

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KOAH'A BAĞLI AKUT HİPERKAPNİK SOLUNUM
YETMEZLİĞİNDE NONİNVAZİV POZİTİF BASINÇLI
VENTİLASYONUN ETKİNLİĞİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Esra KARABİBER

SAMSUN / 2010

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KOAH'A BAĞLI AKUT HİPERKAPNİK SOLUNUM
YETMEZLİĞİNDE NONİNVAZİV POZİTİF BASINÇLI
VENTİLASYONUN ETKİNLİĞİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Esra KARABİBER

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Serhat FINDIK

SAMSUN / 2010

TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince eğitimime katkıda bulunan tüm hocalarıma teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	SAYFA NO
TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
KISALTMALAR	III
TABLO LİSTESİ	VI
ŞEKİL LİSTESİ	VIII
ÖZET	IX
ABSTRACT	
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
4. BULGULAR	35
5. TARTIŞMA	55
6. SONUÇLAR	74
7. KAYNAKLAR	77

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AB	: Avrupa Birliği
ARK.	: Arkadaşları
ATS	: Amerikan Toraks Derneği (“American Thoracic Society”)
β_2	: Beta 2
BiPAP	: İki Seviyeli Pozitif Havayolu Basıncı (“Bilevel Positive Airway Pressure”)
BMI	: Vücut Kitle İndeksi (“Body mass index”)
BODE	: B-(“Body Mass Index”), O-obstrüksiyonun derecesi, D-dispne derecesi, E- egzesiz kapasitesi
CNEP	: Devamlı Eksternal Negatif Basıncı (“Continue Negative External Pressure”)
CPAP	: Devamlı Pozitif Havayolu Basıncı (“Continue Positive Airway Pressure”)
DALY	: Sakatlığa Göre Düzeltilmiş Yaşam Yılı (“Disability-adjusted life’s year”)
DM	: Diabetes Mellitus
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DVT	: Derin Ven Trombozu
EKO	: Ekokardiografi
EPAP	: Ekspiratuar Pozitif Hava Basıncı (“Expiratory Positive Airway Pressure”)
ERS	: Avrupa Toraks Derneği (“European Respiratory Society”)
FEV1	: Birinci Saniye Zorlu Ekspiryum Volümü
FRC	: Fonksiyonel Rezidüel Kapasite
FVC	: Zorlu Vital Kapasite
GOLD	: Obstrüktif Akciğer Hastalıklarına Küresel Yaklaşım (“Global Initiative for Obstructive Lung Disease”)

IL-6	: İnterlökkin-6
IL-8	: İnterlökkin-8
IL-1 β	: İnterlökkin -1 Beta
INPV	: Aralıklı Negatif Basıncılı Ventilasyon (“İntermittant Negative Pressure Ventilation”)
IPAP	: İspiratuar Pozitif Havayolu Basıncı (“Inspiratory Positive Airway Pressure”)
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
İMV	: İnvaziv Mekanik Ventilasyon
NHANES III	: Ulusal Sağlık Beslenme Değerlendirme Çalışması III (“National Health and Nutrition Evaluation Survey-III”)
NİMV	: Noninvaziv Mekanik Ventilasyon
NNPV	: Noninvaziv Negatif Basıncılı Ventilasyon (“Noninvasive Negative Pressure Ventilation”)
NPV	: Negatif Basıncılı Ventilasyon (“Negative Pressure Ventilation”)
NPPV	: Noninvaziv Pozitif Basıncılı Ventilasyon (“Noninvasive Positive Pressure Ventilation”)
PAB	: Pulmoner Arter Basıncı
PaO ₂	: Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncı
PaCO ₂	: Parsiyel Arteriyel Karbondioksit Basıncı
P(A-a)O ₂	: Alveolo-arteriyel Oksijen Gradienti
PEEP	: Ekspiryum Sonu Pozitif Basıncı (“Positive End-Expiratory Pressure”)
P _I O ₂	: İnspire Edilen P _O ₂
PSV	: Basıncı Destekli Ventilasyon (“Pressure Support Ventilation”)
PTE	: Pulmoner Tromboemboli
SpO ₂	: Oksijen Saturasyonu

TNF α : Tümör Nekroz Faktör Alfa
V/Q : Ventilasyon/Perfüzyon

TABLO LİSTESİ

- Tablo 1 : Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı İçin Risk Faktörleri
- Tablo 2 : Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı'nın Sistemik Etkileri
- Tablo 3 : Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanısı İçin İpuçları
- Tablo 4 : Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı'nın Spirometrik Evrelemesi
- Tablo 5 : Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı'nda Kötü Prognoz Faktörleri
- Tablo 6 : BODE İndeksi Puanlaması
- Tablo 7 : Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Akut Alevlenme Nedenleri
- Tablo 8 : Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Akut Alevlenme Semptomları
- Tablo 9 : Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Akut Alevlenme Değerlendirilmesinde Dikkat Edilecek Özellikler
- Tablo 10 : Amerikan Toraks Derneği/ Avrupa Toraks Derneği Rehberine Göre Alevlenme Derecesi
- Tablo 11 : Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Akut Alevlenme'de Hastaneye Yatırılma Kriterleri
- Tablo 12 : Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Akut Alevlenme'de Yoğun Bakıma Yatırılma Kriterleri
- Tablo 13 : Noninvaziv Ventilasyon Yöntemleri
- Tablo 14 : Noninvaziv Mekanik Ventilasyonun Kullanım Alanları
- Tablo 15 : Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı'nda Noninvaziv Mekanik Ventilasyonun Endikasyonları
- Tablo 16 : Noninvaziv Mekanik Ventilasyonun Rölatif Kontrendikasyonları
- Tablo 17 : Akut Solunum Yetmezliğinde Noninvaziv Mekanik Ventilasyonun Başarısını Belirleyen Faktörler
- Tablo 18 : Noninvaziv Mekanik Ventilasyon Uygulaması Sırasında Gelişen Yan Etki ve Komplikasyonlar
- Tablo 19 : İnvaziv Mekanik Ventilasyon Endikasyonları

- Tablo 20 : Hiperkapnik ve Hipoksik Solunum Yetmezliğinin Patofizyolojik Mekanizmalara Göre Sınıflaması
- Tablo 21 : Hastaların Demografik zellikleri
- Tablo 22 : Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı'na Eşlik Eden Hastalıklar
- Tablo 23 : Hastaların Tedavi ncesi Vital Bulguları
- Tablo 24 : Hastaların Tedavi ncesi Arter Kan Gazı ve Solunum Fonksiyon Testleri Değerleri
- Tablo 25 : Standart Tedavi İle Arter Kan Gazı, Vital Bulgular ve Solunum Fonksiyon Testlerindeki Değişiklikler
- Tablo 26 : Noninvaziv Pozitif Basınçlı Ventilasyon Grubunun Tedavi İle Arter Kan Gazları, Vital Bulguları Ve Solunum Fonksiyon Testlerindeki Değişiklikler
- Tablo 27 : Standart Tedavi ve Noninvaziv Pozitif Basınçlı Ventilasyon Uygulanması Sonrası Arter Kan Gazı Ve Vital Bulgularının Tedavi Sonrası 1. Saat ile 24. Saatindeki Değişikliklerin Tedavi ncesi Değerleri İle Karşılaştırılması
- Tablo 28 : Standart Tedavi ve Noninvaziv Pozitif Basınçlı Ventilasyon Uygulanması Sonrası Arter Kan Gazı Ve Vital Bulgularının Tedavi Sonrası 1. Hafta ile Taburcu Dönemindeki Değişikliklerin Tedavi ncesi Değerleri İle Karşılaştırılması
- Tablo 29 : Standart Tedavi Uygulanan Grupta Başarısız Olan Hastalar
- Tablo 30 : Noninvaziv Pozitif Basınçlı Ventilasyon Uygulanan Grupta Başarısız Olan Hastalar
- Tablo 31 : Standart Tedavi İle Noninvaziv Pozitif Basınçlı Ventilasyonu Karşılaştıran Çalışmaların Kan Gazı Değerleri ve Vital Bulguları
- Tablo 32 : Standart Tedavi İle Noninvaziv Pozitif Basınçlı Ventilasyonu Karşılaştıran Çalışmalarda Tedavinin 1. Saatindeki Vital Bulgu ve Arter Kan Gazı Değerleri
- Tablo 33 : Standart Tedavi ile Noninvaziv Pozitif Basınçlı Ventilasyonu Karşılaştıran Çalışmaların Entübasyon, Mortalite Oranları ve Hastanede Yatış Süreleri

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1 : Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı'nın Patogenezi
- Şekil 2 : Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı'nda Solunum Yetmezliği Döngüsü
- Şekil 3 :KOAHA Akut Alevlenme ile Başvuran Hastaların Seyri
- Şekil 4 : Standart Tedavi Alan Gruptaki Hastaların Meslek Dağılımı
- Şekil 5 : Noninvaziv Mekanik Ventilasyon Uygulanan Grupta Hastaların Meslek Dağılımı
- Şekil 6 : Standart Tedavi ve Noninvaziv Mekanik Ventilasyon Uygulanan Grubunun Tedavi İle Solunum Sayısındaki Değişikliklerin Karşılaştırılması
- Şekil 7 : Standart Tedavi ve Noninvaziv Mekanik Ventilasyon Uygulanan Grubunun Tedavi İle Nabız Sayısındaki Değişimlerin Karşılaştırılması
- Şekil 8 : Standart Tedavi ve Noninvaziv Mekanik Ventilasyon Uygulanan Grubunun Tedavi İle pH Değerindeki Değişimlerin Karşılaştırılması
- Şekil 9 : Standart Tedavi ve Noninvaziv Mekanik Ventilasyon Uygulanan Grubunun Tedavi ile grupların PaCO₂ Değerindeki Değişimlerin Karşılaştırılması
- Şekil 10 :Standart Tedavi ve Noninvaziv Mekanik Ventilasyon Uygulanan Grubunun Tedavi ile PaO₂ Değerindeki Değişimlerin Karşılaştırılması
- Şekil 11 : Standart Tedavi ve Noninvaziv Mekanik Ventilasyon Uygulanan Grubunun Tedavi İle Oksijen Saturasyon Değerindeki Düzelmelerin Karşılaştırılması
- Şekil 12 : Standart Tedavi ve Noninvaziv Mekanik Ventilasyon Uygulanan Grubunun Başarı Grafiği
- Şekil 13 : Standart Tedavi ve Noninvaziv Mekanik ventilasyon Uygulanan Grubunun Taburcu ve Ölüm Oranı Grafiği

ÖZET

Kronik obstrüktif akciğer hastalığına (KOAİ) bağı akut hiperkapnik solunum yetmezliğine standart yaklaşım oksijen tedavisi, bronkodilatatör tedavi ve enfeksiyon bulgusu var ise antibiyotik tedavisini içermektedir. Standart tedavi olarak kabul edilen bu yaklaşım her zaman yeterli olmamakta ve bazı hastalarda mekanik ventilasyon ihtiyacı olmaktadır. Mekanik ventilasyon invaziv ve noninvaziv olmak üzere iki şekilde uygulanabilir. İnvaziv mekanik ventilasyonun çeşitli komplikasyonları olmakla birlikte uygun hastalarda önce noninvaziv yöntemlerin kullanılması mekanik ventilasyon ihtiyacını azaltmakta, buna bağı oluşabilecek komplikasyonları azaltmakta, hastanede yatış süresi ve maliyeti azaltmaktadır. Bu çalışmada KOAİ'a bağı akut hiperkapnik solunum yetmezliğinde standart tedavi (ST) ile standart tedaviye ek olarak uygulanan noninvaziv pozitif basınçlı ventilasyonun (NPPV) etkinliğini karşılaştırılması amaçlandı.

1 Haziran 2006 ile 1 Ağustos 2009 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği'ne KOAİ akut alevlenme nedeniyle yatırılan 278 hastadan 170'inde (%61) akut hiperkapnik solunum yetmezliği tespit edildi. Çalışmaya acil serviste yatarak takip edilen ya da diğer servislerden hiperkapnik solunum yetmezliği nedeniyle sonradan Göğüs Hastalıkları Kliniği'ne yatırılan hastalar alınmadı. Çalışmaya dahil edilme kriterleri KOAİ akut alevlenme hastasında $pH < 7.35$ ve $PaCO_2 > 45$ mmHg olması idi. Kriterlere uyan 62 hasta çalışmaya alındı. Bu hastalardan 26'sına standart tedavi (ST) ve 36'sına ise standart tedaviye ek olarak NPPV uygulandı. Noninvaziv uygulanan 6 hasta tedaviyi tolere edemediği için çalışma dışı bırakıldı. NPPV uygulaması yüz maskesi kullanarak BiPAP marka bilevel ventilatör ile yapıldı. İki grubun tedavi öncesi vital bulguları, arter kan gazları ve spirometrik ölçümleri karşılaştırıldığında, pH'nın NPPV grubunda anlamlı olarak daha düşük, $PaCO_2$ değerinin ise anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü ($p < 0,05$). Her iki grupta tedavinin 1. saatinden itibaren solunum ve nabız sayısında, oksijen saturasyonunda (SpO_2) anlamlı düzelme oluştu ($p < 0,05$). $PaCO_2$ değerinde istatistiksel olarak anlamlı düzelme, NPPV grubunda 1. saatte, ST grubunda ise 1. haftada görüldü. pH değerinde istatistiksel olarak anlamlı düzelme NPPV grubunda 24. saatte görülürken, ST grubunda pH değerinde anlamlı düzelme sadece taburcu döneminde görüldü. ST grubundaki 17 hasta (%65,4), NPPV grubundaki 27 hasta

(%90) klinik durumları ve arter kan gazları değerleri düzelerek başarı ile taburcu edildi ($p<0,05$). ST grubunda 1 hasta (%25), NPPV grubunda ise 2 hasta (%15) ld ($p>0,05$). Hastanede yatış süreleri; ST grubunda 17.7 ± 7.6 gün, NPPV grubunda ise 17.2 ± 9.7 gün idi ($p>0,05$).

Sonuç olarak; KOAH'a bağlı akut hiperkapnik solunum yetmezliğinde NPPV uygulaması ile arter kan gazlarında daha erken dönemde düzelme ve ağır ataklı hastalarda yatış süresinde kısıalma saptandı. Özellikle hiperkapnik solunum yetmezliği ile başvuran KOAH hastalarında NPPV uygulanmalıdır.

