

2. Akut Hipoksemik Solunum Yetmezliğinde Noninvaziv Solunum Destek Sistemleri (HFNO/NIV)

Doç. Dr. Recai ERGÜN

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Ünitesi, Konya

ÖZET

Yüksek akışlı nazal oksijen (HFNO) tedavisi, ısıtılmış ve nemlendirilmiş gazın yüksek akışını sağlayan yeni bir tekniktir. HFNO'nun kullanımı ve uygulaması noninvaziv ventilasyona (NIV) göre daha basittir ve akut hipoksemik solunum yetmezliği (AHSY) için iyi bir alternatif tedavi olarak görünmektedir. HFNO, NIV'den daha iyi tolere edilir, yüksek oksijen fraksiyonu (FiO₂) sağlar, düşük seviyede pozitif basınç oluşturur ve üst hava yollarındaki ölü boşluğun washoutunu sağlar, böylece akciğerin mekanik özelliklerini iyileştirerek inspiratuar kasları rahatlatır. AHSY hastalarının yönetiminde NIV sonuçları çelişkilidir. İyileşmiş oksijenasyona rağmen, yüz maskesi ile verilen NIV yüksek tidal hacimlere ve buna bağlı ventilatör ilişkili akciğer hasarına (VILI) neden olabilir. NIV'i helmet maske ile yüksek pozitif ekspirasyon sonu basınç (PEEP) ve düşük inspiratuar basınç desteği (PS) ile uygulayan bir yaklaşım, AHSY'de etkili olabilir.

GİRİŞ

Akut hipoksik solunum yetmezliği (AHSY), dünya genelinde yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) en sık görülen durumlardan biridir. AHSY'nin tedavisinde oksijen tedavisi ilk seçenektir (1). Noninvaziv ventilasyon (NIV), sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) ve High Flow Nazal Oksijen (HFNO) dâhil olmak üzere noninvaziv solunum desteği yöntemleri, akut hipoksemik solunum yetmezliğinde invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacına ilerlemeyi önlemek için potansiyel stratejilerdir (2).

Alveollere oksijen iletimi, suplemental oksijenin akış hızına, akışta verilen oksijenin fraksiyonuna (FiO₂), cihazın arayüzüne ve inspiratuar talebe bağlıdır (3). Geleneksel düşük akışlı cihazlar (örneğin; nazal kanül veya basit yüz maskesi) dakikada mak-

simum 15 L'de %100 FiO₂ sağlar. Sakin solunum sırasında bile inspiratuar akış hızları dakikada yaklaşık 30 litredir ve bu da suplemental oksijen hızını aşmaktadır (4). Buna bağlı olarak inspiratuar talebi karşılamak için FiO₂'si %21 olan oda havası da solunan havaya katılır ve bu da inspiratuar akışın toplam FiO₂'sini seyreltir. Solunum sıkıntısı sırasında akış hızı dakikada 100 L'ye veya daha fazlasına ulaşır, bu da verilen FiO₂'yi daha da azaltan çok daha büyük hacimlerde oda havasının sürüklenmesine neden olur. Venturi maskeleri gibi ara akışlı cihazlar da bu fenomenden etkilenmektedir (4).

Akut hipoksemik solunum yetmezliği olan hastalarda noninvaziv solunum desteği kullanımı, hava yolu korumasının fizyolojik yollarını devam ettirir (örneğin; öksürük ve sekresyonların temizlenmesi),

endotrakeal entübasyon (örneğin; laringeal ve trakeal travma) ve invaziv mekanik ventilasyonla ilişkili olan ventilatör ilişkili akciğer hasarı (VILI), ventilatörle ilişkili pnömoni (VIP), sedasyon, nöromusküler paralizisi gibi istenmeyen durumları önler. Noninvaziv stratejiler hastaların uyanıklığını ve çevreyle etkileşimini koruyarak rahatsızlık ve deliryum riskini azaltır. Spontan solunum diyafram fonksiyon bozukluğunu ve atrofiyi önler, dependan akciğer alanlarının daha fazla havalanmasını sağlayarak ventilasyon/perfüzyon uyumsuzluğunu en aza indirir (5-10).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığının (KOAH) akut alevlenmesinde NIV, inspiratuar tidal volüm (TV) ve alveolar ventilasyonu koruyarak solunum desteği için tercih edilen birincil modalite haline gelmiştir (11). Bununla birlikte AHSY olan hastalarda NIV'in klinik faydaları hala tartışmalıdır.

Son yıllarda, yeni bir oksijen tedavisi türü olarak HFNO giderek artan bir ilgi görmektedir (12).

Bu makalede akut solunum yetmezliği olan yetişkinlerde noninvaziv solunum desteklerinin fizyolojik etkileri, farklı konfigürasyonları, klinik endikasyonları ve kullanımına ilişkin güncellemeler sunulacaktır.

HIGH FLOW NAZAL OKSİJEN (HFNO)

HFNO, doğrudan akış ölçere (70 L/dakika'ya kadar ayarlanmış) bağlanan hava-oksijen karıştırıcısı veya türbinden oluşan basit bir sistemdir. %100'e kadar oksijen içeren karışım, 37°C'ye kadar ısıtan ve suyla tamamen doymuş hale getiren ısıtmalı bir nemlendiriciye yönlendirilir. Gazlar hastaya yüksek akış sağlamak ve su yoğunlaşmasını sınırlamak üzere yapılandırılmış ısıtmalı bir hortum, nazal pronglar veya kanüller aracılığıyla hastaya iletilir (13). Günümüzde YBÜ ventilatörlerinin birçoğu yüksek akışlı oksijen tedavisine olanak sağlayan bir seçenek sunmaktadır, ancak bunların yukarıda açıklanan ısıtmalı nemlendiriciye ve devreye bağlanması gerekmektedir. HFNO sistemindeki sabit gaz akış hızı, hastanın nefes çabasına ve dinamik torasik kompliyansa göre hava yollarında değişken basınç oluşturur (Şekil 1).

Hipoksik Solunum Yetmezliğinde High Flow Nazal Oksijenin Fizyolojik Etkileri

Kuru ve soğuk hava hastalar üzerinde çeşitli istenmeyen etkilere sahip olabilir. Soğuk havanın bronkokonstriksiyona neden olduğu iyi bilinmektedir (14). Havanın ısıtılması ve nemlendirilmesi hava yolu kontraksiyonunu en aza indirir ve solunum işini azaltır. Yine, nemlendirilmiş ve ısıtılmış hava mukosilyer fonksiyonu iyileştirir, sekresyonların temiz-

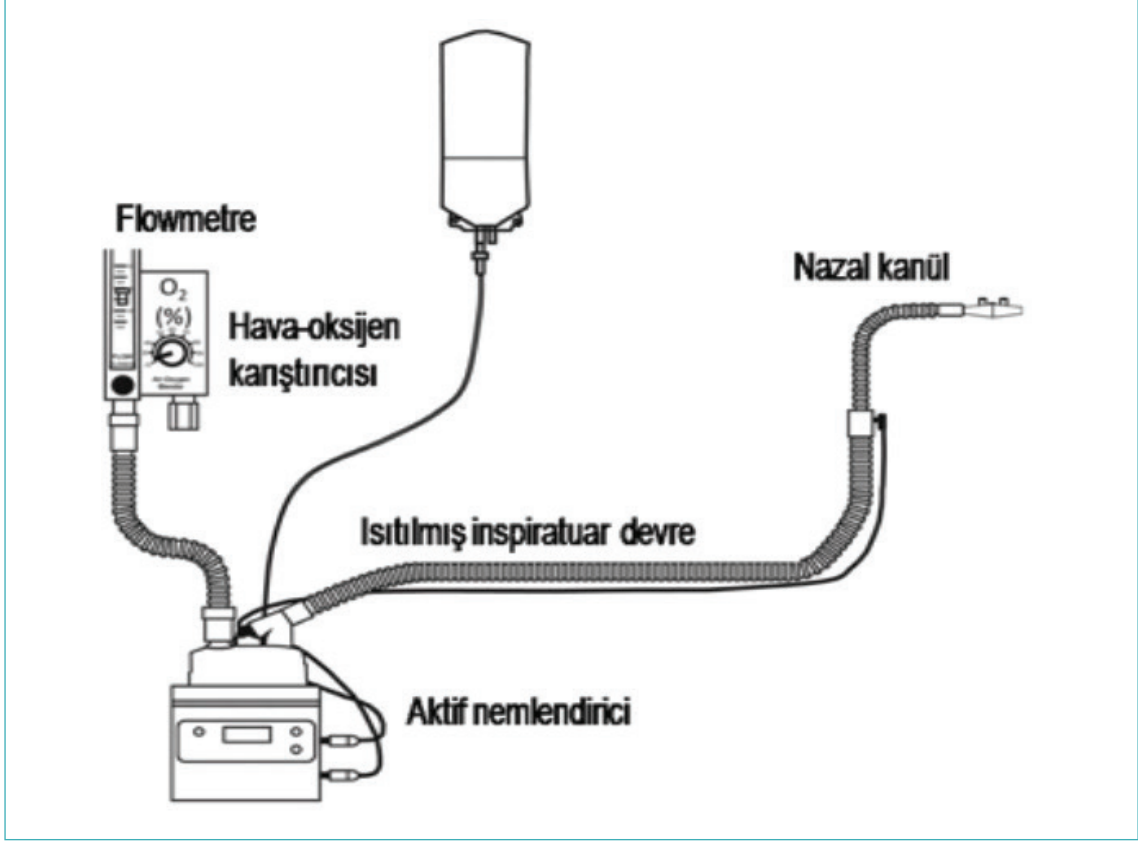
lenmesini kolaylaştırır ve atelektazi gelişimini azaltır, bu da iyi bir ventilasyon/perfüzyon oranı ve daha iyi oksijenasyon ile sonuçlanır (15).

Akut solunum yetmezliği olan hastalar tarafından oluşturulan pik inspiratuar akış ortalama 30-40 L/dakika'dır ve şiddetli hastalıkta 120 L/dakika'ya kadar çıkabilir (16), bu da standart oksijen iletim sistemlerinin akış hızlarından önemli ölçüde daha yüksektir. Bunun sonucunda solunan oksijen oda havasıyla karışır, hastaya verilen FiO₂ standart oksijen sistemlerinde %70'yi geçmeyecek şekilde azalır. HFNO, çoğu durumda hastanın pik inspiratuar akış hızını aşan 70 L/dakika'ya kadar daha yüksek bir akış hızı ile diğer oksijen iletim sistemlerine kıyasla yüksek FiO₂ sağlayabilir (17-19).

