasına rağmen, bu hastalarda NIV tedavisi gün geçtikçe temel ventilatuar destek modalitesi olmaktadır.

Obezite hipoventilasyon sendromuna bağlı akut hiperkapnik solunum yetmezliğinde NIV yapılırken daha az hava kaçığına neden olması ve daha yüksek tidal volüm (VT) sağlanması nedeniyle sıklıkla oronazal maske tercih edilir. Oronazal maske, çoğunluğu ağız solunumu yapan bu hasta grubunda daha iyi tolere edilir. NIV tedavisi sırasında bilinç durumunun, vital bulguların, solunum paterninin, oksijen saturasyonunun ve arter kan gazlarının monitorizasyonu mutlaka gereklidir. OHS'li hastalarda yüksek torasik impedans nedeniyle yüksek IPAP ve üst hava yolu kollapsını engellemek amacıyla yüksek EPAP uygulamak gerekir. Akut durumda EPAP, horlama, tanıklı apne, oksijen saturasyonundaki düşmeler kaybolana kadar kademeli olarak artırılır. Ek olarak IPAP, kabul edilebilen minimum oksijen saturasyonu (%90) sağlanacak şekilde kademeli olarak artırılır. Optimal ventilasyon, solunum kas istirahati ve yeterli VT'yi sağlayacak şekilde PS düzeyi (IPAP-EPAP) artırılır. Verilmesi gereken VT her zaman için ideal kiloya 6-8 mL/kg olacak şekilde hedeflenmelidir; hiçbir zaman hastanın o anki kilosu dikkate alınmamalıdır, çünkü akciğer büyüklüğü hastanın kilosundaki artış ile orantılı olarak artmamaktadır. Akut hiperkapnik solunum yetmezliği sırasında OHS'li pek çok hasta optimal pozitif hava yolu basıncına rağmen oksijen desteğine ihtiyaç gösterir. Pozitif hava yolu basıncı (PAP) tedavisi uygulanan hastalarda santral apnelere ortaya

çıkabileceği için bu hastaların ventilasyonunda bacak solunum sayısı mutlaka ayarlanmalıdır^(3,4,20-23). Gürsel G ve arkadaşlarının bir diğer çalışmasında obez ve obez olmayan hasta grubu karşılaştırılmış, obez hastaların daha yüksek PEEP düzeylerine ve daha uzun NIV yapılmasına ihtiyaç duyduğu belirlenmiştir⁽²⁴⁾.

YENİ TEDAVİLER

a. Yeni NIV Ventilasyon Modları

Standart BiPAP ile akut hiperkapnik solunum yetmezliği düzelmeyen hastalarda volüm hedefli basınç destek (VtPS, VAPS, AVAPS) modu kullanılabilir⁽²⁵⁾. Hibrid bir mod olan VtPS modunda basınç destek ventilasyonun konforu ve avantajları korunurken daha sabit bir tidal volüm sağlanmaya çalışılır. Bu modun OHS'li hastalar üzerindeki kullanımı ile ilgili çalışmalar farklı sonuçlar ortaya koymuştur. Bu farklılıklar modun etkinliği yönünde değil daha çok BiPAP'a üstün olup olmadığının değerlendirilmesi konusundadır. Altı haftalık randomize kesitsel çalışmada Storre ve arkadaşları VtPS modunu BiPAP-ST ile karşılaştırmışlardır⁽²⁶⁾. Çalışmaya CPAP tedavisi ile başarı sağlanamayan 19 stabil dönemde OHS hastası alınmıştır. BiPAP-ST ile karşılaştırıldığında, VtPS'nin daha efektif ventilasyon sağladığı, transkütanöz PCO₂'de daha etkin düşüş gerçekleştirdiği ama bu durumun daha iyi uyku kalitesi veya sağlık ilişkili yaşam kalitesi sağlamadığı gösterilmiştir⁽²⁶⁾. Randomize paralel grup çalışmada Murphy ve arkadaşları 50 OHS'li hastayı VtPS ve sabit düzeyde PS desteği ile randomize ederek çalışmışlar, üç ayın sonunda her iki grup sonuçları arasında fark saptanmamıştır⁽²⁷⁾. Özet olarak, günümüzde mevcut kanıtlar göstermiştir ki VtPS OHS'ye bağlı kronik hiperkapnik solunum yetmezliğindeki hastalarda PaCO₂'yi, nokturnal oksijenizasyonu, egzersiz kapasitesini ve sağlık ilişkili yaşam kalitesini düzeltmede etkindir. Öte yandan mevcut durumda, VtPS modunun sabit PS moduna göre üstünlüğünü gösteren güçlü kanıtlar yoktur ve VtPS modu akut OHS'li hastaların akut hiperkapnik solunum yetmezliğinde direk olarak değerlendirilmemiştir.

