

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**AKUT HİPERKAPNİK SOLUNUM YETERSİZLİĞİNDE
NONİNVAZİV MEKANİK VENTİLASYON
KULLANIMININ ETKİNLİĞİ VE SERUM BNP
DÜZEYİNE OLAN ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR AYLİN MORAY

TEZ DANIŞMANI

YRD. DOÇ. DR. NEŞE DURSUNOĞLU

DENİZLİ-2007

Bu çalışma jürimiz tarafından GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI'nda
TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN Prof.Dr. Fatma EVYAPAN

ÜYE Doç.Dr.Göksel KITER

ÜYE Doç.Dr.Sibel ÖZKURT

ÜYE Doç.Dr.Dursun DURSUNOĞLU

ÜYE Yrd.Doç.Dr.Neşe DURSUNOĞLU

Yukarıdaki imzaların adı geçen jüri üyelerine ait olduğunu onaylım.

18.10/2007

Prof.Dr.Zafer AYBEK

Dekan V.

DEKAN

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince her konuda destek ve yardımlarını esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocam sayın Prof. Dr. Fatma EVYAPAN'a teőekkür ederim.

Çalıőmalarımda her zaman desteklerini esirgemeyen tez hocam Yrd. Doç. Dr. Neşe DURSUNOĞLU'na ve hocalarım Doç. Dr. Sibel Özkurt'a, Doç. Dr Göksel Kıter'e, Yrd. Doç. Dr Sevin Baőer'e ve birlikte çalıőtığım tüm asistan arkadaşlarıma; Ayrıca uzmanlık tez çalıőmamda yardımcı olan Kardiyoloji Anabilim Dalından Doç.Dr. Dursun DURSUNOĞLUN'a ve tüm asistan arkadaşlarıma, Biyokimya Anabilim dalından Prof. Dr. Bünyamin Kaptanoğlu'na ve Dr Őahika Özen'e ve her konuda desteğini esirgemeyen eőim ile birlikte tüm aileme sonsuz teőekkür ederim.

Dr.Aylin MORAY

İÇİNDEKİLER

	SAYFA NO
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
SOLUNUM YETMEZLİĞİ.....	2
SOLUNUM YETMEZLİĞİNDE SINIFLAMA.....	2
TİP 1 SOLUNUM YETMEZLİĞİ.....	2
TİP2 SOLUNUM YETMEZLİĞİ.....	3
AKUT SOLUNUM YETMEZLİĞİ.....	3
KRONİK SOLUNUM YETMEZLİĞİ.....	3
FİZYOpatolojik MEKANİZMALAR.....	4
İNSPİRE EDİLEN OKSİJEN FRAKSİYONUNUN DÜŞÜKLÜĞÜ....	4
HİPOVENTİLASYON.....	4
ŞANT.....	4
VENTİLASYON/PERFÜZYON DENGESİZLİĞİ.....	5
DİFÜZYON BOZUKLUĞU.....	5
DESATÜRE KARIŞIK VENÖZ KAN.....	6
SOLUNUM YETMEZLİĞİ TEDAVİSİ	6
NONİNVAZİV MEKANİK VENTİLASYON.....	7
PATOfizyolojik MEKANİZMA.....	7
UYGULANAN HASTALIKLAR-ENDİKASYONLARI.....	8
OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIKLARI.....	8
RESTRİKTİF AKCİĞER HASTALIKLARI.....	8
HİPOKSEMİK SOLUNUM YETMEZLİĞİ.....	9
POSTOPERATİF HASTALAR.....	9
ENTÜBE EDİLMEK İSTENMEYEN HASTALAR.....	9
MEKANİK VENTİLATÖRDEN AYIRMA	9
KRONİK SOLUNUM YETMEZLİĞİ.....	9
NIMV KONTRENDİKASYONLARI.....	9
NIMV UYGULAMASI.....	10
NIMV YANETKİ VE KOMPLİKASYONLARI.....	11
NATRİÜRETİK PEPTİDLER.....	11
NATRİÜRETİK PEPTİD RESEPTÖRLERİ.....	11

NATRIÜRETİK PEPTİD KLİRENSİ.....	12
B-TİPİ NATRIÜRETİK PEPTİD SALINIMI.....	12
FİZYOLOJİK FONKSİYONLARI.....	13
B-TİPİ NATRIÜRETİK PEPTİD ÖLÇÜMÜ.....	13
SOLUNUMSAL HASTALIKLAR VE BNP.....	14
GEREÇ VE YÖNTEM	17
SOLUNUM FONKSİYON TESTİ.....	17
EKOKARDİYOĞRAFİ.....	18
NONİNVAZİV MEKANİK VENTİLASYON.....	19
ARTER KAN GAZI.....	19
NT-PRO BNP ÖLÇÜMÜ.....	19
TIBBİ TEDAVİ.....	19
İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	20
BULGULAR.....	21
TARTIŞMA.....	29
SONUÇLAR.....	34
TÜRKÇE ÖZET.....	36
İNGİLİZCE ÖZET.....	38
KAYNAKLAR	40

TABLolar ÇİZELGESİ

	SAYFA NO
Tablo-1: KOAH'a bağlı akut solunum yetmezliğinde NIMV endikasyonları	8
Tablo-2: NIMV komplikasyonları	11
Tablo-3: KOAH akut atakta NIMV endikasyonları	17
Tablo-4: Hastaların demografik özellikleri, NIMV öncesi vital bulguları	21
Tablo-5: Hastaların fizik muayene bulguları	22
Tablo-6: Hastaların solunum yetmezliğine neden olan risk faktörleri	22
Tablo-7: Hastaların yatış süresi, NIMV kullanım süresi, NIMV basınçları	
Ortalaması	23
Tablo-8: NIMV tedavi öncesi, 1. saat ve sonrası arter kan gazı parametrelerinin	
karşılaştırılması	23
Tablo-9: NIMV tedavi öncesi ve sonrası spirometrik ölçüm değerlerinin	
karşılaştırılması	24
Tablo-10: NIMV tedavi öncesi ve sonrası ekokardiyografi bulguları	25
Tablo-11: NIMV tedavi öncesi ve sonrası CRP, fibrinojen, sedimantasyon,	
NT-proBNP ortalama değerleri	26
Tablo-12: NIMV tedavi öncesi NT-proBNP ile AKG değerleri arasındaki	
korelasyonlar	27
Tablo-13: NIMV tedavi öncesi NT-proBNP ve solunum fonksiyon testi	
Parametreleri arasındaki korelasyonlar	28
Tablo-14: NIMV tedavisi öncesi NT-proBNP ve ekokardiyografi bulguları	
Arasındaki korelasyonlar	28

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

SAYFA NO

Şekil -1:NIMV öncesi ve sonrası bazı spirometrik ölçümlerin karşılaştırılması	24
Şekil-2: NIMV öncesi ve sonrası, sol ve sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonlarının karşılaştırılması	25
Şekil-3: NIMV öncesi ve sonrası, sistolik ve ortalama PAB karşılaştırılması	26
Şekil-4: BNP ile arteryal pH'ın korelasyonu	27

KISALTMALAR

NIMV= Noninvaviv mekanik ventilasyon
BNP=B-tipi natriüretik peptid
PAB= Pulmoner arter basıncı
AKG= Arter kan gazı
FiO₂= Fraksiyone inspire edilen oksijen
PaO₂= Parsiyel oksijen basıncı
PaCO₂= Parsiyel karbondioksit basıncı
V/P= Ventilasyon/ perfüzyon
KOAHA= Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
CO₂= Karbondioksit
FEV₁= 1. saniye zorlu ekspirasyon hacmi
PEEPi= intrinsik pozitif expiryum sonu basınç
ANP= Atrial natriüretik peptid
CNP= C-tipi natriüretik peptid
DNP= Dendroaspis natriüretik peptid
NPR= Natriüretik peptid reseptörü
GTP= Guanozintrifosfat
cGMP= Siklik guanozinmonofosfat
NT-proBNP= N-terminal proBNP
NEP= Nötral endopeptidaz
mRNA= Haberci Ribo Nükleik Asit
RAAS= Renin-anjiyotensin –aldosteron sistemi
RIA= Radioimmunoassay
PAH= Pulmoner arteriyel hipertansiyon
KKY= Konjestif kalp yetmezliği
FVC= Zorlu vital kapasite
PEFR= Peak ekspiratuar akım hızı
IPAP= İnspiratuar pozitif havayolu basıncı
EPAP= Ekspiratuar pozitif havayolu basıncı
HDL= Yüksek dansiteli kolesterol
CRP= C-reaktif protein

SES= Solunumsal ensefalopati skoru

YSKK= Yardımcı solunum kas kullanımı

HCO₃= Bikarbonat

EF= Ejeksiyon fraksiyonu

NPPV= Non invaziv pozitif ventilasyon

GİRİŞ

Solunum, birçok sistemin ortak çalışması ile gerçekleşen karmaşık bir fonksiyondur. Solunumun yeterli olması için solunum merkezi, ventilasyon, difüzyon ve perfüzyonun tam olması gerekir. Bu fonksiyonlardan herhangi birinde bozukluk olması solunum yetmezliğine neden olmaktadır. Hipoksemik ve hiperkapnik solunum yetmezliği en sık görülenleridir (1).

Solunum yetmezliği medikal tedavi ile kontrol altına alınamadığında, hastanın ventilasyonunun desteklenmesi gerekmektedir. Ventilasyon desteği, invaziv veya noninvaziv olarak uygulanabilmektedir. Noninvaziv mekanik ventilasyon (NIMV) uygulaması ile invaziv mekanik ventilasyona bağlı olarak gelişebilecek komplikasyonları ve mortaliteyi azaltmak mümkün olmaktadır (2).

Pulmoner hipertansiyon, ilerlemiş akciğer hastalığı olan hastalarda sık görülen bir komplikasyon olup kötü prognoz ile ilişkilidir. Pulmoner hipertansiyon özellikle akciğer hastalığının ağırlığı ve hipokseminin derecesi ile paralellik gösterir (3).

Pulmoner vasküler rezistans artışına cevap olarak sağ ventrikülde hipertrofi ve dilatasyon meydana gelmektedir. Ventrikül volüm ve basınç artışına cevap olarak kardiyak miyozitlerden B-tipi natriüretik peptid (BNP) üretimi artar. Sağ ventrikül disfonksiyonu ve yetmezliği nedeniyle serum BNP düzeyi artması tanıda yardımcı olmaktadır (4).

NIMV, solunum yetmezliği olan hastalarda periferik ödemin azalmasına, pulmoner arter basıncında (PAB) azalmaya ve sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda artmaya neden olmaktadır (5).

NIMV, akut hiperkapnik solunum yetmezliği tedavisinde, dikkatli seçilmiş hastalarda invaziv mekanik ventilasyona gerek kalmadan kabul gören bir tedavi yöntemidir. Bu çalışmada, akut hiperkapnik solunum yetmezliği olan hastalarda NIMV'un solunum fonksiyonları, arter kan gazı (AKG), PAB ve serum BNP düzeyine olan etkinliğini araştırmak amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

SOLUNUM YETMEZLİĞİ

Solunum, atmosfer gazlarının solunum sistemi ve kan aracılığı ile dokulara ulaşması, kimyasal reaksiyonla hücrelere girmesi ve burada oluşacak gazların tekrar kan ve solunum sistemi yoluyla atmosfere atılması olarak tanımlanmaktadır (6).

Solunum sistemi, gaz-değişim organı akciğer ve solunum pompası olmak üzere iki bölümden oluşmaktadır. Solunum pompası; göğüs duvarı, solunum kasları, santral sinir sistemi, periferik ve spinal sinirleri içermektedir. Sistemin herhangi bir bölümünün yetersizliği sonucu solunum yetmezliği gelişmektedir (7,8) .

Solunum yetmezliği; karışık venöz kandan karbondioksitin (CO_2) uzaklaştırılması ve/veya oksijenizasyon gibi gaz değişim fonksiyonun biri veya her ikisinde solunum sisteminin yetersiz kalmasıdır. Deniz seviyesinde nefes alan bir kişide (Fraksiyone inspire edilen oksijen (FiO_2): 0,21) solunum yetmezliğini gösteren sınırlar AKG'de parsiyel oksijen basıncının (PaO_2) 60 mmHg'dan düşük veya parsiyel karbondioksit basıncının ($PaCO_2$) 45 mmHg'dan yüksek veya her ikisinin birlikte olmasıdır (7,8).

SOLUNUM YETMEZLİĞİNDE SINIFLAMA

Solunum yetmezliği gaz değişim anormalliklerine göre; hipoksemik "tip 1" ve hiperkapnik "tip 2", klinik seyirlerine göre ise akut ve kronik solunum yetmezliği olarak sınıflandırılmaktadır.

TIP 1 SOLUNUM YETMEZLİĞİ

Hiperkapni olmaksızın hipoksemiye yol açan solunum yetmezliği genel olarak pulmoner ve kardiyak nedenlerle meydana gelmektedir. Bu tip solunum yetmezliği sıklıkla akciğerin interstisyumu ve alveol duvarının etkilenmesiyle ilişkilidir. Fibrozan alveolit ve pulmoner ödem, restriktif ventilatuvar bozukluk ve karbonmonoksit difüzyon kapasitesinde azalma ile sonuçlanmaktadır. Obstrüktif akciğer hastalıkları ile pulmoner emboli, pnömoni de hipoksemik solunum yetmezliği nedenleri arasındadır. Hipokseminin en önemli patofizyolojik

mekanizmaları ise ventilasyon/perfüzyon (V/P) dengesizliği, artmış şant, difüzyon bozukluğu ve alveolar hipoventilasyondur.