HFNO ile yüz maskesine göre torako-abdominal senkronizasyonun daha uyumlu olduğu, yine solunum frekansının azalmasına rağmen TV'nin ve parsiyel arteriyel karbondiyoksit basınçlarının (PaCO₂) sabit kaldığı gösterilmiştir. Frekansın azalması ile birlikte TV'nin sabit kalması dakika ventilasyonunun (VE) ve alveolar ventilasyonun azalması ile sonuçlanır. Bununla birlikte PaCO₂'nin sabit kalması HFNO kullanımı ile daha az ölü boşluk oluştuğunu ve karbondiyoksit (CO₂) washoutunun arttığı şeklinde yorumlanmıştır (20-22). Akciğer yaralanmalı hayvan modelinde, HFNO akış hızı arttıkça PaCO₂ düşmüş ve gaz akışı artırılması PaCO₂'yi daha etkili bir şekilde azaltmıştır. Bu sonuç HFNO ile etkili bir şekilde CO₂ washoutunun yapıldığı düşündürmektedir (23). HFNO'nun asimetric nazal kanülle kullanılması durumunda, simetric kanülle benzer oklüzyona kıyasla ölü alanın daha iyi temizlendiği gösterilmiştir. Farklı boyutlardaki nazal pronglar tarafından üretilen asimetric oklüzyon ve akış, burun boşlukları boyunca yüksek ve dinamik diferansiyel basınca ve ters akışa yol açarak ölü boşluk temizliğinin iyileşmesine neden olabilmektedir (24).

HFNO açık devreli bir sistem olmasına rağmen, nazal kanül aracılığıyla verilen sürekli yüksek akış, ekspiratuar akışın bir kısmını engeller ve hava yolu basıncını artırır. HFNO tedavisi sırasında oluşturulan PEEP, esas olarak akış hızına ve burun deliklerinin parsiyel oklüzyonu ile oluşturulan akışa karşı dirence bağlıdır (25). Daha büyük bir kesit alanına sahip daha büyük bir kanül, HFNO sırasında PEEP'i daha da artırabilir ancak daha büyük prongların kullanılması burun deliklerinin tamamen tıkanması riskini doğurabilir (26). Ağız kapalıyken bu durum hava yolu basıncında kontrol edilemeyen bir artışa ve burundan nefes ala-

Şekil 1. Yüksek akışlı oksijen sistemi. Hava oksijen karıştırıcı FiO_2 'yi %21-100'e, akış hızını da 70 L/dakika'ya kadar ulaştırır. Hava aktif nemlendirici tarafından ısıtılır ve nemlendirilir. Tek devreli ısıtıcılı inspiratuar set aracılığıyla hastaya iletilir. Hasta yeterince ısıtılmış ve nemlendirilmiş havayı nazal pronglar aracılığıyla solur.



mamaya neden olabilir. HFNO sırasında barotravma literatürde bildirilmiştir (27). Daha küçük boyutlu pronglar gaz hızını artırır, ancak artan kaçak nedeniyle hava yolunda oluşturdukları basınç azalabilir ve bunun ölü boşluk klirensi üzerindeki etkisi hakkında çelişkili veriler vardır (27). Asimetrik nazal kanül arayüzü, standart simetrik nazal kanül arayüzü ile karşılaştırıldığında, farklı prong çapları nedeniyle tam oklüzyon riskini azaltırken PEEP'i arttırabilir (24).

Akış hızı arttıkça hava yolu basıncının arttığını gösterilmiştir (28). HFNO kullanan hastaların nazofarengal basıncı ölçülmüş ve 35 L/dakika akışta, nazofarengal basınç ağız kapalıyken $2,7 \pm 1,04$ cmH₂O ve ağız açıkken $1,2 \pm 0,76$ cmH₂O olarak saptanmıştır (29). Ağız kapalıyken, akış hızı arttıkça farengal basınç da artar. Ancak bu artış 60 L/dakika akış hızında bile 3 cmH₂O'nun üstüne çıkmamıştır (17,30).

Faringeal basınç artışının, akciğer hacim artışı ve kollabe alveolleri rekrutment etmeyi sağladığı elektrikli akciğer empedans tomografisi (EIT) ile gösterilmiştir. Ekspiryum sonu akciğer hacminin

(EEAH), HFNO'da düşük akımlı oksijen tedavisine göre daha fazla olduğu gösterilmiştir. Artan EEAH, HFNO tarafından oluşturulan PEEP'e atfedilmiştir (31,32). HFNO sırasında akış hızı ile EEAH'deki artış arasındaki ilişki lineerdir ve akış hızındaki her litre artış EEAH'de %0,7 artışa neden olur. Bu da HFNO ile özellikle yüksek akışlarda görülen oksijenasyondaki iyileşmelerden, alveolar recruitment yoluyla EEAH'deki artışın neden olduğunu düşündürmektedir (Tablo 1,2) (Şekil 2) (33).

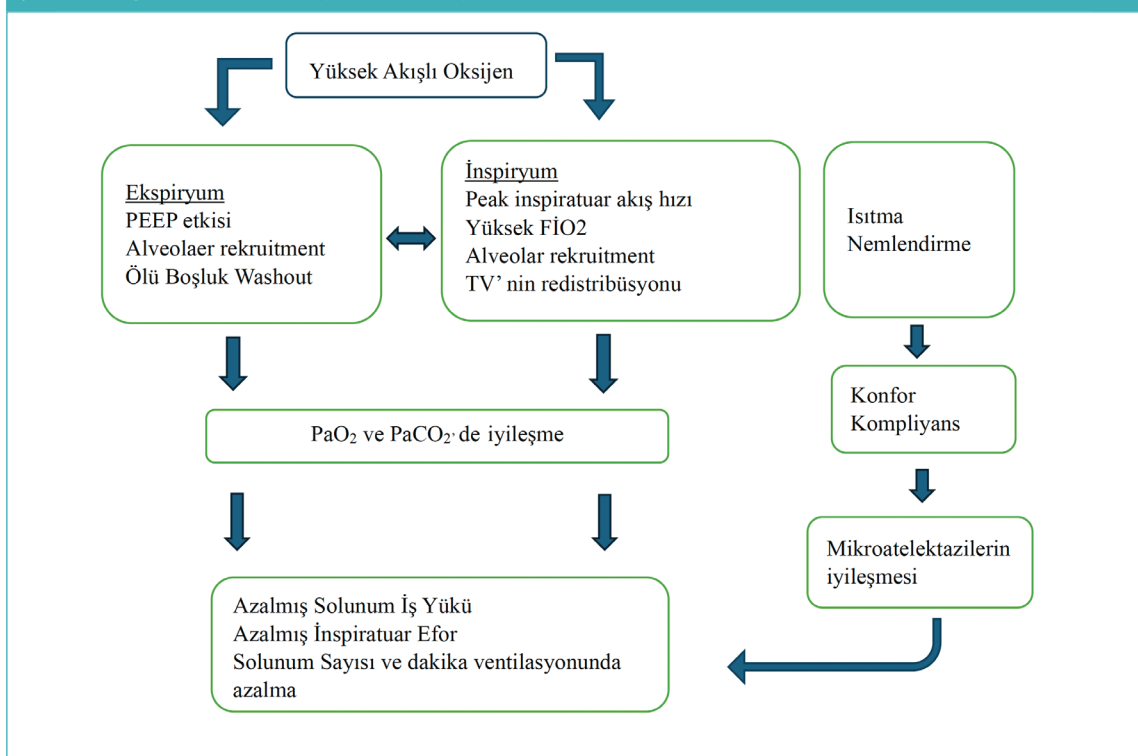
HFNO'nun solunum yetmezliği yönetimi araçlarına dâhil edilmesinden bu yana, bir dizi gözlemsel çalışma, AHSY'li hastaların solunum durumunun, standart oksijene kıyasla HFNO ile önemli ölçüde iyileştiğini göstermiştir. Bazı hastalarda entübasyondan kaçınılmış olabileceği öne sürülmesine rağmen, bu çalışmaların tasarımı HFNO ile entübasyon oranında azalmanın tam olarak gösterilmesini engellemiştir. HFNO'nun konvansiyonel oksijen tedavisi (KOT) ile etkinliğini karşılaştıran çalışmalarda yoğun bakım ünitesi (YBÜ), hastane, 28 günlük mortalite ve 90

Tablo 1. High flow nazal oksijenin fizyolojik etkileri (18).

Nazal Kanül	Hasta konforunu artırır, iletişim ve beslenmeye olanak sağlar.
Isıtma ve nemlendirme	Hava yolu kurumasını önler. Sekreyonların atılımını kolaylaştırır. Solunum iş yükünü azaltır.
Ölü boşluk ventilasyonunun azaltılması	Ventilasyonu ve oksijenlenmeyi sağlar.
PEEP etkisi	Recruitment sağlar. Solunum iş yükünü azaltır. Oksijenlenmeyi artırır.
Yüksek nazal akım	Yüksek FiO ₂ sağlar. Solunum sayısını azaltır. PEEP e katkıda bulunur.

Tablo 2. HFNO için genel endikasyonlar ve kontrendikasyonlar (19).

Endikasyonlar	Kontrendikasyonlar
AHSY (konvansiyonel oksijen tedavisi ile (akış hızı > 8 L/dakika iken) PaO ₂ /FiO ₂ < 300 ve solunum sayısı > 25/dakika)	PaCo ₂ > 45 mmHg; Hemodinamik instabilite, İki ya da daha fazla organda ciddi yetmezlik Glaskow koma skoru < 13 Acil entübasyon gerekliliği Nonkoopere hasta Nasal kanül kullanımını engelleyecek yüz anomali Yakınlarda geçirilmiş yüz ya da nazal cerrahi

Şekil 2. High flow nazal oksijenin fizyolojik etkileri (30).

günlük mortalitede anlamlı fark bulunmamıştır (34-37). Ancak HFNO tedavisinin NIV ve entübasyona geçişi azaltabileceği belirtilmiştir. HFNO'nun hasta konforunu artırdığı, dispneyi ve solunum hızını çok az azalttığı gösterilmiştir (35,36,38). HFNO'nun gaz değişimine etkisi genel olarak düşüktür. HFNO'nun arteriyel kandaki parsiyel oksijen basıncına, PaO_2/FiO_2 oranına ve arteriyel karbondiyoksit basıncı değerlerine önemli bir etkisi olmamıştır (39). HFNO'nun AHSY gelişen immünsüpresif hastalarda da mortalite ve entübasyon üzerine bir etkisi olmadığı belirtilmiştir (35,37,40).

AHSY'li hastalarda, geleneksel oksijen tedavisine rağmen hipokseminin ve/veya solunum sıkıntısının devam etmesi durumunda HFNO'ya genellikle başlanmaktadır. Bu nedenle, bu hastaların hipoksemi seviyeleri, hafiften orta dereceye ya da daha ciddiye ($PaO_2/FiO_2 < 200$) kadar önemli ölçüde değişiklik gösterebilir. Bunların önemli bir kısmı HFNO ile başarıyla tedavi edilse de PaO_2/FiO_2 açısından alt sınır belirlenmemiştir. HFNO ve invaziv mekanik ventilasyon yapılan hastalar arasında hastalık ağırlık eşleştirmesi yapıldıktan sonra mortalite veya yatış süresinde herhangi bir farklılık gözlenmemiştir (41). Messika ve arkadaşlarının çalışmalarında da noninvaziv solunum desteğine ihtiyaç duyan hastaların %25'inden fazlası HFNO ile tedavi edilmiş ve ağır ARDS hastalarında da yüksek başarı oranı elde edilmiştir (42). Noninvaziv stratejiler hafif-orta dereceli hipoksemide ($PaO_2/FiO_2 > 150$ mmHg) güvenli ve etkili görünürken, orta-şiddetli ($PaO_2/FiO_2 \leq 150$ mmHg) vakaların önemli bir kısmında mortalitenin artmasıyla birlikte gecikmiş entübasyona neden olabilir (43). HFNO ile tedavi edilen COVID-19'a sekonder ARDS'li 17 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada kurtarma tedavisi olarak NIV veya entübasyon ihtiyacı ile tanımlanan HFNO başarısızlık oranı, PaO_2/FiO_2 değeri 200 mmHg'den yüksek olan hastalarda %0 (0/6) iken, PaO_2/FiO_2 değeri 200 mm Hg'den düşük olanlarda %63 (7/11) olarak bulunmuştur ($p=0.04$) (44).