Anahtar kelimeler: *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, Akut hiperkapnik solunum yetmezliği, Noninvaziv ventilasyon, Noninvaziv pozitif basınçlı ventilasyon.*

ABSTRACT

The standart approach for acute hypercapnic respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease (COPD) contains oxygen, bronchodilator treatment and antibiotics if there is infectious findings. This treatment is not always enough in severe, especially hypercapnic patients and these patients require to mechanical ventilation. Mechanical ventilation could apply in two ways: invasive and noninvasive. Noninvasive ventilation may reduce need for mechanical ventilation and thus prevent its potential serious complications in patients with acute hypercapnic respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease (COPD). In this study we aimed to investigate effectiveness of standart treatment (ST) and noninvasive positive pressure ventilation (NPPV) plus ST in acute hypercapnic respiratory failure due to COPD.

In between 1 June 2006 and 1 Agust 2009, 278 patients were hospitalized to Ondokuz Mayıs University Hospital with a diagnosis of acute exacerbation of COPD and 170 of them (%61) were in acute hypercapnic respiratory failure. In this study patients who were hospitalized in Emergency Department or other services did not include. Inclusion criteria were patients with acute exacerbation of COPD with $\text{pH} < 7.35$ and $\text{PaCO}_2 > 45$ mmHg. Sixty two patients who met inclusion criteria for the study were prospectively randomized to either ST (ST group) or NPPV plus ST (NPPV group). There were twenty six patients in ST group versus 36 patients in NPPV group. Six patients in NPPV group were excluded from the study because of intolerance to NPPV. NPPV was performed with a BiPAP bilevel ventilator via a face mask. There was a statistically significant improvement in respiration rate, pulse rate and SpO_2 within one hour of treatment in both groups. Statistically significant improvement in PaCO_2 value was seen at the 1st hour in NPPV group versus at the 1st week in ST group. Also statistically improvement in pH value was seen at the 24th hour in NPPV group versus at discharge in ST group. Seventeen patients (65%) in the ST group and twenty seven patients (90%) in the NPPV group were successfully discharged from the hospital upon stabilization of clinical situation and arterial blood gas values ($p < 0.05$). One patient (3.8%) in ST group and 2 patients (6.7%) in NPPV group expired during the study ($p > 0.05$). Duration of hospitalization was 17.7 ± 7.6 days and

17.2±9.2 days, in ST and NPPV groups, respectively, and the difference was not statistically significant ($p>0.05$).

In conclusion, NPPV may result an earlier improvement of arterial blood gases, reduce duration of hospitalization in patients with acute hypercapnic respiratory failure due to severe COPD exacerbation. Especially in COPD patients with acute hypercapnic respiratory failure should be used NPPV.

Key Words: *Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Acute hypercapnic respiratory failure, Noninvasive Ventilation, Noninvasive Positive Pressure Ventilation*

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2008 yılı güncellenmiş raporuna göre tüm dünyadaki ölüm nedenleri arasında 2004 yılında dördüncü sırada iken, 2030 yılında kardiovasküler ve serebrovasküler hastalıklardan sonra üçüncü sıraya yükseleceği tahmin edilmektedir⁽¹⁾. KOAH hastalık yükü açısından 2020 yılında 5. sırada olacağı öngörülmektedir. Her yıl 3 milyon kişi bu hastalık nedeni ile ölmektedir^(2,3). KOAH'ta başta enfeksiyonlar olmak üzere değişik nedenlerle oluşan akut alevlenmeler hastalığın prognozu üzerinde olumsuz rol oynarken, hem morbidite hem de mortalite üzerinde büyük oranda belirleyicidir. KOAH alevlenmesi akut solunum yetmezliğinin en sık nedenlerinden biridir⁽⁴⁾ ve akut hiperkapnik solunum yetmezliği gelişen hastalarda medikal tedavi her zaman yeterli olmamakta; bu hastaların önemli bir kısmında entübasyon ile mekanik ventilasyon desteğine ihtiyaç duyulmaktadır⁽⁵⁾. Ancak mekanik ventilasyonun başta enfeksiyon ve barotravma olmak üzere pek çok komplikasyona yol açtığı bilinmektedir⁽⁶⁾.

Noninvaziv ventilasyon, endotrakeal entübasyon gerekmeksizin uygulanan ventilasyon olarak tanımlanmakta olup negatif ve pozitif basınçlı ventilasyon yöntemleri bulunmaktadır. Noninvaziv pozitif basınçlı ventilasyon (NPPV) bir maske aracılığı ile solunum yollarına pozitif basınç uygulanması esasına dayanır ve günümüzde daha çok tercih edilmektedir⁽⁷⁾.

Kaynaklarda KOAH'a bağlı akut hiperkapnik solunum yetmezliğinde standart medikal tedavi ile NPPV'nin arter kan gazı, mortalite, entübasyon oranı ve hastanede yatış süresine etkisini karşılaştıran prospektif, randomize çalışma sayısı sınırlıdır. Bu nedenle çalışmamızda KOAH'a bağlı akut hiperkapnik solunum yetmezliğinde standart medikal tedavi ile standart medikal tedaviye ek olarak uygulanan NPPV'nin arter kan gazı, mortalite ve hastane yatış süresine etkisini karşılaştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

KOAH isminden de anlaşılacağı gibi havayollarının kronik obstrüktif bir hastalığıdır. KOAH'ın kronik hava yolu kısıtlılığı küçük havayolu hastalığı (obstrüktif bronşiolit) ve akciğer parankim hasarı (amfizem)'nin kişiden kişiye değişen oranlarda katkısının olması ile karakterizedir⁽⁸⁾. Kronik bronşit, bronş sekresyonlarında ekspektorasyona neden olacak kadar kronik ve tekrarlayan bir artışın olması olarak tanımlanmaktadır. Sekresyonlar birbirini takip eden iki yıl, yılın en az üç ayı ve ayın çoğu günlerinde mevcuttur ve başka bir akciğer veya kalp hastalığı ile açıklanamaz. Amfizem ise belirgin fibrozis olmadan terminal bronşiyollerin distalindeki hava yollarının anormal, kalıcı genişlemesidir⁽⁹⁾. Kronik bronşit ve amfizemde kronik hava akımı obstrüksiyonu gelişmediği sürece KOAH varlığından söz edilemez.

KOAH'ın ATS ("American Thoracic Society") ve ERS ("European Respiratory Society") tanımlaması şu şekildedir: tam olarak geri dönüşümlü olmayan bir havayolu kısıtlılığı ile karakterize olan tedavi edilebilir ve önlenebilir bir hastalık durumudur. Havayolu kısıtlılığı genellikle ilerleyicidir ve akciğerlerin zararlı gaz ve partiküllere karşı anormal inflamatuvar yanıtı ile ilişkilidir, primer olarak sigara içimi buna neden olmaktadır. Her ne kadar KOAH akciğerleri etkilemekte ise de önemli sistemik sonuçlara da neden olmaktadır⁽¹⁰⁾.

KOAH'ın GOLD ("Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease") 2008 tanımlaması ise: KOAH bireylerde hastalığın şiddetine katkıda bulunabilecek bazı önemli akciğer dışı etkileri olan tedavi edilebilir, önlenebilir bir hastalıktır ve tam olarak geri dönüşümlü olmayan hava yolu kısıtlılığı ile karakterizedir. Hava yolu kısıtlılığı genellikle ilerleyicidir ve akciğerin zararlı gaz ve partiküllere karşı verdiği anormal inflamatuvar yanıt ile ilişkilidir⁽⁸⁾.

Akciğerde enflamasyonu başlatan ve KOAH gelişiminde en önemli rol oynayan zararlı partiküllerin başında tütün kullanımı gelmektedir. Tütün kullanımı ve buna bağlı hastalıklar tüm dünyada önlenebilir hastalıklar arasındadır⁽¹¹⁾. DSÖ'nün son verilerine göre bütün dünyada 1.2 milyar kişi sigara içmektedir^(12,13). Türkiye'de erişkinlerin % 43.5'inin sigara içtiği saptanmıştır⁽¹⁴⁾. 'Sigara içiminin sağlığa etkileri' üzerine 2004 Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Halk Sağlığı Bölümü'nün raporunda mevcut epidemiyolojik kanıtlar aktif sigara içimi ile KOAH morbidite ve mortalitesi arasında

nedensel bir ilişki olduğunu göstermek için yeterlidir; bu nedenle sigara içiminin ortadan kaldırılması KOAH'ı büyük ölçüde önleyebilir denilmektedir⁽¹⁵⁾.

2.1. Prevalans

KOAH'ın prevalansı 2000'li yılların başına kadar spirometre kullanımının olmaması, hasta beyanına bağlı bilgi toplanması nedeniyle, 1990 yılı WHO ve Dünya Bankası ortak verilerine göre 8.3/1000 gibi düşük bir rakam olarak bildirilmiştir⁽¹⁶⁾. DSÖ verilerine göre KOAH prevalansı: tüm yaş gruplarında erkeklerde binde 9.34, kadınlarda binde 7.33'tür⁽¹⁷⁾. KOAH DSÖ'nün 2008 yılı güncellenmiş raporuna göre tüm dünyadaki ölüm nedenlerinin arasında dördüncü sıradadır ve 2030 yılında kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklardan sonra üçüncü sıraya yükseleceği öngörülmüştür⁽¹⁾.

NHANES III ("National Health and Nutrition Evaluation Survey-III") çalışmasında ABD'de toplam 25 milyon civarında KOAH'lı hasta olduğu saptanmış olup bunlardan yalnızca 10 milyonunun doktor tanılı olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada tüm hastalara reversibilite testi dahil olmak üzere tüm spirometrik testler yapılmıştır⁽¹⁸⁾. Yine 2002 yılında başlatılan ve beş Latin Amerika ülkesini kapsayan (Santiago, Sao Paulo, Caracas, Montevideo, Mexico city) PLATİNO çalışmasında KOAH prevalansı 40 yaş üstünde % 7.8 ile % 20 arasında bulunmuştur⁽¹⁹⁾. KOAH prevalansını ülkemizde saptamaya yönelik yapılan çalışma sayısı sınırlıdır. Adana ilinde yapılan saha çalışmasında 40 yaş üstü nüfusta KOAH prevalansı yaklaşık % 20 bulunurken⁽²⁰⁾, Günen ve ark.⁽²¹⁾ yaptığı Malatya ilindeki çalışmada ise hastalığın prevalansı 40 yaş üstü nüfusta % 9.1 olarak saptanmıştır. Türkiye'de yapılan çeşitli çalışmalarda, metodolojik farklılık olmakla beraber KOAH prevalansı %13.6-20 arasında bulunmuş olup, ülkemizde halen 3 milyon civarında KOAH'lı hasta olduğu düşünülmektedir⁽²²⁾. Halbert ve ark.⁽²³⁾'nin hazırladığı raporda tüm dünyadaki erişkin popülasyonda KOAH prevalansı % 5-10 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Bu raporda KOAH'lı hastaların saptanamamasının önemli nedenleri olarak doktorların spirometreyi az kullanması, hava yolu obstrüksiyonuna bağlı şikayetlerin hastalığın ileri dönemlerinde ortaya çıkması, hastalık seyrinin yavaş olması, zaman içinde kişilerin yaşam şeklini adapte etmeleri ve nefes darlığının başka hastalık yada yaşlılığa bağlanması gösterilmiştir.

2.2. Mortalite ve Morbidite

1990'lı yıllarda KOAH dünyada 6. ölüm nedeni iken, 2000'li yıllarda 4.sıraya yükselmiştir ve 2030 yılında ise 3. sıraya yükseleceği tahmin edilmektedir⁽¹⁾. KOAH tüm dünyadaki ölümlerin yaklaşık % 4.5'inden yani her yıl yaklaşık 3 milyon kişinin ölümünden sorumludur⁽²⁴⁾. Türkiye'de ise 2003 yılında Sağlık Bakanlığı tarafından yaptırılan 'Ulusal Sağlık Yükü ve Maliyet Etkinlik Projesi' verilerine göre KOAH'ın köylerde ve kentlerde 3. ölüm nedeni olduğu ve tüm ölümlerin % 6'sından sorumlu olduğu saptanmıştır⁽²⁵⁾. Az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde tüm ölümlerin % 4.9'una ve gelişmiş ülkelerde ise tüm ölümlerin % 3.8'ine neden olmaktadır⁽¹¹⁾. Ulusal Hastalık Yükü ve Maliyet-Etkinlik Çalışması'nda KOAH Türkiye'de üçüncü ölüm nedeni olarak bulunmuştur (bütün ölümlerin % 5.8'i)⁽²⁵⁾. KOAH'a bağlı mortalite 1980'li yıllarda erkek nüfusta 73/100.000 iken, 2000 yılında bu oran 83/10.000'e yükselmiştir. Kadınlardaki mortalite hızı çok daha belirgin şekilde artış göstermiş ve 1980 yılında 20/100.000 iken, 2000 yılında 57/100.000'e yükselmiştir⁽¹⁹⁾. KOAH yüksek mortalitesi yanında maliyeti yüksek olan ve hasta kişilerde iş-güç kaybına yol açarak sakatlığa neden olan önemli bir hastalıktır. KOAH 1990 yılında yıllık 30 milyon yıl kayıpla morbidite sıralamasında 12. sırada yer alırken, 2020 yılında 60 milyon yıl kayıpla 5. sıraya yükseleceği tahmin edilmektedir⁽²⁶⁾. KOAH'ta erken ölümlerden dolayı kaybedilen yıllar ve sakatlık nedeni ile konforsuz yaşam sürme ve işe gidememe süreleri dikkate alınarak DALY [(“Disability- adjusted life's year”) (Sakatlığa Göre Düzeltilmiş Yaşam Yılı Kaybı)] hesaplanmıştır⁽³⁾.

2.3. Maliyet

KOAH sosyoekonomik durumu kötü olan kişilerin hastalığı olmasına rağmen alevlenmelerle seyretmesi, kronik ve ilerleyici olması nedeniyle maliyeti yüksek bir hastalıktır. Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre KOAH'lı bir hastanın yıllık tedavi maliyeti 8.482 dolar ve hastaneye yatışı ise 5.409 dolardır. Bu KOAH dışı hasta ve hastaneye yatış maliyetlerinin 2,5-3 kat üstündedir⁽²³⁾. KOAH'ın hastane yatış maliyeti ile ilgili Türkiye'den Hacıevliyagil ve ark.⁽²⁷⁾'nin yapmış olduğu bir çalışmada 1.336 TL olarak bulunmuştur. KOAH'ın direkt ve indirekt maliyetleri toplamı ABD için 32 ve Avrupa Birliği (AB) için 50 milyar dolar civarında olduğu saptanmıştır⁽²⁶⁾. 2002 yılında ABD'de KOAH'ın direkt maliyeti 18 milyon dolar ve indirekt maliyeti toplam

14,1 milyar dolardır⁽⁸⁾. Bir KOAH hastasının yıllık ortalama tıbbi kaynak tüketimi Fransız SCOPE (SoCİO-Pharma -Economique de la BPCO en France) çalışması tarafından 4.366 “Euro” olarak hesaplandı. Bu maliyetin % 41’i KOAH’ın takibine, % 25’i komplikasyonlara (esas olarak alevlenmeler) ve % 34’ü diğer hastalıklara harcanmıştır⁽²⁸⁾.