TİP 2 SOLUNUM YETMEZLİĞİ

Alveolar hipoventilasyon, PaCO_2 'de artma ve PaO_2 'de azalmaya neden olmaktadır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), alveolar hipoventilasyonun en sık nedenidir. KOAH'nın akut alevlenmeleri sırasında, kronik hiperkapnik solunum yetmezliği üzerine akut solunum yetmezliği meydana gelebilmektedir. CO_2 retansiyonu, KOAH'lı hastalarda 1. saniye zorlu ekspirasyon hacmi (FEV1):1,2 litreden fazla olduğunda nadiren görülmektedir (9).

AKUT SOLUNUM YETMEZLİĞİ:

Kardiyojenik akciğer ödemi veya solunum merkezinin ilaç intoksikasyonlarında olduğu gibi genellikle bilinen eski bir solunum hastalığı olmaksızın kısa sürede ortaya çıkan solunum yetmezliğidir. Akut solunum yetmezliği dakikalar veya saatler içinde gelişir. Etyolojik faktörlere bağlı olarak AKG'de hipoksemi ($\text{PaO}_2 < 55 \text{ mmHg}$) veya hızlı CO_2 birikimi ($\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$) ile respiratuvar asidoz ön plandadır.

KRONİK SOLUNUM YETMEZLİĞİ

Kronik solunum yetmezliği, nöromuskuler hastalıklar, kifoskolyoz veya ileri evre interstisyel akciğer hastalığı gibi altta yatan solunum problemi olan olgularda meydana gelmektedir. Stabil dönemde AKG analizinde kronik hipoksi ($\text{PaO}_2 < 55 \text{ mmHg}$) ve/veya hiperkapni ($\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$) vardır. Hiperkapni, metabolik alkaloz ile kompanse edildiği için $\text{pH} > 7.30$ 'dur. Kronik solunum yetmezliği üzerine akut solunum yetmezliği ise genelde ağır KOAH, nöromuskuler hastalıklar veya göğüs duvarı hastalıklarında gelişmektedir. AKG değerlendirmesinde; PaCO_2 'nin stabil haldeki değerden 5 mmHg ve üzeri ani artış görülmektedir. Polisitemi, kor pulmonale varlığı kronik solunum yetmezliği için ipucu olurlarken, mental durumda meydana gelen ani değişiklikler akut solunum yetmezliği veya kronik solunum yetmezliği üzerine gelişen akut solunum yetmezliğinin bulgusudur (8,10).

FİZYOPATOLOJİK MEKANİZMALAR

İNSPİRE EDİLEN OKSİJEN FRAKSİYONUNUN DÜŞÜKLÜĞÜ (FIO₂)

Hipoksemik solunum yetmezliğinin nadir nedenlerindedir. Yangında, duman inhalasyonunda, deniz seviyesinden yüksek yerlerde inspire edilen havanın oksijen içeriğinin azalması sonucu da hipoksemi gelişmektedir.

HİPOVENTİLASYON

Dakika ventilasyonu, bir dakikada ekspire edilen toplam hava volümüdür. Solunum sayısı ve tidal volüm çarpımına eşittir. İki komponente sahiptir; alveol ventilasyonu ve ölü boşluk. Yetişkinlerde anatomik ölü boşluk 150 cc dir. CO₂ atılması alveol ventilasyonunun fonksiyonudur. Alveol ventilasyonun azalması halinde alveolde PaO₂ azalır, PaCO₂ yükselir. Alveolar hipoventilasyonda alveoloarteriyel oksijen gradiyenti normaldir. Hipoventilasyon, iki nedene bağlı olarak meydana gelmektedir.

a) Solunum işinin artmasına bağlı CO₂ üretiminin artması ve ventilasyonun bu ihtiyacı karşılayamaması (fizyolojik ölü boşluk benzeri solunum) özellikle KOAH hastalarında bu tip alveol hipoventilasyonu mevcuttur.

b) Normal CO₂ üretiminin ventilasyon tarafından karşılanamaması. Bu durumda akciğerler tamamen normaldir. Genellikle nedenler ekstratorasiktir. Solunum merkezinin ilaçlar ile depresyonu, medulla hastalıkları, omurilikte iletim bozukluğu, ön boynuz hastalıkları solunum kaslarının sinir hastalıkları, solunum kas hastalığı, göğüs kafesi patolojisi, üst solunum yolu darlıkları alveolar hipoventilasyona neden olmaktadır (6,8).

ŞANT

Şant sonucu havalı alveol bypass edildiğinde karışık venöz kan oksijenlenmeden sol ventriküle geri döner. Normal sağlıklı kişilerde bronşiyal ve thabesian dolaşım arasında %2-3 oranında şant görülmektedir. Konsolidasyon ve atelektazi nedeniyle ventile olamayan akciğer birimlerinde perfüzyonun devam etmesi ya da patent foramen ovale gibi anatomik kanallar ile venöz kanın sağdan sola

akımı gibi patolojik durumda şant gelişebilmektedir. Şant sonucu oluşan hipoksemide, FiO₂ çok yüksek olsa dahi PaO₂'de düzelme görülmez (7,8).

VENTİLASYON –PERFÜZYON DENGESİZLİĞİ

Normal bireylerde, istirahatte akciğerin V/P oranı:0.9 yaklaşık 1'dir. Normal bir akciğerde, akciğer birimlerinin heterojen dağılımı ile V/P dengesinin de bölgesel farklılık sınırlıdır. Mikst venöz kan tamamen oksijenlenir ve CO₂ ise dakika ventilasyonunda artış olmadan uzaklaştırılır.

Hasta akciğerde V/P dağılımı dengesizliği gaz değişiminde belirgin bozukluğa neden olarak klinik olarak önemli derecede hipoksemiyle sonuçlanmaktadır. V/P oranının düşük olduğu birimler, yüksek alveolar PaCO₂ ve düşük alveolar PaO₂ sahiptir. Bu alanlarda alveol kapillerlerinden geçen karışık venöz kanın tümü oksijenlenemez. KOAH, astım, bronşektazi, interstisyel akciğer hastalıkları, pnömoni ve akciğer ödemi V/P oranında düşüklüğe neden olan başlıca hastalıklardır.

Ventilasyon-perfüzyon oranının yüksek olduğu birimlerde kanda PaO₂ yüksek, PaCO₂ düşüktür. Ancak perfüzyonun lokal azalması halinde lokal hipoksiye bağlı olarak vazokonstriksiyonla kan akımı akciğerin diğer bölgelerine yönelir ve böylece bu alanlarda perfüzyonun ventilasyona oranla artmasıyla hipoksemi gelişir. V/P dengesizliğinde gradiyent artar ve diğer hipoksemi nedenlerinden ayırıcı tanıda önemlidir (6,7,8).

DİFÜZYON BOZUKLUĞU

Difüzyon, alveolo-kapiller zarında oksijen ve CO₂ alım-verimini tanımlar. Alveol kapiller zarının oluşturduğu difüzyon alanı ortalama 50-100 m² ve kalınlığı da 0,5 mikrondur. Difüzyon, gazların erime hızı ile düz; molekül ağırlıkları ile ters orantılıdır. CO₂ erime hızı oksijene göre 25 kat fazladır; ancak CO₂'in molekül ağırlığı fazla olduğundan, oksijene göre 20 kez daha hızlı olarak difüzyon yapar.

Difüzyonu olumsuz etkileyen faktörler;

- Alveolar-kapiller blok: Alveolar-kapiller membrandaki kalınlaşma veya permeabilitenin azalması ile gaz transferi azalır.

- Alveolar kapillerlerin dilatasyonu nedeniyle eritrosit ve alveol arası mesafenin artışı
- Alveol ve karışık venöz kan arası oksijen gradiyenti azalması
- Eritrositlerin kapillerleri geçiş süresinin kısalması: bu süre normalde 0,75-0,80 sn'dir. Kapiller geçiş zamanı 0,20 sn'den az ise alveol ve uç-kapiler parsiyel oksijen basıncı arasında belirgin gradiyent hipoksemi ile sonuçlanır.
- Kapillerin kaybı nedeni ile alveolo-kapiller yüzey alanının azalması. Kapiller rezerv azalır ve kapiller geçiş zamanında kısalmaya katkıda bulunur (6,8).

DESATÜRE KARIŞIK VENÖZ KAN

Azalmış kardiyak output, hemoglobin konsantrasyonunun azalması veya periferel dokuda artmış oksijen tüketimi desatüre karışık venöz kan nedenleri arasındadır (8).

SOLUNUM YETMEZLİĞİ TEDAVİSİ

Ventilatuvar yetmezliği olan hastada alveol ventilasyonunun düzeltilmesi için; bronkodilatasyon, infeksiyon ve sekresyonların kontrolü, göğüs duvarının stabilizasyonu, kontrollü oksijen tedavisi, solunumu deprese eden ilaçların engellenmesi ve NIMV önerilmektedir.

PaO_2 60 mmHg'nın altında veya SaO_2 %90'nın altında olduğunda akut solunum yetmezliğinde oksijen desteği gerekmektedir. Hipoksinin santral sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem üzerine olan yaşamı tehdit eden olumsuz etkileri nedeniyle akut durumda yüksek konsantrasyonda oksijen tedavisi önerilirken, devamında kontrollü düşük konsantrasyonda oksijen desteği önerilmektedir.

Yeterli alveol ventilasyonu olmayan hastada mekanik ventilatör ile alveol ventilasyonunun desteklenmesi gerekir. Hiperkapninin hızlıca düşürülmesi, $PaCO_2$ 'de artış korkusu olmaksızın oksijen tedavisi verebilme, solunum paterninde değişiklik, ve solunum kas yükünün azaltılmasını sağlayan NIMV yaşam kurtarıcı olabilmektedir. Fakat NIMV hiçbir zaman invaziv ventilasyonun alternatifi olarak görülmemelidir.

Kronik solunum yetmezliği olgularında ise sekresyonların atılımı, gerektiğinde uzun süreli oksijen tedavisi, evde mekanik ventilasyon, kor pulmonaleye yönelik tedavi ve pulmoner rehabilitasyon da uygulanmalıdır (8,11).

NONİNVAZİV MEKANİK VENTİLASYON

NIMV, Meyer ve Hill tarafından tanımlanmış olup, endotrakeal hava yolunu kullanmaksızın alveol ventilasyonunu arttıran bir tekniktir. İlk olarak 1940'lı yıllardaki polio epidemileri süresince yaygın olarak kullanılmıştır. 1950'li yılların sonlarına doğru KOAH akut alevlenmesi olan hastaların takibinde NIMV uygulanmıştır. Obstrüktif uyku apne sendromu, kistik fibrozis, göğüs duvarı deformitesi ve nöromuskuler hastalıklara sekonder kronik solunum yetmezlikli hastaların takibinde de NIMV 'nun başarısı kanıtlanmıştır (12).

PATOFİZYOLOJİK MEKANİZMA

NIMV ile uygulanan pozitif basınç kollabe ya da az ventile olan alveollerin açılmasına ve fonksiyonel reziduel kapasitenin artmasına neden olur. İntrapulmoner sağdan sola şant azalır ve oksijenizasyon artar. Fonksiyonel reziduel kapasitedeki artış akciğer kompliyansını düzeltir, solunum işini azaltır. Sol ventrikül transmural basıncının azalması ile kalbin ard yükünü azaltarak, kardiyak debiyi artırır (13).

Hiperkapnik solunum yetmezlikli hastaların solunum kasları, solunum mekaniğindeki ağır bozukluk, yüksek intrinsik pozitif expiryum sonu basınç (PEEPi) ve artmış inspiratuvar direnç nedeniyle büyük basınç değışikliklerine rağmen yeterli alveolar ventilasyonu yapamayabilir. Uygulanan NIMV ile hastanın daha az efor harcayarak derin nefes almasına izin verilir. Ekspirasyon süresince düşük basınç düzeyi ile dinamik hiperinflasyonun etkileri dengelenir (14). İntrinsik PEEP'in %80-90'ını düzeyinde eklenen external PEEP, inspiratuvar kasların işini azaltmaktadır. NIMV ile dakika ventilasyonu arttırılarak, solunum kasları dinlendirilir ve arteriyel kan gazları düzeltilir (12).

UYGULANAN HASTALIKLAR - ENDİKASYONLARI OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIKLARI

KOAH akut alevlenmeye bağlı, hiperkapnik solunum yetmezlikli hastalarda uygulanan NIMV ile AKG değerleri, vital bulgular, dispne skorunda düzelme olmaktadır. Ayrıca intübasyon ihtiyacı, yoğun bakım ve hastanede kalma süresi, mortalite oranı ve komplikasyonların sayısında anlamlı azalma olduğu yapılan çalışmalar ile bildirilmiştir KOAH'a bağlı akut solunum yetmezliğinde NIMV uygulama endikasyonları tablo-1 de gösterilmiştir.