BiPAP, kronik nöromusküler hastalık ve göğüs duvarı deformitelerinin tedavisinde iyi çalışılmış ve uyku ilişkili semptomlarda, yaşam kalitesinde ve survivalda düzelme, iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Günümüzde bu popülasyonda VtPS kullanımı ile ilgili sınırlı sayıda veri vardır. VtPS kullanımını diğer NIV modları ile karşılaştıran klinik çalışma yoktur. Ama VtPS'in kifoskolyoza ve nöromusküler hastalığa bağlı kronik solunum yetmezliğinde kullanımı ile

ilgili raporlar vardır. Piesiak ve arkadaşlarının çalışmasında bir yıl boyunca 12 kifoskolyozlu hasta VtPS ile tedavi edilmiştir. Beşinci günde ve birinci yılın sonunda bazalle karşılaştırıldığında diurnal PaO₂ ve PaCO₂ düzeylerinde belirgin düzelme saptanmıştır. Bu hastalarda FVC'nin de bir yıl sonunda daha iyi olduğu bulunmuştur (1.02 vs. 0.91, p < 0.05). Çalışma süresince hiçbir hasta VtPS tedavisini bırakmamış, mükemmel uyum göstermişlerdir⁽²⁸⁾.

Akut hiperkapnik solunum yetmezliği ile YBÜ'ye kabul edilen hastalarda AVAPS ve yeni bir mod olan AVAPS-AE'nin etkinliği Gürsel G ve arkadaşlarının retrospektif çalışmasında değerlendirilmiştir⁽²⁹⁾. Bu çalışmaya KOAH hastaları dışında OHS ve diğer hiperkapnik hastalar da dahil edilmiştir. Bu çalışma ile akut hiperkapnik hastalarda AVAPS ve AVAPS-AE ile NIV'ın benzer PaCO₂ kontrolü sağladığı, ancak AVAPS-AE ile biraz daha hızlı PaCO₂ düşüşü elde edildiği gösterilmiştir. AVAPS-S ve ST modu, hastalarda belirlenen volüm hedefine göre basınç desteğinin artırılıp azaltılmasıyla gerçekleştirilen hibrid bir moddur. Burada tidal volüm hedefine ulaşılamadığında hastaya uygulanan PS değeri ve IPAP arttırılmakta ancak EPAP değerştirilmemektedir. Ama özellikle OHS de ve nöromusküler hastalıklarda uyku sırasında üst hava yolunun direncinin artışı gerçekleşebilir. Bu hastalarda tidal volüm verilememesinin sebebi üst hava yolu obstrüksiyonunun yenilememesidir. Bu üst hava yolu direncini yenmek üzere AVAPS ventilasyon moduna otomatik EPAP özelliği eklenerek AVAPS-AE modu geliştirilmiştir. Bu teknik ile üst hava yolu tıkanıklığı tespit edilirse EPAP arttırılmakta, üst hava yolu açık ancak yeterli tidal volüm verilemiyorsa cihaz tarafından IPAP, PS değerleri arttırılmaktadır. Bu modla ilgili henüz yeterli çalışma yoktur. Bu öncü çalışmada en azından AVAPS ile eşit etkinliği gösterilmiştir. Ancak üstünlüğünü ve akut durumda etkinliğini ispatlamak üzere yeni çalışmalara ihtiyaç vardır⁽²⁹⁾.

Yine özellikle nöromusküler hastalarda değişken solunum paternine uyum sağlayacak şekilde adaptive servo ventilation (ASV) gibi modlar da günümüzde kullanılabilir⁽³⁰⁾.

