

Terapötik Gazlar: Oksijen, Karbondioksit, Nitrik Oksid Ve Helyum

Aşkın Hekimoğlu

ÖZET

Bu derlemede sık kullanılan terapötik gazlardan olan Oksijen, Karbondioksit, Nitrik oksid ve Helyumun yapıları, fizyolojik etkileri, toksisiteleri, kullanım metodları ve endikasyonları sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Oksijen, Karbondioksit, Nitrik Oksid, Helyum

Therapeutic Gases: Oxygen, Carbondiokside, Nitric Oxide and Helium

SUMMARY

This review is about the structures of commonly used therapeutic gases Oxygen, Carbondiokside, Nitric Oxide and Helium. Their structures, effects on physiological systems, toxicities, usage indications and methods are presented.

Key Words: Oxygen, Carbondiokside, Nitric Oxide, Helium

OKSİJEN

Oksijen 1774'te Priestley tarafından bulunmuş ve ilk kez 1794'te tedavide kullanılmışsa da bugünkü anlamda 1917'de Haldane tarafından kullanılmıştır.

Oksijen tatsız, kokusuz, renksiz bir gaz olup özgül ağırlığı 1.105'tir. Normal atmosfer basıncında -183°C'de sıvı hale geçer. Suda bir miktar erir. Bu, 20°C'de 3.1 ml oksijen /100 ml su kadardır. Tıbbi oksijen, sıvı havanın fraksiyone distilasyonu ile elde edilir ve %99.5 saflıkta olmalıdır. Tam satüre olduğunda 100 ml kan, 19.8 ml oksijen içerir. Buna göre kardiyak output'u 5 l/dk olan bir kişide kanda taşınan toplam oksijen miktarı 990ml/dk'dır. Oksijen tüketimi ise 250 ml/dk'dır.

Dokudan dokuya değişmekle birlikte, yeterli oksijenasyon için doku düzeyinde gerekli minimum PO₂ 20 mmHg'dır. Normal pH ve ısıda bu Hb'nin %25 saturasyonuna eşdeğerdir. Bunun altında hücre metabolizması anaerob olarak gerçekleşir, glukoz yıkımı laktik asit düzeyinde kalır. Bu durumun sürmesi hücrenin ölümüne neden olur. Bu süreçte en duyarlı organ beyindir (1).

Akciğere ulaşan oksijenin yetersiz olması, oksijenin akciğerden kana geçişinin yetersiz olması, oksijen transportunda bozukluk, doku oksijenlenmesinde bozukluk hipoksi nedenleri arasındadır.

Hipoksiyi kolaylaştıran nedenler arasında bulunan yaşın ilerlemesi, şişmanlık, göğüs hareketini kısıtlayan mekanik etkenler, kardiyopulmoner hastalıklar, transport mekanizmalarında yetersizlik, travma, şok, yanık gibi durumlar kendileri hipoksiye yol açtıkları gibi ilave bir oksijen azlığı durumunun kompensasyonunu da güçleştirir.

Anestezi sırasında; hipoksi nedenleri arasında da anestezi öncesi mevcut nedenler, inspire edilen gaz karışımındaki oksijenin yetersizliği, ventilasyonda yetersizlikler, oksijenin alınmasında güçlük, oksijenin taşınmasında azalma vardır.

Hipoksi sonucu ciltte siyanoz oluşur, hipotansiyona yanıt olarak nabız artar, beyin kan akımı ve beyin omurilik sıvısı basıncı artar, solunum hızlanıp derinleşir, başlangıçta kaslarda koordinasyonsuzluk ve seyirme daha sonra yaygın tonik-klonik kasılmalar, konvülsiyonlar görülür.

Hipoksi hangi şekilde olursa olsun sonuçta aerobik metabolizmada kesintilere, sellüler disfonksiyona ve ölüme neden olur. Hücresel ölüm süresi dokunun metabolik ihtiyaçlarına, oksijen ve enerji depolarına ve anaerobik kapasiteye bağlıdır. Canlı kalma süreleri (bu süreler sirküler arestten organ disfonksiyonuna kadar geçen sürelerdir ve yeniden canlanmanın oluşturulabileceği sürelerdir), serebral kortekste

bir dakika, kalpte 5 dakika, böbrek ve karaciğerlerde 10 dakika kadardır. Daha az süreli hipoksi durumları çeşitli organ sistemlerinde progressif fizyolojik etkiler oluşturabilir.

Hipoksi solunum sisteminde karotid ve aort baroreseptörlerini solunumun oranı ve derinliğini artırmasını sağlaması amacı ile uyarır. Kardiyovasküler sistemde ise hipoksi otonomik ve humoral mekanizmalar ile sempatik sinir sisteminde refleks aktivasyona neden olarak taşikardiye ve artmış kardiyak outputa neden olur. Santral sinir sistemi hipoksiyi en az tolere edebilen yapıdır. Hipoksi entelektüel kapasite, hakimiyet ve psikomotor kabiliyette düşmeye neden olur. Bu durum konfüzyon, yorgunluk, stupor, koma ve ölüme kadar gelişebilir (2).

Oksijenin mitokondriyal kısmi basıncı 0,13 kPa (1mmHg) seviyelerine düştüğünde anaerobik metabolizma durur ve sellüler enerji üretimi için glikolizin daha az etkili anaerobik yolları aktive olur. Anaerobik metabolizmanın laktik asid gibi son ürünleri dolaşıma ölçülebilir seviyelerde salgılanır. Enerji bağımlı iyon pompaları yavaşlar ve transmembranal iyon yoğunluğu dağılır. Na^+ , Ca^{2+} ve H^+ 'in intrasellüler yoğunluğu artar ve hücre ölümü oluşur. Bu süreç organlarda oksijen depo ve anaerobik kapasitelerine bağlı olarak değişir. Reperfüzyon veya reoksijenasyon durumlarında paradoksal olarak iskemi-reperfüzyon sendromu olarak adlandırılan hücre hasarı sonucu oluşan oksijen serbest radikalleri hücre ölümüne neden olabilir (3).