Diğer solunum destek tekniklerinde başarı veya başarısızlığı tanımlayan kriterler uygun şekilde tanımlanmış olsa da (45), HFNO'nun takibinde nelere dikkat edileceği konusunda bir konsensus bulunmamaktadır. HFNO bazı AHSY hastalarında daha fazla MV ihtiyacını önleyebilse de (22,35), NIV için de kanıtlandığı gibi (46,47), IMV'nin de başlatılmasını gereksiz yere geciktirebilir ve sonuçlarını kötüleştirebilir (48). Solunum yetmezliğinin kötüleşmesine yönelik yakın monitörizasyon ve sık değerlendirmeler, noninvaziv solunum desteği alan hastalar için kritik

öneme sahiptir. HFNO ve NIV sırasında izleme; inspiratuar efor, solunum hızı (SS), tidal volüm, FiO_2 ve oksijenasyon parametrelerinin (SaO_2/FiO_2 veya PaO_2/FiO_2 oranı) izlenmesini kapsamaludur, çünkü bu değişkenler HFNO veya NIV başarısızlığını ve entübasyon ihtiyacını gösterebilir. Frat ve arkadaşlarının yaptığı prospektif, gözlemsel çalışmada tedavinin ilk saatinde solunum sayısının (SS) dakikada 30'dan fazla olması tedavi başarısızlığı ile ilişkilendirilmiştir (49). Roca ve arkadaşları tedaviden sonraki 12. saatte başarılı HFNO tedavisinin öngörücüsü olarak ROX indeksinin (ROXI) kullanımını önermiştir (50). ROXI, SaO_2/FiO_2 'nin SS'ye oranı ile hesaplanmıştır. HFNO başarısı olan ve olmayan hastalar arasında ROX indeksinde 12. saatte anlamlı fark mevcuttu ve farklılık sonraki takip döneminde de devam etmişti. HFNO başlangıcından 12 saat sonra hesaplanan 4,88'e eşit veya daha büyük bir ROX indeksini, potansiyel karıştırıcı faktörler çıkartıldıktan sonra bile pnömonili hastalarda HFNO başarısının belirleyicisi olarak belirtmişlerdir.

HFNO başlatıldıktan sonra solunum hızında belirgin bir düşüş olmaması, düşük oksijenasyon ve torako-abdominal asenkroninin devam etmesi HFNO başarısızlığının erken göstergeleri idi (21). Yine ek bir organ yetmezliğinin varlığı daha yüksek HFNO yetmezliği riski ile ilişkilendirilmiştir (42).

COVID-19 salgınında viral yayılım endişesi ile HFNO kullanımını çekincesi olmuş olsa da, yapılan bir çalışmada 60 L/dakika akış hızlı HFNO ile bir manken modelinde yayılım mesafesi ölçülmüş ve yayılım mesafesinin sınırlı olduğu, viral yayılımın basit oksijen maskesi ile gözlenene benzer olduğunu gösterilmiştir (51,52). HFNO üzerine cerrahi maske takılması öksürme veya hapşırma sırasında aerosol iletimini daha da azaltabilmektedir (53). Tek devreli cihazlar aracılığıyla sağlanan yüz maskeli NIV, HFNO'dan daha fazla viral dağılım ile ilişkilendirilmiştir (54). Çift devreli NIV'nin, tek devreli NIMV karşılaştırıldığında daha az aerosol oluşumuyla ilişkili olduğu öne sürülmüştür (55). Aktif akciğer hastalığı olmayan sağlıklı katılımcılarda negatif basınçlı bir odada yapılan testlerde HFNO ve NIV'nin solunum yolundan aerosol oluşumunu arttırmadığı bulunmuştur (56). HFNO veya NIV ile virüslerin nozokomiyal bulaşması arasında bağlantı kuran klinik çalışmalar, boyutları ve metodolojileri nedeniyle sınırlıdır. Bu çalışmalar, enfeksiyon kontrol önlemlerinin kullanılmasıyla sağlık çalışanlarına bulaşmanın nadir olduğunu öne sürmektedir, ancak böyle bir kaygı mevcuttur. Ortalama 48 saat boyunca HFNO ile tedavi edilen doğru-

lanmış COVID-19 hastalarına maruz kalan, uygun kişisel koruyucu ekipman kullanmış sağlık çalışanlarının, maruziyeti takip eden 14 gün içinde testleri negatif çıkmıştır (57). YBÜ dışında HFNO ile tedavi edilen doğrulanmış COVID-19'lu hastalarına maruz kalan 44 sağlık çalışanı arasında 1 hemşirenin enfekte olduğu bulunmuştur (58). Nazokomiyal bulaşma potansiyeli bulunan durumlarda, HFNO ve NIV'in uygun enfeksiyon kontrol önlemleriyle, yani mümkünse tek kişilik odalarda veya negatif basınçlı izolasyon odalarında kullanılması ihtiyatlı olacaktır. Bu hastalara bakan sağlık çalışanlarının kişisel koruyucu ekipmanları kullanması önerilmektedir (59).

HFNO kullanımıyla ilgili endişelerden bir diğeri de sonuçları kötüleştirilebilecek gecikmiş entübasyondur. Bu konudaki çalışmalar çelişkili sonuçlar göstermiştir ve çoğunlukla gözlemsel verilere dayanmaktadır. HFNO başarısızlığından sonra entübasyon gerektiren solunum yetmezliği olan ağırlık skorları eşleştirilmiş hastaların retrospektif değerlendirilmesinde, erken HFNO başarısızlığı olan hastalarda (48 saatten önce entübe edilen), HFNO başlangıcından 48 saatten sonra başarısız olanlara kıyasla önemli ölçüde daha düşük mortalite görülmüştür. Ekstübasyon başarısı, weaning ve ventilatörsüz geçen günler açısından da benzer sonuçlar bulunmuştur (48).

Orta ve şiddetli AHSY ve ARDS sırasında spontan solunumun sürdürülmesi, hasarlı akciğerlerin artan solunum dürtüsünün zararlı etkilerine maruz kalma süresini uzatabilir ve klinik sonucun daha da kötüleşmesine yol açabilir. Gaz değişiminde ve solunum mekaniğinde bozulma, metabolik asidoz, inflamasyon, ateş ve ajitasyon gibi nedenlere bağlı artan solunum dürtüsü, yoğun inspiratuar efor, yüksek tidal volüm ve takipneyle sonuçlanır. Sonuç akciğer hasarını daha da kötüleştiren daha yüksek hacim ve barotravma riskinde artıştır. Böylece hasta kontrollü ventilasyon sırasında gözlemlenen, ventilatörün neden olduğu akciğer hasarına benzeyen, hastanın kendi kendine oluşturduğu akciğer hasarı (P-SILI) olarak adlandırılan tablo gelişir (60). Yoğun inspirasyon eforu, yüksek tidal hacim ve inspiratuar basınçlarla oluşan hiperventilasyon, sağlıklı akciğerlere bile zarar verebilir (61). Yoğun inspiratuar eforun zararlı etkileri, inspiratuar kuvvetlerin doku boyunca homojen olmayan dağılımına neden olan akciğer hasarı ile daha da artar (60). İnflamasyon, alveolar ödem ve atelektazi nedeniyle küçülen akciğer hacimleri; yoğun inspiratuar efor ve büyük tidal hacimle inflame olur. Inspiratuar efor, bölgesel transpulmoner basınçta dikey bir eğim oluşturur. Bu olay çoğunlukla inspirasyonun

başlangıcında, noninvaziv destekten taze gaz akışı gelmeden önce, meydana gelir ve havanın akciğerlerde daha fazla recruit edilen non-dependan ön akciğer bölgelerinden daha az recruit edilen dependan arka bölgelere yönlendirilmesiyle sonuçlanır. Bu fenomene pendelluft denir ve dependan akciğer bölgelerinde ilave bölgesel aşırı gerilmeye neden olarak inflamasyonu kötüleştirir (62). Pendelluftun akciğer mekaniği ve plevral basınç heterojenitesinden etkilendiği, ventilatör ayarları ile pendelluftun şiddeti arasında minimal bir ilişki olduğu belirtilmiştir (63). Güçlü inspiratuar efor, diyaframın bölgesel gücünde inhomojenite ve farklılıklar oluşturabilir ve bu da diyaframın kendisini yaralayabilir. Bu da klinik sonuçları olumsuz etkileyen diyafram zayıflığına neden olur. Tüm bu mekanizmalara bağlı olarak, spontan solunum, P-SILI'ye neden olabilir (Şekil 3) (64).