Tablo-1: KOAH'a bağlı akut solunum yetmezliğinde NIMV endikasyonları

1-Ventilatör ihtiyacı olan hastanın saptanması

A.Akut solunum yetmezliği semptom ve bulgularının olması

a.Artan orta ve ciddi derecede dispne

b.Solunum sayısı>24, yardımcı solunum kas kullanımı, paradoksal solunum

B.Gaz değişim bozukluğu

a.PaCO₂ >45 mmHg ve pH<7.35

b.PaO₂ /FiO₂<200

2-NIMV için uygun hasta olması

Kistik fibrozisli hastalarda ise transplantasyon öncesi akut kötüleşmelerde, CO₂ retansiyonu ile komplike olmuş status astmatikuslu hastalarda NIMV ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Obstrüktif uyku apne sendromu ve ekstübasyon sonrası gelişen glottik ödem gibi üst hava yolu obstrüksiyonlarında da NIMV uygulanmaktadır.

RESTRIKTİF AKCİĞER HASTALIKLARI

Göğüs duvarı deformitesi veya nöromusküler hastalık nedeniyle torasik restriksiyonu olan hastalarda oluşan kronik solunum yetmezliği tedavisinde NIMV kullanımı ilk basamak olarak düşünülmektedir. NIMV ile gaz alış verişinin düzeldiği, entübasyonun engellendiği ve evde uygulanan NIMV ile hastaneye yatışların azaldığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (13,15).

HİPOKSEMİK SOLUNUM YETMEZLİĞİ

Akut hipoksemik solunum yetmezlikli hastalarda yapılan çalışmalarda CO₂ retansiyonu olmayan hastaların NIMV'a daha kötü yanıt verdiği görülmüştür. NIMV, hipoksemik solunum yetmezliğinde gaz alışverişini düzeltmekte, entübasyon gereksinimini, komplikasyonları ve mortalite oranını azaltmaktadır.

POSTOPERATİF HASTALAR

Cerrahi sonrası NIMV uygulamasının, pulmoner fonksiyonları ve gaz alışverişini düzelttiği, mortalite oranı, yoğun bakımda kalma süresini ve entübasyon ihtiyacını azalttığı bildirilmiştir (15).

ENTÜBE EDİLMESİ İSTENMEYEN HASTALAR

Terminal dönem hastalarda dispneyi azaltmak ve çevredekilerle iletişimine izin vermesi açısından uygulanabilmektedir. Yaşlı hastalarda daha konforlu, komplikasyonların az olması ve kısa süreli prognozun iyi olması nedeniyle NIMV entübasyona tercih edilmektedir (15).

MEKANİK VENTİLATÖRDEN AYIRMA

NIMV uygulaması ile standart ekstübasyon kriterleri sağlanmadan ekstübe olan hastalarda uzun süreli entübasyonun, nazokomial infeksiyon, üst hava yolu travması gibi komplikasyonları engellenmiş olmaktadır (15).

KRONİK SOLUNUM YETMEZLİĞİ

NIMV'nun kronik solunum yetmezlikli hastalarda semptomların düzelmesine ve gaz alışverişinin stabilizasyonuna neden olduğu kanıtlanmıştır. Ayrıca invaziv mekanik ventilatöre göre daha kolay uygulanması, deneyimli eleman gereksiniminin az olması, trakeostomi ile ilgili komplikasyonların eliminasyonu, hasta konforunu artırması ve daha düşük maliyet avantajlarıdır(13).

NIMV KONTRENDİKASYONLARI

- Solunum ve/veya kalp durması
- Hemodinamik instabilite (hipotansif şok, aritmi, kontrolsüz kardiyak iskemi)
- Hava yollarının korunamaması

- Artmış sekresyonlar
- Yüzde travma, cerrahi, yanık ya da anatomik defekt
- Ciddi ensafalopati
- Ciddi üst gastrointestinal sistem kanaması (13,16,17).

NIMV UYGULANMASI

Uygun hasta seçimini takiben, NIMV'nun başarılı bir şekilde uygulanabilmesi için konforlu bir maske, hasta için optimal ventilatör basınçları, uygun monitörizasyon ve teknik bilgisi iyi olan, tecrübeli sağlık ekibi gerekmektedir (15). Ventilatör seçiminde yol gösterici bulgular yoktur, karar temelde uygulayan hekimin deneyimine bağlıdır. Akut durumlarda yoğun bakım ventilatörleri ya da taşınabilir pozitif basınçlı cihazlar volüm veya basınç sınırlı modlarda kullanılmaktadır (15,18).

Düşük inspiratuvar basınç (8 ile 10 cmH₂O) ile başlanarak hasta toleransına göre giderek artırılabilir gibi; yüksek basınçla (15 ile 20 cmH₂O) başlanarak hasta tolere edemez ise basınçların azaltılması önerilmektedir. Ekspiryum basıncı yeterli akım için 4-5 cmH₂O olarak önerilmektedir (15).

NIMV'nun kısa dönem uygulamasında oronazal veya nazal maske kullanılmaktadır. Kronik solunum yetmezliğinde ise oronazal maskelerin nazal maskelere göre CO₂ düşürmede daha etkili olduğu bildirilmiştir. Nazal maske, oronazal maske ile karşılaştırıldığında daha konforlu olup hastanın konuşmasına, yemek yemesine, balgam çıkarmasına izin vermektedir (15,18,19).

NIMV YAN ETKİ VE KOMPLİKASYONLARI

Yan etkiler maske ve ventilatör hava akım basıncı ile ilişkilidir (Tablo-2) (13).

Tablo-2: NIMV komplikasyonları

Maske ile ilişkili

- Rahatsızlık hissi
- Yüz derisinde eritem, akne benzeri döküntü
- Klostrofobi

Hava akımı ve basınçla ilgili

- Nazal konjesyon, göz irritasyonu
- Sinüs /kulak ağrısı
- Nazal/oral kuruluk
- Aerofaji

Hava kaçağı ile ilgili

- Aspirasyon pnömonisi
 - Hipotansiyon
 - Pnömotoraks
-

NATRIÜRETİK PEPTİDLER

Natriüretik peptid ailesi yapısal olarak benzer fakat genetik olarak farklı, biyokimyasal ve fizyolojik özellikleri aynı dört peptidi kapsar. İlk olarak 1981 de De Bold ve arkadaşları tarafından atrial natriüretik peptid (ANP) tanımlanmıştır. Bunu takiben diğer peptidler B tipi veya beyin natriüretik peptid (BNP), C tipi natriüretik peptid (CNP) ve dendroaspis natriüretik peptid (DNP) izole edilmiştir (20). Natriüretik peptidlerin tümü iki sistein aminoasidi arasında disülfid bağı bulunan 17 aminoasit içeren halka yapısı içermektedir. Amino ve karboksi terminal uçlarındaki polipeptid yapısındaki aminoasit sayısı farklılık göstermektedir. ANP 28 aminoasit, BNP 32 aminoasit, CNP 53 aminoasit, DNP 38 aminoasit içermektedir (21). BNP ilk olarak domuz beyininden izole edilmiş olup kısa bir süre içerisinde asıl sentez yerinin ventrikül myokardı olduğu gösterilmiştir (20).

NATRIÜRETİK PEPTİD RESEPTÖRLERİ

Natriüretik peptid reseptörü (NPR); NPR-A, NPR-B ve NPR-C olmak üzere üç tane olup; tümü guanozintrifosfatı (GTP) siklik 3-5 guanozinmonofosfata (cGMP)

çeviren guanil siklaz bağımlı transmembran reseptörleridir (22). NPR-A ve NPR-B yapı olarak birbirlerine benzerdir. Her iki reseptör adrenal bez ve böbrekte bulunmasına rağmen NPR-A büyük kan damarları endotelinde, NPR-B ise beyinde özellikle pituiter bezde baskındır. NPR-C reseptörü vasküler endotel, düz kas, kalp, adrenal bez ve böbrek olmak üzere birçok dokuda yer alır. Yapılan çalışmalarda NPR-C reseptörlerinin ANP, BNP ve CNP için klirens reseptörü olduğu gösterilmiştir. Natriüretik peptidler bu reseptöre bağlandıktan sonra internalize edilerek enzimatik olarak yıkılır ve C-reseptör hücre yüzeyine geri döner. Böbrekler ve vasküler dokudaki tüm reseptörlerin %95 'den fazlası klirens reseptörleridir. NPR-C, natriüretik peptid yıkımı ve dolaşımdan natriüretik peptidlerin uzaklaştırılmasını sağlamaktadır (21,23). Natriüretik peptid reseptörlerinin aktivasyonu ile intrasellüler cGMP düzeyi artışı fosfodiesteraz, iyon kanalları ve cGMP bağımlı protein kinaz gibi distal proteinleri düzenler ve hücre fonksiyonları değiştirir (22).

NATRIÜRETİK PEPTİD KLİRENSİ

BNP yarı ömrü ise 20 dakika iken N-terminal proBNP (NT-proBNP) yarı ömrü ise 120 dakikadır (21). Kardiyak natriüretik peptitler için iki klirens yolu tanımlanmıştır. Birincisi hem ANP hem de BNP'nin NPR-C klirens reseptörlerine bağlanmasıdır. İkinci yol ise nötral endopeptidaz 24.11 (NEP) ile inaktivasyon ve yıkımdır. NEP membran-bağılı çinko metalloproteinazdır. Fibroblast, endotelial hücre, düz kas hücresi, kardiyak myozit, endotelial hücre yüzeyinde ve özellikle böbrek proksimal tübül fırçalı kenarlı membranda yaygın olarak bulunur. NEP hem ANP'nin hem de BNP'nin yıkımına neden olur. Molekülün halka yapısının açılması ile molekül inaktive olur (20-22).

B- TİPİ NATRIÜRETİK PEPTİD SALINIMI

BNP geni birinci kromozom kısa kolu üzerinde lokalizedir (21). BNP 134 aminoasitli preprohormon olarak kardiyak miyozitlerde sentezlenir. Ventriküler miyozitlerde gerilime cevap olarak 26 aminoasitli sinyal peptidin intrasellüler salınımını takiben kardiyak miyozit yüzeyinde 108 aminoasitli proBNP parçalanır ve 76 aminoasitli fragman NT-proBNP ile 32 aminoasitli fragman BNP salınır (24). NT-proBNP biyolojik fonksiyonu bilinmemekte ve eliminasyonu sadece

böbreklerden atılım yoluyla olmaktadır (25,26). BNP fizyolojik olarak aktiftir, beyin, böbrek, vasküler endotelyum ve diğer organlarda bulunan fonksiyonel reseptörler ile bağlanmaktadır (27). BNP, haberci ribonükleik asit (mRNA) turnover'nın yüksek olması nedeniyle, ANP'nin aksine granüllerde depolanmaz ve patlayıcı tarzda salınır. BNP gen ekspresyonunun upregülasyonu kısmen miyozit hücre yüzey integrinleri ve mitojenle aktive olan protein kinaz ile kontrol edilir. BNP salınımı, endotelin-1, anjiyotensin-II ve glukokortikosteroidler ile de stimüle edilir (21,22).

FİZYOLOJİK FONKSİYONLARI

Natriüretik peptidler vasküler tonüsü azaltıp, venöz kapasite artışına ve renin-anjiyotensin –aldosteron sistemi (RAAS), endotelin, sitokin ve vazopressin gibi birçok hormon sisteminin aktivitesinin inhibisyonuna neden olurlar. ANP ve BNP'nin özelliği refleks taşikardi oluşturmadan kardiyak ön yükü azaltmalarıdır. Bu azalma olasılıkla vagal afferentlerin stimülasyonu, santral sinir sisteminden sempatik dışı akımın inhibisyonu ve otonomik sinir uçlarından katekolamin salınımının azalması nedeniyledir. Vasküler özellikleri nedeniyle natriüretik peptitler renal hemodinami ve fonksiyonlar üzerine direkt etkiye sahiptirler. Toplayıcı kanalda sodyum geri emilimini azaltarak sodyum atılımını artırır. Afferent renal arteriollerde vazodilatasyon, efferent arteriollerde vazokonstriksiyon sonucu glomerüler kapillerde basınç artışı ve buna bağlı glomerüler filtrasyonda artışa neden olurlar. Bu özellikleri ile arteriyel ve venöz yatakta vazodilatasyon dengesi aynı zamanda natriürez ve diürez sağlar. BNP'nin aktif formu kapiller yaktan interstisyuma sıvı geçişi sonucunda intravasküler volüm azalması ve hipotansiyona yol açar. Natriüretik peptidlerin koroner arterlerde direkt vazodilatasyon etkisi gösterilmiştir. Ayrıca kalp ve diğer organ sistemlerinde antimitojenik etki, hücre büyümesinin modülasyonunda potansiyel rol oynadığı gösterilmiştir (20-22).

B-TİPİ NATRİÜRETİK PEPTİD ÖLÇÜMÜ

BNP ilk olarak kompetatif radioimmunoassay (RIA) kullanılarak ölçülmüştür. Shiono RIA ile insan BNP molekülünün halka yapısı ve karboksi terminal ucuca karşı iki direkt spesifik monoklonal antikör kullanılmaktadır. Ölçülebilir aralık 2-2000 pg/ml'dir. Yaş gruplarına göre BNP için normal aralıklar ;

Kadın için ;

45-65 yaş 157-192 pg/ml

65 yaş üstü 233-284 pg/ml

Erkek için ;

45-65 yaş 120-146 pg/ml

65 yaş üstü 177-216 pg/ml

Triage BNP analizi ise BNP'ye karşı floresan ile işaretli antikor kullanılan immunoflorometrik yöntemdir. Ölçülebilir aralık 5 ile 5000 pg/ml'dır. Yaş gruplarına göre BNP için normal aralıklar ;

Kadın için ;

45-65 yaş 73-93 pg/ml

65 yaş üstü 120-155 pg/ml

Erkek için ;

45-64 yaş 40-52 pg/ml

65 yaş üstü 67-86 pg/ml

Advia Centuar BNP analizi için ölçülebilir aralık 2-2000 pg/ml'dir. BNP, 100 pg/ml altında olduğunda spesifitesi %96 bildirilmiştir (28).