Uzun süreli hipoksi adaptif fizyolojik değişimlere neden olur. Pulmoner alveol sayısındaki ve kandaki hemoglobin konsantrasyonundaki artış ve hipoksiye karşı ventilatör yanıtlardaki azalışa bağlı olarak adaptasyon gelişir (4).

Oksijen verme endikasyonları arasında başta hipoksi olmak üzere vazospastik hastalıklar akut ve kronik pulmoner hastalıklar, pulmoner ödem ve kardiyak dekompanseasyona bağlı solunum yetmezliği, preanestezik oksijenasyon, anestezi, yüksek uçuşlar, tırmanışlar, dalışlar veya basınç odalarındaki çalışmalarda Caisson hastalığına engel olmak, denitrojenasyon ve karbonmonoksit zehirlenmesi bulunur. Oksijen solutma miktarı veya

süresi arttığında sekonder fizyolojik değişiklikler ve toksik etkiler meydana gelir. Solunum sisteminde 1 atmosfer basınç veya üstünde oksijen inhalasyonu normal bireylerde tonik kemoreseptör aktivitesinde kayıp ile sonuçlanarak solunum depresyonuna neden olur. Nabız ve kardiyak output %100 oksijen solutulduğunda azalır (5).

Oksijen verme yöntemlerinden hangisi kullanılırsa kullanılsın 30-60 psi (2-4 atmosfer) basınçta oksijen verebilecek bir kaynak bulmak gerekmektedir. Kullanılan yöntemler arasında yüz maskeleri, nazal kanül ve kateterler, oksijen gözlükleri, nazal çengeller, nazal yüz maskeleri, oksijen çadırı ve enkübatörler, endotrakeal entübasyon veya trakeostomi, ventilatörler, oksijen yoğunlaştırıcılar, ekstrakorporeal membran oksijenasyonu bulunur (6).

Hava solunduğunda 100 ml plazmada eriyen oksijen miktarı 0,3 ml olup oksijen basıncındaki her 1000 mmHg'lik artış plazmada erimiş oksijen volümünde %0,3 artışa neden olur. Normal atmosfer basıncında %100 oksijen solunduğunda bu miktar 100 ml plazmada 2.1 ml, 2 atmosfer basıncında 4.2 ml, 3 atmosfer basıncında ise 6.5 ml olur. Genellikle oksijenin 1 atmosfer basıncında verilmesi yeterli olurken, sellüler oksijenasyonun hızlı bir şekilde düzeltilmesini gerektiren bazı durumlarda oksijeni daha yüksek basınç altında basınç odalarında yani hiperbarik olarak vermek gerekir.

Oksijen terapisinde genellikle 2 atmosfer basınç kullanılmakta ve oksijen maske ile verilmektedir.

Endikasyonları; karbonmonoksit zehirlenmesi, anaerobik enfeksiyonlar, gangren ve donma başlangıcı, yanıklar, akut travma, akut iskemik vaskülit, tedaviye dirençli akut veya kronik sepsis, radyoterapi, gaz embolisi veya dalma kazaları, multipl skleroz.

Oksijen toksisitesi: Vücudun çeşitli enzimler, redükte edici maddeler ve serbest radikalleri tutan maddelerden oluşan koruyucu bir sistemi vardır. Vücut bunlar sayesinde normal yoğunluktaki oksijenin toksik etkilerinden korunur. Yüksek yoğunluktaki oksijen inhalasyonunun yol açtığı yüksek oksijen parsiyel basıncında koruyucu mekanizmalar yetersiz kalarak toksik belirtiler ortaya



çıkabilir. Bu nedenle hastaya verilen oksijen bir ilaç olarak düşünülmesi ve kullanılmalıdır.

Oksijen toksisite mekanizmasında kesin olarak bilinmemekle birlikte serbest radikaller üzerinde durulmaktadır. Serbest radikal teorisine göre, hücre hasarından oksijen molekülü değil hiperoksi nedeniyle artmış metabolik olaylar sonucu hücre içinde ortaya çıkan serbest radikaller (süperoksit ve hidroksil kökleri) veya peroksitler sorumludur. Oksijenin, reaktivitesi yüksek bu formlarının artması sonucu membran lipidleri, nükleik asitler ve tiamino asitlerde hasar ortaya çıkmakta, bu da toksisite belirtilerine neden olmaktadır.

Dış yörüngesinde bir adet çiftlenmemiş elektron içeren atom ya da moleküllere serbest radikal denir. Bu tek elektron, çiftlenmek eğiliminde olduğu için serbest radikaller ileri derecede reaktiftir. Aerob organizmalarda bu radikaller daha çok oksijen radikalleri şeklinde kendini gösterir. Oksijen ortamda sürekli bulunan ve elektron ilgisi yüksek bir elementtir. Normalde 4 aşamalı olarak indirgenmesi ile su oluşur. Bu aşamalarda, hidrojen peroksit ve hidroksil radikalleri açığa çıkar ve bunlar güçlü oksidan ajanlarıdır. Serbest oksijen radikalleri, hücre fizyolojisi ve metabolizmasında önemli rol oynar. Serbest radikal kaynakları arasında mitokondriyal, mikrozomal transport sistemleri oksidan enzimler, fagositik hücreler ve oksidasyon reaksiyonları adrenalin, endojen redoks potansiyelli maddeler, ilaçlar, sigara, iyonize radyasyon, güneş ışığı ve ısı şoku yer almaktadır (7,8).