2.4. Risk Faktörleri

KOAH’ta risk faktörlerinin tanımlanması hastalığın önlenmesinde ve tedavi edilmesinde önemli bir adımdır⁽⁸⁾. Sigara ve tütün kullanımı KOAH için bilinen en yaygın risk faktörüdür. Bununla beraber sigara KOAH için tek neden değildir ve sigara içmeyenlerde de kronik havayolu obstrüksiyonu geliştiğini gösteren kanıtlar da vardır^(29,30). Risk faktörlerinin önemi anlaşılmasına rağmen aslında hastalık tüm risk faktörlerinin gen-çevre etkileşimi ile gelişmektedir⁽⁸⁾. Böylece, aynı sigara öyküsüne sahip iki kişiden hastalık gelişimi için genetik yatkınlığı olan kişi de KOAH gelişirken, diğerinde ise gelişmemektedir. KOAH’ın risk faktörleri komplekstir; örneğin cinsiyet, sigara içimini, mesleki ve çevresel maruziyeti etkiler. Sosyoekonomik durum çocuğun doğum ağırlığını, akciğerin büyümesi ve gelişimi etkiler. Uzun yaşam risk faktörlerine maruziyet süresini artırır⁽⁸⁾. Ülkemizde erkekler için önemli risk faktörleri tütün kullanımı, mesleki ve çevresel maruziyettir. Kadınlar için ise iyi havalanmamış ortamlarda yemek pişirme, pasif sigara içiciliği ve biomastır. Kesin veriler olmamakla birlikte gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerde KOAH vakalarının % 20’sinden iş yeri ve çevresel maruziyetin, % 20’sinden de biomas maruziyetinin sorumlu olduğu söylenebilir^(20,23). Gelişmiş ülkelerde KOAH vakalarının % 80’inde direkt olarak sigara içiciliği rol oynamaktadır⁽¹⁹⁾. Tablo1’de KOAH için risk faktörleri özetlenmiştir⁽⁸⁾.

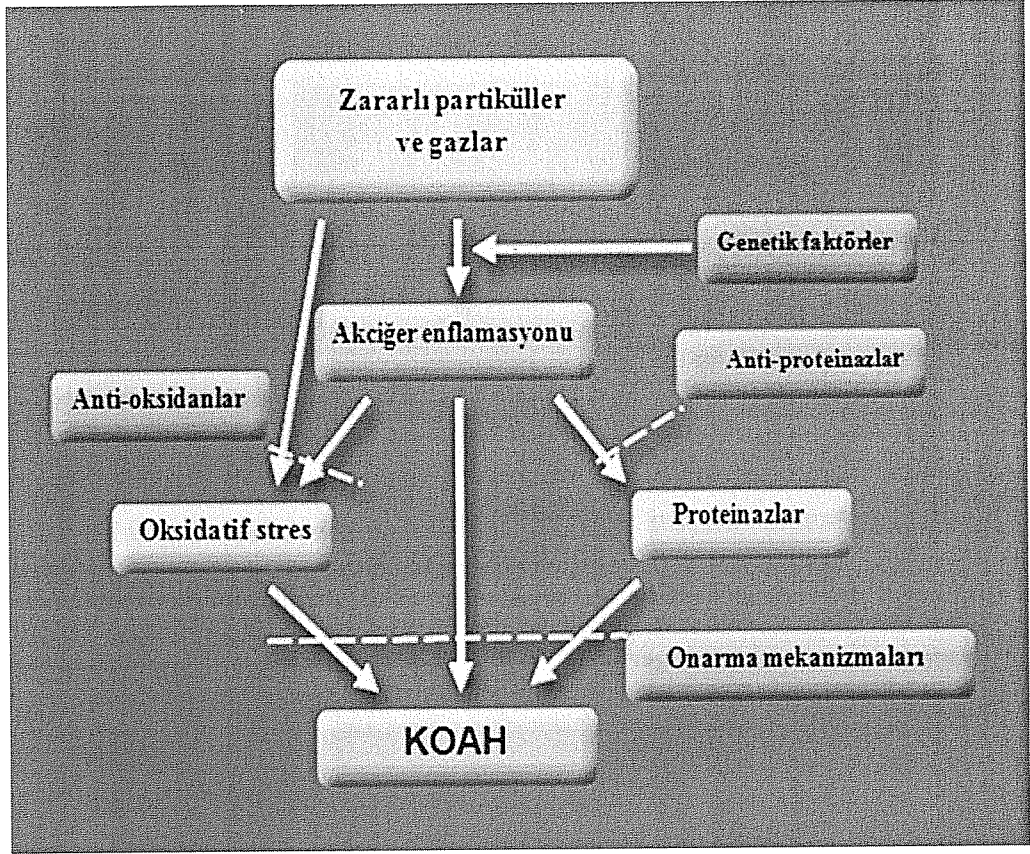
Tablo 1. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı İçin Risk Faktörleri

1. Genetik
2. Partiküllere maruziyet
 - Tütün kullanımı
 - Mesleksi tozlar, organik ve inorganik (kadmiyum, silika..)
 - İç ortam hava kirliliği, kötü havalandırılan ortamlarda yemek pişirme, ısınma ve biomas maruziyeti
 - Dış ortam hava kirliliği
3. Akciğer büyümesi ve gelişimi
4. Oksidatif stres
5. Cinsiyet, yaş
6. Solunum yolu enfeksiyonları
7. Geçirilmiş tüberküloz öyküsü
8. Sosyoekonomik statü
9. Beslenme
10. Komorbidite

2.5. Patogenez

KOAH'ın karakteristik patolojik değişiklikleri proksimal havayolları, periferik havayolları, akciğer parankimi ve pulmoner vasküler yatakta görülür. Bu değişiklikler kronik inflamasyon, tekrarlayan hasar ve tamir ile sonuçlanan yapısal değişiklikleri içerir. Sigara gibi kronik iritanlara respiratuar alandaki inflamatuvar yanıt artmıştır ve bunun mekanizması bilinmemekle birlikte genetik olarak belirlenmiş olabilir. Akciğer inflamasyonu oksidatif stresi ve proteinazları (Serin proteazlar, Sistein proteazlar, Matriks metalloproteinazlar) artırır. Bütün bu mekanizmalar da KOAH'daki karakteristik patolojik değişikliklere neden olur⁽⁸⁾. KOAH'taki inflamatuvar hücreler nötrofiller, makrofajlar ve lenfositlerdir⁽³¹⁾. Bu hücreler inflamatuvar mediatörler salgırlar, havayollarındaki ve akciğer parankimindeki yapısal hücreler ile etkileşirler. Hastalığın gelişimi için belki de en önemli mekanizma artmış oksidatif strestir. Oksidatif stresin belirteçleri KOAH'lı hastaların nefeslerinde, balgamlarında, sistemik dolaşımında ve alevlenme dönemlerinde artmış olarak saptanmıştır⁽³²⁾. Aynı zamanda

endojen antioksidanlarda KOAH hastalarında azalma olmuş olabilir⁽⁸⁾. Oksidatif stres inflamatuvar genlerin aktivasyonuna, antiproteinazların inaktivasyonuna, mukus sekresyon stimülasyonuna, artmış plazma eksudasyonuna neden olur. Yine KOAH hastalarında proteinaz-antiproteinaz dengesizliğine dair güçlü kanıtlar vardır. Akciğerdeki bu kronik ve anormal inflamasyon havayolları kısıtlılığı ve hava hapsine, gaz değişim anormalliklerine, mukus hipersekresyonuna, pulmoner hipertansiyona ve çeşitli sistemik etkilere yol açmaktadır. Küçük havayollarında artmış inflamasyon, fibrozis, lümeninde eksudasyon oluşumu FEV₁ ve FEV₁/FVC oranında azalma ile birlikte dir⁽³³⁾. Periferik havayolları obstrüksiyonu hava hapsine ve hiperinflamasyona neden olur ve bu da inspiratuvar kapasitede azalma ve fonksiyonel rezidüel kapasitede artma ile sonuçlanır. Gaz değişim anormallikleri hipoksemi ve hiperkapni gelişmesine neden olur. Mukus hipersekresyonu kronik prodüktif öksürüğe yol açar ve havayolları kısıtlılığı ile ilişkili olması gerekli değildir. KOAH'ın ileri evrelerinde hafif-orta pulmoner hipertansiyon küçük pulmoner arterlerin hipoksik vazokonstriksiyonuna bağlı olarak gelişebilir, pulmoner damarlarda intimal hiperplazi ve geç dönemde düz kas hipertrofisi ve hiperplazisi görülür⁽³⁴⁾. Akciğer parankimindeki ve havayollarındaki benzer bir inflamasyon damarlarda da görülür. İlerleyici pulmoner hipertansiyona bağlı sağ ventrikül hipertrofisi ve sağ kalp yetmezliği (kor pulmonale) gelişir⁽⁸⁾. Şekil 1'de KOAH'ın patogenezi görülmektedir⁽⁸⁾.



Şekil 1. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı'nın patogenezi

2.6. KOAH'ın Sistemik Etkileri

KOAH'a artık genel yaklaşım sistemik bir hastalık olduğu yönündedir ve bu sistemik etkilerden Tümör Nekroz Faktör Alfa (TNF α), İnterlökin-6 (IL-6), oksijen kaynaklı serbest radikaller sorumlu olabilir ⁽⁸⁾. Tablo 2'de KOAH'ın sistemik etkileri görülmektedir⁽⁸⁾.

Tablo 2. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı'nın Sistemik Etkileri

1. Kaşeksi
2. İskelet kas zayıflığı
3. Osteoporoz
4. Depresyon
5. Normokromik, normositik anemi
6. Kardiyovasküler hastalıklarda artış

2.7. KOAH Tanısı ve Evrelendirme

KOAH tanısı nefes darlığı, kronik öksürük ve balgam şikayeti olan ve/yada risk faktörlerine maruziyet öyküsü bulunan tüm hastalarda düşünülmelidir. Tanı spirometrik testler ile doğrulanmalıdır. Postbronkodilatatör $FEV_1/FVC < \% 70$ ve $FEV_1 < \% 80$ olması ve tam olarak reversibilitenin olmaması ile havayolu kısıtlılığı doğrulanır. Tablo 3’de KOAH tanısı için ipucu olabilecek bilgiler özetlenmiştir⁽⁸⁾. Tablo 4’de KOAH’ın spirometrik evrelemesi yer almaktadır⁽⁸⁾.

Tablo 3. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanısı İçin İpuçları

KOAH tanısı için ipuçları
Dispne: İlerleyici, egsersiz ile genellikle kötüleşir, sürekli, hasta tarafından ‘hava açlığı, nefes almak için efor göstermesi, nefesi kesilmesi, bunalma hissi’ şeklinde tariflenir.
Kronik öksürük: Aralıklı ve kuru öksürük şeklinde olabilir.
Kronik balgam çıkarma: Her türlü balgam çıkarma şekli KOAH’ı gösterebilir.
Risk faktörlerine maruziyet öyküsü: Tütün kullanımı, mesleksi toz ve kimyasallar, yemek pişirme dumanı ve yakıtların dumanı

Tablo 4. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı’nın Spirometrik Evrelemesi

Evre I(Hafif): $FEV_1/FVC < \% 70$ $FEV_1 \geq \% 80$
Evre II(Orta): $FEV_1/FVC < \% 70$ $\%50 \leq FEV_1 < \% 80$
Evre III(Ağır): $FEV_1/FVC < \% 70$ $\% 30 \leq FEV_1 < \% 50$
Evre IV (Çok Ağır): $FEV_1/FVC < \% 70$ $FEV_1 < \% 30$ yada $FEV_1 < \% 50$ olup kronik solunum yetmezliği olması

Postbronkodilatatör FEV_1 değerine göre yapılmıştır.

2001 yılında GOLD raporunda yer alan evre 0 (risk altında) artık yeni evrelemede yer almamaktadır. Bu hastalar kronik öksürük ve balgam şikayeti olup solunum fonksiyon testleri normal olan hastalardır ve evre I içinde değerlendirilmelidirler. Bu hastalarda kronik öksürük ve balgamı normal kabul

etmemek gerekli olup bu semptomlar altta yatan hastalığı araştırmak için bizi uyarmalıdır⁽⁸⁾.

2.8. KOAH'ın Doğal Seyri ve Prognoz

KOAH'ın doğal seyri değişken olup, her hasta aynı şekilde etkilenmeyebilir. Bununla beraber özellikle zararlı etkene maruziyet devam ediyorsa, KOAH ilerleyici bir hastalıktır. Ciddi hava yolu obstrüksiyonu gelişenlerde maruziyet kesilirse akciğer fonksiyonlarında bazı düzeltilmeler görülebilir ve hastalık yavaşlayabilir yada ilerlemesi durabilir. Fakat KOAH bir kez gelişti mi hastalık ve eşlik eden hastalıklar tamamen düzelmez ve sürekli tedavi gerektirir⁽⁸⁾. Klinik olarak aşikar KOAH geliştikten sonra ortalama yaşam süresi yaklaşık 10 yıldır⁽³⁵⁾. Bu nedenle KOAH'ın doğal seyrini genetik faktörleri düzeltmediğimizden ancak çevresel maruziyetleri engelleyerek değiştirebiliriz. Sigara içmeyen sağlıklı insanların FEV₁ değeri yıllık 25-30 mL kayıp gösterirken bu kayıp sigara içenlerde iki katına çıkmakta ve sigaranın zararlı etkilerine duyarlı kişilerde günlük sigara tüketimine paralel olarak artmakta olup 150 mL'ye kadar ulaşmaktadır^(36,37). Bu kişiler sigara içmeyi bıraktıklarında yıllık FEV₁'deki azalma normal kişilerin seviyesine inmektedir. Tablo 5'de KOAH'ta kötü prognostik faktörler özetlenmiştir⁽³⁵⁾.

Tablo 5. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı'nda Kötü Prognoz Faktörleri

1. Düşük FEV ₁
2. Aktif sigara içiciliği
3. Hipoksemi
4. Kötü beslenme
5. Kor pulmonale gelişmiş olması
6. İstirahat sırasında taşikardi
7. Düşük egzersiz kapasitesi
8. Ciddi dispne
9. Anemi
10. Sık ataklar
11. Eşlik eden hastalıklar
12. Düşük karbonmonoksit difüzyon kapasitesi
13. Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinin düşük olması

FEV₁ < % 35 olan hastalarda her yıl için yıllık mortalite yaklaşık % 10 'dur. KOAH prognozunu belirlemede bir kaç önemli gösterge kullanılarak oluşturulan BODE indeksi kullanılabilir⁽³⁵⁾(B-BMI,(Vücut Kitle İndeksi) (kg/m²), O-obstrüksiyonun derecesi (FEV₁), D-dispne derecesi (fonksiyonel kapasite, Modifiye Medikal Araştırma Konseyi Dispne Skoru), E-egzesiz kapasitesi (6 dakika yürüme testi). BODE skoru >7 ise 2 yıllık mortalite % 30 ile ilişkili, skor 5-6 ise 2 yıllık mortalite % 15 ile ilişkilidir⁽³⁵⁾. Tablo 6'da BODE indeksi skorlaması görülmektedir⁽³⁵⁾.