SOLUNUMSAL HASTALIKLAR VE BNP

Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) ortalama PAB dinlenme halinde 20 mmHg, egzersizde ise 30 mmHg'nin üzerinde ve pulmoner kapiller wedge basıncının 15 mmHg'nin altında olması olarak tanımlanmaktadır (4).

KOAH, interstisyel akciğer hastalıkları, yaygın akciğer parankim destrüksiyonuna yol açan hastalıkların ileri dönemleri; hem pulmoner vasküler yatak kaybı, hemde hipoksik vazokonstriksiyon sonucu PAH neden olurlar. Uyku apne sendromları, solunum merkezi hastalıkları, nöromüsküler hastalıkları, göğüs kafesi deformiteleri ve obezite-hipoventilasyon sendromu kaynaklı alveolar hipoventilasyon hipoksemi, hiperkapni ve asidozis ile vazokonstriktif PAH yol açarlar (29).

PAH patogenezinde pulmoner vazokonstriksiyon önemli bir rol oynar. Akut hipoksi PAB'da artışa neden olmaktadır. Hipoksiye basınç cevabı saniyeler içinde

başlayıp genel olarak üçüncü dakikada pik yapmakta ve hipoksi devam ettiği sürede yavaş yavaş azalmaktadır. Akut hipoksiye pulmoner vazokonstriktör yanıt prekapiller düzeyde olup, küçük müküler arter ve arterioller etkilenmektedir. Kronik hipoksi de küçük pulmoner arter ve arteriollerde anatomik değişiklikler ve pulmoner vasküler “remodeling” görülmektedir. Fibroselüler değişiklikler, küçük müküler arter ve arteriollerin media tabakasında düz kaslarda proliferasyon, damar duvarında kalınlaşma ile karakterizedir. Beraberinde elastin ve kollajen sentezlenerek, ekstrasellüler matriks ve adventisiyada depolanmakta ve sonuçta pulmoner rezistans damarların genişleyebilirliği azalır, pulmoner kan akımına direnç artmaktadır. Kronik hipoksemi nedeniyle oluşan polisitemi, kan viskozitesini arttırarak pulmoner hipertansiyona katkıda bulunmaktadır. Akut hiperkapni akut hipoksik vazokonstriktör yanıtı arttırıcı etki göstermektedir. Ağır asidozis, pulmoner vazokonstriksiyona yol açmaktadır (30). Artan pulmoner vasküler rezistansa cevap olarak sağ ventrikülde hipertrofi ve dilatasyon meydana gelmektedir. Ventrikül volüm ve basınç artışına cevap olarak kardiyak miyozitlerden BNP üretimi artmaktadır. Sağ ventrikül disfonksiyonu ve yetmezliği nedeniyle serum BNP düzeyi artması tanıda yardımcı olmaktadır (20,4).

Akciğer hastalıklarında görülen PAH hafif ve orta derece olup morbitide ve kötü prognozla ilişkilidir. PAH, akciğer hastalığının ağırlığı ve özellikle hipokseminin derecesi ile paralellik gösterir (3).

Yapılan çalışmalarda; kor pulmonale ile komplike olmuş kronik solunumsal yetmezlikli hastalarda, kor pulmonalesi olmayanlar ile karşılaştırıldığında BNP düzeyi anlamlı yüksek bulunmuştur. Plazma BNP düzeyinin sistolik PAB ile lineer korelasyon gösterdiği fakat hipokseminin derecesi ile BNP arasında anlamlı korelasyon olmadığı gösterilmiştir (31). Ando ve ark.yaptığı çalışmada ise kronik solunumsal hastalığı olan hastalarda hipoksinin derecesi ile plazma BNP konsantrasyonunun arttığı gösterilmiştir (32).

Akut nefes darlığı olan hastalarda etiyojolojiyi hızlı ve doğru olarak saptamak oldukça önemlidir. Nefes darlığının belli başlı iki nedeni olan akciğer hastalığı ve konjestif kalp yetmezliğinin ayırımı sıklıkla zordur. Fizik muayene bulguları,

laboratuvar testleri ve göğüs radyografileri sıklıkla nonspesifiktir (33,34). Özellikle yaşlı hastalarda KOAH ve konjestif kalp yetmezliği (KKY) birlikteliği fazladır. KKY'li yaşlı hastalarda meydana gelen bronkospazm nedeniyle ayırıcı tanı daha da zorlaşmaktadır. İzole diastolik kalp yetmezlikli hastalarda kardiyomegalinin olmaması ve ekokardiyografide diastolik disfonksiyon kriterinin duyarlılığının zayıf olması nedeniyle gösterilmesi daha zordur. Sol ventrikül disfonksiyonlu hastalar solunumsal hastalığı olanlar ile karşılaştırıldığında plazma BNP düzeyi belirgin olarak artmaktadır (35,36,37).

KOAH akut ataklar, sağ ventrikül volüm artışı ile kor pulmonale kötüleşmesine neden olmaktadır. Bu hastalarda plazma BNP düzeyi yüksek olmasına rağmen (300 -600 pg/ml) çoğunlukla sol ventrikül diastol sonu basıncının yükseldiği kardiyak nefes darlığındaki kadar yükselmediği gösterilmiştir (38). Kanda BNP konsantrasyonunun hızlı bir şekilde ölçülmesi nefes darlığı nedeni olan akciğer hastalığının KKY'den ayırımında oldukça sensitif ve spesifik bir test olarak görülmektedir (39). BNP düzeyinin özellikle göğüs radyografisi ve transtorasik ekokardiyografi bulgularının katkısının olmadığı veya sınırlı olduğu durumlarda, dispnenin ayırıcı tanısında önemli belirleyici etken olabileceği düşünülmektedir (40).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Pamukkale Üniversitesi Hastanesi yerel etik kurulu tarafından onanmış olup, ayrıca tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır. Eylül 2005-Nisan 2007 tarihleri arasında, akut hiperkapnik solunum yetmezliği nedeniyle Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim dalı servisine yatırılıp yapılan ve noninvaziv mekanik ventilasyon uygulanan 9 kadın (%25) , 27 erkek (%75) olmak üzere 36 hasta çalışmaya dahil edildi. Akut hiperkapnik solunum yetmezliği, arter kan gazı analizinde $PaO_2 < 55$ mmHg, $PaCO_2 > 45$ mmHg olarak tanımlandı. Hastalara noninvaziv mekanik ventilasyon (NIMV) endikasyonu, American Associations of Respiratory Care'in konsensusu'na göre konuldu (Tablo-3) (41). Hemodinamik olarak stabil olmayan, solunum arresti gelişen, NIMV uygulamasını kabul etmeyen, mental durumu bozuk, aşırı sekresyon, kraniyofasiyal cerrahi veya travması olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Tablo-3: KOAH akut atakta noninvaziv mekanik ventilasyon endikasyonları*

Aşağıdakilerden en az ikisinin bulunması

- Yardımcı solunum kaslarının kullanılmasını gerektiren ve paradoksal karın hareketlerine yol açan orta ve ağır dispne
- $pH < 7.35$
- $PaCO_2 > 45$ mmHg
- Solunum sayısı $> 25/dk$

*American Associations of Respiratory Care'in konsensusu'na göre.

Hastalar solunumsal ensefalopati yönünden 0 ile 4 arasında derecelendirildi.

- (0) Mental durumu normal
- (1) Hafif asteriksis
- (2) Belirgin asteriksis, hafif konfüzyon ve gün boyu uyku hali
- (3) Devamlı konfüzyon ve ajitasyon
- (4) Major ajitasyon

SOLUNUM FONKSİYON TESTİ

Solunum fonksiyon testi kuru sistem- infrared interruption yöntemiyle ölçüm yapan, volüm duyarlı, kalibre edilebilir, taşınabilir "MIR Spirobank" marka

spirometri ile hastaların dinlenme halinde, oturur pozisyonda ve burun, burun sıkacağı ile kapatılarak yaptırıldı. Hastaların maksimum inspiryumdan sonra zorlu bir ekspiryum yapmaları istendi. Her hastaya test en az 3 defa yaptırıldı ve en iyi değer seçildi. NIMV tedavisine başlanan ilk 3 gün içinde ve taburculukta spirometri ile solunum fonksiyonları değerlendirildi

FVC (Zorlu vital kapasite)

FEV1(1. saniye zorlu ekspirasyon hacmi)

FEV1/FVC

PEFR(Peak ekspiratuvar akım hızı) bakıldı.

Değerler mutlak değer ve o yaş ve boy için beklenen değer yüzdesi olarak alındı. Tüm hastalara NIMV tedavisine başlandıktan sonraki ilk 3 gün içinde ve taburculukta solunum fonksiyon testi uygulandı.

EKOKARDİYOGRAFI

Çalışmaya dahil edilen vakaların klinik durumlarından habersiz olan aynı gözlemci tarafından, tüm olgulara NIMV ve medikal tedavi öncesi ve taburculukta, sol lateral dekübit pozisyonda M mod, 2 boyutlu ve Doppler ultrason yöntemleriyle ekokardiyografik inceleme yapıldı (Vivid 7, 2.5 MHz transdüser). Sol ventrikül çapları, hacimleri ve fonksiyonları, interventriküler septum ve posterior duvar kalınlıkları, Amerikan Ekokardiyografi Derneği kriterlerine göre ölçüldü (42,43). Hastaların sağ atriyum ve sağ ventrikül çapları, sağ ventrikül serbest duvar kalınlıkları M-mode teknikle ölçüldü. Triküspit yetersizliğinin maksimal regürjitan jeti sürekli akım (CW) Doppler yöntemiyle kaydedildi. Sistolik pulmoner arter basıncı, validasyon tekniğine göre, basitleştirilmiş Bernoulli denklemi kullanılarak sistolik trans-triküspid gradyanına klinik olarak tahmin edilen ortalama sağ atriyum basıncının eklenmesiyle hesaplandı (44). Pulse Doppler tekniği ile pulmoner arter sistolik akım hızı, Kitabatake ve ark.'nın tanımladığı şekilde ölçüldü (45). Akselerasyon zamanı, ejeksiyonun başlangıcı ile zirve akım hızı arasındaki aralık olarak tanımlandı. Sağ ventrikül ejeksiyon zamanı ölçüldü. Ortalama pulmoner arter basıncını ölçmede ayrıca Mahan ve ark.'nın tanımladığı şekilde regresyon denklemi de kullanıldı (46).

NONİNVAZİV MEKANİK VENTİLASYON

Noninvaziv mekanik ventilasyon uygulaması, BPAP (Respironics Inc; Murrysville, PA) marka bilevel ventilatör ile yapıldı. Hastanın uyumuna göre nazal (Respironics, Counter De'Luxe Nazal, USA) veya oro-nazal (Respironics, Performa Track Ora-nazal, USA) BPAP maskesi kullanıldı. NIMV tedavisi başlangıç basınçları, inspiratuar pozitif havayolu basıncı (IPAP) 8 cmH₂O ve ekspiratuar pozitif havayolu basıncı (EPAP) 4 cmH₂O olmak üzere tüm hastalarda sabit basınç olarak ayarlandı. Pulse oksimetre ile ölçülen oksijen satürasyonu (SaO₂) %88 'in üstünde olacak şekilde oksijen tedavisi verildi. Tedavinin ilk 1 saati içinde arteriyel kan gazı değerleri tekrar değerlendirildi. Hastaların arteriyel kan gazı değerlerine göre IPAP 2 cmH₂O, EPAP ise 1 cmH₂O olacak şekilde basınçlar artırıldı. IPAP maksimum 20 cmH₂O ve EPAP maksimum 10 cmH₂O kullanılması planlandı. Hastalar beslenme, tuvalet ihtiyaçları, nebulizer tedavi dışında ilk gün sürekli, devamında 8 saati uykuda olmak üzere en az 12 saat /gün noninvaziv mekanik ventilasyon kullandı. NIMV uygulaması Göğüs hastalıkları asistanı ve hemşiresi tarafından Göğüs hastalıkları servisinde gerçekleştirildi.

ARTER KAN GAZI ÖLÇÜMÜ

Hastaların arter kan gazı analizi biyokimya laboratuvarında Medica Easy STAT (Medaci Corp. MA., USA) marka cihaz ile yapıldı. Tüm hastalara NIMV tedavisi ve oksijen desteği olmadan ilk değerlendirmede dinlenme halinde AKG analizi yapıldı. NIMV tedavisi süresince takibinde aralıklı olarak ve NIMV sonrası taburculukta AKG analizi tekrarlandı.

NT- PRO BNP ÖLÇÜMÜ

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan NIMV tedavisi öncesi ve tedavi sonunda alınan kan örnekleri 4000 rpm de 7 dakika santrifüj edilerek elde edilen serum örnekleri godelere ayrıldı. Serum örneklerinde solid faz kemilüminesan immünölçüm yöntemi (DPC- İmmulite 2000, USA) ile NT- Pro BNP ölçümü yapıldı.