Oksijenin dokularda hasar yapıcı etkisi, yoğunluğundan çok parsiyel basıncı ile ilgilidir. Böylece yükseklerde verilen yüksek konsantrasyondaki oksijen deniz seviyesinden daha az zararlı olmaktadır. İnsanda toksik olan oksijen yoğunluğu; yaş, beslenme durumu, ateş, endokrin durum ve daha önceki uygulamalarla koruyucu mekanizmaların etkilenmiş olmasına göre değişir ve tam olarak bilinmemektedir. 24-48 saatlik hiperoksiye bağlı hasar reversibl olabilir. Hiperoksi daha uzun süre devam ederse kalıcı ve öldürücü hasar meydana gelebilir.

İnsanda %100 oksijenin 14 saatten fazla inhale edilmesi substernal distres, ağrı, öksürme, derin nefes alma ihtiyacı, dispne,

gözde iritasyon, konjunktivit, kulak ağrısı, parestezi, kas ağrıları ve başdönmesi şeklinde görülen toksik belirtilere neden olur. Hastada pulmoner konjesyon, ödem, trakeobronşit, sekresyonlarda artma ve birikme, vital kapasite, fonksiyonel rezidüel kapasite ve akciğer esnekliğinde azalma, ventilasyon / perfüzyon oranında değişme, oksijen basıncında azalma gibi belirtiler ortaya çıkar. Oluşan fizyopatolojik değişiklikler içinde en önemlileri; pulmoner hücre hasarı, bronkopulmoner displazi ve prematürite retinopatisidir (9).

KARBONDİOKSİT

Karbondioksit 18 yy. sonunda Priestly tarafından bulunmuş ve solunumdaki rolü Lavoisier tarafından tanımlanmıştır. Kuru hava içindeki miktarı %0,04, parsiyel basıncı 0,3 mmHg'dır. CO₂'nin parsiyel basıncı alveol içinde 40, arteriyel kanda 40, venöz kanda 47 ve ekspirasyon havasında 32 mmHg'dır. CO₂'in birçok vital fonksiyonun düzenlenmesinde önemli rolü olup parsiyel basınçtaki küçük değişiklikler bile bu fonksiyonlarda önemli değişikliklere yol açar.

Hücrede meydana gelen ve egzersizle 10 katına çıkabilen CO₂, kolaylıkla hücre dışına diffüze olur. Bütün vücut sıvılarında erir ve kompartmanlar arasında basınç gradienti ile kolaylıkla hareket eder. Ayrıca bikarbonat iyonu halinde, hemoglobine bağlı olarak karbamino şeklinde proteine bağlı olarak taşınır. Büyük miktarda kalsiyum karbonat şeklinde kemikte depolanır.

Karbondioksit en güçlü solunum uyarandır. %2'lik CO₂ inhalasyonu solunumun hem sayısını hem derinliğini artırır. Bu artış %10 oluncaya kadar devam eder, sonra sabitleşir. Karbondioksit ventilasyonu uyarmak için çeşitli bölgelere etki eder. Beyin sapındaki solunum düzenleyici bölgeler medüller ve periferik arteriyel kemoreseptörlerden gelen impulslar aracılığı ile etki ederler. Karbondioksitin bu reseptörlerdeki etkilerini muhtemelen pH değişiklikleri yapar (10).

Direkt etki ile myokardın kasılma gücünü azaltır, damarları genişletir. Otonomik etki ile sempatik sistemi uyarır ve plazmada adrenalin, noradrenalin, anjiotensin ve diğer vazodilatör peptidlerin plazma konsantrasyonunu artırır

(11). Sempatik etkileri kardiyak kontraktilete ve nabız sayısında artış ve vazokonstrüksiyondur. Karbondioksit, solunum depresyonu, apne ve komada solunumu uyarmak, karbonmonoksitin Hb'den disosiyasyonunu kolaylaştırmak; anestezi sırasında solunumu hızlandırarak indüksiyon ve ayılmayı hızlandırmak, hıçkırığı tedavi etmek ve petit mal epileptik krizlerin önlenmesi gibi birçok amaçla kullanılmıştır.

Hiperkapni: Hiperkapni, karbondioksitin vücutta fazla miktarda bulunması durumudur. Hiperkapni tek başına ve hafif derecede olduğunda yaşamsal tehlike oluşturmasa da genellikle hiperkapni yapan nedenin hipoksi de yapması üzerinde durulması gereken bir konudur. Hava solunurken CO₂ basıncı ancak 100 mmHg'a kadar yükselebilir. Bu sırada oksijen CO₂ tarafından dilüe edildiği için ciddi hipoksi gelişir. Bu CO₂ basıncı düzeyi ağır pulmoner hastalığı olanlarda da tolere edilebilecek en yüksek değerdir. Ancak hastaya yüksek oranda oksijen verilirse bu değer daha da yükselir.

Yetersiz solunum, CO₂ üretiminde artma ve CO₂ inhalasyonu hiperkapniye neden olur. Hiperkapni santral sinir sisteminde serebral kan akımı ve dolayısı ile serebral volümü artırır, BOS basıncında yükselme ve nöronların intrasellüler pH'ında değişiklik yapar. İnert gaz olarak narkotik etki yapar. Beyin ve spinal kordda sinaptik iletim depresyonu, intrasellüler pH düşmesi ile zardan elektrolit transportunun bozulması, glukoz kullanımının etkilenmesi ve intrasellüler aminoasit azalması sonucu santral sinir sistemi depresyonu görülür.