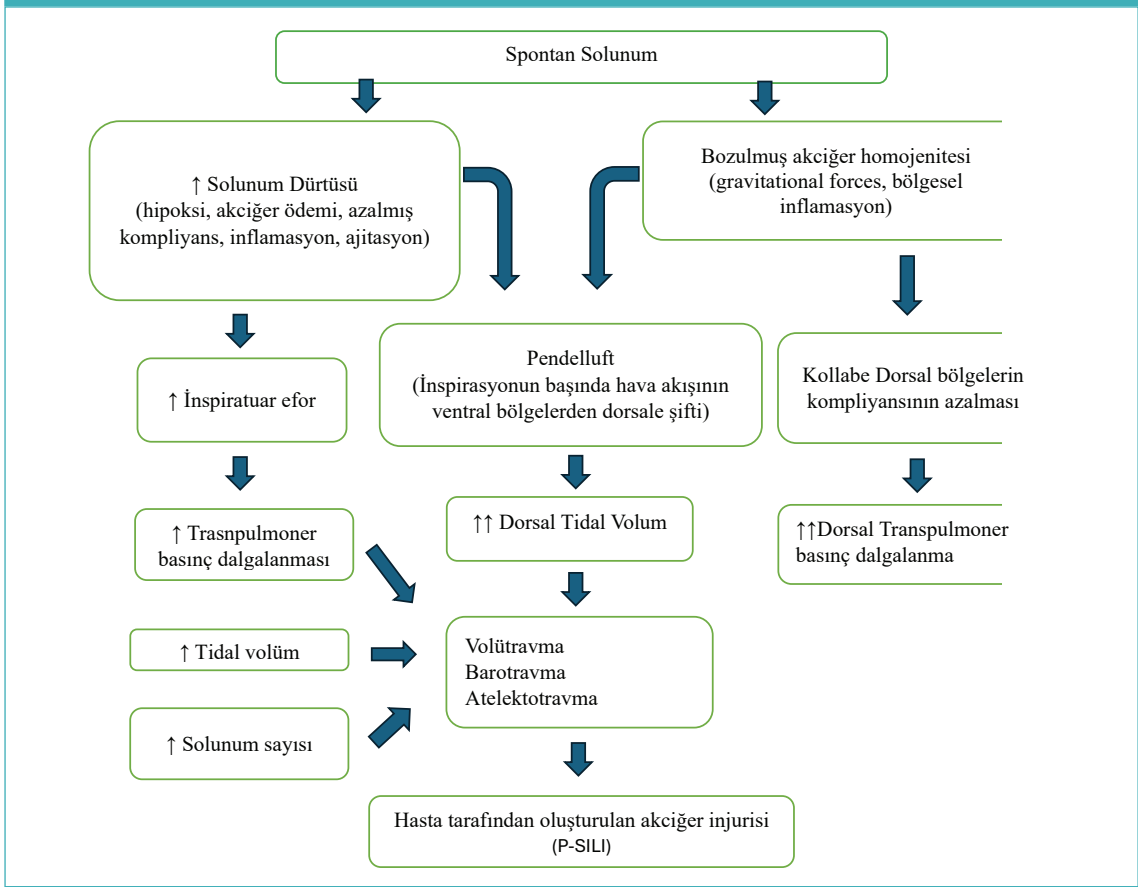
Non invaziv Mekanik Ventilasyon

NIV, KOAH alevlenmesi için standart tedavi olarak kabul edilmektedir. Birçok randomize kontrollü çalışma (RKÇ), KOAH hastalarında mortaliteyi, sedatif kullanımını, deliryumu, üst hava yolu yaralanmalarını ve YBÜ'de kalış süresini azaltmada NIV'nin faydalarını göstermiştir (65). Ancak pnömoni, astım, ARDS ve immünoşüpresyon gibi hipoksemik solunum yetmezliğinin farklı etiyojilerinde NIV'nin faydaları netleştirilmemiştir, çalışmalardan elde edilen sonuçlar çelişkili olmaya devam etmektedir (66-68).

AHSY'de NIV için anlamlı sonuçlar açısından klinik etkinlik daha az nettir ve büyük ölçüde hasta seçimine ve risk değerlendirmesine bağlıdır. Genellikle ekspirasyon sonu pozitif basıncın (PEEP) üzerine basınç desteği (PS) ile veya sadece sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) şeklinde kullanılmaktadır. Hipoksik solunum yetmezliğinde sağlam randomize kontrollü çalışmalar azdır ve kılavuzlar genellikle bu alanda spesifik önerilerden yoksundur (69,70). Hipoksemik solunum yetmezliği farklı prognoz ve tedavilere sahip heterojen bir hastalık grubunu temsil etmektedir. Bu heterojenlik, literatürdeki çelişkili sonuçların bazılarını açıklamakta ve sonuçların çalışma popülasyonuna göre çok değiştiğini göstermektedir.

AHSY de NIMV kullanımından çekinmek için çeşitli gerekçeler bulunmaktadır. Doğasında bulunan kaçak nedenlerle NIV sistemleri, gelişmiş kaçak telafi özelliklerine rağmen her zaman invaziv ventilasyonla karşılaştırılabilir hacimler ve basınçlar sağlayamaz. Bu kaçaklar ayrıca hava akışı ve solunum döngüsü sırasında tetikleme hassasiyetini ve hasta-ventilatör senkronizasyonunu da etkileyebilir. NIV, trakeanın

Şekil 3. Hasta tarafından indüklenen Akciğer injurisinin (P-SILI) mekanizmasının özeti (43).



yanı sıra özefagus ve oronazal farenkse uygulanır. Gastroözofageal sfinkterlerin varlığına rağmen, yüksek pozitif özofageal basınçlar gastrik distansiyona yol açabilir. Trakea, özellikle de hiperinflame bir mide durumunda, önemli ölçüde aspirasyon riskine maruz kalır. Ayrıca, yapay bir hava yolunun olmaması da hava yolu aspirasyonunu ve pulmoner temizliği sınırlamaktadır. NIMV uygulaması sırasında ekshalasyon için kontrollü kaçağa dayanan tek lümenli devrelerde, özellikle akış ayarları düşükse, CO_2 'nin tekrar solunma riski mevcuttur. Ayrıca birçok NIV sistemindeki inspiratuar basınç ayarı atmosfere göre yapılmaktadır; bu da inspiratuar basıncın ekspiratuar basınca (PEEP) göre yapıldığı invaziv ventilasyon cihazlarına daha aşına olan klinisyenlerde kafa karışıklığına yol açabilir (71). NIMV kesintiye uğradığında veya yetersiz verildiğinde hasta hemen NIV öncesi durumuna geri döner. Hasta solunum kaslarına yüklenen iş yüküyle başa çıkabiliyorsa NIMV'ye gerçekten ihtiyaç duymayabilir ve hasta gerekli iş yükünü tamamen karşılayamaz hale geldiğinde de NIV kullanımı yetersiz kalabilir. Yine NIV'in gaz değişimi ve nefes darlığı üzerindeki olağan faydalı etkisi altta yatan bir

kötüleşmeyi gizleyebilir ve böylece NIV kesintisi durumunda hayatı tehdit eden solunum yetmezliği ile sonuçlanabilir. NIV'nin akciğer hasarının ilerlemesini en aza indirme ve akciğer koruyucu stratejiler sunma kabiliyeti mekanik ventilasyondan daha düşüktür. Sürücü basıncın titre edilmesine rağmen AHSY'li hastaların sadece dörtte birinde tidal volüm 6-8 mL/kg'lık akciğer koruyucu aralıkta kalabilmektedir. Buna ek olarak, 9,5 mL/kg'dan yüksek ekspire edilen tidal hacimler, $PaO_2/FiO_2 < 200$ olan AHSY hastalarında NIV başarısızlığı ile ilişkilidir (72). Genel olarak, pozitif basınçlı ventilasyon yüksek kompliyanslı ve düşük rezistanslı ünitelere daha fazla dağılıma ve obstrükte veya stiff ünitelerden uzaklaşma eğiliminde olacaktır. Bu, normal tidal hacimler karşısında bile heterojen hastalık durumlarında daha sağlıklı akciğer ünitelerinin bölgesel olarak aşırı distansiyonu için ayrıca risk oluşturmaktadır. NIV, AHSY de HFNO kullanımı sırasında da görülebilen, P-SILI'ye neden olarak akciğer hasarını kötüleştirme potansiyeline sahiptir (73). AHSY için yüz maskesi yoluyla NIV'nin tedavi başarısızlığı oranı %30-50 arasında değişmektedir (47,74,75). NIV'de başarısız olan ve

mekanik ventilasyona geçen hastalarda, NIV ile başarılı bir şekilde tedavi edilen hastalara kıyasla YBÜ ve hastane mortalitesi daha yüksektir (76).

Yapay bir translaringeal hava yolu yerine noninvaziv bir maske arayüzü kullanarak, glottik fonksiyonun korunması faringeal materyallerin aspirasyon riskini azaltması NIV için bir avantaj olarak değerlendirilebilir. NIV'e aralıklarla mola vermek mümkündür, bu da konuşmaya ve yutkunmaya izin verir ve bu, invaziv ventilasyona kıyasla konforu artırabilir ve sedasyon ihtiyacını azaltabilir (70). NIV sırasında maske arayüzüne basınç ve akış eklenerek, tidal volümler artırılır ve hastaya sağlanan dakika ventilasyonu (VE) önemli ölçüde artırılabilir. Pozitif basınçlı ventilasyon ile ölü boşlukta (VD) belirgin bir artış olmadığı sürece, NIV'den kaynaklanan VE artışı genellikle alveolar ventilasyon artışı anlamına gelir. Artmış VA'nın net etkisi alveolar havaya ilave O₂ sağlamak ve alveolar havadan CO₂ uzaklaştırmaktır.

Solunum kas yetmezliği, solunum kaslarının hastanın ventilasyon ihtiyacını karşılamak için gerekli basıncı üretme yeteneğini kaybetmesidir. Bu yetmezlik kasın aşırı yüklenmesinden kaynaklanan gerçek kas yorgunluğu ya da kasları yorgunluktan korumak için ventilatuar dürtünün azalmasına bağlı olabilir. Mekanizma ne olursa olsun, solunum kas yetmezliği, alveolar hipoventilasyon ve hiperkapni, kas yetenekleri ile bu kaslara binen yükler arasındaki dengesizlikle ilişkilidir. NIV, solunum çabalarının sayısını azaltarak ya da belirli bir TV için yardımcı nefes sırasında kasın yükünü azaltarak solunum kaslarının yükünü hafifletebilir (77). Ventilatör kaynaklı diyafragma disfonksiyonu ve diyafragma atrofisi riskini artırdığı için kasların tamamen dinlendirilmesi istenmeyen bir durum iken, yetersiz dinlendirme de kas yetmezliğini artırır ve kalıcı kas hasarına yol açabilir (71).

Parankimal akciğer hasarı, alveolar enflemasyon, sıvı toplanması ve kollapsa bağlı olarak ventilasyon/ perfüzyon (V/Q) uyumsuzluğu ve şantlar gelişir (78). Bu hastalık süreçlerinin çoğunda, NIV ile verilen TV sırasında önemli sayıda kollabe/atelektatik alveol recruit edilebilir. Alveoller recruit edildikten sonra, de-recruitment'ı önlemek için NIV sırasında PEEP uygulanabilir. Recruitment sağlanan alveoller V/Q eşleşmesini ve gaz değişimini iyileştirir, alveoller tekrarlanan açılma ve kapanmanın yarattığı stresten kaynaklanan yaralanma riskine maruz kalmaz ve kollabe olan alveollerde sürfaktan parçalanması önlenir; böylece akciğer kompliyansı iyileşir (71,79). PEEP hastalıklı bölgelerdeki recruit edilebilir alveollerin

recruitmentını sağlarken, daha sağlıklı bölgelerde daha önce recruit edilmiş alveollerin aşırı distansiyona neden olabilir.

NIV genellikle ventilatör desteğiyle transpulmoner basınç dalgalanmalarını eşzamanlı olarak artırarak alveolar ventilasyonu artırır ve daha büyük tidal volüm oluşturur. Tidal volümdeki bu artış genellikle solunum iş yükünün (work of breathing) azaltılması için ödenmesi gereken bir bedeldir. Akciğer, tidal volümdeki artışa bağlı olarak aşırı gerildiğinde hasarlanabilir. Buna bağlı olarak pnömomediastinum, pnömoperikardiyum, subkutan amfizem, pnömotoraks ve hava embolisi görülebilir (80).