TIBBİ TEDAVİ

Tüm hastalara noninvaziv mekanik ventilasyon ile beraber medikal akut atak tedavisi uygulandı. Kısa etkili beta 2 agonist ve antikolinerjik kombine

bronkodilatörler nebulizatör ile ilk 1 saat içinde 20 dk ara ile 3 defa olmak üzere idame dozu ise hastanın semptom ve fizik muayene bulgularına göre düzenlendi. 0.5 mg/kg/saat'lik parenteral teofilin infüzyonu, 0.5 mg/kg'dan parenteral kortikosteroid intravenöz, 0.1 mg/kg profilaktik dozda düşük molekül ağırlıklı heparin subkutan, gerekirse diüretik ve akciğer enfeksiyon bulgusu olan hastalarda da tedaviye oral veya parenteral antibiyotik eklendi.

Çalışmaya alınan tüm hastalarda ilk servise yatışta rutin biyokimya (BUN, kreatinin, sodyum, potasyum, glukoz, total kolesterol, trigliserit, yüksek dansiteli (HDL) kolesterol) ile hastaneye yatış ve taburculuk öncesinde hemogram, C-reaktif protein (CRP), BNP, fibrinojen, sedimantasyon olmak üzere kan tetkikleri yapıldı. Postero-anterior akciğer grafisi ve elektrokardiyogramları çekildi.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, mesleği, ek hastalık, son bir yıl içindeki acile başvuru ya da yatış gerektiren atak sayısı, atak nedeni, solunumsal ensefalopati skoru (SES), dakika solunum sayısı, dakika nabız sayısı, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı değerleri tedavi öncesi ve taburculuk değerleri, solunum sistemi ve kardiyovasküler sistem muayene bulguları, NIMV tedavi öncesi oda havasında alınmış AKG değerleri, yatışın ilk 3 gününde yapılmış solunum fonksiyon testi parametreleri, NIMV kullanım süresi, en iyi arter kan gazı değerlerinin elde edildiği ortalama NIMV basınçları, taburcu olmadan önceki oda havasındaki en iyi arter kan gazı değerleri, solunum fonksiyon testi parametreleri, elektrokardiyogramları ve ekokardiyografi bulguları kaydedildi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi, SPSS for Windows (10.0) istatistik paket programı ile gerçekleştirildi ve sürekli değişkenlere ilişkin ölçümsel değerler ortalama \pm standart sapma; nitelik değişkenlere ilişkin değerler yüzde olarak verildi. Tedavi öncesi ve sonrası bağımlı ikili gruplarda paired sample test -Student's t-testi, çoklu bağımlı gruplarda ise repeated anova testi kullanıldı. Korelasyon analizinde ise Pearson korelasyon testi kullanıldı. $P < 0.05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Akut hiperkapnik solunum yetmezliği olan 36 (9 kadın, 27 erkek) hastanın yaş ortalamaları 64.1±10.7 yıl idi. 11 (%31.6) hasta hiç sigara içmemiş, 25 (%69.4) hasta ise ortalama 64.7±34.01 paket/yıl sigara içme öyküsüne sahipti. Vücut kitle indeksi 27.4±7.3 kg/m² olup 14.7 kg/m² ile 44.4 kg/m² arasında değişmekteydi. Yıllık atak sayısı 1 ile 8 arasında değişmekte olup ortalama 2.14±1.6 idi. NIMV tedavisi öncesi, solunumsal ensefalopati skoru 1.1±1.04, dakika nabız sayısı 99.5±19.9, dakika solunum sayısı 27.03±6.5, sistolik kan basıncı 123.4±20.1 mmHg, diastolik kan basıncı 72.6 ±12.1 mmHg idi (Tablo -4).

Tablo-4:Hastaların demografik özellikleri ve NIMV öncesi vital bulguları

Cinsiyet(Kadın/ Erkek)	9(%25)/27(%75)
Yaş(ortalama yıl)	64.1±10.7
Sigara içme öyküsü paket/yıl	64.7±34.01
Vücut kitle indeksi(kg/m ²)	27.4±7.3
Son 1 yıllık atak sayısı	2.14±1.6
Ensefalopati skoru	1.1±1.04
Nabız sayısı/dk	99.5±19.9
Solunum sayısı/dk	27.03±6.5
Sistolik kan basıncı(mmHg)	123.4±20.1
Diastolik kan basıncı(mmHg)	72.6 ±12.1

NIMV: Noninvaziv mekanik ventilasyon

Çalışma hastalarının ilk değerlendirmede fizik muayene bulguları 20 hastada (%55.6) ronküs, 24 hastada (%66.7) ral, 15 hastada (%41.7) sessiz toraks, 29 hastada (80.6) wheezing, 29 hastada (%80.6) siyanoz, 10 hastada (%27.8) kalpde üfürüm, 4 hastada (%11.1) S3, 1 hastada (2.8) S4, 20 hastada (%55.6) yardımcı solunum kas kullanımı (YSKK), 15 hastada (%41.7) pretibial ödem, 8 hastada (%22.2) boyun venöz dolgunluk, 4 hastada (%11.1) hepatomegali, 2 hastada (%5.6) asit, olduğu saptandı (Tablo - 5).

Tablo - 5: Hastaların fizik muayene bulguları

Bulgu	N	%
Ronküs	20	55.6
Ral	24	66.7
Sessiz toraks	15	41.7
Wheezing	29	80.6
Siyanoz	29	80.6
Kalpde üfürüm	10	27.8
S3	4	11.1
S4	1	2.8
YSKK	20	55.6
Pretibial ödem	15	41.7
Boyun venöz dolgunluk	8	22.2
Hepatomegali	4	11.1
Asit	2	5.6

Çalışma hastalarımızda hiperkapnik solunum yetmezliğine neden olan en sık risk faktörü %50 oranında araya giren enfeksiyon idi (Tablo-6).

Tablo -6: Hastaların solunum yetmezliğine neden olan etyolojik risk faktörleri

Risk Faktörleri	N	%
Enfeksiyon	18	50
Tedavi uyumsuzluğu	11	30,6
Cerrahi	3	8.3
Obstrüktif uyku apne sendromu	3	8.3
Pulmoner tromboemboli	1	2.8

Hastaların yatış süresi ortalama 13.3 ± 5.4 gün, NIMV kullanma süresi ise ortalama 10.02 ± 4.4 gün iken gün içinde ortalama NIMV uygulama süresi 16.1 ± 5.4 saat idi. Uygulanan en yüksek ortalama EPAP basıncı 5.9 ± 1.2 cmH₂O, IPAP basıncı 13.5 ± 3.5 cmH₂O idi (Tablo-7).

Tablo-7: Hastaların yatış süresi, NIMV kullanım süresi, NIMV basınçları ortalama ve standart sapma değerleri

Yatış süresi (gün)	13.3±5.4
NIMV kullanım süresi (gün)	10.02±4.4
Günlük NIMV kullanımı(saat)	16.1±5.4
İPAP (cmH ₂ O) (ort± SS)	13.5±3.5
EPAP (cmH ₂ O)(ort ±SS)	5.9±1.2

NIMV: Noninvasif mekanik ventilasyon

NIMV uygulaması öncesi arter kan gazı parametreleri, NIMV uygulama sonrası 1.saat sonu değerleri ile karşılaştırıldığında bikarbonat (HCO₃) dışındaki tüm parametrelerde pH, PaO₂, PaCO₂, %SaO₂ de istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düzelme saptandı (sırasıyla p=0.001, p=0.002, p=0.003, p=0.0001). NIMV tedavi sonrası değerleri, tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında ise arter kan gazı parametrelerinin tamamında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düzelme olduğu saptandı (p=0.001) (Tablo 8).

Tablo-8:NIMV tedavi öncesi,1.saat ve sonrası arter kan gazı parametrelerinin karşılaştırılması

Parametreler	İlk kabul (NIMV öncesi) ort±SS	NIMV (1. saat) ort±SS	p	NIMV (çıkış öncesi) ort±SS	P*
pH	7.29±0.6	7.34±0.2	0,0001	7.40±0.03	0,0001
PaO ₂ (mmHg)	49.8±13.1	62.2±22.02	0,002	77.5±14.9	0,0001
PaCO ₂ (mmHg)	66.1±10.3	58.4±10.7	0,003	43.8±6.8	0,0001
HCO ₃ (mEq/L)	31.6 ±7.6	31.5±5.1	AD	26.2±5.8	0,0001
SaO ₂ (%)	76.5±12.3	85.6±9.5	0,0001	94.5±3	0,0001

*NIMV öncesi ilk kabul ile karşılaştırma. AD:Anlamlı değil

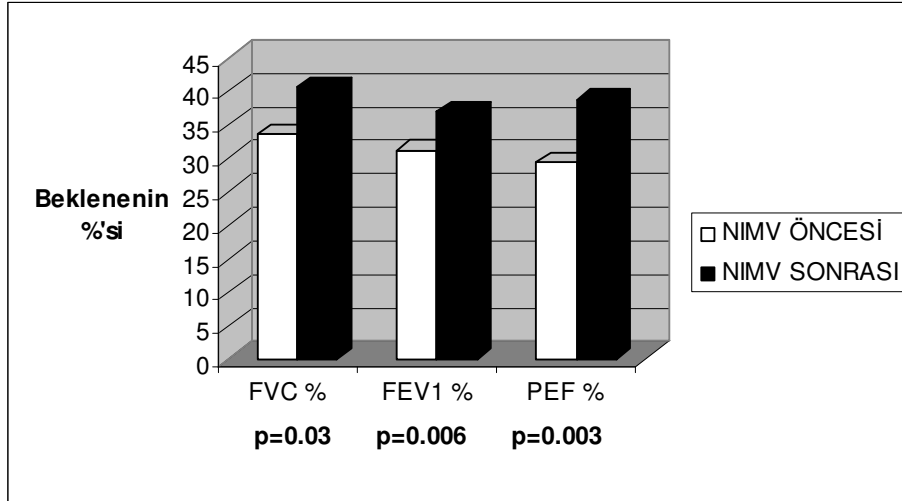
Çalışma hastalarımızdan 31 hasta (%83.3) obstrüktif solunum fonksiyon bozukluğuna, 5 hasta (%13.9) restiriktif solunum fonksiyon bozukluğuna sahipti. Bir hastada ileri yaş nedeniyle tedavi öncesi ve sonrasında solunum fonksiyon testine

kooperasyon sağlayamadığı için spirometrik ölçüm yapılamadı. Geri kalan 35 hastanın solunum fonksiyon parametreleri tedavi öncesi değerleri ile tedavi sonrası değerleri karşılaştırıldığında FVC mutlak değeri, FVC beklenenin %'si, FEV1 beklenenin %'si, PEF mutlak değeri ile PEF beklenenin %' de istatistiksel olarak anlamlı düzelme saptandı (Sırasıyla p=0.05, p=0.03, p=0.006, p=0.01, p=0.003) (Tablo-9) (Şekil-1).

Tablo-9:NIMV tedavi öncesi ve sonrası spirometrik ölçüm değerlerinin karşılaştırılması

Parametre	NIMV öncesi ort±SS	NIMV sonrası ort±SS	p
FVC (ml)	1085±434	1249.7±514.5	0.05
FVC (beklenenin %'si)	33.6±13	40.6±16.9	0.03
FEV1(ml)	778.8±342.9	1100.9±1147.9	0.12
FEV1(beklenenin %'si)	31.2±15.7	36.9±17.7	0.006
FEV1/FVC(%)	73.4±16.9	73.9±16.2	0.7
PEF (ml)	2014±1022.8	2488±1310.7	0.01
PEF (beklenenin %'si)	29.4±16	38.8±22.4	0.003

NIMV: Noninvaziv mekanik ventilasyon



Şekil-1: NIMV öncesi ve sonrası bazı spirometrik ölçümlerin karşılaştırılması

NIMV: Noninvaziv mekanik ventilasyon

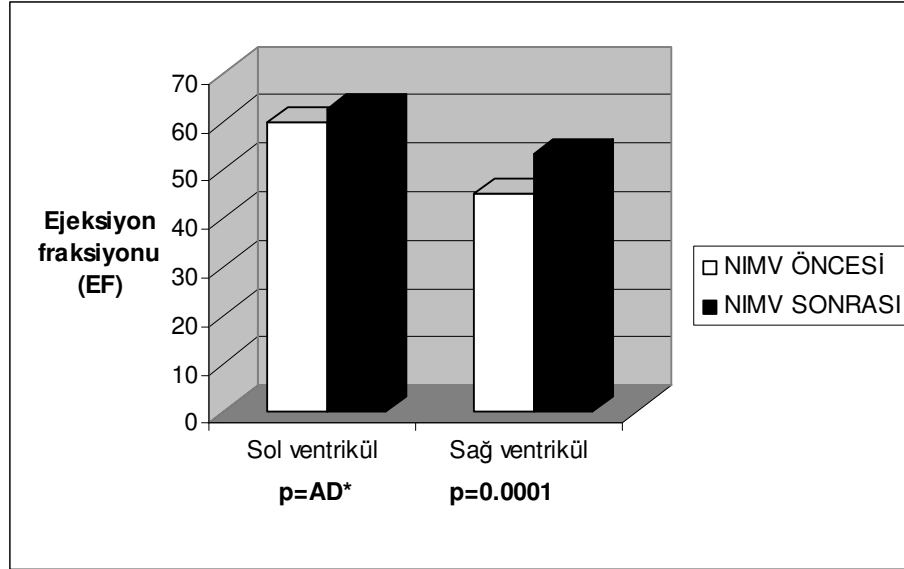
Çalışmamızda, bir hastaya morbid obezite nedeniyle ve 2 hastaya da postoperatif dönemde pozisyon verilemediği için transtorasik ekokardiyografi yapılamadı. Geri kalan 33 hastanın NIMV tedavi sonrası yapılan transtorasik

ekokardiyografi bulgularında sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) hariç olmak üzere sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, sistolik PAB, ortalama PAB değerlerinde tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düzelme saptandı (sırasıyla $p=0.0001$, $p=0.0001$, $p=0.0001$) (Tablo-10) (Şekil 2-3).