CO₂ Narkozu: Hidrojen iyonları aracılığı ile beyin omurilik sıvısı pH'sını düşürerek narkotik etki yapar. Hatta bu özelliği nedeniyle ilk anestezi gazı olarak denenilen gazdır. Hiperkapnik narkoz solunum ve dolaşımın uyarılması ve kas tonusunda artma gibi özellikleri ile anesteziden farklılık gösterir. Hiperkapni serebral korteksin eksitabilitesini deprese eder ve kutanöz ağrı eşliğini santral etki ile yükseltir. Santral depresyonun terapötik önemi bulunur. Örneğin narkotikler veya anesteziğeler nedeniyle hipoventile hastalarda oluşan santral sinir sistemi depresyonu solunum depresyonunu artırabilir. Bu pozitif feedback döngüsü ölümcül olabilir (12).

Otonom sinir sistemine etkileri:

Hiperkapniye verilen stres yanıtı olarak kabul edilebilecek bir sempatik adrenerjik aktivite artışı sözkonusudur. Bu etki adrenerjik sinir sonlarından noradrenalin, adrenal medulladan ise katekolamin salınımının artması ile olur.

Asit-baz elektrolit dengesi: Hiperkapni bu denge üzerine en büyük stresi oluşturur. Solunumsal asidoz, kompansatris metabolik alkaloz (bikarbonat ve Na⁺ tutulması, asit idrar çıkarılması), serum K⁺ ve kortikosteroid düzeyinde yükselme olur.

Dolaşıma etkileri: Kan basıncı başlangıçta yükselir ancak çok yüksek CO₂ basıncı ile düşer. Direkt etki ile myokardiyal depresyon olurken, sempatik uyarı ile bu kompanse edilir. Pulmoner arter basıncı, pulmoner vasküler direnç artar (13). Karbondioksit aynı zamanda güçlü bir vazodilatördür (14). Kardiyak aritmiler katekolamin salınımına bağlı olarak artmış karbondioksit parsiyel basıncı ile birlikte görülür.

Solunum sistemine etkileri: Önce solunum uyarılır. Maksimum solunum stimülasyonu CO₂ basıncının 100 mmHg olduğu sırada görülür. Daha sonra solunum giderek deprese olur ve durur.

Klinik gözlemlerle hiperkapni tanısı için CO₂ basıncı ve miktarlarının ölçülmesi gerekir. Anestezi altında ciltte kızarıklık dolgun nabız ve hipertansiyon CO₂ birikimini düşündürmelidir.

Hipokapni: CO₂ basıncının 36 mmHg altına düştüğünde hipokapni ve buna bağlı solunumsal alkaloz gelişir. Aktif yani hastanın solunumunun artması ile gelişen hipokapni, yüzeysel anestezi, gebelik, yükseklerde yaşamak ve anksiyete durumlarında ortaya çıkar (15).

Hipokapninin SSS'ne etkileri: Aktif veya pasif şekilde olsun bilinci açık kişilerde hipokapni alkol entoksikasyonunu andıran, hatta bilinç kaybına neden olabilen SSS depresyonu yapmaktadır. Bu arada önemli derece de analjezi de olmaktadır. Hipokapni serebral kan akımını önemli ölçüde azaltır, beyin hacmini küçültür, ancak anestezi sırasında hiperventilasyonun zararlı olduğuna ilişkin bir klinik kanıt yoktur.



NİTRİK OKSİT

Nitrik oksit (NO) son yıllarda tanımlanan ve birçok biyolojik olayda önemli rolü olan çok kısa yarı ömürlü bir serbest radikaldir. Önceleri vasküler sistemde endotel kaynaklı gevşetici faktör olarak tanımlandı. Nitrik oksit ve diğer bir son ürün olan sitrüllin, argininin NO sentaz enzimi aracılığı ile sentez edilir. NOS'un genetik olarak farklı üç izoformu tespit edilmiştir. Bunlar düşük miktarda üretilerek vasküler tonusu ayarlayan bir konstitutif endotelial izoform (eNOS), yine düşük miktarda üretilen sinaptik şekillenme ve nörotransmisyonu düzenleyen bir konstitutif nöronal izoform (nNOS) ve yüksek miktarda üretilerek immün/inflamatuvar olaylarda rol alan ve hücre aracılı immun cevapta etkili bir komponent olan uyarılabilir form (iNOS) tur. nNOS ve eNOS izoenzimleri NO üretimi için Ca^{++} -kalmodulin kompleksine bağımlıdır, buna karşılık iNOS bağımsızdır. NO fizyolojik konsantrasyonlarda hemen tüm organ sistemlerde değişik biyolojik etkilere sahiptir (16-18).

NO fizyolojik konsantrasyonlarda hemen hemen tüm organ sistemlerinde değişik biyolojik etkilere sahiptir. NO gastrointestinal sistem düz kası, hava yolları düz kası ve kavernoöz dokulardaki vasküler düz kasların gevşemesinde önemli bir mediyatördür. NO merkezi sinir sisteminde hafızanın şekillenmesini de içeren çeşitli fonksiyonları bir nörotransmitter olarak destekler (19).

Periferde ise gastrointestinal sistem ve genitoüriner sistemle ilgili çeşitli fonksiyonları düzenler (20, 21). İlave olarak NO'nun, konak savunması ve immunolojik reaksiyonlarda da fonksiyonu vardır (22). Miyokard fonksiyon bozukluğu, dolaşım yetmezliği ve farklı organ disfonksiyonu ile sonlanan durumlara artmış NO formasyonunun katkısı olabilir. Diğer taraftan artmış NO vazodilatasyona trombosit adezyon ve agregasyonunun engellenmesi ile mikrosirkülasyonda rahatlamaya neden olarak dokuların oksijenlenmesi yönünden çok yarar sağlayabilir (23, 24).