Solunum sistemi mekanikleri ve mekanik ventilasyon stratejilerinin etkileşimleri, uzun süreler boyunca aşırı alveolar gerilme bölgeleri üreten, yırtılma riski taşıyan alveolar üniteler oluşturur. Ayrıca ventilatör ilişkili akciğer hasarı (VILI) olarak adlandırılan ve alveolar rüptür olmadan da diffüz alveolar hasar oluşabilir (6). VILI, NIV başarısızlığına bağlı entübe edilen hastalarda gözlenen kötü sonuçlara katkıda bulunabilir (81). VILI riski NIV sırasında akciğer koruyucu ayarların kullanılmasıyla azaltılabilir. Bunun için transpulmoner inspiryum sonu basınç < 30 cm H₂O, tidal volüm < 8 mL/kg, ideal vücut ağırlığı ve sürücü basıncı < 15 cm H₂O altında tutmanın yanında PaO₂ hedefini karşılamak için daha düşük PEEP kullanılabilir (6). Ancak AHSY hastalarının çoğunda yüksek solunum dürtüsü ile spontan solunum sırasında bile akciğer hasarının gelişebileceği deneysel olarak gösterilmiştir (61). NIV'de başarısız olan hastaların başarılı olanlara göre daha büyük tidal volümlerle daha yüksek ventilasyon ihtiyacına sahip olduğu gösterilmiştir (82).

NIV genellikle hasta konforunu sağlamak ve kas yükünün hafifletilmesini kolaylaştırmak için hasta tetiklemeli olarak verilmektedir. Ancak maske etrafından olan kaçaklar ve maske ölü boşluk hacmi nedeniyle ventilatörün hasta eforunu algılama hassasiyeti ve akış duyarlılığı azalabilir. Bu durum tetikleme gecikmelerine, kaçırılan tetiklemelere, hasta eforu ile akış arasında uyumsuzluklara ve döngü asenkronizasyonuna neden olarak hasta konforunu bozar. (83). Asenkroniyi yenmek için yeni noninvaziv mekanik ventilasyon modları denenmiştir. Proportional assist ventilation (PAV) hasta akış talebini izler ve bu talebi karşılamak için verilen akış ve basıncı modüle eder (84). Neurally-adjusted ventilator assistance (NAVA) ise diyafragmatik elektromiyografik sinyale göre ventilatör akışını ve basıncını kontrol eder (85).

Her iki modun da hasta-ventilatör senkronizasyonu iyileştirdiği gösterilmiş olsa da sonuçları klinik olarak anlamlı değildir.

NIV için en sık endikasyonlar; KOAH ataktaki hiperkapnik solunum yetmezliği, kardiyojenik pulmoner ödem, post ekstübasyon dönemde invaziv ventilasyon süresini kısaltmak üzere, ekstübasyon başarısızlığını önlemek ve başarısız bir ekstübasyonu takiben şeklinde sıralanabilir. İmmüsupresif hastalarda entübasyonun yaratacağı komplikasyonları önlemek için de NIV uygulanabilmektedir. Yine astım hastalarında solunum yetmezliği gelişmesi durumunda NIV denenebilir. Palyatif destek amacıyla "Do Not Intubate" ya da "Do Not Resuscitate" hastalarda, entübasyon hazırlığında, preoksijenasyonda, post operatif solunum yetmezliği gelişen ya da gelişme riski olan hastalarda, obezite hipovekilasyon hastalarında, bronkoskopi sırasında da NIV kullanılabilir.

Son zamanlarda, NIV ile karşılaştırıldığında HFNO'nun daha iyi hasta tolerasyonu ve ölü boşluk ventilasyonun azaltılması dahil olmak üzere çeşitli avantajlar sunduğu gösterilmiştir (49).

AHSY'de noninvaziv desteğin uygulanması uygun arayüzün seçilmesini gerektirir. CPAP ve noninvaziv ventilasyon için en yaygın kullanılan hasta arayüzü, burnu ve ağız kaplayan oronazal yüz maskelerdir. Maskenin çevresindeki hava kaçakları; cihazın etkinliğini sınırlar ve istenen basınçlar etkili bir şekilde sağlamaz ise bu yöntemin başarısız olmasına neden olabilir. Hava kaçakları ayrıca tidal volüm monitörizasyonunu da daha az hassas hale getirir. Kaçakları en aza indirmek için sıkıca takılan oronazal yüz maskeleri yüz ülserlerine ve rahatsızlığa neden olabilir, bu da bu yöntemin hastalar tarafından uzun süreli kullanılmasını sınırlandırır (72). Burun üzerine doğrudan basınç uygulamayan total yüz maskeleri daha az cilt tahribatı nedeniyle kullanılabilir ve etkinlikleri daha düşük iç hacimli oronazal maskelerine benzerdir. Daha büyük iç hacimlerine rağmen, fonksiyonel ölü alanı nadiren artırır (86). Nazal maske arayüzleri, verilebilecek sınırlı basınçlar göz önüne alındığında, AHSY hastalarında kullanılmaktadır. Son çalışmalar, AHSY hastasında helmet arayüzünün kullanılmasının diğer non-invaziv solunum desteği modalitelerinden daha üstün olabileceğini öne sürmüştür. Helmet maske boyunun etrafında yumuşak bir yaka contasıyla hastanın kafasının tamamını kaplayan şeffaf bir başlıktan oluşmaktadır. Bu arayüz, NIV'nin daha uzun süre uygulanmasına izin veren gelişmiş tolere edilebilirlik ve helmetin

boyundaki gelişmiş kaçak kontrolü nedeniyle daha az hava sızıntısı gibi çeşitli avantajlar sağlar (9,87).

Helmet maske ile CPAP tedavisi $200 < PaO_2/FiO_2 < 300$ mmHg olan AHSY'de standart oksijen tedavisine göre oksijenasyonu iyileştirmede daha üstündür (88). Elektif majör abdominal cerrahi sonrası post operatif hipoksemide ($PaO_2/FiO_2 < 300$) (9), hematolojik hastalarda erken solunum sıkıntısı belirtilerinde (89), ve pnömoniden kaynaklanan daha ciddi AHSY de ($PaO_2/FiO_2 < 250$ mmHg, ortalama değer 141 mmHg olan) (90) helmet maske ile NIMV uygulanması entübasyon ihtiyacını azaltmıştır. Helmet maskede yüz maskesine göre daha düşük entübasyon oranı, daha az hastane ve 90 günlük mortalite, daha fazla ventilatörsüz gün ve daha kısa YBÜ kalış süresi saptanmıştır (35). Bir yıllık takip çalışması, helmet ve NIV gruplarına randomize edilen hastaların, erken mobilize olma olasılığının daha yüksek olduğunu ve yüz maskesine göre birinci yılda daha iyi fonksiyonel bağımsızlığa sahip olduklarını göstermiştir (91). COVID-19'da orta ila şiddetli AHSY'li ($PaO_2/FiO_2 \leq 200$ mmHg) hastalarda helmet NIV ve HFNO etkinliklerini karşılaştıran bir çalışmada, solunum desteksiz geçen gün sayısı açısından bir fark görülmesi de, helmet ile NIV'in daha düşük endotrakeal entübasyon oranlarına ve daha az mekanik ventilasyon gününe sahip olduğu belirtilmiştir (92).

Helmet, hasta konforunu sağlamak için hastanın boyun çevresine göre boyutlandırılır. Yüz maskesi arayüzüne kıyasla, yüz ile temas noktaları yoktur, bu da yüzde bası yarasını önler, ancak helmetin daha büyük iç hacmi hastayı karbondiyoksiti yeniden solumaya ve senkronizasyon bozukluğuna yatkın hale getirebilir (93). Helmet arayüzü CPAP veya basınç destekli ventilasyon (PSV) sağlamak için kullanılabilir. CPAP için helmet, karbondiyoksitin yeniden solunması olasılığını azaltmak için inspiratuar port üzerinden en az 60L/dakika'lık bir taze gaz akışına bağlanmalıdır. Gaz akış hızı hastanın dakika ventilasyonu eşleştiğinden ve ekshale edilen karbondiyoksit washoutu için yetersiz olduğundan, Helmet CPAP bir ventilatör kullanılarak verilmemelidir. Bir PEEP valfi kaskın inspiratuar portunu kaplar. PEEP; saturasyonu %90'nın üzerinde, FiO_2 'yi de %60 ya da daha düşük değerlerde tutmak için kademeli olarak artırılabilir (94). Helmet NIV çalışmalarında medyan PEEP 8 -12 mmHg olarak belirtilirken (92, 93), yüz maskesi kullanıldığında, daha yüksek PEEP in hava kaçığını ve NIV'in tolere edilemezliğini artırdığından, verilen medyan PEEP 5 mmHg'dir (5-8 mmHg aralığı) (93). Helmet arayüzü aracılığıyla daha yüksek PEEP seviyelerinin verilme-

si, spontan solunumu kötüleştirmez ve hastanın toleransı daha iyi olabilir.

PSV için helmet, inspirasyon ve ekspirasyon portları üzerinden çift devreli set kullanılarak bir ventilatöre bağlanır. Başlangıç basınç desteği (PS) 8 mmHg olarak ayarlanmalı ve hastanın solunum hızında ve aksesuar kasların kullanımında azalma olana ve karbondioksitin rebreathing olasılığını azaltmak için 100 L/dakika'dan daha yüksek bir taze gaz akışına ulaşılan kadar birkaç dakikada bir 2-3 cmH₂O kademeli olarak artırılmalıdır (95). Helmet maskesinde yüz maskesi ile karşılaştırıldığında, basınç desteği seviyesi en az %33 daha yüksek olmalıdır (96). Aksi takdirde daha yüksek inspiratuar kas eforu gerekecektir. Helmet ile inspiyumun başında rampa periyodunun uzun olması durumunda da hasta ventilatör asenkronisi gelişebilir (97). Helmet NIV uygulanan tüm hastalar, mekanik ventilasyonda gecikmeleri önlemek için erken başarısızlık belirtileri açısından yakından izlenmelidir. Helmet arayüzü tidal hacimlerin ölçülmesine izin vermez (98).

NIV sırasında verilen toplam basınç, maskedeki yüksek basınçların yarattığı hava kaçağı nedeniyle sınırlıdır. Farklı PS ve PEEP kombinasyonlarının etkilerini daha iyi belirlemek için, AHSY nedeniyle NIV alan akut akciğer hasarı olan 10 hastada solunum işi ve gaz değişimi ölçülmüştür. Çalışılan en yüksek PEEP seviyesi 10 cmH₂O en başarılı oksijenasyon ile sonuçlanırken, PS seviyesinin oksijenasyon üzerinde doğrudan bir etkisi olmamıştır. CPAP tek başına solunum kaslarının yükünü azaltmada başarısız olmuş, bu da PS sağlanmasını gerektirmiştir (99). Oksijenasyonu iyileştirmek için yeterli düzeyde PEEP uygulanırken, solunum kaslarının üzerindeki yükü azaltmak için de optimum PS sağlanmalıdır. Ancak PEEP ve üzerine uygulanan PS maske kaçaklarının ve asenkroninin başlıca nedenlerinden biri olan tepe hava yolu basıncını artırmaktadır. Yüksek hava yolu basınçları gerektiren çok kötü solunum mekaniği olan hastalar NIV için iyi adaylar olmayabilir (99).