Tablo-10: NIMV tedavi öncesi ve sonrası ekokardiyografi bulguları

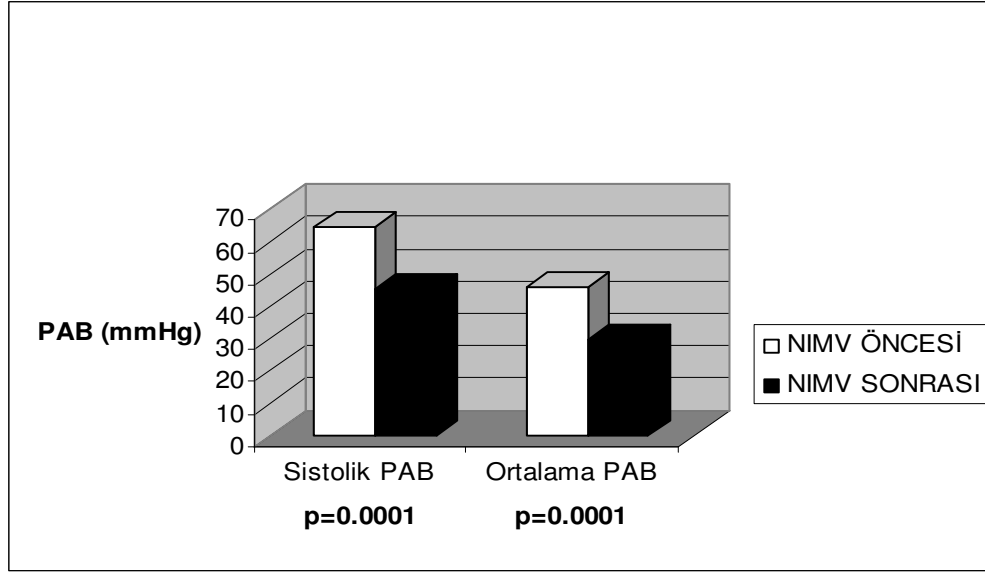
	NIMV tedavi öncesi	NIMV tedavi sonrası	p
Sol ventrikül EF	59.9±6.5	62.7±5.6	AD
Sağ ventrikül EF	45.2±10.2	53.1±9.5	0.0001
Sistolik PAB mmHg	64.5±22.1	45.6±15.7	0.0001
Ortalama PAB mmHg	45.9±15.6	29.8±9.3	0.0001

NIMV: Noninvaziv mekanik ventilasyon, AD: Anlamlı değil.



Şekil-2:NIMV öncesi ve sonrası, sol ve sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonlarının karşılaştırılması

NIMV: Noninvaziv mekanik ventilasyon AD: Anlamlı değil



Şekil-3:NIMV öncesi ve sonrası, sistolik ve ortalama PAB karşılaştırılması

NIMV: Noninvaziv mekanik ventilasyon

PAB: Pulmoner arter basıncı

36 çalışma hastasının CRP, BNP ve fibrinojen değerlerinde tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı düzelme saptandı (sırasıyla $p=0.0001$, $p=0.002$, $p=0.0001$) (Tablo-11).

Tablo-11:NIMV tedavi öncesi ve sonrası CRP, fibrinojen, sedimentasyon, NT-proBNP ortalama değerleri.

Parametre	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
CRP (mg/dL)	6.5±7.3	1.3±1.9	0.0001
Fibrinojen (mg/dL)	457.1±188.8	309.5±107.3	0.0001
Sedimentasyon (mm/saat)	24.0±31.5	17.2±21.5	0.06
NT- proBNP (pg/mL)	3252±6111.2	517.4±1315.7	0.002

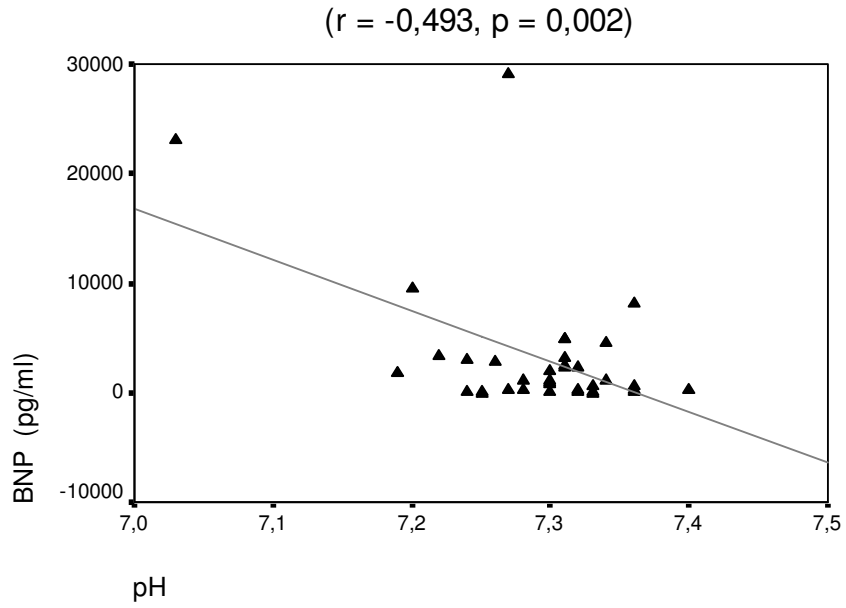
NIMV: Noninvaziv mekanik ventilasyon

NIMV tedavisi öncesi BNP değeri ile AKG değerlerinden sadece pH arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı ($p=0.002$) (Tablo-12 ve Şekil-4). Ancak diğer parametreler arasında korelasyon saptanmadı (Tablo-12).

Tablo-12:NIMV tedavisi öncesi NT-proBNP ile AKG değerleri arasındaki korelasyonlar

Parametre	Korelasyon katsayısı (R)	p
NT-proBNP-pH	-0.493	0.002
NT-proBNP-PaO2	-0.071	0.67
NT-proBNP-PaCO2	-0.058	0.73
NT-proBNP-HCO3	-0.260	0.12
NT-proBNP- SaO2 %	-0.124	0.47

NIMV: Noninvaziv mekanik ventilasyon



Şekil-4: BNP ile arteriyel pH korelasyonu

NIMV tedavisi öncesi BNP ile solunum fonksiyon testi parametreleri FVC, FVC %, FEV1, PEF, PEF % değerleri arasında negatif yönde korelasyon olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (Tablo-13).

Tablo-13: NIMV tedavi öncesi NT-proBNP ve solunum fonksiyon testi parametreleri arasındaki korelasyonlar

Parametre	Korelasyon katsayısı (R)	p
NT-proBNP- FVC	-0.241	0.16
NT-proBNP-FVC %	-0.052	0.76
NT-proBNP-FEV1	-0.105	0.54
NT-proBNP-FEV1 %	0.018	0.92
NT-proBNP- FEV1/FVC	0.158	0.36
NT-proBNP-PEF	-0.128	0.46
NT-proBNP-PEF %	-0.051	0.77

NIMV: Noninvaziv mekanik ventilasyon

NIMV tedavi öncesi BNP ile ekokardiyografi bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo-14).

Tablo-14:NIMV tedavisi öncesi NT-proBNP ve ekokardiyografi bulguları arasındaki korelasyonlar

Parametre	Korelasyon katsayısı (R)	p
NT-proBNP- Sağ ventrikül EF	0.118	0.57
NT-proBNP- Sol ventrikül EF	0.123	0.48
NT-proBNP- Sistolik PAB	-0.110	0.53
NT-proBNP- Ortalama PAB	-0.171	0.33
NT-proBNP- Sağ ventrikül dilatasyonu	0.095	0.59

NIMV: Noninvaziv mekanik ventilasyon

TARTIŞMA

Akut solunum yetmezliği tedavisinde amaç; bronkodilatasyonu sağlamak, infeksiyon ve sekresyonları kontrol etmek, göğüs duvarı stabilizasyonunu kazanmak, kontrollü oksijen tedavisi verebilmek ve alveoler ventilasyonu düzeltmektir. Hipoksemi ve/veya hiperkapni, medikal tedavi ile kontrol altına alınamadığında, hastanın ventilasyonunun desteklenmesi gereksinimi ortaya çıkmaktadır. Böyle bir durumda pozitif basınçlı ventilasyon, invaziv ya da noninvaziv mekanik ventilasyon olarak uygulanabilmektedir. NIMV, hiperkapnik solunum yetmezliği olan hastalarda solunum kaslarının iş yükünü azaltarak, solunum paterninde iyileşme sağlayarak, PaCO₂ yükselme olmaksızın oksijen tedavisi imkanı oluşturularak 1-4 saat gibi kısa sürede hiperkapninin azaltılması ile hayat kurtarıcı olabilmektedir (2,8).

Noninvaziv mekanik ventilasyon, mekanik ventilasyon ve endotrakeal entübasyon gereksinimini azaltarak, mekanik ventilasyonla ilişkili komplikasyonlarda, yoğun bakım ünitesinde kalış süresinde, hastanede yatış süresinde ve mortalitede azalmaya neden olmaktadır. Hiperkapnik solunum yetmezliği olan hastalar noninvaziv mekanik ventilasyondan fayda görürken endikasyonu olan hipoksik solunum yetmezlikli hastalarda da iyi sonuçlar elde edilmektedir (2,47). Yapılan çalışmalarda hiperkapnik akut solunum yetmezliği olan hastalarda uygulanan noninvaziv mekanik ventilasyon ile başarı oranı %81.6 olarak bildirilmiştir (48).

KOAH akut alevlenmeleri hiperkapnik solunum yetmezliğinin en sık nedenidir. KOAH da karbondioksit retansiyonu, FEV₁'in 1200 mililitreden fazla olduğu durumda nadirdir (9). Çalışma hastalarımızın NIMV tedavisi öncesi ortalama FEV₁ mutlak değerleri ise 778.8±342.9 mililitre idi. Akut solunum yetmezliği, KOAH'lı hastalarda morbitide ve mortalitenin sık görülen bir nedenidir. NIMV'nin bilimsel çalışmalarda en sık kullanıldığı ve kanıta dayalı verilerin oluşturulduğu alan KOAH akut alevlenmeleridir (49). Çalışmamıza dahil edilen hastaların % 83.3'ü obstrüktif solunum fonksiyon bozukluğuna, %13.9'u ise restriktif tipte solunum fonksiyon bozukluğuna sahipti. Solunum fonksiyon parametrelerinde, FEV1 mutlak

değeri dışındaki tüm parametrelerde NIMV sonrasında istatistiksel olarak anlamlı düzelme olduğu görüldü.

NIMV, KOAH ve restriktif pulmoner hastalığa bağlı kronik alveolar hipoventilasyonu olan hastalarda kardiyak ve solunumsal nedenlerle hastaneye yatış sayısında belirgin azalma sağlamakta ve buna bağlı olarak yaşam kalitesinde düzelme görülmektedir. KOAH'lı hastalarda olduğu gibi obstrüktif uyku apne sendromu olsun veya olmasın obezite hipoventilasyon sendromlu hastalarda da uygulanan NIMV ile NPPV (non invaziv pozitif ventilasyon) tedavisinin, hastaneye yatış sayısında, arter kan gazı değerlerinde ve solunumsal semptomlarda düzelme sağladığı yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir (50).

Mini trakeostomi ile kombine edilmiş NIMV'nin, akut solunum yetmezliği gelişen mekanik ventilasyon ihtiyacı olan nöromusküler hastalarda endotrakeal entübasyona alternatif olarak güvenli ve daha etkili olduğu yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir. Bununla birlikte nöromiyopatik hastalarda aspirasyon riski nedeniyle hasta seçimi önemlidir (51).

Solunum yetmezliği nedeniyle hastaneye yatışı yapılan hastaların medikal tedavilerine NIMV eklenmesi ile mortalite, endotrakeal entübasyon, hastanede kalış süreleri düşmekte ve tedavi ile ilişkili komplikasyonlar belirgin olarak azalmaktadır. KOAH solunum yetmezliğinde yaşam beklentisi için asidozis önemli bir prognostik faktördür. Bu nedenle tedavide esas amaç asidozisi düzeltmektir (52). Yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir ki NIMV, ventilasyon desteğine başlandıktan sonra bir saat içinde hızlı bir şekilde pH da düzelmeye neden olabilmektedir (53,54). Bizim çalışma hastalarımızda da NIMV tedavisinin birinci saatinde AKG değerlerinde HCO_3 dışındaki parametrelerin her birinde istatistiksel olarak anlamlı düzelme olduğu görüldü. NIMV tedavi sonrasında ise AKG parametrelerinin tümünde istatistiksel olarak anlamlı düzelme olduğu görüldü.