Nitrik oksit ortam havasında belli bir oranda yer alan atmosferik bir gazdır. Sigara dumanı, egzoz gazı ve kirli havada daha yoğun olarak bulunmaktadır.

NO azot monoksit veya nitrik oksit olarak adlandırılır. Atmosferdeki bakteriler, asit yağmurları, baca gazları, egzoz gazları ile sigara dumanı NO ve reaktif oksijen türlerini üreterek hava kirliliğine neden olabilir.

Havadaki NO, oksijenle oksitlenerek çok kısa sürede nitrit ve nitrat oluşturur. NO'nun açık formülünde görülen çiflenmemiş elektronu, azot ve oksijen atomları üzerinde yer değiştirerek rezonans sabitesi sağlar. NO membranlardan kolayca diffüze olabilir. Tüm bu özellikleri NO'e ideal bir haberci molekül özelliği kazandırmaktadır (25).

NO gazının inhalasyonunun minimal sistemik etkileri ile pulmoner damarları selektif olarak dilate ettikleri bulunmuştur. Ventilasyon ve perfüzyon uyumu NO tarafından korunur ve geliştirilir. Çünkü inhale edilen NO sadece ventile edilen akciğer bölgelerine dağılır ve ventile alveollere bitişik damarları dilate eder. Böylece inhale edilmiş NO artmış pulmoner arter basıncını ve pulmoner vasküler rezistansı düşürür ve çoğunlukla oksijenasyonu artırır (26).

Kalıcı pulmoner hipotansiyonlu yenidoğanlarda inhalasyonla NO kullanımı Birleşik Devletler Yiyecek ve İlaç İdaresi tarafından uygun bulunmuştur. Bu hastalık durumunda NO inhalasyonunun ekstrakorporeal membran oksijenasyonu ihtiyacını belirgin derecede azalttığı gösterilmiş, ancak mortalite oranı değişmemiştir (27). Akut respiratuar distress sendromunda erişkin ve çocuklarda çok sayıda NO inhalasyonu uygulaması yapılmaktadır ancak belirgin bir sonuç elde edilememiştir. NO aralıklı olarak oluşan hipokside kardiyovasküler adaptasyona yardımcı olur. Bu özelliği hücre ve organlarda hipoksik veya iskemik hasarı tedavi etmek veya organizmanın adaptif yeteneğini artırmak amacıyla kullanılabilir (28).

Yapılan bir araştırmada nitrik oksidin karaciğerin rejenerasyonunda rol oynadığı gösterilmiştir (29).

NO inhalasyonu çeşitli diagnostik uygulamalarda da kullanılmaktadır. Kalp yetmezlikli erişkinlerde ve konjenital kalp yetmezliği olan bebeklerde kardiyak kateterizasyon esnasında güvenli bir şekilde pulmoner vazodilatasyon



kapasitesini tayin etmek amacıyla kullanılır. NO inhalasyonu aynı zamanda alveol ve kapiller arasındaki difüzyon kapasitesini tayin amacıyla da kullanılır. Bu konuda NO karbon-dioksitten daha etkilidir çünkü hemoglobine afinitesi daha fazladır ve vücut ısısında suda çözünürlüğü daha fazladır.

NO ekspirasyon havasında da tayin edilebilir. Ekspire edilen NO'nun ölçülmesi respiratuvar kanal hastalıklarının tayininde önemlidir (30).

Düşük konsantrasyonlarda (0,1 to 50 ppm) uygulama güvenlidir ve belirgin bir yan etki göstermez. Ancak 50 ppm den fazla düzeylerde toksisite oluşabilir. NO'nun toksisitesi onun yüksek konsantrasyonda oksijen varlığında oksidasyon ile nitrojen dioksit dönüşmesine bağlı olabilir. Hatta düşük konsantrasyonlarda (2 ppm) nitrojen dioksidin hayvan modellerinde akciğer histopatolojisinde değişiklikler, silia kaybı, hipertrofi ve terminal bronşiyollerin epiteliumunda fokal hiperplazi şeklinde oluşumlarla hayli toksik olduğu gösterilmiştir.

Hastalarda NO inhalasyonu ile tedavi uygulamaları 0,1 ppm-40 ppm dozları ve birkaç saatten haftalarca uygulama süreleri arasında çeşitlilik gösterir. Toksikiteyi minimize etmek için her hasta için minimum etkili konsantrasyon kullanılmalıdır. Ticari nitrik oksid sistemleri 0,1 ile 80 ppm arasında NO dozlarını inspirasyona vermek üzere tasarlanmıştır ve eşzamanlı olarak NO ve nitrojen dioksit konsantrasyonlarını ölçer (31).

HELYUM

Helyum; kokusuz, tatsız, patlayıcı olmayan, tutuşmayan ve fizyolojik olarak inert bir gazdır. Helyumun öncelikli kullanım alanları pulmoner fonksiyon testi, respiratuvar obstrüksiyonların tedavisi ve lazerle hava yolları cerrahisidir. Rezidüel akciğer volümü, fonksiyonel rezidüel kapasite ve bu gibi akciğer volümlerini tayin etmek için difüzyon gücü yüksek, çözünür olmayan, nontoksik bir gaz ihtiyacı vardır. Böylece akciğer volümü ölçülebilir. Helyum alternatiflerine göre bu ihtiyaçlara daha ucuz bir şekilde yanıt verir. Bu testlerde helyumun bilinen bir konsantrasyonunun solunumu yaptırılır ve ekspirasyon gazında diğer gazlar arasından konsantrasyonu ölçülür.

