

# SOLUNUM YETMEZLİĞİNDE NİTRİK OKSİT TEDAVİSİ BİZ NASIL YAPIYORUZ?

**Uzm. Dr. Fatih SEĞMEN**

Ankara Şehir Hastanesi, Yoğun Bakım Kliniği

**N**itrik Oksit(NO) doğal olarak oluşan renksiz ve kokusuz bir gazdır. Biyolojik solüsyonlarda, saniyelik bir yarılanma ömrü ile suda oldukça yayılabilir. NO, endotel den türetilen gevşetici bir faktör ve lokal akışının önemli bir belirleyicisi olarak tanımlanmasından önce esasen çevresel bir kirletici olarak kabul ediliyordu (1). Nitrik oksit,yerel kan akışının önemli bir belirleyicisidir. İnhal NO (iNO) tedavisi pulmoner vazodilatasyon ile sonuçlanır ve pulmoner vasküler direnci (PVR) düşürür, hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonu arttırır ve oksijenasyonu iyileştirir. Bu etkiler, iNO'nun akut akciğer hasarı (ALI)/akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) olan hastalarda, kalp cerrahisini veya akut pulmoner emboliyi komplike eden akut sağ ventrikül yetmezliği (RVF) olan hastalarda destek tedavi olarak kullanılabilir.

iNO, pulmoner vazodilatasyona neden olarak PVR'de azalmaya neden olur. Sağ ventrikül (RV) art yüke son derece hassastır ve RV işlevi bozulmuşsa azalan art yüke olumlu tepki vererek kalp debisini iyileştirebilir. Sol ventrikül bozukluğu varlığında iNO dikkatli kullanılmalıdır çünkü PVR'deki azalma sağ ventrikül debisinin sol ventrikülün karşılayabileceğinden daha fazla artmasına izin verebilir ve bu da sol atriyal basıncı aşırı derecede artırarak pulmoner ödeme neden olabilir veya şiddetlendirebilir. Benzer şekilde, pulmoner ödem, post-kapiller vaskülatüre kıyasla pre-kapiller damarın orantısız vazodilatasyonundan kaynaklanabilir ve transpulmoner gradiyentin artmasına neden olur.

iNO, hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonun normal fizyolojik mekanizmasını güçlendirir ve ventilasyon-perfüzyon uyumunu ve sistemik oksijenasyonu iyileştirir Ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğu ve hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonun neden olduğu hipokseminin yokluğunda, iNO'nun oksijenasyon üzerindeki faydalı etkileri ciddi şekilde sınırlıdır. Aslında deneysel veriler, intravenöz olarak uygulanan vazodilatörlerin hipoksik pulmoner vazokonstriksiyona karşı etki ederek oksijenasyonu kötüleştirdiğini doğrulamaktadır iNO'nun pulmoner olmayan etkilerinin boyutunun diğer belirtileri, artmış renal kan akışı ve gelişmiş hepatik doku oksijenasyonudur (2).

iNO, en yaygın olarak invaziv ventilasyon uygulanan hastalara uygulanır. Yüksek konsantrasyonlarda oksijenin NO ile temasını en aza indirmek için (nitrojen dioksit (NO<sub>2</sub>) oluşumu riski), NO/nitrojen karışımı ventilatör hortumunun inspirasyon koluna hastaya mümkün olduğunca yakın bir şekilde verilir. NO ve NO<sub>2</sub> konsantrasyonlarının izlenmesi önemlidir. Uygulanan iNO konsantrasyonlarının methemoglobinemiye

neden olması nadir görülse de, kılavuzlar methemoglobin düzeylerinin düzenli olarak ölçülmesini önermektedir. iNO uygulaması endojen NO üretimini azaltır ve bu nedenle iNO'nun hızlı bir şekilde kesilmesi, rebound pulmoner hipertansiyona neden olabilir, ancak klinik uygulamada bu, kademeli olarak doz azaltılarak tedavi kesilmesi ile önenebilir (3).

ARDS, pulmoner kapiller geçirgenliğin artması ve bunun sonucunda protein ve enflamatuar hücreler açısından zengin alveoler sıvının birikmesine yol açan alveolar enflamasyon ve yaralanma ile seyreden klinik bir durumdur. Bu klinik olarak hipoksemi, ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğu, fizyolojik şant, atelektazi ve azalmış ventilasyon/perfüzyon uyumsuzluğu olarak kendini gösterir. 1993'te ARDS'li yetişkin hastalarda iNO'nun etkilerine ilişkin ilk araştırmanın yayınlandığı zamandan beri (8). Bir meta-analize göre (4) , beş randomize kontrollü çalışma incelenmiş ve mortalite veya ventilatörsüz günler üzerinde hiçbir yararlı etki bulunmamış ancak geniş güven aralıkları verildiğinde, etkilerin belirsiz olduğu sonucuna varılmıştır. Başka bir meta-analize göre toplam 1.237 hastayı içeren 12 randomize kontrollü çalışma değerlendirilmiş (5) mortalite üzerinde herhangi bir fayda görülmediği ancak 24 saatte oksijenasyonda iyileşme olduğu fakat böbrek yetmezliğinde artış gösterilmiştir.