Akut solunum yetmezliğinde genel olarak ilk gün 24 saate yakın NIMV uygulanması, devamında ise gün içinde en az 5 saat şeklinde kullanımı önerilmektedir (55). NIMV uygulanan ağır ve hafif asidozisi olan hastalar

karşılaştırıldığında pH, PCO₂, solunum sayısı değişikliği, ventilatör basınçları, ventilatör uygulama ve hastanede yatış süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı bildirilmiştir (56). Bizim çalışma hastalarımızda da ortalama IPAP:13 cmH₂O, EPAP: 6 cmH₂O, ventilatör uygulama süresi 10 gün ve hastanede yatış süresi 13 gün olup literatür ile uyumlu idi

“American Collage Of Chest Physicians” restriktif solunum yetmezliklerinde NIMV endikasyonu olarak üç kriter belirlemiştir. Bu kriterler, 1) PaCO₂'in 45 mmHg üzerinde olması 2) Nokturnal saturasyon izleminde, oksijen saturasyonunun 5 dakika aralıksız %88'in altında kalması 3) Progresif müsküler hastalıklarda maksimal inspiratuvar basıncın 60 mmHg veya spirometride zorlu vital kapasitenin beklenin %50'sinden düşük olmasıdır. Semptomlarla birlikte bu kriterlerden birisinin varlığı NIMV endikasyonu olarak kabul edilmiştir (57). Restriktif torasik hastalık nedeniyle kronik solunum yetmezliği olan hastalarda uygulanan NIMV'un, solunum fonksiyonlarını düzelttiği, egzersiz kapasitesini artırdığı, dispneyi azaltığı yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (58). Çalışmaya dahil olan hastalarımızın da %13.8'i restriktif solunum fonksiyon bozukluğuna sahipti. NIMV sonrası hastalarımızda dispne, takipne ve siyanozda belirgin düzelme gözlendi.

Çalışmamızda, NIMV tedavisinin etkin olmasının bir nedeni de, hastalarımızın SES değerlerinin düşük olması diyebiliriz. Çünkü Anton ve ark nın yaptığı akut hiperkapnik solunum yetmezliği olan 34 hastayı kapsayan çalışmalarında SES skoru düşük olan hastalarda, yüksek olanlara göre NIMV başarı oranı daha yüksek saptanmıştır. Bununla birlikte solunum yolu enfeksiyon bulguları, solunum sayısı, PaO₂, PaCO₂ ve pH değerleri SES açısından anlamlı fark oluşturmadığı araştırmacılar tarafından bildirilmiştir (59).

Pulmoner hipertansiyon, ilerlemiş akciğer hastalığı olan hastalarda sık görülen bir komplikasyondur ve kötü prognoz ile ilişkilidir. Pulmoner hipertansiyonla ilişkili akciğer hastalıkları arasında, pulmoner hipertansiyonun klinik seyri ve insidansının en iyi bilindiği grup KOAH'ı olan hastalardır. Pulmoner hipertansiyon hafif ve orta derece olup özellikle akciğer hastalığı ağırlığı ve hipokseminin derecesi ile paralellik

gösterir. Kor pulmonale varlığı semptom ve morbiditeyi arttırabilmektedir. KOAH ve diğer akciğer hastalıklarında dinlenme PAB'nın havayolu obstrüksiyonunun derecesinden ziyade hipokseminin derecesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (3).

NIMV, solunum yetmezliği olan hastalarda AKG değerlerinde düzelme yanında periferik ödemin azalmasına, PAB'da azalmaya ve sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda artmaya neden olmaktadır (60). NIMV, pulmoner vasküler rezistansda değişiklik yapmadan kardiyak debiyi artırarak solunum yetmezlikli hastalarda PAB'ı düşürmektedir (61). Bizim çalışma hastalarımızda NIMV tedavisi ile sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda anlamlı olarak artma ve gerek sistolik ve gerekse ortalama PAB değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı.

Çalışmamızda, hastalarda gözlenen klinik düzelmelerin yanı sıra NIMV uygulaması ile inflamasyon belirteçleri olan CRP ve fibrinojen değerlerinde beklenildiği şekilde anlamlı olarak düşme saptandı.

BNP, natriüretik peptid sistemin major hormonlarından olup başlıca sentez ve sekresyonu sağ ve sol ventrikül kardiyak miyozitlerden olmaktadır. İdiyopatik pulmoner hipertansiyon, kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon ve KOAH, konjenital sistemik- pulmoner şant ve intertisyel akciğer hastalığı ile ilişkili pulmoner hipertansiyonu kapsayan pulmoner hipertansiyonunun çeşitli formlarında BNP düzeyinin arttığı gösterilmiştir (62). Pulmoner hipertansiyonlu hastalarda BNP düzeyi sağ kalp morfolojisi ve fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olup uzun dönem kötü prognozu göstermede faydalı olabilecek bir parametredir (63). Pulmoner hipertansiyonlu hastalarda $1,685 \text{ ng. L}^{-1}$ BNP düzeyinin sağ ventrikül sistolik disfonksiyonunu ve artmış erken ölüm riskini gösterdiği bildirilmiştir. BNP ölçümü bu tür hastalar için basit, ucuz, invaziv olmayan bir yöntemdir (64). Çalışma hastalarımızda serum BNP düzeyi tedavi öncesi $3252 \pm 6111.2 \text{ pg/ml}$ iken tedavi sonrası $517.4 \pm 1315.7 \text{ pg/ml}$ düştüğü görüldü.

Bando ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kor pulmonale ile komplike olmuş kronik solunum yetmezliği olan hastalarda plazma BNP düzeyinin kor pulmonalesi olmayana göre anlamlı yüksek olduğu, plazma BNP düzeyinin sistolik PAB ile zayıf

korelasyon, hipokseminin derecesi ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyon göstermediği bildirilmiştir (31). Lang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise akut hipoksemik KOAH olan hastalarda BNP düzeyi ile arteriyel PaO₂ arasında ters korelasyon olduğu fakat arteriyel PaCO₂ arasında korelasyon olmadığı bildirilmiştir (65). Bizim çalışma hastalarımızda ise BNP düzeyinin AKG değerlerinden pH ile istatistiksel olarak anlamlı negatif korele olduğu, diğer kan gazı parametreleriyle ise korelasyon göstermediği saptandı.

Çalışmamızda kontrol grubunun bulunmaması önemli bir kısıtlamadır. Ancak American Associations of Respiratory Care'in konsensus kriterlerine göre hiperkapnisi ve asidozu olan hastalarda yalnızca medikal tedavi ile yetinmek NIMV uygulamamak etik olmayacaktı. Bu nedenle NIMV tedavisinin yanı sıra rutin medikal tedavilerinde alan hastalarımızda tedavi öncesi ve sonrası grup içi analizi yapmayı uygun bulduk. Çalışma hastalarımızın azlığı ve kontrol grubunun olmaması nedeniyle prospektif, randomize ve kontrollü daha ileri çalışmalara gereksinim olacağı açıktır.

Sonuç olarak obstrüktif ve restriktif nedenlerle gelişen akut solunum yetmezliğinde, uygun vakalarda NIMV tedavisinin hastalarda kısa dönemde klinik düzelmenin yanı sıra solunum fonksiyonlarında, arter kan gazlarında, sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda, PAB'lerinde ve serum BNP düzeylerinde anlamlı olarak düzelme gösterdiği belirtilebilir. Hastaların uzun dönem takiplerinde ise gerek pulmoner ve gerekse kardiyak morbidite ve mortalitedeki değişiklikler dikkat çekici olabilecektir.

SONUÇLAR

1. Arter kan gazı değerlerinde NIMV tedavisi sonrası 1. saatte HCO₃ dışındaki tüm değerlerde istatistiksel olarak anlamlı düzelme saptandı. NIMV tedavi sonrası taburculukta ise arter kan gazı parametrelerinin tümünde istatistiksel olarak anlamlı düzelme saptandı.
2. NIMV tedavi sonrasında solunum fonksiyon testi parametrelerinden FVC mutlak değeri, FVC beklenenin %'si, FEV1 beklenenin %'si, PEF mutlak değeri, PEF beklenenin yüzdesinde istatistiksel anlamlı düzelme saptandı.
3. Ekokardiyografi bulgularından sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu dışında, diğer parametrelerden sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, ortalama PAB ve sistolik PAB'da istatistiksel olarak anlamlı düzelme saptandı.
4. NT-proBNP, fibrinojen ve CRP değerlerinde NIMV tedavisi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı düzelme saptandı.
5. NIMV tedavisi öncesi serum NT-proBNP değeri ile AKG değerlerinden sadece pH arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı (p=0.002). Diğer parametreler arasında korelasyon saptanmadı.
6. NIMV tedavi öncesi serum NT-proBNP değeri ile solunum fonksiyon testi parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı.
7. NIMV tedavi öncesi serum NT-proBNP değeri ile ekokardiyografi değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı.
8. Hastaların hastanede yatış süresi ortalama 13.3±5.4 gün, NIMV kullanım süresi ortalama 10.02±4.4 gün, günlük NIMV kullanımı ortalama 16.1±5.4 saat idi.

9. NIMV kullanımı süresince ortalama IPAB:13.5±3.5 cmH₂O, EPAB:5.9±1.2 cmH₂O idi.
10. Atak nedeni olarak akut hiperkapnik solunum yetmezliği olan 36 hastanın %50'de infeksiyon, %30.6'sında tedavi uyumsuzluğu, %8.3'de cerrahi, %8.3'de obstrüktif uyku apne sendromu, %2.9 da pulmoner tromboemboli saptandı.
11. 35 hasta (%83.3) obstrüktif solunum fonksiyon bozukluğuna, 5 hasta (13.9) restriktif solunum fonksiyon bozukluğuna sahipti.
12. 36 hastanın yıllık atak sayısı 1 ile 8 arasında değişmekte olup ortalama 2.14±1.6 idi.

ÖZET

AKUT HİPERKAPNİK SOLUNUM YETERSİZLİĞİNDE NONİNVAZİV MEKANİK VENTİLASYON KULANIMININ ETKİNLİĞİ VE SERUM BNP DÜZEYİNE OLAN ETKİSİ

DR AYLİN MORAY

Amaç: Akut hiperkapnik solunum yetmezliği olan hastalarda, noninvaziv mekanik ventilasyonun solunum fonksiyonları, arter kan gazı, ve serum B-tipi natriüretik peptid düzeyleri üzerine olan etkinliğinin araştırılması.

Metod: Noninvaziv mekanik ventilasyon tedavisi endikasyonuna sahip, 36 akut hiperkapnik solunum yetmezliği olan hasta çalışmaya dahil edildi. Medikal tedavi ile birlikte, noninvaziv mekanik ventilasyon başlangıç basınçları, IPAP:8 santimetresu ve EPAP:4 santimetresu olmak üzere tüm hastalarda baslandı. Oksijen saturasyonu %88'in üzerinde olacak şekilde oksijen tedavisi verildi. Noninvaziv mekanik ventilasyon uygulaması süresince arter kan gazı değerlerine göre basınçlar modifiye edildi. Tüm hastalara noninvaziv mekanik ventilasyon tedavisi öncesi ve sonrasında solunum fonksiyon testleri, ekokardiyografi yapıldı ve serum örneklerinde NT-proBNP ölçümleri uygulandı. Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde, SPSS for Windows (10.0) istatistik paket programı ile paired sample test -Student's t-testi ve repeated Anova testi kullanıldı.

Bulgular: Noninvaziv mekanik ventilasyon kullanım süresi 10.02 ± 4.4 gün, günlük kullanım süresi ise 16.1 ± 5.4 saat idi. Noninvaziv mekanik ventilasyon tedavisinin birinci saati sonunda arter kan gazı değerlerinden bikarbonat haricinde tüm parametrelerde, noninvaziv mekanik ventilasyon tedavisi sonunda ise arter kan gazı parametrelerinin tümüne istatistiksel olarak anlamlı düzelme saptandı ($p < 0.05$). Solunum fonksiyon testi parametrelerinde tedavi öncesi değerleri ile tedavi sonrası değerleri karşılaştırıldığında; FVC mutlak değeri, FVC beklenenin yüzdesi, FEV1 beklenenin yüzdesi, PEF mutlak değeri ile PEF beklenenin yüzdesin de istatistiksel olarak anlamlı düzelme saptandı ($P < 0.05$). Noninvaziv mekanik ventilasyon tedavisi sonrası yapılan transtorasik ekokardiyografi bulgularında; sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, sistolik ve ortalama pulmoner arter basıncı değerlerinde tedavi öncesine

göre istatistiksel olarak anlamlı düzelme saptandı ($p<0.05$). NT-proBNP değerlerinde tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı azalma görüldü ($p<0.05$). Noninvaziv mekanik ventilasyon tedavisi öncesi NT-pro BNP değeri ile arter kan gazı değerlerinden sadece pH arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı.

Sonuç: Noninvaziv mekanik ventilasyon tedavisi akut hiperkapnik solunum yetmezliğinin, secilmis hastalarında klinik düzelmelerin yanı sıra solunum fonksiyonlarında, arter kan gazlarında, sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda, pulmoner arter basınçlarında ve serum B-tipi natriüretik peptid düzeylerinde anlamlı olarak düzelme gösterebilir.

SUMMARY

THE EFFICACY OF NONINVASIVE MECHANICAL VENTILATION AND THE EFFECT ON SERUM BNP LEVEL IN THE PATIENTS WITH ACUTE HYPERCAPNIC RESPIRATORY FAILURE.

Aylin MORAY MD.