Terapötik olarak ilk defa 1935'te kardiyopulmoner hastalıkta muhtemel tedavi mekanizması için kullanımı tanımlanmıştır.

Helyumun lazer cerrahisinde kullanılmasını sağlayan yüksek termal iletkenliği vardır. Lazer ışını uygulanan noktada helyumun hızlı bir şekilde ısıyı uzaklaştırması yaygın doku hasarını azaltır.

Helyum düşük yoğunlukta, düşük çözünürlüğü olan ve yüksek termal geçirgenliği ile medikal ve diagnostik kullanımda yer almıştır. Helyum likid hale getirilmiş olan doğal gaz halinden elde edilmiştir ve kahverengi silindireler içinde tedarik edilir. Helyum her zaman oksijen ile karıştırılır ve helioks olarak adlandırılır. Helioks maske veya trakeal tüplerle uygulanabilir. Helyumun oksijen taşıyıcısı olarak nitrojen yerine kullanımı 1930'larda Barach tarafından ilk olarak tanımlanmıştır (32). Larinks, trakea ve diğer solunum yollarındaki kısmi obstrüktif lezyonlardaki solunum yetersizliklerinde yardımcı tedavi olarak kullanılması tavsiye edilmektedir. Barach helyum ve oksijen karışımlarının akut astım ataklarında ilk planda kullanılmasını savunmuştur ve bu uygulama diğer etkin tedavi yöntemlerine olanak bulunmadığı durumlarda önemli kazanımların elde edilmesine neden olmuştur. Kullanımı ile ilgili talep 1940'larda iki nedenden ötürü azalmıştır. Bunlar ikinci dünya savaşının başlaması ile helyum kaynaklarının kaybı diğeri ve daha önemlisi ise daha etkili bronkodilatör ve mukolitik ajanların gelişmesidir (33). Ancak Helioksa ilgi 1980'ler de astıma bağlı ölümlerin yükselişi ile artmıştır (34).

Etki mekanizması: En önemli özelliği biyolojik olarak etkisiz ve insan dokularında çözünmeyen özellikteki yapısı ve bronkodilatör yada antiinflamatuvar bir özelliğinin bulunmamasıdır. Anahtar özelliği konvansiyonel tedavilerin etki etmesi için zamana ihtiyaç duydukları acil durumlarda geçici olarak iş görmeleridir (35). Helyum hidrojen dışında en düşük ağırlığa sahip olan gazdır. Helyum ve oksijenin kombinasyonu havanın viskozitesine benzer ancak daha düşük dansiteli bir gaz oluşturur (36).

Gaz akımı laminar, turbulent veya ikisinin kombinasyonu şeklinde oluşur. Laminer akım



bronşial ağacın distal kısımlarına oksijen ulaşabilmesi için en etkili yoldur. Herhangi bir noktada oluşan akım tipi gazın Reynold numarası ile belirlenebilir. Bu hava yolu çapı ve gazın hızı ve dansitesinin viskozitesi ile bölümü sonucu ortaya çıkan birimsiz bir değerdir (37). Reynold numarası yüksek olduğunda (4000'den yüksek) akım ağırlıklı olarak turbulenttir ancak Reynold numarası düşük olduğunda (2000'in altında) akım prensip olarak laminardır. Akış hızı düştüğünde Reynold numarası düşer ve akım daha çok laminar olur. Akciğer içinde turbulente akışın laminar akışa dönüştüğü bir nokta vardır. Ventilator ihtiyacı artıran egzersiz veya herhangi bir hastalık bu geçiş noktasını uzağa taşır ve turbulente akışın daha baskın olmasına yol açar (38).

Helioks hava yollarında gaz akımındaki direnci düşürür ve ventilasyonda artışa izin verir. Bu durum iki sebepten ötürü meydana gelir. Öncelikle ve önemli olanı helioksun solunumu turbulente akıştan, daha etkili olan laminar akışa çevirerek Reynolds sayısını düşürür. İkinci olarak da düşük dansitesi nedeniyle hava yolları direncini düşürür. Astım ve üst solunum yolu obstrüksiyonlarında helioks kullanımı rahatsızlığın altında yatan nedenin tedavisi için değil ancak havayolları direncini düşürmek ve respirator kasların asıl tedavi etkiyinceye kadar çalışmasını sağlamak içindir (34).

Havayolları direncini düşürmek için etkili olabilmesi için inhale edilen gaz karışımında Helyumun ideal olarak %70 'ten fazla olması gerekmektedir. Bu simultane olarak iletilen oksijenin miktarını kısıtlamaktadır.

Ancak hava yolları hastalığı ile birlikte oluşan hipoksemi genellikle ılımlıdır ve oksijenin küçük miktarlarına yanıt verir.

Helyum inert bir gaz olduğu için insan metabolizması üzerine etkisi yoktur. Oldukça az sayıda yan etki bildirilmiştir. Yüksek oksijen ihtiyacındaki hastalar yüksek konsantrasyonda helyum içeren karışımları tolere edemeyebilirler. Bu güne kadar ki bilgilerin ışığında sadece bir vakada helyum uygulamasının kesilmesi gerekmiştir (39).

Helyum yüksek ısı geçirgendir ve uzun süreli kullanımda vücut ısısını düşürebilir bu

nedenle uzamış uygulamalar esnasında hastaların ısıları monitörize edilmelidir (35). Bunun dışında Helioks üst solunum yolundaki düzensizliklerin tedavisinde güvenli ve karışımlarda iyi tolere edilebilir olarak görünmektedir.