Tablo 6. BODE İndeksi Puanlaması

DEĞİŞKENLER	BODE İNDEKSİNİN PUANLAMASI			
	0	1	2	3
FEV ₁ (beklenen)	≥65	50-64	36-49	≤35
6 Dakika Yürüme Testi (metre)	≥350	250-349	150-249	≤149
Modifiye Medikal Araştırma Dispne Skoru	0-1	2	3	4
BMI (kg/m ²)*	>21	≤21		

*BMI (Vücut Kitle İndeksi)

BODE indeksi ile yapılan çalışmalar KOAH'lı hastaların izlemi, hastanede yatış ve ölüm risklerini değerlendirmede FEV₁'den daha üstün olduğu yönündedir⁽³⁸⁾.

2.9. Akut Alevlenme

KOAH sıklıkla alevlenmelerle seyreden bir hastalıktır. KOAH akut alevlenme tanımı konusunda fikir birliği olmasa da yaygın kabul gören tanım şu şekildedir: hastalığın doğal seyri esnasında ortaya çıkan, kişinin dispnesinde, öksürük ve/veya balgamında olağan günden güne değişikliğin ötesinde akut başlangıçlı ve tedavide değişiklik gerektirecek değişimlerin olması ile karakterize bir durum olarak tanımlanmıştır^(39,40). Antonisen ve ark.⁽⁴¹⁾ alevlenme tanımı ise üç semptomun varlığını temel almıştır. Bunlar nefes darlığı, öksürük, balgam miktarı ve/veya pürülansında artıştır. Bu üç semptomun varlığı Tip-1, bu üç semptomdan ikisinin varlığı Tip-2 ve üç semptomdan birisine ek olarak vizing ve öksürükte artış, son 5 gün içinde geçirilmiş üst solunum yolları enfeksiyonu, ateş, solunum sayısı ve nabızda (alevlenme olmayan

döneme göre) % 20 artış olması Tip-3 alevlenme olarak tanımlanmıştır⁽⁴¹⁾. KOAH'ta yıllık alevlenme sıklığı 0.8-4 arasında değişmektedir⁽⁴²⁾. Atakların çoğu hafif olduğu için hastaların % 50'si hastaneye başvurmamaktadır. KOAH evresi ilerledikçe alevlenme sıklığı ve şiddetinde artma görülür. KOAH alevlenmeleri hastanın sağlık durumunu kötüleştirmekte, hastalığın progresyonuna yol açmakta ve artan sağlık bakım harcamalarının büyük kısmını oluşturmaktadır⁽⁴³⁾. KOAH alevlenmelerinde neden ister enfeksiyon ve sigara, ister başka tetikleyici faktör olsun, akciğerde artan inflamasyona paralel olarak sistemik inflamasyonda da artış olur. Bronş epitelinden interlökin-8, TNF α , interlökin-1 β gibi mediatörlerin salınımı ile bunu takiben hava yollarına inflamatuvar hücre göçü, bu inflamatuvar hücrelerden salgılanan diğer mediatörler ve epitelium hücreleri, lenfositler, nötrofiller, glandüler hücreler ve diğer bağ dokusu hücrelerinin katılması ile oluşan karmaşık inflamasyon tablosu ile alevlenmelerde semptomlar ortaya çıkmaktadır. Alevlenmeden sonra hastanın semptom ve akciğer fonksiyonlarının bazal değere geri dönmesi bir kaç haftayı bulabilir⁽⁴⁴⁾. Alevlenmeler hastaların yaşam kalitesini ve prognozunu etkilemektedir⁽⁸⁾. Hiperkapnik atak ile hastaneye başvuran hastaların mortalitesi yaklaşık % 10 ve uzun dönem sonuçları kötüdür⁽⁴⁵⁾. Mekanik destek gerektiren hastalarda bir yıllık mortalite % 40'lara ulaşmaktadır, hastaneye yatışdan sonraki tüm ölümleri içeren 3 yıllık mortalite ise % 49'a çıkmaktadır^(45,46). İleri yaş, düşük akciğer fonksiyonu, düşük sağlık durumu, diabet ve yoğun bakım başvurusu KOAH akut alevlenme ile başvuran hastalarda mortalite için önemli risk faktörleridir⁽⁴⁷⁾. KOAH akut alevlenmenin en sık nedeni trakeobronşial ağacın enfeksiyonu ve hava kirliliğidir. Fakat ciddi alevlenmelerin 1/3'ünde neden bulunamamıştır. KOAH alevlenmesinde enfeksiyöz etkenler viral yada bakteriyel olabilir^(48,49). Bakteriyel enfeksiyonların rolü tartışmalı olsa da yapılan bir çalışmada alevlenme sırasında hastaların en azından % 50'sinde alt havayollarındaki bakteri kolonizasyonun yüksek olduğu gösterilmiştir⁽⁵⁰⁾. Bununla beraber bu hastaların önemli bir oranında stabil dönemde de alt havayollarında bakteri kolonizasyonu vardır⁽⁸⁾. İnfeksiyon nedenli alevlenmelerin % 40-50'si bakteriyel, % 30'u viral, % 5-10 atipik bakteri kökenlidir; %10-20'sinde birden fazla etken bulunmaktadır⁽⁵¹⁾. Bakterilerden en sık saptanan ajanlar *S. pneumoniae*, *H. influenzae* ve *M. catarrhalis*'tir⁽⁵²⁾. Ağır alevlenmelerden gram negatif enterik bakteriler ve pseudomonas enfeksiyonları sorumlu olabilir⁽⁵³⁾. Özellikle viral solunum yolu enfeksiyonlarının sık olduğu kış

aylarında, daha ağır şiddetteki KOAH'lı hastalar daha ciddi alevlenme yaşamakta ve hastaneye yatma olasılığı daha fazla olmaktadır⁽⁴⁹⁾. KOAH alevlenmelerinde etken virüsler çoğunlukla *rhinovirüs, infleunza, parainfluenza ve koronavirüstür*^(49,54,55). Virüsle ilişkili alevlenmenin semptomları bakterilere kıyasla daha uzun sürmektedir⁽⁴⁹⁾. KOAH alevlenmesi nedeniyle hastaneye başvuruların atmosferdeki sülfür dioksit, ozon, nitrojen dioksit ve parçacık düzeyi yükseldiği zamanlarda artış gösterdiği saptanmıştır⁽⁵⁶⁾. KOAH alevlenmelerinin % 5'inden hava kirliliği sorumludur⁽⁵⁷⁾. KOAH hastalarının aerodinamik çapı 10µm olan parçacıklara maruz kalmasıyla hastane başvurularının arttığını gösteren kanıtlar vardır⁽⁵⁸⁾. KOAH alevlenmesinde düşük ısının rolü olabilir, yatak odası ve dış ortam ısısının düşmesi KOAH hastalarında akciğer fonksiyonlarındaki azalma ve alevlenme sıklığı ile ilişkilendirilmiştir⁽⁵⁹⁾. Yine nedeni bilinmeyen KOAH alevlenmelerinde % 25 oranında pulmoner emboli saptanmıştır⁽⁶⁰⁾. Tablo 7'de KOAH akut alevlenme nedenleri görülmektedir⁽⁵¹⁾.

Tablo 7. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Akut Alevlenme Nedenleri

1. Trakeobronşial sistem enfeksiyonu
2. Pnömoni
3. Kalp yetmezliği (sol kalp yetmezliği, aritmi, kor pulmonale)
4. Spontan pnömotoraks
5. Uygun olmayan oksijen tedavisi
6. İlaçlar (sedatif, diüretik)
7. Metabolik hastalıklar (DM*, elektrolit bozukluğu)
8. Beslenme bozukluğu
9. Diğer hastalıklar (GİS** kanaması, cerrahi geçirmek)
10. Son dönem solunum sistemi hastalığı
11. Hava kirliliği
12. Gastroözefagial reflü ve/veya aspirasyon
13. Pulmoner Emboli

* Diabetes mellitus, ** Gastrointestinal Sistem

KOAH akut alevlenme semptomları Tablo 8'de özetlenmiştir⁽⁸⁾.

Tablo 8. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Akut Alevlenme Semptomları

1. Nefes darlığı
2. Göğüste sıkışıklık hissi
3. Öksürük ve balgamda artış
4. Balgam renginde değişiklik ve /veya yapışkan balgam
5. Ateş

Alevlenmelere taşikardi, takipne, iştahsızlık, uykusuzluk, uyuklama hali, halsizlik, depresyon ve konfüzyon gibi nonspesifik şikayetler eşlik edebilir. Atağın ciddiyetini değerlendirmek için hastanın öyküsü, eşlik eden hastalıklar, semptomlar, fizik muayene bulguları, arter kan gazı ve laboratuvar testleri kullanılır. Hastaneye yatışı değerlendirmek için arter kan gazı bakılmalıdır. Önceki kan gazı ile karşılaştırıldığında saptanan değişiklik kan gazı değerlerinden daha kıymetlidir. Tablo 9’da KOAH akut alevlenme değerlendirilmesinde dikkat edilecek özellikler yer almaktadır⁽⁸⁾.

Tablo 9. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Akut Alevlenme Değerlendirilmesinde Dikkat Edilecek Özellikler

Hastalık öyküsü	Bulguların Şiddeti
1. FEV ₁ değeri	1. Yardımcı solunum kası kullanımı
2. Yeni semptomların ve kötüleşmenin süresi	2. Paradoksal göğüs duvarı hareketleri
3. Önceki atakların ve hastaneye yatış sayısı	3. Kötüleşen yada yeni başlayan siyanoz
4. Eşlik eden hastalıklar	4. Periferik ödem gelişmesi
5. Şimdiki tedavi rejimi	5. Hemodinamik dengesizlik
	6. Sağ kalp yetmezliği bulgularının olması
	7. Uykuya meyil olması

Bu bulgulara bakılarak alevlenme değerlendirilip derecelendirilebilir. Tablo 10’da ATS/ERS rehberine göre alevlenme derecesi görülmektedir⁽¹⁰⁾.

Tablo 10. Amerikan Toraks Derneği/ Avrupa Toraks Derneği Rehberine Göre Alevlenme Derecesi

Düzey I: Ayaktan tedavi edilebilen

Düzey II: Hastaneye yatmayı gerektiren

Düzey III: Akut solunum yetmezliği, yoğun bakımda yatmayı gerektiren

Arter kan gazı değerlendirmesinde hastanın oda havasında $PaO_2 < 60$ mmHg ve/veya O_2 saturasyonunun $< \% 90$ ile/yada $PaCO_2 > 50$ mmHg olmasa bile solunum yetmezliğini gösterir. Ek olarak solunum yetmezlikli bir hastada orta-ağır asidoz ($pH < 7.36$) ve hiperkapni ($PaCO_2 < 45-60$ mmHg) olması mekanik ventilasyon ihtiyacı gostergesidir^(10,61). Akciğer grafisi akut alevlenmede alevlenmeyi taklit edecek pnömotoraks gibi alternatif tanıları görmek için kullanılabilir. EKG sağ ventrikül hipertrofisi, aritmi ve iskemik episodların tanısında önemlidir. Pulmoner emboliyi EKG ve akciğer grafisi ile ayırt etmek güç olduğundan duşuk kan basıncı ve yüksek seviyede oksijen uygulanmasına rağmen PaO_2 'nin 60 mmHg'nin üzerine çıkarılmadığı durumlarda şüphelenilmelidir. Laboratuar testlerinden tam kan sayımı, kanama ve polisitemide önemlidir. Alevlenme sırasında pürülan balgam varlığı ampirik antibiyotik başlamak için yeterli göstergedir.

KOAH akut alevlenme hastalarının $\% 10-30$ 'u tedaviye yanıt vermez^(44,62). Bu hastalar yeniden değerlendirilip pnömoni, kalp yetmezliği, pnömotoraks, pulmoner emboli ve kardiyak aritmi açısından araştırılmalıdır. Hastaların tedaviye uyumsuzluğu da semptomları kotuleştirip akut atak gibi düşünülmesine yol açabilir. Tablo 11'de KOAH akut alevlenmede hastaneye yatırılma kriterleri görülmektedir⁽³⁵⁾.

Tablo 11. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Akut Alevlenme’de Hastaneye Yatırılma Kriterleri

1. Semptomların yoğunluğunda önemli artış, istirahat dispnesinde ani artış
2. Ağır KOAH
3. Yeni gelişen ödem, siyanoz
4. Başlangıç medikal tedavisine yanıtızsızlık
5. Önemli eşlik eden hastalıklar
6. Sık alevlenme
7. Yeni gelişen aritmi
8. Tanı şüphesi
9. İleri yaş
10. Evde yetersiz bakım

Tablo 12’de KOAH akut alevlenmede yoğun bakıma yatırılma kriterleri özetlenmiştir⁽⁸⁾.

Tablo 12. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Akut Alevlenme’de Yoğun Bakıma Yatırılma Kriterleri

1. Başlangıç acil tedavisine yanıt vermeyen şiddetli dispne
2. Mental durumda değişiklik (konfüzyon, letarji, koma)
3. Oksijen ve noninvaziv ventilasyon desteğine rağmen devam eden yada kötüleşen hipoksemi ($PaO_2 < 40 \text{ mmHg}$), ve/veya ciddi/kötüleşen hiperkapni ($PaCO_2 > 60 \text{ mmHg}$), ve/veya ciddi/kötüleşen asidoz ($pH < 7.25$)
4. İnvaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı
5. Hemodinamik durumun stabil olmaması ve destek tedavisi ihtiyacı

2.10. KOAH Akut Alevlenme Tedavisi

KOAH akut alevlenme tedavisinin köşe taşı oksijen desteğinin sağlanmasıdır. Oksijen düzeyi hipoksemiye düzelterek seviyeye ayarlanmalıdır. Komplike olmayan alevlenmelerde yeterli oksijen seviyesini ($PaO_2 > 60 \text{ mmHg}$, yada $SatO_2 > \% 90$)

belirlemek kolaydır fakat semptomlarda küçük değişiklikler sonucu karbondioksit birikimi sinsice gelişebilir.