b. Ekstra Korporeal Karbondioksit Uzaklaştırma (ECCO2R) Yöntemi

Noninvaziv mekanik ventilasyon tedavisi başarısız olduğuunda geleneksel yaklaşım olarak invaziv mekanik ventilasyona geçilmektedir⁽³⁾. Ancak son yıllarda yeni bir yaklaşım olarak ekstra korporeal karbondioksit uzaklaştırma (ECCO2R) yöntemi kullanılmaya başlanmıştır^(31,32). Düşük kan akım hızı ile eksternal

membran akciğer yardımı ile sürekli venövenöz hemodializ devresine benzer bir sistemle kanın karbondioksitten temizlenmesini sağlayan bir sistemdir⁽³¹⁾. Henüz konu ile ilgili kısıtlı sayıda çalışma özellikle de KOAH'lı hastaları içeren çalışmalar mevcuttur⁽³¹⁾. KOAH dışı hiperkapnik solunum yetmezliğinde kullanımı ile ilgili veriler kısıtlıdır. Uzun süreli kullanımı kan dolaşımı ilişkili enfeksiyon riski, vasküler yapılarait kanama, tromboz gibi komplikasyonlar taşıyacağı için genellikle önerilmez. Dolayısıyla uzun dönemde nöromusküler hastalarda, göğüs duvarı deformitesi olan hastalarda kullanımları uygun görünmemektedir. Ama obezite hipoventilasyon gibi durumlarda akut hiperkapni tedavisinde tercih edilebilir ancak bu hastalarda da vasküler yapıların bulunması ve korunması ile ilgili sorunlar yaşanabilir. ECCO2R'un akut hiperkapni tedavisinde gelecekte daha fazla yer bulacağı ön görülmektedir ama bu konuda daha ayrıntılı, değişik hasta gruplarını içeren çalışmaya ihtiyaç vardır⁽³²⁾.

BTS rehberine göre eğer deneyim söz konusuysa aşağıdaki durumlarda ECCO2R kullanımı tercih edilmektedir⁽³⁾.

- Eğer optimal IMV ile akciğer koruyucu stratejileri doğrultusunda asidoz oluşumu engellenemiyor, ağır hiperkapnik asidoz geliyorsa (pH < 7.15) düşünülmalıdır (grade D).
- Eğer akciğer koruyucu ventilasyon gerekiyor ama beyin hasarı nedeniyle hiperkapni istenmiyorsa ECCO2R düşünülmalıdır (grade D).
- Akciğer transplant adayı olan IMV'deki hastalarda düşünülebilir (grade D).

Sharma SA ve arkadaşları, ağır akut hiperkapnik solunum yetmezliği tablosunda olan beş hastada çift lümenli kateter yerleştirilerek ECCO2R uygulamışlardır (33). Yaklaşık 500 ml/dak kan akım hızı ve ortalama destek süresi 45 saat olacak şekilde uygulama yapılmıştır. Ortalama PaCO₂, desteğin ilk dört saati içinde 95.8 ± 21.9 mmHg'dan 63.9 ± 19.6 mmHg'a gerilemiştir, pH, 7.11 ± 0.1'den 7.26 ± 0.1'e yükselmiştir. Üç hasta direkt ECCO2R cihazından ve mekanik ventilatörden ayrılabilmiş, bir hastada ECMO'ya (ekstrakorporeal membran oksijenizasyon) geçilmiş, bir hasta ise desteğin çekilmesini takiben vefat etmiştir. Sistemik kanama ve cihaz ile ilişkili komplikasyon gözlenmemiştir⁽³³⁾. Düşük akımlı CO₂ uzaklaştırma tedavisinin standart tedaviye eklenmesinin, ağır akut hiperkapnik solunum yetmezliği hastalarında asidozun progresyonunu sınırlayabileceği yorumu yapılmıştır⁽³⁴⁾.

c. Yüksek Akımlı Nazal Kanül ile Isıtılmış ve Nemlendirilmiş Yüksek FiO₂ Uygulaması

Bu şekilde oksijen yüksek akımla 60 L/dakika uygulanabilir. Yüksek akımlı nazal kanülün oksijenizasyonu sağlamanın dışında ileri sürülen diğer bir avantajı üst hava yolu ölü boşluğunu yıkayarak CO₂ yeniden solunmasını minimuma indirmesidir. Aynı zamanda yüksek akımlı oksijen düşük derecede PEEP etkisi yaratır. Bu nedenlerle özellikle KOAH'lı hastalarda solunum işini ve solunum sayısını azalttığı ve bir miktar karbondioksit düşüşü sağladığı ileri sürülmüştür^(35,36). Ancak hiperkapnik akut dekompanse solunum yetmezliğinde kullanımı ile ilgili özellikle akciğer dışı hiperkapnik solunum yetmezliği ile ilgili yeterli veri ve çalışma yoktur.