Helioks uygulaması tüm acil servislerde bulunan cihazlar dışında herhangi bir teçhizata ihtiyaç göstermez. Ticari karışımlar 200 litre gaz içeren taşınabilir silindireler halinde bulunurlar. Standart silindireler %79 helyum ve %21 oksijen içerir. Helioks alan hastalarda hipoksi riskine karşı ek oksijen ihtiyacı baş göstermesi durumunda nazal kanüller kullanılabilir. Ancak oksijen konsantrasyonunun artması durumunda gaz karışımı yoğunlaşır ve klinik etkinliği düşebilir (35). Yüz maskeleri ile oda havası karışmadan en iyi konsantrasyonda uygulama yapılabilir (36).

Üst solunum yolu obstrüksiyonları helioksun en sık kullanıldığı indikasyondur. Yayımlanmış birçok vakada ilerlemiş respirator distresli üst solunum yolu obstrüksiyonlu hastalarda inhale edilen helyum oksijen karışımlarının intübasyon ihtiyacını ortadan kaldırdığı gösterilmiştir. Hastaların anksiyetesi azalır, rahatlar ve daha koöper hale gelirler(40). Helioksun bronkoskopi gibi iyatrojenik üst solunum yolu obstrüksiyonlarında Helioksun ventilasyona yardımcı olduğu da giderek desteklenmektedir (38).

Kronik obstrüktif pulmoner hastalığı ciddi olarak ilerlemiş akut solunum yetmezlikli 15 hastada yapılan bir çalışmada helioks solunmasının etkileri incelenmiştir (41). Helioks solunmasından 15 dakika sonra fonksiyonel rezidüel kapasitede belirgin azalma kaydedilmiştir. Diğer bazı çalışmaların sonucunda ise Helioksun uzun süreli uygulanması esnasında inspirator ve ekspirator akımı geliştirdiği gösterilmiştir (38). Elde edilen veriler helioksun kronik obstrüktif pulmoner hastalığın akut ataklarının tedavisi için kullanımını desteklemek için yeterli değildir. Ancak gelecekte bu konudaki randomize kontrollü çalışmalar değerli olacaktır.

Helyum ve oksijen karışımının ciddi kruplu çocuklardaki etkisi incelenmiş ve tüm hastaların krup skorlarında intübasyona ihtiyaç kalmayacak şekilde azalma göstermiştir.

Astım; uygun olarak tedavi edilmediği sürece solunum kaybına ve ölüme yol açabilen bir hastalıktır (42). Hastaların büyük bir çoğunluğu rutin terapiler ile tedavi edilmektedir. Ciddi astımlı hastaların öncelikle mekanik solunum ile hayatları kurtarılabilir ancak bu durum morbiditede artışa da yol açmaktadır. Hastaların küçük bir bölümünde astmatik durumda konvansiyonel tedavilere yanıt alınmayabiliyor, bu durumda asıl tedavi duruma hakim olana kadar hastalara helioks solutmak faydalı olabilir.

Daha önce de belirtildiği gibi helyum inert bir ajan ve bronkodilatör veya antiinflamatuvar bir etkisi bulunmamakta ancak esas etkisi rutin tedavilerin pik aktiviteye ulaşmasına geçici olarak yardımcı olmaktadır (43).

Yazarlara göre bronkodilatörler ve helioksun etkisini ayırmak mümkün değil ancak vardıkları sonuç bu ilişkinin sinerjistik olduğudur. Bazı çalışmalar sonucunda ise helioksun ciddi astımlılarda respiratör asidozu akut olarak iyileştirdiği gösterilmiştir. Bu sonuca rutin tedavi ile birlikte helioks solutulması ile tedavi gruplarına göre heliokslu gruplardaki yanıtların hızlanması nedeniyle varılmıştır.

Helyumun fiziksel özellikleri onu iyi bir oksijen gazı taşıyıcısı yapmıştır. Helioksun düşük dansitesi ve viskozitesi onu daha fazla ve akışkan gaz akımı oluşturmasına neden olur. Bu durumda hava yolu direnci ve solunum işi yükünü azaltır. Bu özellikleri onu astım, kronik obstrüktif pulmoner hastalık, krup ve çeşitli respiratör durumlarda asıl tedavilerin yanında yardımcı tedavi olarak kullanımına neden olmuştur. Önemli özelliklerini bulmak veya kullanıma uygun hale getirmek amacıyla daha fazla çalışma yapmak gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Clark JM. Pulmonary limits of oxygen tolerance in man. *Exp. Lung Res.* 1988; 14:897-910.
2. Nunn JF. Hypoxia. In, Nunn's Applied Respiratory Physiology, 4th ed. (Nunn, JF., ed.) Butterworth-Heinemann, Oxford, 1993; 535-536.
3. McCord JM. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N. Engl. J. Med.* 1985; 312:159-163.

J. Med. 1985; 312:159-163.

4. Cruz JC, Reeves JT, Grover RF, et al. Ventilatory acclimatization to high altitude is prevented by CO₂ breathing. *Respiration* 1980; 39:121-130.

5. Grover RF, Vogel JH, Voigt GC and Blount SG Jr. Reversal of high altitude pulmonary hypertension. *Am. J. Cardiol.* 1966; 18:928-932.

6. Benatar SR, Hewlett AM, and Nunn JF. The use of iso-shunt lines for control of oxygen therapy. *Br. J. Anaesth.* 1973; 45:711-718.

7. Coursin DB, Cihla, HP, Will JA, and McCreary JL. Adaptation to chronic hyperoxia. Biochemical effects and the response to subsequent lethal hyperoxia. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 135:1002-1006.

8. McCord JM. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N. Engl. J. Med.* 1985; 312:159-163.

9. Davis WB, Rennard SI, Bitterman PB, and Crystal RG. Pulmonary oxygen toxicity. Early reversible changes in human alveolar structures induced by hyperoxia. *N. Engl. J. Med.* 1983; 309:878-883.