Hipoksemik ASY olan hastalarda NIV kullanımını ile ilgili olan ilk çalışmaların sonuçları belirsizdir ve ilk randomize kontrollü çalışmalar (RKÇ) bir fayda göstermemiştir (100). Çeşitli hipoksemik ASY'li hastaları içeren büyük bir RKÇ'de CPAP kullanımının daha iyi bir subjektif yanıtla ve birinci saatte PaO₂/FiO₂ oranında bir artışla sonuçlandığını göstermiştir. Ancak bu fizyolojik iyileşmeye rağmen, CPAP ile ne entübasyon ihtiyacı ne de herhangi bir klinik sonuç iyileşmemiştir. Ayrıca, birkaç hastada entüba-

yon sırasında veya maskenin çıkarılması sırasında kardiyak arrest gibi sadece CPAP grubunda görülen spesifik komplikasyonlar görülmüştür (101). Ferrer ve arkadaşları inatçı hipoksemik SY olan hastalara PS ve PEEP kullanarak NIV uygulaması ile yüksek konsantrasyonda oksijen içeren standart bir medikal tedaviyi karşılaştırmışlar. NIV, entübasyon oranını ve YBÜ mortalitesini anlamlı derecede düşürmüştür (102). AHSY'de NIV kullanımına ilişkin kanıtların azlığı göz önüne alındığında, European Respiratory Society (ERS) ve American Thoracic Society (ATS) klinik uygulama kılavuzları, mevcut kanıtlardaki belirsizlik nedeniyle AHSY'de NIV için bir öneride bulunmamıştır (70). Global Impact of Severe Acute Respiratory Failure (LUNG SAFE) çalışmasında, ARDS hastalarının %15'i NIV ile tedavi edilmiştir (76). Bununla birlikte, orta-şiddetli AHRF ve ARDS sırasında spontan solunumun sürdürülmesi doğal riskler taşır ve noninvaziv desteğin akılsızca kullanılması, hasarlı akciğerlerin artan solunum dürtüsünün zararlı etkilerine maruz kalma süresini uzatabilir ve sonuçta entübasyonun gecikmesine ve klinik sonucun daha da kötüleşmesine yol açabilir.

NIV, HFNO'dan daha yüksek ortalama hava yolu basınçları sağlar ve solunum kaslarını etkili bir şekilde dinlendirerek ventilasyona yardımcı olur, ancak NIV ile tedavi başarısızlığı daha sık görülmektedir.

Bugüne kadar RKÇ'lerde en sık yüz maskesi NIV kullanılmıştır, ancak helmet NIV konforlu olabilir ve yüksek PEEP, daha az hava kaçağı ve kesinti ile "koruyucu" bir ventilasyon uygulanmasına izin verebilir (103). Randomize kontrollü çalışmalar NIV ile standart oksijene göre daha iyi sonuçlar bulmuştur (102,104). Yakın zamanda, hipoksemik ASY için NIV ile tedavi edilen hastaları içeren kohort çalışmaları, potansiyel olarak %50'yi aşan yüksek bir entübasyon oranı bildirmiştir (75). NIV ile tedavi edilen ARDS hastalarının kohort çalışmalarında da benzer şekilde kötü sonuçlar gözlemlenmiştir (82,105). Akut akciğer hasarı olan hastalarla yapılan çalışmada hastaların %70'inde NIV başarısız olmuştur. Hemodinamik instabilitesi, ciddi hipoksisi olan ya da metabolik asidozdaki hastalarda başarısızlık oranı daha yüksek çıkmıştır. Birçok yazar NIV'nin oksijenasyon ve dispne üzerindeki faydalı etkisinin, NIV'e ara verilmesi durumunda potansiyel olarak yaşamı tehdit eden solunum yetmezliğiyle sonuçlanan altta yatan bir kötüleşmeyi gizleyebileceğini savunmuştur (74).

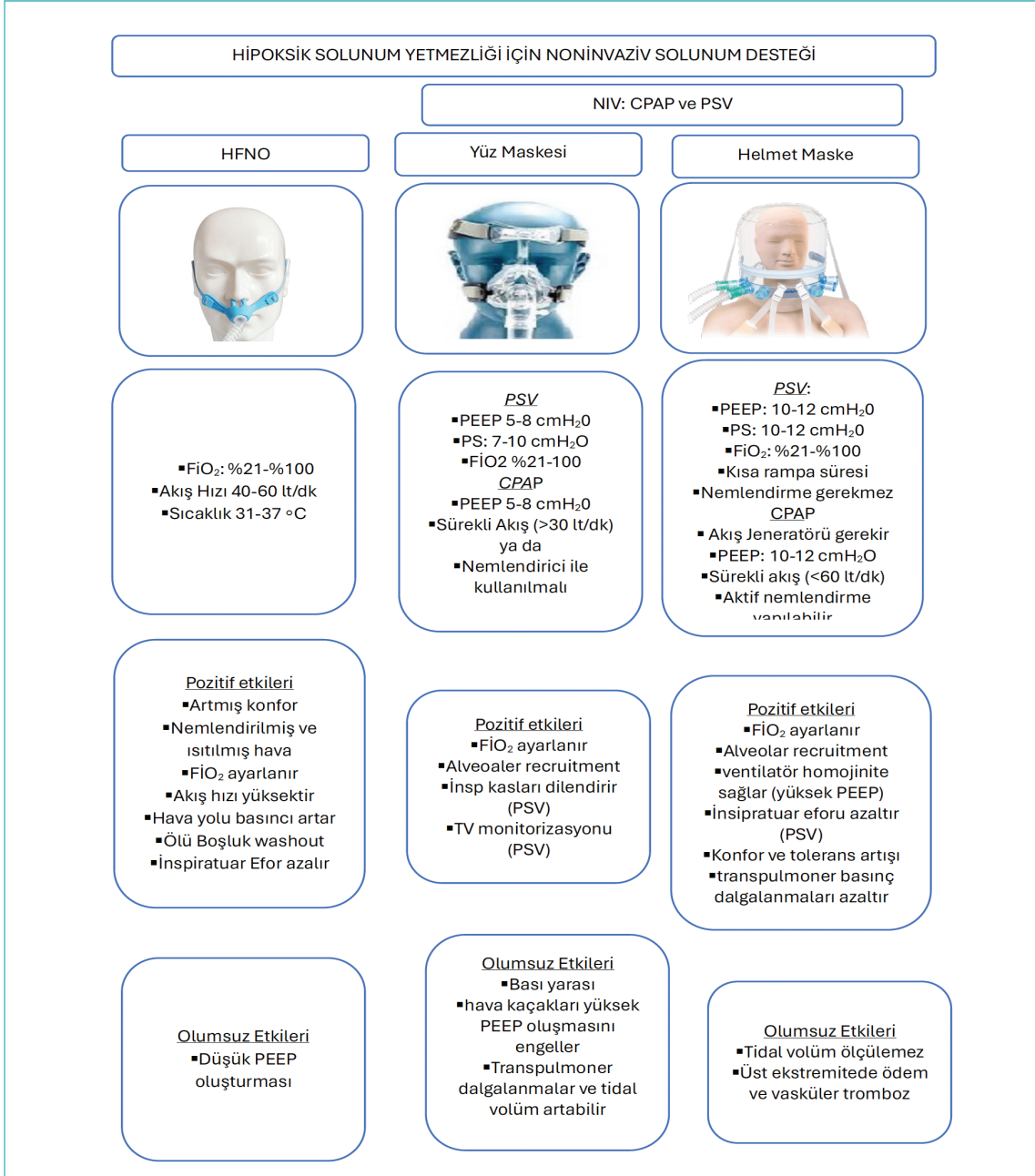
AHSY'li hastalarda üç oksijenasyon stratejisini karşılaştırmak için yapılan randomize kontrollü bir çalış-

mada entübasyon oranı önemli ölçüde farklı olmasa da, 90 günlük mortalite HFNO ile tedavi edilen hastalarda daha düşüktü (HFNO için %12, KOT ile %23 ve NIV için %28, $p=0,02$) (35). İnvaziv olmayan destek, endotrakeal entübasyondan kaçınmayı başarıyla sağladığında klinik sonuç iyileşir. Fakat başarısız bir noninvaziv destek denemesinden sonra entübasyona ihtiyaç duyulursa, muhtemelen yaralı akciğerlerin ar-

tan solunum çabasının neden olduğu ek hasara uzun süre maruz kalması nedeniyle mortalite artmaktadır (106). Özellikle COVID-19 salgını sırasında orta ila şiddetli vakalarda invaziv olmayan destek yaygın olarak kullanılmıştır (107-109).

Sonuç olarak AHSY hastaları çok heterojen bir topluluk olduğundan, genel popülasyonda elde edilen

Şekil 4. Noninvaziv solunum cihazlarının akut hipoksik solunum yetmezliklerinde kullanımı (43). NIV: Non invaziv ventilasyon, PSV: Pressure support ventilation, CPAP: Continuous positive airway pressure, HFNO: High-flow nazal oksijen, FiO₂: Fraksiyone oksijen basıncı, PEEP: Pozitif end ekspiratuar pressure.



araştırma sonuçlarına daha spesifik hasta gruplarında ulaşılamayabilir. Akut solunum yetmezliği nedenlerinin NIV ve HFNO ile tedavi açısından ayrı değerlendirilmesi gerekmektedir. AHSY'li hastalardaki araştırma ve meta-analiz sonuçları değerlendirildiğinde (110);

1. Erken AHSY'de, solunum yetmezliği dışında başka organ disfonksiyonu olmayan, hastalık şiddetini gösteren skorlamaların çok yüksek olmadığı hastalarda öncelikle HFNO uygulamasının tercih edilmesi gerektiği;
2. Hastalık ve hastalık şiddetine bağlı olmak şartıyla HFNO'nun NIV'dan belki de daha iyi olduğu, ancak bunu net olarak ortaya koyacak kanıt olmadığı;
3. Akciğer hasarı daha ileri düzeyde olan hastalarda NIMV'un tercih edilebileceği, ancak bu hastaların solunum dürtüsü yüksek ise NIV uygulamasının fayda yerine zarar ile sonuçlanabileceği;
4. Helmet maske kullanımı, hastaların NIV'i daha uzun süre ve daha yüksek PEEP'te kullanmasına izin vermesi, daha az hava kaçığına sebep olması nedeniyle, diğer non invaziv solunum destek modalitelerine üstün olabileceği,
5. NIV veya HFNO'nun birçok parametre açısından etkinliğinin kısa sürede görülmediği takdirde gecikmeden invaziv MV'ye geçilmesinin daha doğru olacağı söylenebilir.

Her bir solunum destek aracının kendine has özellikleri göz önünde bulundurulduğunda, belirli hasta ihtiyaçlarına dayalı kişiselleştirilmiş tedaviler idealdir. HFNO'nun spesifik endikasyonları ile alakalı net bir uzlaşma raporu şu anda mevcut olmadığı gibi ne zaman başlanması ve sonlandırılması gerektiğine dair netleşmiş kriterler de bulunmamaktadır. HFNO'nun erken uygulanması ve NIV uygulanan hastalarda NIV'e ara verildiğinde HFNO uygulanması faydalı olabilmektedir (Şekil 4).