KANITLANAMAYAN TEDAVİLER

Geçmişte solunum stimülanı olarak kullanılan medroksiprogesteron, asetazolamid, teofilin gibi ajanların akut veya kronik hiperkapnik durumlarda yararları kanıtlanmamıştır, günümüzde rutin kullanımları önerilmez⁽²⁾. Uzun süreli diüretik kullanımına, dehidratasyona, kusmaya bağlı metabolik alkaloz durumunda gelişen hiperkapnide asetazolamid kullanımı ile yüksek bikarbonat düzeyinin düşürülmesi ve solunum merkezinin yeniden uyarılması ile hiperkapninin ortadan kaldırılması mümkün olabilir⁽³⁷⁾. Helium oksijen (Heliox) ventilasyonu akut hiperkapnik solunum yetmezliğinin rutin tedavisinde önerilmez^(3,38).

KAYNAKLAR

1. Murray M, Nadel J: *Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine*, 4th ed., Philadelphia, Elsevier, 2005
2. Feller Kopman DJ, Shwartzstein RM. *The evaluation, diagnosis, and treatment of the adult patient with acute hypercapnic respiratory failure*. www.uptodate.com 2018
3. Davidson AC, Banham S, Elliott M, et al. *BTS/ICS guideline for the ventilatory management of acute hypercapnic respiratory failure in adults*. *Thorax* 2016; 71 Suppl 2:ii1.
4. Pisani L, Nava S. *Noninvasive ventilation in acute hypercapnic respiratory failure*. *Semin Respir Crit Care Med* 2014; 35: 501-6.
5. Joosten SA, Koh MS, Bu X, et al. *The effects of oxygen therapy in patients presenting to an emergency department with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease*. *Med J Aust* 2007; 186:235.
6. Gay PC, Edmonds LC. *Severe hypercapnia after low-flow oxygen therapy in patients with neuromuscular disease and diaphragmatic dysfunction*. *Mayo Clin Proc* 1995; 70:327.
7. Boyer EW. *Management of opioid analgesic overdose*. *N. Engl J Med* 2012; 367: 146-155.
8. Marraffa JM, Cohen V, Howland MA. *Antidotes for toxicological emergencies: a practical review*. *Am J Health Syst Pharm*. 2012 Feb 1. 69(3):199-212.