Kısa etkili inhale beta₂ agonistler(β_2) genellikle tercih edilen tedavidir^(10,65,66). Eğer bu ilaçlara hemen yanıt olmaz ise antikolinergik eklenmesi önerilebilir fakat kombinasyonun etkinliği ile ilgili kanıtlar tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda β_2 agonist ve antikolinergik bronkodilatatorlerin alevlenmeyi önlediği gösterilmiştir^(67,68). Yaygın kullanımı olmasına rağmen metilksantinlerin ataklarda kullanımı tartışmalıdır. Günümüzde metilksantinler intravenöz olarak kısa etkili bronkodilatator tedavinin yetersiz olduğu durumlarda kullanılabilir^(69,70).

Oral yada intravenöz steroid tedavisi diğer tedavilere ek olarak önerilir^(71,72). Doğru steroid dozunu söylemek mümkün olmasa da yüksek dozun önemli yan etkileri vardır. 30-40 mg/gün oral prednisolon 7-10 gün süreyle kullanılması etkili ve güvenilirdir. Uzamış tedavi daha etkili olmadığı gibi yan etkileri artırır.

Antibiyotik tedavisi ile ilgili yapılan randomize placebo-kontrollü çalışmalar antibiyotik tedavisinin akciğer fonksiyonları üzerinde düşük düzeyde etki ettiğini göstermiştir⁽⁷³⁾. Dispne, pürülan balgam ve balgam miktarında artış şikayeti ile başvuran hastalarda ise antibiyotik tedavisinin önemli yararlı etkileri olduğu gösterilmiştir. Bu semptomların ikisi bulunan hastalarda da antibiyotik tedavisi bir miktar yarar sağlayabilir⁽⁴³⁾. Bir çalışmada mekanik ventilasyon gerektiren (noninvaziv, invaziv) KOAH akut alevlenmeli hastalarda antibiyotik tedavisi verilmemesinin mortalite ve nozokomial pnömoni insidansında artış ile ilişkili bulunmuştur⁽⁷⁴⁾. Alt havayollarında baskın olup etken olan mikroorganizmalar *H. İnfluenzae*, *S. Pneumoniae*, *M. Catarrhalis* 'tir^(49,76). Atipik patojen olarak adlandırılan *M. Pneumoniae* ve *C. Pneumoniae* alevlenmesi olan hastalarda saptandı fakat bu organizmaların prevalansı hakkındaki bilgiler yeterli değildir^(75,77). Mekanik ventilasyon gerektiren alevlenmelerde daha sık etken olarak enterik gram negatif basiller ve *Pseudomonas Aeroginosa* izole edilmiştir. Mikroorganizma tipi ile alevlenmenin şiddeti arasında bağlantı olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Hafif alevlenmelerde *S. Pneumoniae* baskın etken olabilir. FEV₁'de azalma, sık atak öyküsü olması ve/veya eşlik eden hastalık olması durumunda sık etkenler *M. Catarrhalis* ve *H. İnfluenzae* olabilir ve *Pseudomonas Aeroginosa* ciddi hava yolu obstrüksiyonu olanlarda görülebilir^(10,48). *Pseudomonas* enfeksiyonu için risk

faktörleri daha önce hastaneye yatma, sık antibiyotik kullanma öyküsü, ciddi alevlenme öyküsü, önceden *P. Aeroginosa* izolasyonu ve stabil dönemde bu bakterinin kolonizasyonunun olmasıdır^(77,78). Hiperkapnik solunum yetmezliği hastalarının yaklaşık yarısı medikal tedaviye iyi yanıt verirken, diğer yarısı mekanik solunum desteğine ihtiyaç duyar⁽⁷⁹⁾. KOAH alevlenmesine bağlı hiperkapnik solunum yetmezliği ile başvuran hastaların % 20-30'u mekanik ventilasyon desteğine rağmen hayatını kaybetmektedir⁽⁸⁰⁾. Şiddetli KOAH'lılarda solunum kaslarının fonksiyonları bozulmuş, diyafagma kası düzleşmiş, yarı çapı ve basıncı artmış, kasıldığında yeterli güç oluşturamaz hale gelmiştir. Kostaların düzleşmesi ve paradoks hareketleri ile göğüs kafesi genişleyemez ve göğüs duvarı ekspansiyonu zorlaşır. Ventilasyonu devam ettirmek için yardımcı solunum kasları kullanılmaya başlanır, bu da oksijen ve enerji tüketimini artırır. Dinamik hiperinflasyonun gelişmesi, solunum kaslarının daha fazla çalışması ve ek iş yükü demektir. KOAH hastalarında artan solunum yüküne ve yorulmuş solunum kaslarının düzgün çalışmamasına bağlı olarak ortaya çıkan 'hızlı-yüzeysel solunum' kompanse edilmek istense de bu çabalar daha fazla hiperinflasyonla sonuçlanır. Solunum yükünün artması sonucu solunum hızı artar, ekspiryum zamanı kısalır ve hiperinflasyonda artış gelişir. Kısır döngünün ilerlemesi ile kas yorgunluğu ve solunum yetmezliği gelişir. Kısır döngüyü kırıcı bir işlem yapılamayınca da durum ölümle sonuçlanır. KOAH alevlenmesinde standart tedavi (ST) olarak tanımlanan ve bu aşama da yapılan işlemler, hava yolu direncini yenmek için bronkodilatör, antiinflamatuvar ajanlar, dikkatli oksijen desteği, antibiyotik ve immobil hastalarda düşük molekül ağırlıklı heparin uygulamasıdır⁽⁸¹⁾. Bu uygulamalar başarılı olmadığında geçmişte yapılacak tek şey endotrakeal entübasyon ile hastanın solutulması idi. Mekanik ventilasyon genellikle etkili iken entübe edilen KOAH'lılarda taburcu olma oranı % 70-80 civarındadır⁽⁸²⁾. Günümüzde KOAH alevlenmesinde noninvaziv mekanik ventilasyon (NIMV), yararları ve invaziv mekanik ventilasyona ait komplikasyonları önlemesi nedeniyle, alevlenmede standart yaklaşım olarak yerini almıştır. Hiperinflasyonu yenmek için ekspiryum sonu pozitif basınç ("PEEP") uygulanmasına ek olarak, inspirasyonunda basınçla desteklenmesi ("BİPAP", PEEP + PSV: "Pressure support ventilation") ile solunum kaslarının yükü alınır, buna bağlı olarak da PaO₂'de artma, PaCO₂'de azalma, asidozun düzelmesi ile alevlenme sırasında solunum yetmezliğine katkıda bulunan kısır döngü kırılır. KOAH alevlenmesinde ve

solunum yetmezliğinde NIMV'nin sağladığı yarar, solunum kaslarının dinlenmesi ve hiperinflasyonu ortadan kaldırarak hava hapsinin azaltılmasıdır. Solunum işini azaltarak oksijenlenmeyi iyileştiren diğer yararlı etkileri ise, fonksiyonel rezidüel kapasitenin artması, sönmüş alveollerin açılarak şantın azaltılması, sol ventrikül fonksiyonlarının ve kardiyojenik pulmoner ödemde V/Q dengesizliğinin düzeltilmesi, akciğerlerin iyileşmesine olanak sağlamak ve komplikasyonlardan kaçınmaktır⁽⁸³⁾. Mekanik ventilasyon özel cihazlar yardımıyla alveolar ventilasyonun artırılmasıdır. Ventilasyon desteği invaziv (endotrakeal tüp ile yada trakeostomi ile mekanik ventilasyon) yada noninvaziv (negatif yada pozitif basınçlı) şeklinde uygulanabilir. Tablo13'de NIMV uygulama yöntemleri görülmektedir.

Tablo 13. Noninvaziv Ventilasyon Yöntemleri

Noninvaziv negatif basınçlı ventilasyon ("NNPV")
<ul style="list-style-type: none"> • Aralıklı negatif basınçlı ventilasyon ("INPV") • Negatif/pozitif basınçlı ventilasyon • Devamlı eksternal negatif basınç ("CNEP")
Noninvaziv pozitif basınçlı ventilasyon ("NPPV")
<ul style="list-style-type: none"> • Yoğun bakım ventilatörleri • İki seviyeli pozitif havayolu basıncı ("BİPAP: Bilevel Positive Airway Pressure")

NIMV ventilasyon iki farklı mekanizma ile gerçekleştirilir.

Negatif Basınçlı Ventilasyon (NPV)

Fizyolojik solunuma benzer şekilde, toraksın dıştan uygulanan subatmosferik bir basınçla genişletilmesi ile intraalveoler negatif basınç oluşturularak ventilasyon sağlanmasıdır. NPV'de boyundan aşağı tüm vücuda veya sadece göğsü kaplayan bir cihaz kullanılmaktadır. Günümüzde yaygın kullanılmamaktadır⁽⁸⁴⁾.

Noninvaziv Pozitif Basıncılı Ventilasyon (NPPV)

Havayolu basıncını atmosferik basıncın üzerine çıkararak inspiratuar gaz akımının sağlanmasıdır. NPPV önceleri sadece endotrakeal entübasyon ile uygulanmakta iken daha sonraları burun ve yüz maskesi yardımıyla yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır⁽⁸⁵⁾.

KOAH'ta solunum yetmezliği mekanik bozukluğa bağlı (hiperinflasyon veya havayolları darlığında artış), santral depresyona bağlı (aşırı hiperkapni) ve solunum kas yorgunluğuna bağlı olarak gelişir.KOAH'ta NIMV akut alevlenmelerde, invaziv mekanik ventilasyondan ayırmada ve stabil kronik solunum yetmezlikli hastalarda kullanılır. Noninvaziv ventilasyonun akut solunum yetmezliğinde kullanımı ile ilgili yapılan randomize çalışmalarda % 80-85'lere ulaşan başarılı sonuçlar bulunmuştur^(81,86,87). Bu çalışmalar NIMV'nin respiratuar asidozu düzelttiğini (pH'yı artırıp, PaCO₂'yi azalttığını), solunum sayısını ve nefes darlığının şiddetini azalttığını ve hastanede yatış süresini kısalttığını kanıtlamıştır. Daha da önemlisi mortalite ve entübasyon oranları azaltmıştır^(87,88). Tablo 14'te NIMV'nin kullanım alanları özetlenmiştir⁽⁸⁹⁾.

Tablo 14. Noninvaziv Mekanik Ventilasyonun Kullanım Alanları

1. Multiple randomize kontrollu çalışma ve meta-analizde kanıtlamış KOAHA akut alevlenme Kardiyojenik pulmoner ödem İmmünkompromise kişide akut solunum yetmezliği Yüksek riskli kişilerde ventilatörden ayırma başarısızlığını engellemek için
2. Bir yada daha fazla kohort, vaka-kontrol yada klinik çalışmalarda gösterilmiş Postoperatif solunum yetmezliği Endotrakeal entübasyondan önce oksijenasyonu sağlamak için Endoskopi sırasında destek amaçlı
3. Vaka çalışmaları yada diğer çelişkili bulguları olan diğer çalışmalar Yetişkin solunum yetmezliği sendromu yada akut akciğer hasarı Ventilatörden ayırma başarısızlığı Akut ciddi astım Pnömoni Entübasyonu kabul etmeyen ve akut solunum yetmezliği olan kişilerde

Tablo 15’de KOAH’ta NIMV’nin endikasyonları görülmektedir⁽⁸⁾.

Tablo 15. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı’nda Noninvaziv Mekanik Ventilasyonun Endikasyonları

1. Paradoksal abdominal kas kullanımı ve yardımcı solunum kas kullanımına neden olan orta-ağır dispne
2. Orta-ağır respiratuar asidoz ($\text{pH} < 7.35$) ve/yada hiperkapni $\text{PaCO}_2 > 45\text{mmHg}$ ⁽⁹⁰⁾
3. Dakika solunum sayısının 25’in üzerinde olması

Tablo 16’da NIMV’nin rölatif kontrendikasyonu özetlenmiştir⁽⁸⁾.

Tablo 16. Noninvaziv Mekanik Ventilasyonun Rölatif Kontrendikasyonları

1. Solunum arresti
2. Kardiyovasküler stabilitenin bozulması (hipotansiyon, aritmi, miyokard infarktüsü)
3. Mental durumda değişiklik (koopere olmaması)
4. Aspirasyon riskinin yüksek olması
5. Yapışkan, visköz sekresyonlarının olması
6. Yakın zamanda gastroözefagial cerrahi ve yüz cerrahisi geçirmiş olmak
7. Kraniofasial travma
8. Yanıklar
9. Aşırı obez olması

Noninvaziv mekanik ventilasyon mekanik ventilasyon ile karşılaştırıldığında enfeksiyon ile ilgili komplikasyonları ve hastanede yatış süresini kısaltıp maliyeti azaltmaktadır^(88,91). Noninvaziv ventilasyon akut solunum yetmezliğinde entübasyon gereksinimini % 25 oranında azaltsa da her zaman entübasyondan korunmayı sağlayabilen bir yöntem değildir ve uygun hastalarda bile % 50 civarında entübasyon gereksinimi doğmaktadır. KOAH'lı hastalarda % 20 oranında başarısızlık söz konusudur. İlk 24-48 saatte oluşan başarısızlıktan genellikle teknik nedenler sorumluyken, 2. günden sonraki başarısızlıkta medikal nedenler daha ön planda sorumludur⁽⁹²⁾. NIMV uygulamasındaki başarıyı etkileyen en önemli aşama uygun hasta seçimidir. Tablo 17'de akut solunum yetmezliğinde NIMV başarısını etkileyen faktörler görülmektedir⁽⁹³⁾.

Tablo 17. Akut Solunum Yetmezliğinde Noninvaziv Mekanik Ventilasyonun Başarısını Belirleyen Faktörler

Ventilatör-hasta uyumu
Dişlerin iyi durumda olması
Daha az hava kaçağı
Daha az sekresyon
İyi tolerans
Solunum sayısı <30/dk
Daha düşük APACHE II* skoru (<29)
pH>7.30
Glasgow koma skoru 15
Pnömoni veya Erişkin Solunum Yetmezliği Sendromu yokluğu
En yardımcı öngörü NIMV'den 1-2. saat sonra alınan yanıtıdır.
1. Solunum sayısında azalma
2. pH'da iyileşme
3. Oksijenasyonda iyileşme
4. PaCO ₂ 'de azalma

*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II

Tablo 18'de noninvaziv ventilasyon sırasında oluşan yan etki ve komplikasyonları görülmektedir.

Tablo 18. Noninvaziv Mekanik Ventilasyonun Uygulaması Sırasında Gelişen Yan Etki ve Komplikasyonlar

Maskeye bağlı komplikasyonlar
Uyumsuzluk % 30-50
Burun üzerinde nekroz %5-10
Klostrofobi %5-10
Akneiform döküntü %5-10
Hava Basıncı veya Akıma Bağlı
Nazal Konjesyon%20-50
Sinüs/kulak ağrısı %10-30
Nazal/oral kuruluk%10-20
Göz irritasyonu %10-20
Gastrik distansiyon%5-10
Hava kaçağı %80-100
Aspirasyon pömonisi < %5
Hipotansiyon < %5, pnömotoraks< %5

Tablo 19’da invaziv mekanik ventilasyon (İMV) endikasyonları görülmektedir⁽⁸⁾.