10. Nattie E. CO₂ brainstem chemoreceptors and breathing. *Prog. Neurobiol.* 1999; 59:299-331.

11. Staszewska-Barczak J and Disting GJ. Importance of circulating angiotensin II for elevation of arterial pressure during acute hypercapnia in anesthetized dogs. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1981; 8:189-201.

12. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics Tenth Edition 2002: 395-396.

13. Van den Bos GC, Drake AJ, and Noble MIM. The effect of carbon dioxide upon myocardial contractile performance, blood flow and oxygen consumption. *J. Physiol. (Lond.)* 1979; 287:149-161.

14. Ely SW, Sawyer DC ve Scott JB. Local vasoactivity of oxygen and carbon dioxide in the right coronary circulation of the dog and pig. *J. Physiol. (Lond.)* 1982; 332:427-439.

15. Duane SF, Weir EK, Stewart RM and Niewoehner DE. Distal airway responses to changes in oxygen and carbon dioxide tensions. *Respir. Physiol.* 1979; 38:303-311.



16. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev.* 1991; 43:109-142.
17. Nathan C. Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells. *FASEB J.* 1992;6:3051-3064.
18. Ignarro LJ, Cirino G, Casini A, Napoli C. Nitric oxide as a signaling molecule in the vascular system: an overview. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1999;34:879-886.
19. Wass C, Archer T, Palsson E, et al. Effects of phencyclidine on spatial learning and memory: Nitric oxide-dependent mechanisms. *Behav Brain Res.* 2006; issue 1:147-153.
20. Toda N, Herman AG. Gastrointestinal function regulation by nitrenergic efferent nerves. *Pharmacol Rev.* 2005; Sep;57:315-338.
21. Araujo M, Welch WJ. Oxidative stress and nitric oxide in kidney function. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2006; Jan;15:72-77.
22. Bronte V, Zanovello P. Regulation of immune responses by L-arginine metabolism. *Nat Rev Immunol.* 2005; 5:641-654.
23. Roberts JD Jr, Fineman JR, Morin FC III, et al. Inhaled nitric oxide and persistent pulmonary hypertension of the newborn. The inhaled Nitric Oxide Study Group. *N.Engl. J. Med.* 1997; 336:605-610.
24. Cheung PY, Salas E, Schulz R, Radomski MW. Nitric oxide and platelet function: implications for neonatology. *Semin Perinatol.* 1997; 21:409-417.
25. Rassaf T, Kleinbongard P, Kelm M. Circulating NO pool in humans. *Kidney Blood Press Res.* 2005;28:341-348.
26. Steudel W, Hurford WE, Zapol WM. Inhaled nitric oxide: basic biology and clinical applications. *Anesthesiology* 1999; 91:1090-1121.
27. Greenough A, Khatriwal B. Pulmonary hypertension in the newborn. *Paediatr. Respir. Rev.* 2005; 6:111-116.
28. Manukhina EB, Downey HF, Mallet RT. Role of nitric oxide in cardiovascular adaptation to intermittent hypoxia. *Exp Biol Med (Maywood).* 2006; 231:343-365.
29. Schoen Smith JM, Lutt WW. Nitric oxide and prostaglandins potentiate the liver regeneration cascade. *Can J Gastroenterol.* 2006; 20:329-334.
30. Choi J, Hoffman LA, Rodway GW, Sethi JM. Markers of lung disease in exhaled breath: nitric oxide. *Biol Res Nurs.* 2006; 7:241-255.
31. Cheifetz IM. Inhaled nitric oxide: plenty of data, no consensus. *Crit. Care Med.* 2000; 28:902-903.
32. Barach A. The use of helium in the treatment of asthma and obstructive lesions in the larynx and trachea. *Ann Intern Med.* 1935; 9:739-765.
33. Shiue MD, Gluck EH. The use of helium-oxygen mixtures in the support of patients with status asthmaticus and respiratory acidosis. *J Asthma* 1989; 26:177-180.
34. Rodrigo G, Rodrigo C, Pollack C, et al. Helium-oxygen mixtures for non-intubated acute asthma patients. *Cochrane Library.* Issue 4. Oxford: Update Software, 2001.
35. McGee DL, Wald DA, Hinchcliffe S. Helium-oxygen therapy in the emergency department. *J Emerg Med.* 1997; 15:291-296.
36. Browne-Heitschmidt MG, Cassidy JB. Heliox: a new treatment for life-threatening asthma. *Pediatric Nursing* 1997; 23:479-482.
37. Madison JM, Irwin RS. Heliox for asthma, a trial balloon. *Chest* 1995; 107:597-598.
38. Ball JAS, Rhodes A, Grounds RM. A review of the use of helium in the treatment of acute respiratory failure. *Clinical Intensive Care* 2001; 12:105-113.
39. Thoracic Society. British guideline in the management of asthma. *Thorax* 2003; 58(suppl 1) i1-94.
40. Manthous CA, Morgan S, Pohlman A. Heliox in the treatment of airflow obstruction: a critical review of the literature. *Resp Care* 1997; 42:1034-1042.
41. Sidwa DM, Montenegro HD, Goldman MD, et al. Helium-oxygen breathing in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1985; 87:790-795.
42. Bechler-Karsch A. Assessment and management of status asthmaticus. *Pediatric Nursing* 1994; 20:217-223.
43. Austan F. Heliox inhalation in status asthmaticus and respiratory acidemia: a brief report. *Heart Lung* 1996; 25:155-157.

Yazışma Adresi

Aşkın HEKİMOĞLU

Dicle Üniv. Tıp Fak. Farmakoloji A.D., Diyarbakır

E-mail: askinh@dicle.edu.tr