9. Brown AF, McKinnon D, Chu K. Emergency department anaphylaxis: A review of 142 patients in a single year. *J Allergy Clin Immunol*. 2001 Nov; 108(5):861-6.
10. Hemph AB, Jakobsson JG. Helium-oxygen mixture for treatment in upper airway obstruction: a mini review. *Journal of Acute Medicine* 2016; 6(4): 77-81
11. Carleton SC, Reardon RF, Brown CA III. Bag-mask ventilation. Brown CA III, Sakles JC, Mick NW, eds. *The Walls Manual of Emergency Airway Management*. 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2018. Chap 9.
12. Reardon RF, Mason PE, Clinton JE. Basic airway management and decision making. Roberts JR, Custalow CB, Thomson TW, et al, eds. *Roberts and Hedges' Clinical Procedures in Emergency Medicine*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014. 39-61.
13. Gursel G, Aydınoğdu M, Tasyurek S, 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.
14. 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(12):1279-128
15. Carron M, Zarantonello F, Tellaroli P, Ori C. Perioperative noninvasive ventilation in obese patients: a qualitative review and meta-analysis. *Surg Obes Relat Dis* 2016; 12:681.
16. Simonds AK. NIV in neuromuscular disease. In: Muir J-F, Ambrosino N, Simonds A, eds. *Noninvasive ventilation*. 2nd edn. European Respiratory Society Monograph, 2008: 224-39.
17. NICE clinical guidance [CG105]. *Motor neurone disease: the use of non-invasive ventilation in the management of motor neurone disease*. 2010. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg105>
18. Vianello A, Bevilacqua M, Arcano G, et al. Noninvasive ventilatory approach to treatment of acute respiratory failure in neuromuscular disorders. A comparison with endotracheal intubation. *Intensive Care Med* 2000; 112: 1024-1028.
19. Adıgüzel N, Karakurt Z, Güngör G, et al. Management of kyphoscoliosis patients with respiratory failure in the intensive care unit and during long term follow up. *Multidiscip Respir Med*. 2012 Sep 21;7(1):30. doi: 10.1186/2049-6958-7-30.
20. Masa JF, Corral J, Alonso ML, et al. Efficacy of different treatment alternatives for obesity hypoventilation syndrome. Pickwick study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(1):86-95. DOI:10.1164/rccm.201410-1900OC.
21. Shivaram U, Cash ME, Beal A. Nasal continuous positive airway pressure in decompensated hypercapnic respiratory failure as a complication of sleep apnea. *Chest*. 1993 Sep;104(3):770-4.
22. Rabec C, Merati M, Baudouin N, et al. Management of obesity and respiratory insufficiency. The value of dual-level pressure nasal ventilation. *Rev Mal Respir* 1998; 15: 269-78.
23. Piper AJ, Sullivan CE. Effects of short-term NIPPV in the treatment of patients with severe obstructive sleep apnea and hypercapnia. *Chest* 1994; 105: 434-440.
24. Gursel G, Aydınoğdu M, Gulbas G, Ozkaya S, Tasyurek S, Yıldırım F. The influence of severe obesity on non-invasive ventilation (NIV) strategies and responses in patients with acute hypercapnic respiratory failure attacks in the ICU. *Minerva Anesthesiol*. 2011 Jan;77(1):17-25.
25. Pluym M, Kabir AW, Gohar A. The use of volume-assured pressure support noninvasive ventilation in acute and chronic respiratory failure: a practical guide and literature review. *Hospital Practice* 2015, 43:5, 299-307, DOI: 10.1080/21548331.2015.111047.
26. Storre JH, Seuthe B, Fiechter R, Milioglou S, Dreher M, Soricter S, Windisch W. Average volume-assured pressure support in obesity hypoventilation: A randomized crossover trial. *Chest*. 2006 Sep;130(3):815-21.
27. Murphy PB, Davidson C, Hind MD, Simonds A, Williams AJ, Hopkinson NS, Moxham J, Polkey M, Hart N. Volume targeted versus pressure support non-invasive ventilation in patients with super obesity and chronic respiratory failure: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2012 Aug;67(8):727-34. doi: 10.1136/thoraxjnl-2011-201081.
28. Piesiak P, Brzecka A, Kosacka M, et al. Efficacy of noninvasive volume targeted ventilation in patients with chronic respiratory failure due to kyphoscoliosis. *Adv Exp Med Biol*. 2015;838:53- 58. DOI:10.1007/5584_2014_68.
29. Gursel G, Zerman A, Basarik B, et al. Noninvasive auto-titrating ventilation (AVAPS-AE) versus average volume-assured pressure support (AVAPS) ventilation in hypercapnic respiratory failure patients. *Intern Emerg Med*. 2018 Apr;13(3):359-365. doi: 10.1007/s11739-018-1821-2.
30. Selim B, Ramar K. Advanced positive airway pressure modes: adaptive servo ventilation and volume assured pressure support, *Expert Review of Medical Devices* 2016, 13:9, 839-851, DOI: 10.1080/17434440.2016.1218759
31. Del Sorbo L, Pisani L, Filippini C et al. Extracorporeal CO2 removal in hypercapnic patients at risk of noninvasive ventilation failure: A matched cohort study with historical control. *Crit Care Med* 2015; 43: 120-7
32. Kaushik M, Wojewodzka-Zelezniakowicz M, Cruz DN, et al. Extracorporeal carbon dioxide removal: the future of lung support lies in the history. *Blood Purif* 2012; 34:94.
33. Sharma SA, Weerwind PW, Strauch U et al. Applying a low flow CO2 removal device in severe acute hypercapnic respiratory failure. *Perfusion* 2016; 31(2):149-155
34. Hilty MP, Riva T, Cottini SR, Kleinert EM, Maggiorini A, Maggiorini M. Low flow veno-venous extracorporeal CO2 removal for acute hypercapnic respiratory failure. *Minerva Anesthesiologica* 2017;83:812-23. DOI: 10.23736/S0375-9393.17.11524-5).
35. Longhini F, Pisani L, Lungu R et al High-flow oxygen therapy in hypercapnic patients recovering from an episode of acute-on-chronic respiratory failure. *European Respiratory Journal* 2017 50: PA1862; DOI: 10.1183/1393003.congress-2017.PA1862.
36. Lepere V, Messika J, La Combe B. High flow nasal cannula oxygen supply as treatment in hypercapnic respiratory failure. *Am J of Emerg Medicine* 2016; 34(9): 1914.e1-1914.e2
37. Javaheri S: Acetazolamide improves central sleep apnea in heart failure: A double-blind, prospective study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:234-237.
38. Hurford WE, Cheifetz IM. Respiratory controversies in the critical care setting. Should heliox be used for mechanically ventilated patients? *Respir Care* 2007;52:582-91; discussion 91-4.