Tablo 19. İnvaziv Mekanik Ventilasyon Endikasyonları

1. NIMV ile tedavi başarısızlığı yada NIMV uygulanmadığı durumlar
2. Yardımcı solunum kasların kullanılması ve paradoksal abdominal solunum yapılması
3. Solunum sayısının dakikada 35’in üzerine çıkması
4. Hayati tehdit eden hipoksemi
5. Ciddi asidoz ($\text{pH} < 7.25$ ve/veya $\text{PaCO}_2 > 60$ mmHg)
6. Solunum arresti
7. Somnolans, bozulmuş mental durum
8. Kardiyovasküler komplikasyon (hipotansiyon,şok)
9. Öteki komplikasyonlar (metabolik anormallikler, sepsis, pnömoni, pulmoner emboli, barotravma, masif plevral efüzyon)

Akut solunum yetmezliği gelişen vakalarda 2 yıllık mortalite yaklaşık % 50’dir⁽⁴⁵⁾. Akut solunum yetmezliği seçilmiş olgularında NIMV tolere edilebildiği takdirde gaz değişimini düzeltir, endotrakeal entübasyonu ve mekanik ventilasyon ihtiyacını, komplikasyon riskini, yoğun bakımda kalış süresini ve mortaliteyi azaltır⁽⁸⁵⁾. Akut solunum yetmezliğinin en sık sebebi KOAH akut ataklardır⁽⁹⁴⁾. KOAH akut atak için gerekli medikal tedavi verilmesine rağmen % 25 hastada mekanik ventilasyon gereksinimi görülür. Bu hastalarda hem pozitif basınçlı hem de negatif basınçlı ventilasyon uygulanması gaz değişimini düzeltmektedir⁽⁸⁵⁾. İleri KOAH’ta akut solunum yetmezliğinde gelişen respiratuar asidoz mevcut solunum kas bozukluğunu daha da kötüleştirir⁽⁹⁴⁾. Hastalarda oluşan bu kısır döngü onların efor kapasitesini kısıtlamakta, yaşam kalitesini bozmakta ve mortaliteyi artırmaktadır. Dekompansasyon sınırındaki anahtar faktör tidal volumde azalma ve solunum frekansında artışı indükleyen inspirasyon zamanı kısalmasıdır. Bu durumda tedavi solunum kasları üzerindeki yükün aşırı azaltılması olmalıdır⁽⁹⁵⁾. NIMV’nin avantajları hastanın yeme, içme, konuşmasına izin vermesi ve sedasyon gerektirmemesidir. Ayrıca noninvaziv uygulanımı süresince nozokomial pnömoni insidansı daha azdır^(96,97). NIMV yoğun bakım dışında da uygulanmakta ve yoğun bakım yatağına bağımlılığı azaltmaktadır⁽⁸⁸⁾. NPPV üst havayollarından alveole yansıyarak transpulmoner basıncı ve alveoler

ventilasyonu artırır⁽⁹⁴⁾. NPPV’da tetikleme mekanizması çok önemlidir. Eğer hastalar cihaz ile koordineli nefes alabilirse kesinlikle fayda görmektedir. Solunum eforları azalmakta ve gaz değişimi düzelmektedir. Bir çok çalışmada NPPV’nin diyafragmatik işi azaltması sonucunda inspiratuar aktivitenin düzeldiği saptanmıştır⁽⁹⁸⁾. NPPV ile mikroatelektazilerin ortadan kaldırılması ile solunum sistemi kompliyansı düzeltilmektedir⁽⁹⁴⁾. Kronik hiperkapnik hastalarda solunum merkezi adaptasyon kapasitesinin sınırlanmasına bağlı olarak kronik hipoventilasyon gelişmektedir. Bu durumda solunum merkezi artan solunum işini karşılayamayacak düzeyde olur ki bu da solunum kas yorgunluğunu artırır. Buna santral yorgunluk denir ve NPPV solunum merkezinin karbondioksite duyarlılığını yeniden düzenleyerek solunumu düzeltir⁽⁹⁴⁾. NPPV muhtemelen soluk alıp verme sırasında küçük havayollarının açık kalmasını sağlayarak ventilasyon dağılımını düzenlemektedir⁽⁹⁹⁾. NPPV’nin 5 cmH₂O gibi düşük düzeylerde intrensek-PEEP’i (“intrensec positive end expiratory pressure”) azaltarak, atak sırasındaki ventilatuar yükü azalttığı gösterilmiştir⁽¹⁰⁰⁾. Arter kan gazı değişiklikleri ve özellikle de pH, NIMV’nin başarısını tahmin etmede önemli bir kriterdir⁽¹⁰¹⁾. Bazı çalışmalarda NIMV ile başarısızlık oluşan hastalarda bazal pH değerlerinin daha düşük olduğu bildirilmiştir^(81,102), bazı çalışmalarda da bir ilişki saptanmamıştır^(103,104). KOAH’a bağlı akut solunum yetmezliği gelişen hastalarda NIMV ile 1. saatten itibaren düzelmeye başladığı ve takip eden saatlerde de devam ettiği gösterilmiştir⁽¹⁰⁵⁾. Bazal pH ve PaCO₂ seviyesi tedavi başarısını etkilemekte ve tedavinin devamı hakkında fikir vermektedir⁽¹⁰²⁾. Bazal pH ile beraber ve tek başına PaCO₂’de ilk 30 dk, 1.saat veya daha sonraki saatlerde düzelmeye görülmesi tedavinin başarılı olacağını gösterir. NIMV doğru uygulandığı halde ve uygun medikal tedaviye rağmen, yarım ile ilk bir saat içerisinde kan gazlarında objektif bir iyileşmenin olmadığı hastalar gecikmeden entübe edilip IMV’ye geçilmelidir⁽¹⁰⁶⁾. NIMV uygulamasından sonra 1. saatten itibaren solunum sayısında belirgin azalma olmaktadır⁽⁸⁷⁾. KOAH, KKY ve kronik restriktif solunum yetmezliğinden oluşan hasta popülasyonuna NIMV uygulanması ile yapılan çalışmada NIMV’nin en çok KOAH hastalarında başarı sağladığı gösterilmiştir. Ancak NIMV’nin tüm KOAH’a bağlı akut solunum yetmezliğinde başarılı olmadığı ve başarı oranı % 7-50 olarak bildirilmiştir⁽¹⁰⁷⁾. KOAH alevlenmesi ile ilgili çalışmaları inceleyen bir meta-analizde, hafif alevlenmelerde NIMV’nin olumlu etkisinin daha az olduğu, entübasyon gereksiniminde

% 28, mortalitede % 10 ve hastanede kalış süresinde 4-6 günlük bir azalma ile alevlenmede standart tedaviye NIMV'nin eklenmesinin yararını ortaya koymuştur⁽¹⁰⁸⁾. NIMV'de başarı hastanın cihazı ve maskeyi tolere etmesiyle orantılıdır. Hastaların maske intoleransı % 20-25 olarak bildirilmiştir⁽⁹³⁾. Teorik olarak fasiyal maskede daha az hava kaçağı olmakta, nazal maskede ise hastanın konuşma, yutma fonksiyonları sağlanmaktadır. İnspiratuar pozitif havayolu basıncı IPAP ve ekspiratuar pozitif havayolu basıncı EPAP basınç titrasyonu da başarıyı etkileyen faktörlerden biridir. Fakat IPAP ve EPAP için kesin bir sınır bildirilmemiştir. NIMV'nin basınç modu uygulandığında önlem olarak düşük derecede basınç ile başlanarak dereceli olarak artırılıp ilk 1 saat içinde yaklaşık 6-10 cmH₂O'ya ulaşılması ve 24 saate kadar 10-15 cmH₂O'ya ulaşılması ve maksimum 20 cmH₂O olması gerektiği bildirilmiştir⁽¹⁰⁹⁾. Akut atağın sebebi de NIMV'nin başarısını etkileyebilir. Özellikle pnömoni tedavi başarısızlığına yol açmaktadır⁽¹⁰²⁾. NIMV uygulamasından 48 saat sonra oluşan başarısızlık geç başarısızlık olarak tanımlanır ve görülme oranı % 0-20 arasındadır⁽¹¹⁰⁾. Geç başarısızlık kötü prognoz göstergesidir⁽¹¹⁰⁾. NIMV'ye bağlı cilt ülserleri % 2-23 oranında görülebilir.

2.11. Solunum Yetmezliği

Solunum yetmezliği akciğerin gaz değişim fonksiyonlarını yapamaması durumudur. Solunum yetmezliği bir hastalıktan ziyade bir sendromdur. Solunum yetmezliği akut yada kronik olabilir. Kronik ve akut solunum yetmezliğinin kliniği birbirinden tamamen farklıdır. Akut solunum yetmezliği hayati tehdit eden kan gazı değişikliği ve asit-baz bozukluğu ile ortaya çıkarken kronik solunum yetmezliği daha sessiz ve klinik olarak daha zor anlaşılır. Solunum yetmezliği yetersiz kan oksijenlenmesi ve yetersiz karbondioksit atılımı ile karakterizedir. Yeterlilik terimi ise dokunun ihtiyacı olan oksijen alımı ve karbondioksit atılması olarak tanımlanır. Oksijen-karbondioksit değişiminin sağlanması için; havanın ventilasyonu, pulmoner kapillerlerde kanın perfüzyonu ve gazların difüzyonu gereklidir. Ventilasyon, perfüzyon ve difüzyon veya bunların koordinasyonunda oluşan bir aksaklık sonucunda, kanın oksijenlenmesinde ve/veya karbondioksit atılmasında yetersizlikle karakterize bir durum olan solunum yetmezliği meydana gelir. Solunum yetmezliği bu durumda hipoksik ve hiperkapnik olarak sınıflandırılır. Hipoksik solunum yetmezliği inspire

edilen fraksiyone oksijenin 0.60 yada daha yüksek olduğu durumlarda PaO₂'nin 55 mmHg'nin altında olması, hiperkapnik solunum yetmezliği ise PaCO₂'nin 45 mmHg'den daha yüksek olması durumudur. Fakat bir çok vakada hiperkapnik ve hipoksik solunum yetmezliği bir aradadır. Başlangıçta hipoksemik solunum yetmezliği yapan bozukluk daha sonra pompa yetmezliği ile komplike olup hiperkapnik durum eklenebilir. Karbondioksit değerinde ani artışın fizyolojik etkileri kan bikarbonat değerine bağlıdır. Solunum yetmezliğinin akut yada kronik ayrımı kan gazı değerlerine bakılarak yapılamıyabilir. Kronik hipoksemi varlığının göstergesi olan polistemi yada kor pulmonale varlığı uzun dönem hastalık varlığının göstergesi olabilir. Mental durumunda hızlı değişiklik olması ise akut hastalığı dűřündürür. Solunum yetmezliği santral sinir sistemi, periferik sinir sistemi, solunum kasları, göğüs duvarı, havayolları ve alveollerden herhangi birinde bir anormallik olmasıyla ortaya çıkabilir. İlk dört komponent pompa görevi görür ve bunlardaki bozukluk sonucu hipoksik ve hiperkapnik solunum yetmezliği birlikte olabilir; alveollerdeki bozukluklar ise hipoksemi ile sonuçlanır. Tablo 20'de solunum yetmezliğinin patofizyolojik sınıflaması görölmektedir.

Tablo 20. Hiperkapnik ve Hipoksik Solunum Yetmezliğinin Patofizyolojik Mekanizmalara Göre Sınıflaması

Hiperkapnik Solunum yetmezliği	Hipoksik Solunum Yetmezliği
<p>1. Santral Solunum Merkezi</p> <ul style="list-style-type: none">• Narkotik İlaçlar• Primer alveolar hipoventilasyon• Kafa travması• Hipotiroidizm <p>2. Nral İleti Bozukluğu</p> <ul style="list-style-type: none">• Obstrüktif Uyku Apne Sendromu <p>3. Solunum Kasları Hastalıkları</p> <ul style="list-style-type: none">• Gullian-Barre Sendromu• Myastenia Graves• Amyotrofik Lateral Skleroz• Solunum kas paralizisi• Botilismus• İlaç intoksikasyonu <p>4. Toraks Deformiteleri</p> <ul style="list-style-type: none">• Kifoskolyoz <p>5.Obstrüktif Akciğer Hastalıkları</p> <ul style="list-style-type: none">• KOAH• Bronşial Astım• Bronşiektazi	<p>1. İnspire Edilen Oksijenin Az Olması</p> <ul style="list-style-type: none">• Yüksek İrtifa <p>2. Ventilasyon/Perfzyon Oranının Azalması</p> <ul style="list-style-type: none">• KOAH-Bronşial Astım• Pulmoner Emboli• Fokal Pnmoni• Akciğer demi• Yabancı cisim aspirasyonu <p>3. Şant Gelişimi</p> <ul style="list-style-type: none">• Erişkin Solunum Yetmezliği Sendromu• Atelektazi• Yaygın Pnömoni <p>4. Difüzyon Bozukluğu</p> <ul style="list-style-type: none">• İntersitisyel Akciğer Hastalıkları

2. 11. 1. Hipoksemik Solunum Yetmezliği

Dört patofizyolojik mekanizma hipoksemik solunum yetmezliğine neden olur; alveolar hipoventilasyon, ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğu, şant, difüzyon kısıtlılığı. Alveolar hipoventilasyon solunum sistemini etkileyen nöromusküler hastalıklarda oluşur. Altta yatan akciğer hastalığı olmayan hipoksemik solunum yetmezliğinde alveoler-arteryel oksijen gradienti normaldir. Ortaya çıkan solunum yetmezliği ve hipokseminin sadece hipoventilasyona bağlı olup olmadığını gösteren en iyi parametre alveolo-arteriyel oksijen gradientidir.