2003 yılında, Çin'deki SARS salgını sırasında, iNO kullanılmış, oksijenasyonu iyileştirdiği, entübasyon ihtiyacını azalttığı ve daha hızlı ve sürekli bir ARDS tedavisi sağladığı gösterilmiştir (6). COVID-19'da iNO uygulaması, pulmoner vasküler direnci azaltarak ve alveolar ölü alanı azaltarak ventilasyon/perfüzyon uyumunu optimize etmek için seçici pulmoner vazodilatasyon potansiyelini içerir. iNO tedavisi, mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda oksijenasyonu sürdürmek veya iyileştirmek için geçici bir önlem olarak kritik bakım tıbbi toplulukları tarafından kabul edilmektedir (7,8). Ağır ARDS'li hastaların yaklaşık %30'u hayat kurtarıcı bir tedavi olarak iNO almıştır (9,10). Bununla birlikte, yayınlanmış randomize çalışmaların ve klinik gözlemlerin sonuçları oldukça tartışmalıdır. Küçük kohort çalışmaları, iNO tedavisi ile oksijenizasyonda ve klinik sonuçlarda anlamlı bir iyileşme göstermemiştir (11).Öte yandan, sağ ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda gaz değişimi üzerinde daha belirgin bir etki eğilimi ile yanıt verenlerin sıklığı %25 ila %40 arasında değişmektedir.

## Kaynaklar

1. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S: Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987, 327: 524-526.
2. McMahon TJ, Doctor A: Extrapulmonary effects of inhaled nitric oxide: role of reversible S-nitrosylation of erythrocytic hemoglobin. *Proc Am Thorac Soc* 2006, 3: 153-160.
3. Griffiths MJ, Evans TW: Inhaled nitric oxide therapy in adults. *N Engl J Med* 2005, 353: 2683-2695.
4. Sokol J, Jacobs SE, Bohn D: Inhaled nitric oxide for acute hypoxic respiratory failure in children and adults: a meta-analysis. *Anesth Analg* 2003, 97: 989-998.
5. Beloucif S: A European survey of the use of inhaled nitric oxide in the ICU. Working Group on Inhaled NO in the ICU of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1998, 24: 864-877.
6. Chen, L.; Liu, P.; Gao, H.; Sun, B.; Chao, D.; Wang, F.; Zhu, Y.; Hedenstierna, G.; Wang, C.G. Inhalation of nitric oxide in the treatment of severe acute respiratory syndrome: A rescue trial in Beijing. *Clin. Infect. Dis.* 2004, 39, 1531-1535.
7. Alhazzani, W.; Møller, M.H.; Arabi, Y.M.; Loeb, M.; Gong, M.N.; Fan, E.; Oczkowski, S.; Levy, M.M.; Derde, L.; Dzierba, A.; et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med.* 2020, 46, 854-887.
8. Bartlett, R.H.; Ogino, M.T.; Brodie, D.; McMullan, D.M.; Lorusso, R.; MacLaren, G.; Stead, C.M.; Rycus, P.; Fraser, J.F.; Belohlavek, J.; et al. Initial ELSO Guidance Document: ECMO for COVID-19 Patients with Severe Cardiopulmonary Failure. *ASAIO J.* 2020, 66, 472-474.
9. Barbaro, R.P.; MacLaren, G.; Boonstra, P.S.; Iwashyna, T.J.; Slutsky, A.S.; Fan, E.; Bartlett, R.H.; E Tonna, J.; Hyslop, R.; Fanning, J.J.; et al. Extracorporeal membrane oxygenation support in COVID-19: An international cohort study of the Extracorporeal Life Support Organization registry. *Lancet* 2020, 396, 1071-1078.
10. Falcoz, P.-E.; Monnier, A.; Puyraveau, M.; Perrier, S.; Ludes, P.-O.; Olland, A.; Mertes, P.-M.; Schneider, F.; Helms, J.; Meziani, F. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Critically Ill Patients with COVID-19-related Acute Respiratory Distress Syndrome: Worth the Effort? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020, 202, 460-463.
11. Ferrari, M.; Santini, A.; Protti, A.; Andreis, D.T.; Iapichino, G.; Castellani, G.; Rendiniello, V.; Costantini, E.; Ceconi, M. Inhaled nitric oxide in mechanically ventilated patients with COVID-19. *J. Crit. Care* 2020, 60, 159-160.