KAYNAKLAR

1. Nishimura M. High-flow nasal cannula oxygen therapy in adults: physiological benefits, indication, clinical benefits, and adverse effects. *Respiratory care*. 2016;61(4):529-41.
2. Pisciotto W, Passannante A, Arina P, et al. High-flow nasal oxygen versus conventional oxygen therapy and noninvasive ventilation in COVID-19 respiratory failure: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *British Journal of Anaesthesia*. 2024.
3. Bazuaye E, Stone T, Corris P, et al. Variability of inspired oxygen concentration with nasal cannulas. *Thorax*. 1992;47(8):609-11.
4. Puddy A, Younes M. Effect of inspiratory flow rate on respiratory output in normal subjects 1-3. *Am Rev Respir Dis*. 1992;146(3):787-9.
5. Luyt C-E, Bouadma L, Morris AC, et al. Pulmonary infections complicating ARDS. *Intensive care medicine* 2020; 46: 2168-83.
6. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(22):2126-36.
7. Chanques G, Constantin J-M, Devlin JW, et al. Analgesia and sedation in patients with ARDS. *Intensive care medicine*. 2020;46:2342-56.
8. Alhazzani W, Belley-Cote E, Möller M, et al. Neuromuscular blockade in patients with ARDS: a rapid practice guideline. *Intensive care medicine*. 2020;46:1977-86.
9. Squadrone V, Coxa M, Cerutti E, et al. Continuous positive airway pressure for treatment of postoperative hypoxemia: a randomized controlled trial. *Jama*. 2005;293(5):589-95.
10. Putensen C, Zech S, WRIGGE H, et al. Long-term effects of spontaneous breathing during ventilatory support in patients with acute lung injury. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001;164(1):43-9.
11. Girou E, Brun-Buisson C, Taillé S, et al. Secular trends in nosocomial infections and mortality associated with noninvasive ventilation in patients with exacerbation of COPD and pulmonary edema. *Jama*. 2003;290(22):2985-91.
12. Xu Z, Zhu L, Zhan J, et al. Effect of high-flow nasal cannula oxygen therapy in combination with non-invasive ventilation on critically ill patients with acute respiratory failure: a retrospective study. *Journal of Thoracic Disease*. 2023;15(12):6821.
13. Frat J, Goudet V, Girault C. High flow, humidified-reheated oxygen therapy: a new oxygenation technique for adults. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2013;30(8):627-43.
14. Berk J, Lenner K, McFadden Jr E. Cold-induced bronchoconstriction: role of cutaneous reflexes vs. direct airway effects. *Journal of Applied Physiology*. 1987;63(2):659-64.
15. Salah B, Xuan AD, Fouilladieu J, et al. Nasal mucociliary transport in healthy subjects is slower when breathing dry air. *European Respiratory Journal*. 1988;1(9):852-5.
16. Katz JA, Marks JD. Inspiratory work with and without continuous positive airway pressure in patients with acute respiratory failure. *Anesthesiology*. 1985;63(6):598-607.
17. Ritchie J, Williams A, Gerard C, Hockey H. Evaluation of a humidified nasal high-flow oxygen system, using oxygraphy, capnography and measurement of upper airway pressures. *Anaesthesia and intensive care*. 2011;39(6):1103-10.
18. Çiftçi F. Yüksek Akımlı Oksijen Sistemleri. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi*. 2018;6(2):171-6.
19. Guia M, Alpay N, Gerardo A, et al. High-flow nasal oxygen therapy in acute hypoxic respiratory failure: concise review on technology and initial methodology. *Turkish thoracic journal*. 2021;22(6):494.
20. Itagaki T, Okuda N, Tsunano Y, et al. Effect of high-flow nasal cannula on thoraco-abdominal synchrony in adult critically ill patients. *Respiratory care*. 2014;59(1):70-4.

2. Akut Hipoksemik Solunum Yetmezliğinde Noninvaziv Solunum Destek Sistemleri (HFNO/NIV)

21. Sztrymf B, Messika J, Bertrand F, et al. Beneficial effects of humidified high flow nasal oxygen in critical care patients: a prospective pilot study. *Intensive care medicine*. 2011;37:1780-6.
22. Roca O, Riera J, Torres F, Masclans JR. High-flow oxygen therapy in acute respiratory failure. *Respiratory care*. 2010;55(4):408-13.
23. Frizzola M, Miller TL, Rodriguez ME, et al. High-flow nasal cannula: impact on oxygenation and ventilation in an acute lung injury model. *Pediatric pulmonology*. 2011;46:67-74.
24. Tatkov S, Rees M, Gulley A, et al. Asymmetrical nasal high flow ventilation improves clearance of CO₂ from the anatomical dead space and increases positive airway pressure. *Journal of Applied Physiology*. 2023;134(2):365-77.
25. Pinkham MI, Domanski U, Franke K-J, et al. Effect of respiratory rate and size of cannula on pressure and dead-space clearance during nasal high flow in patients with COPD and acute respiratory failure. *Journal of Applied Physiology*. 2022;132(2):553-63.
26. Pinkham M, Tatkov S. Effect of flow and cannula size on generated pressure during nasal high flow. *Critical care*. 2020;24(1):248.
27. Piastra M, Morena T, Antonelli M, Conti G. Uncommon barotrauma while on high-flow nasal cannula. *Intensive care medicine*. 2018;44:2288-9.
28. Lampland AL, Plumm B, Meyers PA, et al. Observational study of humidified high-flow nasal cannula compared with nasal continuous positive airway pressure. *The Journal of pediatrics*. 2009;154(2):177-82. e2.
29. Parke R, McGuinness S, Eccleston M. Nasal high-flow therapy delivers low level positive airway pressure. *British journal of anaesthesia*. 2009;103(6):886-90.
30. Frat J-P, Coudroy R, Marjanovic N, Thille AW. High-flow nasal oxygen therapy and noninvasive ventilation in the management of acute hypoxemic respiratory failure. *Annals of translational medicine*. 2017;5(14).
31. Corley A, Caruana L, Barnett A, et al. Oxygen delivery through high-flow nasal cannulae increase end-expiratory lung volume and reduce respiratory rate in post-cardiac surgical patients. *British journal of anaesthesia*. 2011;107:998-1004.
32. Riera J, Pérez P, Cortés J, et al. Effect of high-flow nasal cannula and body position on end-expiratory lung volume: a cohort study using electrical impedance tomography. *Respiratory Care*. 2013;58(4):589-96.
33. Mauri T, Alban L, Turrini C, et al. Optimum support by high-flow nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure: effects of increasing flow rates. *Intensive care medicine*. 2017;43:1453-63.
34. Parke RL, McGuinness SP, Eccleston ML. A preliminary randomized controlled trial to assess effectiveness of nasal high-flow oxygen in intensive care patients. *Respiratory Care*. 2011;56(3):265-70.
35. Frat J-P, Thille AW, Mercat A, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(23):2185-96.
36. Jones PG, Kamona S, Doran O, et al. Randomized controlled trial of humidified high-flow nasal oxygen for acute respiratory distress in the emergency department: the HOT-ER study. *Respiratory care*. 2016;61(3):291-9.
37. Azoulay E, Lemiale V, Mokart D, et al. Effect of high-flow nasal oxygen vs standard oxygen on 28-day mortality in immunocompromised patients with acute respiratory failure: the HIGH randomized clinical trial. *Jama*. 2018;320(20):2099-107.
38. Bell N, Hutchinson CL, Green TC, et al. Randomised control trial of humidified high flow nasal cannulae versus standard oxygen in the emergency department. *Emergency Medicine Australasia*. 2015;27(6):537-41.
39. Oczkowski S, Ergon B, Bos L, et al. ERS clinical practice guidelines: high-flow nasal cannula in acute respiratory failure. *European respiratory journal*. 2022;59(4).
40. Lemiale V, Mokart D, Mayaux J, et al. The effects of a 2-h trial of high-flow oxygen by nasal cannula versus Venturi mask in immunocompromised patients with hypoxemic acute respiratory failure: a multicenter randomized trial. *Critical Care*. 2015;19:1-8.
41. García-de-Acilu M, Marin-Corral J, Vázquez A, et al. Hypoxemic patients with bilateral infiltrates treated with high-flow nasal cannula present a similar pattern of biomarkers of inflammation and injury to acute respiratory distress syndrome patients. *Critical Care Medicine*. 2017;45(11):1845-53.
42. Messika J, Ahmed KB, Gaudry S, et al. Use of high-flow nasal cannula oxygen therapy in subjects with ARDS: a 1-year observational study. *Respiratory care*. 2015;60(2):162-9.
43. Grieco DL, Maggiore SM, Roca O, et al. Non-invasive ventilatory support and high-flow nasal oxygen as first-line treatment of acute hypoxemic respiratory failure and ARDS. *Intensive care medicine*. 2021;47:851-66.
44. Wang K, Zhao W, Li J, et al. The experience of high-flow nasal cannula in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in two hospitals of Chongqing, China. *Annals of intensive care*. 2020;10(1):1-5.
45. Adda M, Coquet I, Darmon M, et al. Predictors of noninvasive ventilation failure in patients with hematologic malignancy and acute respiratory failure. *Critical care medicine*. 2008;36(10):2766-72.
46. Moretti M, Cilione C, Tampieri A, et al. Incidence and causes of non-invasive mechanical ventilation failure after initial success. *Thorax*. 2000;55(10):819-25.
47. Antonelli M, Conti G, Moro M, et al. Predictors of failure of noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a multi-center study. *Intensive care medicine*. 2001;27:1718-28.
48. Kang BJ, Koh Y, Lim C-M, et al. Failure of high-flow nasal cannula therapy may delay intubation and increase mortality. *Intensive care medicine*. 2015;41:623-32.
49. Frat J-P, Brugiere B, Ragot S, et al. Sequential application of oxygen therapy via high-flow nasal cannula and noninvasive ventilation in acute respiratory failure: an observational pilot study. *Respiratory care*. 2015;60(2):170-8.
50. Roca O, Caralt B, Messika J, et al. An index combining respiratory rate and oxygenation to predict outcome of nasal high-flow therapy. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2019;199(11):1368-76.