$$PA_{O_2} - Pa_{O_2} = [P_{iO_2} - Pa_{CO_2}/R] - Pa_{O_2}$$

$$PA_{O_2} = \text{alveolar } P_{O_2}$$

$$Pa_{O_2} = \text{arteryel } P_{O_2}$$

$$P_{iO_2} = \text{inspire edilen } P_{O_2}$$

$$Pa_{CO_2} = \text{arteryel } P_{CO_2}$$

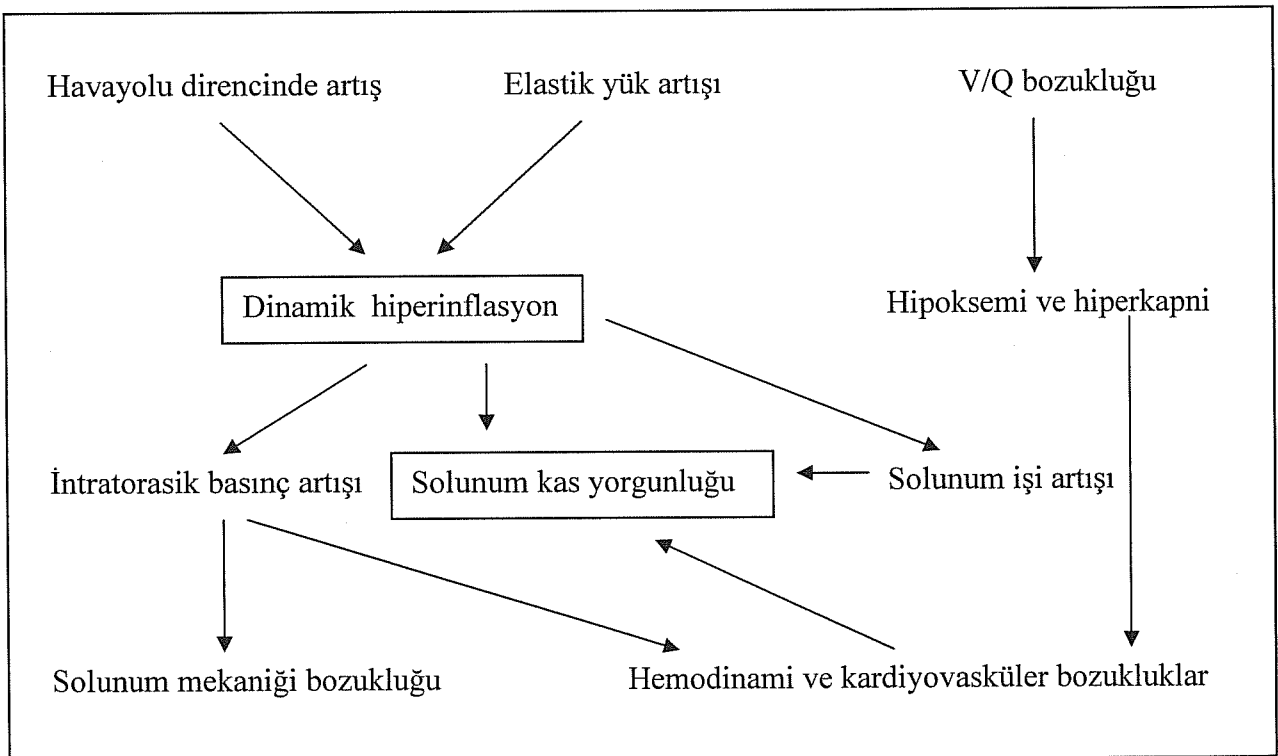
$$R = \text{solunum değişim oranı}$$

Alveolar-arteryel oksijen gradientinin normali 20 mmHg'nin altında olmasıdır. Hastanın oksijen tedavisine yanıt vermesi ve gradientin normal olması solunum yetmezliğinin alveoler hipoventilasyona bağlı olduğunu göstermektedir⁽¹¹¹⁾.

2.11.2. Hiperkapnik Solunum Yetmezliği

Parsiyel karbondioksit basıncı alveolar ventilasyon seviyesi ile tanımlanır. KOAH gibi hava yolu hastalıklarında hiperkapni mekanizması değişken ve çok faktörlüdür. KOAH'ta hava akımı kısıtlamasının nedeni havayollarındaki inflamasyona bağlı ödem, mukus sekresyonunda artış, inflamasyon zemininde daha da artan bronkokonstrüksiyondur. Bu nedenlerden dolayı iyice daralan havayollarından ekspiryum sonunda havanın yeterince dışarı atılamasına dinamik hiperinflasyon denilmektedir. Dinamik hiperinflasyon olan hastalarda ekspiryumda yeterince ventilasyon yapılamaz. Bir sonraki inspiryum daha erken tetikleneceğinden yine alınan hava tam olarak atılamaz ve solunum olayı bu şekilde kısır döngüye girerek ventilasyonun bozulmasına yol açar. Sonuçta karbondioksit retansiyonu gelişir, bu durum hipoksemiye daha da derinleştirir ve solunum yetmezliği gelişir. Dinamik hiperinflasyon nefes darlığı ve egsersiz intoleransının artmasına neden olur. Buna ek

olarak artan hiperinflasyon solunum iş yükünde artışa neden olur. İlerleyen dönemlerde bu durum solunum kas güçsüzlüğü gelişimine katkıda bulunur. Solunum kas yorgunluğu nedeniyle solunum bilinç düzeyinde de hissedilmeye başlanır ve nefes darlığı daha da belirginleşir. Solunum kas yorgunluğu ve hiperinflasyon nedeniyle ventilasyon kötüleşirken, karbondioksit retansiyonu derinleşir. Artan karbondioksit nedeniyle hiperkapnik solunum yetmezliği gelişerek solunum dürtüsü kaybolacak ve solunum arresti meydana gelecektir. KOAH hastalarında hiperkapni FEV₁ beklenin % 20-25 değerine düşene kadar gelişmez. Enfeksiyonların neden olduğu alevlenmelerde tüm havayollarında inflamasyon artarken, sistemik inflamasyonda artar. Enfeksiyona yol açan mikroorganizma katabolizmayı da hızlandıracağından karbondioksit üretiminde artış olur ve akciğerler karbondioksiti atmak için ventilasyonu artırarak kompanse etmeye çalışır. Hastalarda havayollarının inflamasyonlu ve daralmış olması nedeniyle ventilasyon yeterince yapılamaz ve karbondioksit birikimi tam olarak düzelemez. Oluşan takipneye bağlı ekspiryum süresinin kısalması ayrıca dinamik hiperinflasyon oluşumuna ek katkıda bulunur. KOAH'ta dinamik hiperinflasyon sonucu statik akciğer volümlerinde değişiklikler olur. Fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) ve rezidüel volümler de artış olur. Artan FRC sonucunda vital kapasite ve inspiratuar kapasite azalır. Bu kısır döngü kırılmadığı ileri olgularda solunum yetmezliği ortaya çıkar. Şekil 2'de KOAH'ta solunum yetmezliği döngüsü özetlenmektedir.



Şekil 2. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı'nda Solunum Yetmezliği Döngüsü

2.12. Stabil KOAH'ta Noninvaziv Ventilasyon

Noninvaziv ventilasyonun uzun dönem kullanımında en tartışmalı hasta grubunu stabil KOAH'lı hastalar oluşturmaktadır. KOAH'ta uzun süreli noninvaziv ventilasyon kullanımında sonuçların olumlu olduğu çalışmalarda PaCO₂ değerlerinin daha yüksek, gece oksijen desaturasyonun daha fazla, ancak bazal FEV₁ değerlerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır⁽¹¹²⁾. Stabil KOAH'lı hastalarda noninvaziv ventilasyon kullanılmasına bağlı hem gündüz hem de uyku sırasında gaz değişiminde düzelme olmakla birlikte bunun sağkalım üzerine bir etkisi olmamaktadır⁽¹¹³⁾.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

1 Haziran 2006 – 1 Ağustos 2009 tarihleri arasında, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servisi'ne yada Göğüs Hastalıkları Polikliniği'ne KOAH akut alevlenme nedeni ile başvuran hastalar retrospektif olarak çalışmaya alındı. Acil Servis'de değerlendirilip KOAH'a bağlı akut hiperkapnik solunum yetmezliği tanısı konulan ve aynı gün Göğüs Hastalıkları Kliniği'ne yatırılan hastalar çalışmaya dahil edildi. Acil serviste yatarak takip edilen yada diğer servislerden hiperkapnik solunum yetmezliği tanısı ile yatırılan hastalar çalışmaya alınmadı. Akut hiperkapnik solunum yetmezliği kriterleri olarak $\text{pH} < 7.35$, $\text{PaCO}_2 > 45$ mmHg değerleri alındı. Tüm hastalarda; KOAH tanısı anamnez, fizik muayene, akciğer radyografisi ve spirometrik testler ile konuldu. KOAH evrelemesi "GOLD" sınıflamasına göre yapıldı.

Çalışmanın Dışlanma Kriterleri:

1. Bilinçin kapalı olması
2. Hemodinamik durumunun stabil olmaması (sistolik kan basıncı < 90 mmHg)
3. Aşırı sekresyon
4. Solunum arrest nedeni ile acil entübasyon ihtiyacı
5. Ciddi kardiyak aritmi
6. Son 3 ay içinde miyokard infarktüsü veya kardiyak arrest
7. Trakeotomi ve endotrakeal entübasyon yapılmış olan hastalar
8. Kardiyojenik pulmoner ödem
9. Kifoskolyoz veya nöromusküler bozukluk nedeni ile kronik solunum yetmezliği olanlar
10. Bronşiyal astma veya üst solunum yolu obstrüksiyonu olanlar
11. Tedaviyi kabul etmeyen hastalar

KOAH alevlenmesi nedeniyle akut hiperkapnik solunum yetmezliği tanısı konulan ve dışlanma kriterlerini taşımayan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalar Göğüs Hastalıkları Servisi'ne kabul edildikten sonra hastaların klinik durumları, arter kan gazı değerleri ve servis olanaklarına göre standart tedavi (ST) yada standart tedaviye ek olarak NPPV uygulandı. Standart tedavi uygulanan hastalar grup I ve standart tedaviye ek olarak noninvaziv uygulanan hastalar grup II olarak kabul edildi.

ST, nazal kanül yoluyla ve oksijen saturasyonu 'pulse oksimetri' ile takip edilerek saturasyonu % 90'nın üstünde tutacak şekilde oksijen, nebulizatör ile 4 saatte bir 2,5 mg salbutamol ve 0,5 mg ipratropium bromür, intravenöz prednizolon (1mg/kg/gün), profilaktik dozda düşük moleküler ağırlıklı heparin ve enfeksiyon bulguları var ise antibiyotik tedavisini içermekte idi.

NPPV, göğüs hastalıkları servisinde ve yoğun bakımında doktor gözetiminde standart tedaviye ek olarak uygulandı. NPPV cihazı olarak BİPAP (Respironics inc., Murrysville, PA, ABD) marka bilevel ventilatör kullanıldı. Bu uygulama için yüz maskesi kullanıldı ve oksijen yüz maskesi aracılığıyla verildi. Başlangıç tedavide spontan modda; ekspiratuar pozitif hava yolu basıncı 4-5 cmH₂O ve inspiratuar pozitif hava yolu basıncı 8-10 cm H₂O olarak ayarlandı. Hastaların klinik düzelme ve arteryal kan gazı değişimleri (PaCO₂ düzeyini 50 cmH₂O'nun altında olacak şekilde) dikkate alınarak, inspiratuar basınç 2 cmH₂O ve hastanın tolere edebildiği düzeye kadar ve expiratuar basınç 1 cmH₂O artırılıp maksimum 6 cm H₂O olacak şekilde ayarlandı. Hastalara ilk gün beslenmesi ve nebulizatör tedavisi dışında sürekli NPPV uygulanırken sonraki günlerde tedavi süresi 12-15 saat/gün olarak hedeflendi.

Hastaların ilk gün vital bulguları (kan basıncı, nabız, solunum sayısı, ateş) saatlik takip edildi. Göğüs hastalıkları servis imkanları ölçüsünde saturasyonlar "pulse oksimetre" ile takip edildi ve ilk gün kan gazları hastanın klinik durumuna göre 6-12 saatte bir kontrol edildi. Hastaların tedaviye yanıtına göre ikinci günden itibaren vital bulgular dört saatte bir, arter kan gazı ise günlük bakıldı. Akciğer grafisi radyolojik olarak anormallik olan hastalarda lezyon düzeline kadar beş günde bir değerlendirildi. Tam kan sayımı ve biyokimya değerleri hafta da bir kontrol edildi. Bu süreç hastaların taburcu edilmesine kadar devam etti.

Tedavi başarısı hastaların klinik durumları ile birlikte arter kan gazlarında düzelme sonucu taburcu edilmeleri olarak kabul edildi.

Klinik durumda düzelme; solunum sayısının 25/dk altına inmesi, nabız sayısının 110/dk altına inmesi, dispnenin hafiflemesi, siyanozun azalması, flapping tremorun kaybolması olarak tanımlandı.

Arter kan gazlarında düzelme; PaO₂'nin 60 mmHg veya oksijen saturasyonunun % 88'nin üzerinde olması, pH'nın 7.35-7.45 arasında olması ve PaCO₂'nin 50 mmHg ve altında olması olarak tanımlandı.

Tedavi başarısızlığı kriterleri: klinik durumunda ve/veya arteryal kan gazlarında kötüleşme, endotrakeal entübasyon ihtiyacı ve mortalite idi.

Klinik durumda ve/veya arteryal kan gazında kötüleşme; uygulanan tedavinin birinci saatinde hastaların kliniğinde kötüleşme (bilincin giderek kötüleşmesi, hemodinamik dengesizlik, kardiyorespiratuar arrest) ve/veya 1. saat arteryal kan gazlarında kötüleşme (hipoksemi ve hiperkapninin artması) olarak tanımlandı. Klinik ve arteryal kan gazında kötüleşme olması durumunda bir sonraki tedavi aşamasına geçildi (standart tedavi uygulanan hastalara önce NPPV, noninvaziv uygulamasının da başarısız olması durumunda endotrakeal entübasyon ve invaziv mekanik ventilasyon, NPPV uygulanan hastalara ise endotrakeal entübasyon ve invaziv mekanik ventilasyona geçildi).