Aim: To analyse the efficacy of noninvasive mechanical ventilation on pulmonary function tests, arterial blood gases, serum B type natriuretic peptide in patients with acute hypercapnic respiratory failure.

Methods: 36 acute hypercapnic respiratory failure patients with noninvasive mechanical ventilation indications were included into the study. Besides medical therapy, noninvasive mechanical ventilation was started with initial pressures of IPAP 8 centimeter water and EPAP 4 centimeter water to all patients. Oxygen treatment was continued to sustain oxygen saturation above 88%. Pressures were modified according to arterial blood gas values during treatment. Pulmonary function tests, echocardiography and serum NT-proBNP measurements were repeated before and after noninvasive mechanical ventilation. For statistics, paired sample test and repeated Anova with SPSS package program (10.0) for Windows were applied.

Results: Noninvasive mechanical ventilation usage was 10.02 ± 4.4 days while daily usage was 16.1 ± 5.4 hours. All parameters of arterial blood gases except bicarbonate in the 1st hour of treatment and all parameters at the end of the noninvasive mechanical ventilation treatment were recovered significantly ($p < 0.05$). When we compare pre and post treatment values of pulmonary function tests, a significant improvement was detected in FVC, FVC predicted %, FEV1 predicted %, PEF, PEF predicted % ($p < 0.05$). Right ventricle ejection fraction, systolic and mean

pulmonary artery pressures were improved significantly after treatment ($p < 0.05$). NT-pro BNP levels decreased significantly after treatment ($p < 0.05$). Among arterial blood gas parameters only pH showed a statistically significant negative correlation with NT pro-BNP levels before treatment.

Conclusion: In selected patients of acute respiratory failure, noninvasive mechanical ventilation might improve pulmonary function tests, arterial blood gases, right ventricle ejection fraction, pulmonary artery pressure and serum B type natriuretic peptide.

KAYNAKLAR

1. Uçgun İ. Solunum yetmezliği, fizyopatoloji, tanı, ayırıcı tanı. Uçgun İ. (ed). Solunum desteği gereken hastalarda mekanik ventilasyon uygulamaları. ASD Toraks yayınları, 2005;4:3-15
2. Kaya A. Noninvaziv mekanik ventilasyon. Uçgun İ (ed). Solunum desteği gereken hastalarda mekanik ventilasyon uygulamaları. ASD Toraks yayınları, 2005;4:117-126
3. Presberg KW, Dinçer H. Pathophysiology of pulmonary hypertension due to lung disease. Current Opinion in Pulmonary Medicine 2003;9:131-138
4. Glenna LT. Pulmonary arterial hypertension. Critical Care Nursing Quarterly. Vol.3, No:1,p20-41
5. Thorens JB, Ritz M, Reynard C, Rignetti A, Vallotton M, Favre H, Kyle U, Chevrolet JC. Hemodynamic and endocrinological effects of noninvasive mechanical ventilation in respiratory failure. Eur respir J 1997;10:2553-2559
6. Akkaynak S: Solunum fizyolojisi. Akkaynak S (ed) Solunum hastalıkları temel bilgiler ve tanı ilkeleri. 1985:s28-51
7. Roussos C, Koutsoukou A. Respiratory failure. Eur respir J 2003;22:Suppl.47 3s-14s
8. Markou NK, Mryianthefs PM, Baltopoulos GJ. Respiratory Failure LWW/CCNQ 2004;27:353-379
9. Macnee W. Respiratory failure. In Seton A, Seaton D, Leitch AG, ed. Crofton and Douglas's respiratory disease 2000 :696-697
10. Ece T. Solunum yetersizliği. Arseven O, ed. Akciğer Hastalıkları İstanbul tıp fakültesi temel ve klinik bilimler ders kitapları. 2002:201-215
11. Karabıyıklıoğlu G. Solunum yetmezliği. Numanoglu N. Klinik Solunum Sistemi ve Hastalıkları. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi ANTIP A.Ş. Yayınları 2001:442-452
12. Clarkand HE, Wilcox PG. Noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure of chronic obstructive pulmonary disease. Lung(1997);175:143-154
13. Methe S and Hill NS. Noninvasive ventilation. Am J respir Crit Care Med 2001;163:540-577

14. Brochard L. Mechanical ventilation:invasive versus noninvasive. *Eur Respir j* 2003;22 : Suppl.47,31-37
15. Liesching T, Kwok H, Hill NS. Acute applications of noninvasive positive pressure ventilation. *Chest* 2003; 124:699-713
16. Elliott MW. Non-invasive ventilation for acute respiratory disease. *British Medical Bulletin* 2005;72:83-97
17. Nava S, Ceriana P. Causes of failure of noninvasive mechanical ventilation. *Respiratory Care* 2004;49:295-303
18. Antonelli M, Conti G. Noninvasive positive pressure ventilation as treatment for acut respiratory failure in critically ill patients. *Crit. Care* 2000;4:15-22
19. Schönhofer B, Leger SS. Equipment needs for noninvasive mechanical ventilation. *Eur respir J* 2002;20: 1029-1036
20. Suttner SW, Boldt J. Natriüretic peptide system: physiology and clinical utility. *Curr opin Crit Care* 2004;10:336-341
21. Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M. Barin and other natriüretic peptides:molecular aspest. *The Europen Journal of Heart Failure* 6(2004):261-268
22. Yap LB. B-Type natiüretic peptide and the right heart. *Heart Failure reviews* 9,2004:99-105
23. Friedl M, Pushendorf T. Natriüretic peptides in assesment of left ventricular dysfunction. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory investigation* 1999;59:132-142
24. Maisel AS, Krishsaswamy P, Nowak RM, McCord J, Holhander JE, Duc p,et al. Parid Measurement of B-type natriüretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:161-167
25. Luncher A, Hengstenberg C, Lowel H, Trawinski J, Baumann GA, Riegger GA, et al. N-terminal pro-brain natriüretic peptide after myocardial infarction: a marker of cardio-renal function. *Hypertension* 2002;39:99-104
26. McCullough PA, Omland T, Maisel AS.B-type natriuretic peptides :a diagnostic breakthrough for clinicians. *Rev cardiovasc Med* 2003; 4:72-80
27. Maack T. Receptors of natriuretic peptides. In Laragh J, editor. *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*,2nd edn. New York:Raven Press;1995:833-840

28. Yap LB, Ashrafin H, Mukerjee D, Coghlan JG, Timms PM. The natriuretic peptides and their role in disorders of right heart dysfunction and pulmonary hypertension. *Clinical biochemistry* 2004; 37:847-856
29. Ece T. Pulmoner hipertansiyon. Arseven O (ed). *Akciğer Hastalıkları. İstanbul Tıp Fakültesi temel ve klinik bilimler ders kitapları, Nobel Tıp kitapevleri* 2002:169-176
30. Fishman AP. The pulmonary circulation. In. Fishman AP. ed. *Pulmonary disease and disorders*. New York, Mc Graw-Hill 1998:1245-1248
31. Bando M, Ishii Y, Sugiyama Y, Kitamura S. Elevated plasma brain natriuretic peptide levels in chronic respiratory failure with cor pulmonale. *Respiratory Medicine* 1999; 93: 507-514
32. Ando T, Ogawa K, Yamaki K, Hara M, Takagi K. Plasma concentrations of atrial, brain, and C-type natriuretic peptides and endothelin-1 in patients with chronic respiratory diseases. *Chest* 1996; 110:462-68
33. Mulrow C, Lucey C, Farnett L. Discriminating causes of dyspnea through the clinical examination. *J Gen Intern Med* 1993;8:383-92
34. Schmitt B, Kushner M, Wiener S. The diagnostic usefulness of history of the patient with dyspnea. *J Gen Intern Med* 1993;8:383-92
35. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997; 350:1347-1351
36. McDoagh TA, Robb SD, Murdoch DR, et al. Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction. *Lancet* 1998; 351:9-13
37. Davis M, Espiner EA, Richard G, et al. Plasma brain natriuretic peptide in assessment of acute dyspnoea. *Lancet* 1994; 343:440-444
38. Nagaya N, Nishikimi T, Okano Y, et al. Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardio* 1998;32 :202-8.
39. Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Maisel A. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. *JACC* Vol. 39, No. 2,2002. January 16, 2002:202-9

40. Cabanes L.,Richaud-Thiriez B, Fulla Y,Heloire F, Vuilemard, Weber S, Dusser D. Brain natriuretic peptide blood levels in the differential diagnosis of dysnea. CHEST 2001; 120:2047-2050
41. Back J, Brougher P, Hess DR, et al. Consensus statement: noninvasive positive pressure ventilation. Respir care 1997;42:365-369
42. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A,Devereux R, Feigenbaum H, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. J Am Soc Echocardiogr 1989;2:358-67.
43. Pearlman AS, Gardin JM, Martin RP, Parisi AF, Popp RL, Quinones MA, et al. Guidelines for optimal physician training in echocardiography. Recommendations of the American Society of Echocardiography Committee for Physician Training in Echocardiography. Am J Cardiol 1987;60:158-63.
44. Chan WL, Currie PJ, Seward JB, Hagler DJ, Mair DD, Tajik AJ. Comparison of three Doppler ultrasound methods in the prediction of pulmonary artery pressure. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 549-554.
45. Kitabakate A, Inoue M, Asao M, Masuyama T et al. Noninvasive evaluation of pulmonary hypertension by a pulsed Doppler technique. *Circulation* 1983; 68: 302-309.
46. Mahan G. Dabestani A, Gardin J, Allfie A, Burn C, Henry W. Estimation of pulmonary artery pressure by Doppler echocardiography. *Circulation* 1984; 70 (Suppl II): 11-363.
47. Brochard L, Mancebo J, Elliott MW. Noninvasive ventilation for acute respiratory failure. Eur Respir J 2002;19:712-721
48. Todisco T, Baglioni S., Eslami A, Scoscia E, Todisco C, Bruni L, Dottorini M.. Treatment of acut exacerbations of chronic raspiratory failure: integrated use of negative pressure venitlation and noninvazive positive pressure ventilation. Chest 2004; 125:2217-222
49. Kılınç G, Şengül E. Akut solunum yetersizliğinde tedavisinde NIMV'nin yeri. Solunum 2003;vol:5,sayı:6:298-302

50. Janssens JP, Derivaz S, Breitenstein E, Muralt B, Fitting JW, Chevrolet JC, Rochat T. Changing patterns in long-term noninvasive ventilation. *Chest* 2003;123:67-79
51. Bevilacqua VM, Arcaro G, Galan F, Serra E. Non-invasive ventilatory approach to treatment of acute respiratory failure in neuromuscular disorders. A comparison with endotracheal intubation. *Intensive care med* 2000; 26:384-390
52. Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW and Fram 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
53. Bott J, Carroll MP, Conway JH, et al. Randomized controlled trial of nasal ventilation in acute respiratory failure due to chronic obstructive airway disease. *Lancet* 1993; 341: 1555–1557.
54. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbation of COPD. *N Engl J Med* 1995; 333: 817–822.
55. Wijstra PJ, Lacasse Y, Guyatt GH, et al. A meta analysis of nocturnal noninvasive positive pressure ventilation in patients with stable COPD. *Chest* 2003;124:337-343
56. Crummy F, Buchan C, Miller B, Toghil J, Naughton MT. The use of noninvasive mechanical ventilation in COPD with severe hypercapnic acidosis. *Respiratory Medicine* 2007;101:53-61
57. Goldberg A, Leger P, Hill N, et al. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure, due to restrictive lung disease, COPD and nocturnal hypoventilation. A consensus conference report. *Chest* 1999; 116:521-34.
58. Ergün P, Aydın G, Turay YÜ, Erdoğan Y, Çağlar A, Biber Ç. Short-Term Effect of Nasal Intermittent Positive-Pressure Ventilation in Patients with Restrictive Thoracic Diseases. *Respiration* 2002;69:303–308
59. Anton A, Güell R, Gomez J, Serrano J, Castellano A, Carrasco JL, Sanchis J. Predicting the result of noninvasive ventilation in severe acute exacerbations of patients with chronic airflow limitation. *Chest* 2000;117:828-833

60. B. Thorens, M. Ritz, C. Reynard, A. Rignetti, M. Vallotton, H. Favre, U. Kyle, P. Jolliet, J.C. Chevrolet. Haemodynamic and endocrinological effects of noninvasive mechanical ventilation in respiratory failure. *Eur Respir J* 1997; 10 :2553-2559
61. Diaz O, Iglesia R, Ferrer M et al. Effects of noninvasive ventilation on pulmonary gas exchange and hemodynamics during acute hypercapnic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 156: 1840–5.
62. John- David Aubert. Biochemical markers in the management of pulmonary hypertension. *Swiss med wkly* 2005;135:43-49
63. Fijalkowska A, Kurzyna M, Torbicki A, Szewczyk G, Florczyk M, Pruszczyk P, Szturmowicz M. Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2006; 129:1313-1321
64. K.G. Blyth, B.A. Groenning, P.B. Mark, T.N. Martin, J.E. Foster, T. Steedman, J.J. Morton, H.J. Dargie and A.J. Peacock. NT-proBNP can be used to detect right ventricular systolic dysfunction in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007; 29: 737–744
65. Lang CC, Coutie WJ, Struther AD, Dhillon DP, Winter JH, Lipworth B. Elevated levels of brain natriuretic peptide in acute hypoxaemic chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Sci (Lond)*.1992;83(5):529-33