51. Hui DS, Chow BK, Lo T, et al. Exhaled air dispersion during high-flow nasal cannula therapy versus CPAP via different masks. *European Respiratory Journal*. 2019;53(4).
52. Ip M, Tang JW, Hui DS, et al. Airflow and droplet spreading around oxygen masks: a simulation model for infection control research. *American journal of infection control*. 2007;35(10):684-9.
53. Hui DS, Chow BK, Chu L, et al. Exhaled air dispersion during coughing with and without wearing a surgical or N95 mask. *PLoS one*. 2012;7(12):e50845.
54. Avari H, Hiebert RJ, Rzyzanski AA, et al. Quantitative assessment of viral dispersion associated with respiratory support devices in a simulated critical care environment. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2021;203(9):1112-8.
55. Aziz S, Arabi YM, Alhazzani W, et al. Managing ICU surge during the COVID-19 crisis: rapid guidelines. *Intensive care medicine*. 2020;46:1303-25.
56. Gaeckle NT, Lee J, Park Y, et al. Aerosol generation from the respiratory tract with various modes of oxygen delivery. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2020;202(8):1115-24.
57. Vianello A, Arcaro G, Molena B, et al. High-flow nasal cannula oxygen therapy to treat patients with hypoxemic acute respiratory failure consequent to SARS-CoV-2 infection. *Thorax*. 2020;75(11):998-1000.
58. Guy T, Créac'Hcadec A, Ricordel C, et al. High-flow nasal oxygen: a safe, efficient treatment for COVID-19 patients not in an ICU. *European Respiratory Journal*. 2020;56(5).
59. Loh N-HW, Tan Y, Taculod J, et al. The impact of high-flow nasal cannula (HFNC) on coughing distance: implications on its use during the novel coronavirus disease outbreak. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie*. 2020;67:893-4.
60. Yoshida T, Fujino Y, Amato MB, Kavanagh BP. Fifty years of research in ARDS. Spontaneous breathing during mechanical ventilation. Risks, mechanisms, and management. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2017;195(8):985-92.
61. Mascheroni D, Kolobow T, Fumagalli R, et al. Acute respiratory failure following pharmacologically induced hyperventilation: an experimental animal study. *Intensive care medicine*. 1988;15:8-14.
62. Yoshida T, Torsani V, Gomes S, et al. Spontaneous effort causes occult pendelluft during mechanical ventilation. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2013;188(12):1420-7.
63. Enokidani Y, Uchiyama A, Yoshida T, et al. Effects of ventilatory settings on pendelluft phenomenon during mechanical ventilation. *Respiratory Care*; 2021. p. 1-10.
64. Yoshida T, Grieco DL, Brochard L, Fujino Y. Patient self-inflicted lung injury and positive end-expiratory pressure for safe spontaneous breathing. *Current opinion in critical care*. 2020;26(1):59-65.
65. Abou-Shala N, Meduri GU. Noninvasive mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. *Critical care medicine*. 1996;24(4):705-15.
66. Galindo-Filho VC, Brandão DC, Rita de Cássia SF, et al. Noninvasive ventilation coupled with nebulization during asthma crises: a randomized controlled trial. *Respiratory care*. 2013;58(2):241-9.
67. Domenighetti G, Gayer R, Gentilini R. Noninvasive pressure support ventilation in non-COPD patients with acute cardiogenic pulmonary edema and severe community-acquired pneumonia: acute effects and outcome. *Intensive care medicine*. 2002;28:1226-32.
68. Chawla R, Mansuriya J, Modi N, et al. Acute respiratory distress syndrome: predictors of noninvasive ventilation failure and intensive care unit mortality in clinical practice. *Journal of critical care*. 2016;31(1):26-30.
69. Evans TW. International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: non-invasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure: Organised jointly by the American Thoracic Society, the European Respiratory Society, the European Society of Intensive Care Medicine, and the Societe de Reanimation de Langue Francaise, and approved by the ATS Board of Directors, December 2000. *Intensive care medicine*. 2001;27(1):166-78.
70. Rochweg B, Brochard L, Elliott MW, et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *European Respiratory Journal*. 2017;50(2).
71. MacIntyre NR. Physiologic effects of noninvasive ventilation. *Respiratory care*. 2019;64(6):617-28.
72. Carreaux G, Millán-Guilarte T, De Prost N, et al. Failure of noninvasive ventilation for de novo acute hypoxemic respiratory failure: role of tidal volume. *Critical care medicine*. 2016;44(2):282-90.
73. Brochard L, Slutsky A, Pesenti A. Mechanical ventilation to minimize progression of lung injury in acute respiratory failure. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2017;195(4):438-42.
74. Carrillo A, Gonzalez-Diaz G, Ferrer M, et al. Non-invasive ventilation in community-acquired pneumonia and severe acute respiratory failure. *Intensive care medicine*. 2012;38:458-66.
75. Thille AW, Contou D, Fragnoli C, et al. Non-invasive ventilation for acute hypoxemic respiratory failure: intubation rate and risk factors. *Critical Care*. 2013;17:1-8.
76. Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Noninvasive ventilation of patients with acute respiratory distress syndrome. Insights from the LUNG SAFE study. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2017;195(1):67-77.
77. Banner MJ, Kirby RR, MacIntyre NR. Patient and ventilator work of breathing and ventilatory muscle loads at different levels of pressure support ventilation. *Chest*. 1991;100(2):531-3.
78. Gattinoni L, Pelosi P, Crotti S, Valenza F. Effects of positive end-expiratory pressure on regional distribution of tidal volume and recruitment in adult respiratory distress syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1995;151(6):1807-14.
79. Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, et al. Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(17):1775-86.

80. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, et al. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *Jama*. 1999;282(1):54-61.
81. Keenan SP, Gregor J, Sibbald WJ, et al. Noninvasive positive pressure ventilation in the setting of severe, acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: more effective and less expensive. *Critical care medicine*. 2000;28:2094-102.
82. Rana S, Jenad H, Gay PC, et al. Failure of non-invasive ventilation in patients with acute lung injury: observational cohort study. *Critical Care*. 2006;10:1-5.
83. Hess DR. Noninvasive Ventilation for Acute Respiratory Failure Discussion. *Respiratory care*. 2013;58(6):950-72.
84. Younes M. Proportional assist ventilation, a new approach to ventilatory support. *Am Rev Respir Dis*. 1992;145:114-20.
85. Sinderby C. Neurally adjusted ventilatory assist (NAVA). *Minerva Anestesiologica*. 2002;68(5):378-80.
86. Fraticelli AT, Lellouche F, L'Her E, et al. Physiological effects of different interfaces during noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Critical care medicine*. 2009;37:939-45.
87. Principi T, Pantanetti S, Catani F, et al. Noninvasive continuous positive airway pressure delivered by helmet in hematological malignancy patients with hypoxemic acute respiratory failure. *Intensive care medicine*. 2004;30:147-50.
88. Cosentini R, Brambilla AM, Aliberti S, et al. Helmet continuous positive airway pressure vs oxygen therapy to improve oxygenation in community-acquired pneumonia: a randomized, controlled trial. *Chest*. 2010;138(1):114-20.
89. Squadrone V, Massaia M, Bruno B, et al. Early CPAP prevents evolution of acute lung injury in patients with hematologic malignancy. *Intensive care medicine*. 2010;36:1666-74.
90. Brambilla AM, Aliberti S, Prina E, et al. Helmet CPAP vs. oxygen therapy in severe hypoxemic respiratory failure due to pneumonia. *Intensive care medicine*. 2014;40:942-9.
91. Patel BK, Wolfe KS, MacKenzie EL, et al. One-year outcomes in patients with acute respiratory distress syndrome enrolled in a randomized clinical trial of helmet versus facemask noninvasive ventilation. *Critical care medicine*. 2018;46(7):1078-84.
92. Grieco DL, Menga LS, Cesarano M, et al. Effect of helmet noninvasive ventilation vs high-flow nasal oxygen on days free of respiratory support in patients with COVID-19 and moderate to severe hypoxemic respiratory failure: the HENIVOT randomized clinical trial. *Jama*. 2021;325(17):1731-43.
93. Patel BK, Wolfe KS, Pohlman AS, et al. Effect of noninvasive ventilation delivered by helmet vs face mask on the rate of endotracheal intubation in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized clinical trial. *Jama*. 2016;315(22):2435-41.
94. Taccone P, Hess D, Caironi P, Bigatello LM. Continuous positive airway pressure delivered with a "helmet": effects on carbon dioxide rebreathing. *Critical care medicine*. 2004;32(10):2090-6.
95. Mojoli F, Iotti GA, Gerletti M, et al. Carbon dioxide rebreathing during non-invasive ventilation delivered by helmet: a bench study. *Intensive care medicine*. 2008;34:1454-60.
96. Antonelli M, Pennisi MA, Pelosi P, et al. Noninvasive positive pressure ventilation using a helmet in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a feasibility study. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2004;100(1):16-24.
97. Vargas F, Thille A, Lyazidi A, et al. Helmet with specific settings versus facemask for noninvasive ventilation. *Critical care medicine*. 2009;37(6):1921-8.
98. Frat J-P, Ragot S, Coudroy R, et al. Predictors of intubation in patients with acute hypoxemic respiratory failure treated with a noninvasive oxygenation strategy. *Critical care medicine*. 2018;46(2):208-15.
99. L'Her E, Deye N, Lellouche F, et al. Physiologic effects of noninvasive ventilation during acute lung injury. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005;172:1112-8.
100. Wysocki M, Tric L, Wolff MA, et al. Noninvasive pressure support ventilation in patients with acute respiratory failure: a randomized comparison with conventional therapy. *Chest*. 1995;107(3):761-8.
101. Delclaux C, L'Her E, Alberti C, et al. Treatment of acute hypoxemic nonhypercapnic respiratory insufficiency with continuous positive airway pressure delivered by a face mask: a randomized controlled trial. *Jama*. 2000;284(18):2352-60.
102. Ferrer M, Esquinas A, Leon M, et al. Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure: a randomized clinical trial. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2003;168(12):1438-44.
103. Ferreyro BL, Angriman F, Munshi L, et al. Association of noninvasive oxygenation strategies with all-cause mortality in adults with acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *Jama*. 2020;324(1):57-67.
104. Confalonieri M, Potena A, Carbone G, et al. Acute respiratory failure in patients with severe community-acquired pneumonia: a prospective randomized evaluation of noninvasive ventilation. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1999;160(5):1585-91.
105. Antonelli M, Conti G, Esquinas A, et al. A multiple-center survey on the use in clinical practice of noninvasive ventilation as a first-line intervention for acute respiratory distress syndrome. *Critical care medicine*. 2007;35(1):18-25.
106. Rochweg B, Einav S, Chaudhuri D, et al. The role for high flow nasal cannula as a respiratory support strategy in adults: a clinical practice guideline. *Intensive care medicine*. 2020;46:2226-37.
107. Franco C, Facciolo N, Tonelli R, et al. Feasibility and clinical impact of out-of-ICU noninvasive respiratory support in patients with COVID-19-related pneumonia. *European Respiratory Journal*. 2020;56(5).
108. Mellado-Artigas R, Ferreyro BL, Angriman F, et al. High-flow nasal oxygen in patients with COVID-19-associated acute respiratory failure. *Critical Care*. 2021;25:1-10.
109. Menga LS, Delle Cese L, Bongiovanni F, et al. High failure rate of noninvasive oxygenation strategies in critically ill subjects with acute hypoxemic respiratory failure due to COVID-19. *Respiratory Care*; 2021. p. 705-14.
110. ÜNAL N. Entübasyon Gereksinimini Azaltmada Yüksek Akımlı Nazal Oksijen Tedavisi ve Noninvaziv Ventilasyonun Etkinliklerinin Değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri Intensive Care-Special Topics*. 2019;5(3):21-31.