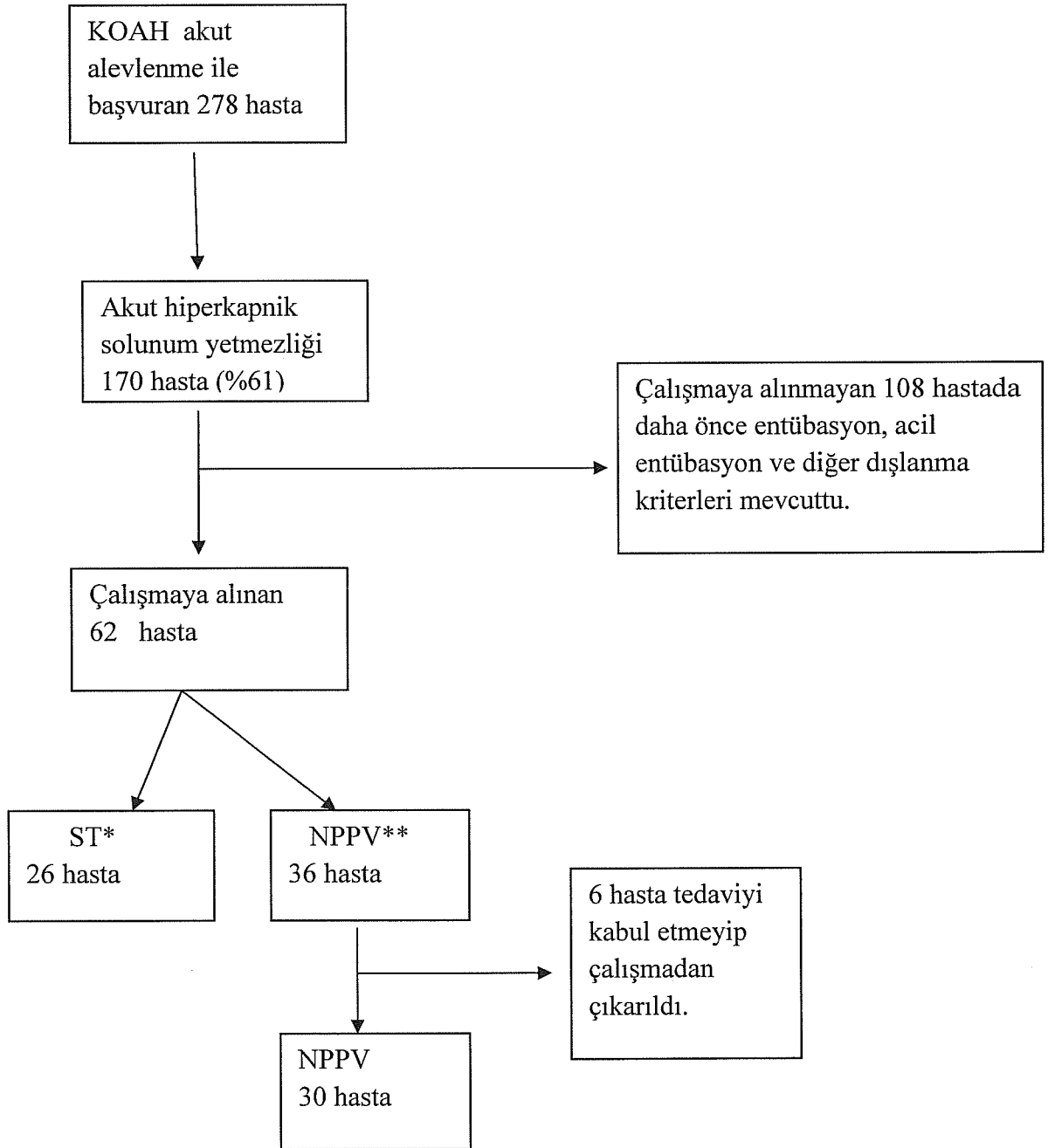
Çalışmadan çıkarılma kriterleri; tedavi süresince aşırı ajitasyon, aşırı sekresyon, ciddi kardiyak aritmi, tedaviyi reddetmesi yada uyumsuz olması idi.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel hesaplamaları SPSS 15.0 programı kullanılarak yapıldı. İki gruptaki değişkenler normal dağılıma uymadığından dolayı, iki grup arasındaki parametrelerin karşılaştırılması Bağımsız Grup T Testi ve "Mann Whitney U" testi kullanılarak yapıldı.

4. BULGULAR

1 Haziran 2006 ile 1 Ağustos 2009 tarihleri arasında KOAH akut alevlenme nedeniyle Göğüs Hastalıkları Servisi'ne yatırılan 278 hastanın 170'inde hiperkapnik solunum yetmezliği saptandı. Bu 170 hastadan çalışma kriterlerine uyan 62 hasta çalışmaya alındı.



*Standart Tedavi **Noninvaziv Pozitif Basıncılı Ventilasyon

Şekil 3. KOAH Akut Alevlenme ile Başvuran Hastaların Seyri

Demografik özellikler

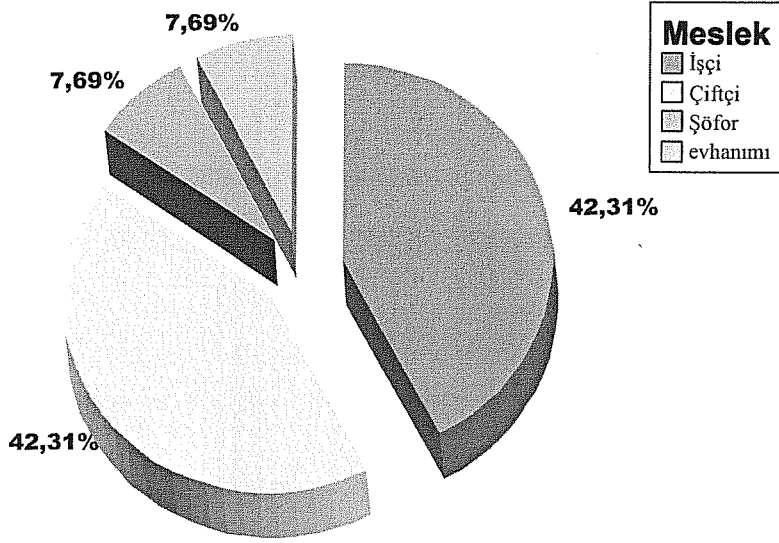
Elli altı hasta (54 erkek, 2 kadın) çalışmaya alındı. Grup I’de 26 hastaya ST, Grup II’de 36 hastaya standart tedaviye ek olarak NPPV uygulandı. Grup II’deki 6 hasta tedaviyi reddederek çalışma dışı bırakıldı. Grup I, 24 erkek, 2 kadın hastadan (yaş ortalaması 67±7.8), grup II, 30 erkek (yaş ortalaması 66.4 ±11.0) hastadan oluşmakta idi. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark yoktu (p>0,05). Grup I’de 40.7±24.3, grup II’de 58.5±36.5 paket/yıl sigara kullanımı mevcuttu. Sigara kullanımı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p<0,05). Sigara kullanmayan iki hasta, kadın cinsiyette idi ve kronik bronşit öyküsü ve biomas maruziyeti vardı. Grup I’deki hastaların BMI ortalaması 26.7±4.3 ve grup II’deki hastaların BMI ortalaması 27.0±6.2 idi ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu(p>0,05). Hastaların demografik özellikleri Tablo 21’de özetlenmiştir.

Tablo 21. Hastaların Demografik Özellikleri

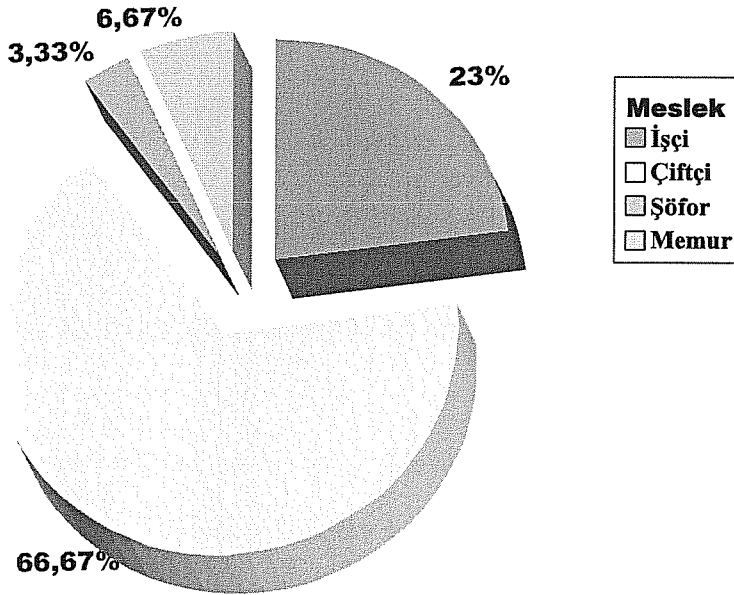
	GRUP I (ST)*	GRUP II (NPPV)**	P
Yaş (ortalama/yıl)	67 ± 7.8	66.4 ± 11.0	>0,05
Cinsiyet (E/K)	24 / 2	30 / 0	>0,05
Sigara(ortalama paket/yıl)	40.7 ± 24.3	58.5 ± 36.5	<0,05
BMI**	26.7 ± 4.3	27.0 ± 6.2	>0,05

*StandartTedavi,**Noninvaziv pozitif pressure ventilasyon”, ***”Body Mass Index”

Hastaların meslek dağılımına bakıldığında çiftçiler ve işçiler ilk iki sırayı oluşturuyordu. Grup I’de 11 hasta çiftçi (% 42.3) ve 11 hasta işçi (% 42.3), 2 hasta şöfor (% 7.7) ve 2 hasta ev hanımı (% 7.7) idi. Grup II’de ise 20 hasta çiftçi (% 66.7), 7 hasta (% 23.3) işçi, 2 hasta memur (% 6.7) ve 1 hasta (% 3.3) şöfor idi. Grupların meslek dağılımı Şekil 4 ve 5’te verilmiştir.



Şekil 4. Standart Tedavi Alan Gruptaki Hastaların Meslek Dağılımı



Şekil 5. Noninvaziv Mekanik Ventilasyon Uygulanan Grupta Hastaların Meslek Dağılımı

Tedavi öncesi eşlik eden hastalıklar

Grup I'de 5 hastada, grup II'de 12 hastada KOAH'a eşlik eden hastalık mevcut değildi. İki grup arasında eşlik eden hastalık açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Hastaların KOAH'a eşlik eden hastalıkları Tablo 22'de görülmektedir.

Tablo 22. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı'na Eşlik Eden Hastalıklar

Eşlik Eden Hastalıklar	Grup I (hasta sayısı,%)	Grup II (hasta sayısı,%)
Eşlik eden hastalık yok	5 (% 19.2)	12 (% 40.0)
Pnömoni	7 (% 26.9)	9 (% 30.0)
Pulmoner emboli	2 (% 7.7)	0 (% 0)
KVH*	4 (% 15.4)	4 (% 13.3)
DM**	2 (% 7.7)	0 (% 0)
DM + pnömoni	1 (% 3.8)	0 (% 0)
KVH + pnömoni	2 (% 7.7)	0 (% 0)
DM + KVH + Pnömoni	0 (% 0)	3 (% 10,0)
DM+KVH	2 (% 7.7)	1 (% 3.3)
Malignite	1 (% 3.8)	1 (% 3.3)

*Kardiyovasküler hastalık,**Diabetes Mellitus

Grup I'de 7 hastada balgam kültürlerinde üreme oldu. Bu hastalardan 3'üne pnömoni tanısı konulmuştu fakat diğer 4 hastadan ikisinde sadece kardiyovasküler hastalık (KVH), bir tanesinde Diabetes Mellitus (DM) vardı ve bir tanesinde ise eşlik eden hastalık yoktu. Grup II'deki 5 hastanın balgam kültürlerinde üreme oldu; 3 hastada pnömoni tanısı vardı, bir hastada KVH vardı, diğer hastada ise eşlik eden hastalık yoktu. Grup I'deki hastaların kültür sonuçları; *Morganella Morgagni*, *Pseudomonas Aeroginosa*, *Klebsiella Pneumoniae*, *Serratia Marcessens*, *Acinetobacter Boumania*, *Moraxella Catarrhalis* gibi hem toplum kökenli etkenleri, hemde hastane kökenli etkenleri içeriyordu. Grup II'nin kültür sonuçları ise, Koagulaz negatif stafilococcus, *Klebsiella Oxicola*, *Streptococcus Pneumoniae*, *Pseudomonas Aeroginosa* ve *Mycobacterium Tüberkülosis Kompleksini* içeriyordu.

TEDAVİ ÖNCESİ VİTAL BULGU, ARTER KAN GAZI VE SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİ

İki grubun tedavi öncesi nabız, solunum sayısı, arter kan gazları ve solunum fonksiyon testleri karşılaştırıldığında nabız ve solunum sayısında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Fakat grup II'nin bazal pH değeri, grup I'den istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük idi ($p<0,05$). Grup II hastaların bazal PaCO₂ değeri Grup I hastalardan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek idi ($p<0,05$). Hastaların çoğunluğu acil servisten başvurduğu için bazal solunum fonksiyon testleri (SFT) olarak bir sonraki gün yapılan test değerleri kabul edildi. Tablo 23'de her iki grubun tedavi öncesi vital bulguları ve p değeri görülmektedir. Tablo 24'de grupların tedavi öncesi arter kan gazı ve solunum fonksiyon test sonuçları görülmektedir.

Tablo 23. Hastaların Tedavi Öncesi Vital Bulguları

	GRUP I (ST)*	GRUP II (NPPV)**	P
Solunum sayısı/dk	30.0 ± 6.0	28.4 ± 3.3	>0,05
Nabız sayısı/dk	103.8 ± 15.6	106.7 ± 13.2	>0,05
Kan basıncı (sistol/diastol)	122 ± 23.5 / 77 ± 12.5	124 ± 24.8 / 74 ± 14	>0,05

*Standart Tedavi,**Noninvaziv Pozitif basınçlı Ventilasyon

Tablo 24. Hastaların Tedavi Öncesi Arter Kan Gazı ve Solunum Fonksiyon Testleri Değerleri

	GRUP I(ST)	GRUP II(NPPV)	P
pH	7,36 ± 0,06	7,27 ± 0,08	<0,05
PaO ₂ (mmHg)	58,1 ± 11,1	58,2 ± 12,3	>0,05
PaCO ₂ (mmHg)	55,8 ± 5,1	73,9 ± 13,6	<0,05
SpO ₂ * (%)	88,4 ± 4,59	85,8 ± 5,02	>0,05
FEV1(%)	35,3 ± 12,2	31,7 ± 13,2	>0,05
FVC (%)	43,4 ± 13,9	39,6 ± 16,0	>0,05
FEV1/FVC (%)	61,1 ± 11,2	60,7 ± 16,3	>0,05

*Oksijen Saturasyonu

TEDAVİ İLE VİTAL BULGU, ARTER KAN GAZI VE SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİNDEKİ DEĞİŞİKLİKLER

GRUP I (ST)

Standart tedavi ile hastalarda solunum ile nabız sayısında birinci saatten itibaren istatistiksel olarak anlamlı düzelme izlendi ($p<0,05$). Grup I'de PaCO₂

değerinde 1. hafta ve taburcu olduğu dönemde, pH değerinde ise sadece taburcu olduğu dönemde istatistiksel olarak anlamlı düzelme görüldü. Fakat tedavinin 1. saatinde ve 24. saatinde pH ve karbondioksit değerlerinde anlamlı düzelme görülmedi ($p>0,05$). PaO₂ değerinde 1. saatte, 24. saatte ve taburcu olurken anlamlı düzelme görüldü. Oksijen saturasyonunda ise 1. saatten itibaren anlamlı düzelme görüldü ($p<0,05$). Solunum fonksiyon testlerinde FEV₁ ve FVC'de 1. haftada ve tedavi sonunda istatistiksel olarak anlamlı düzelme görülürken; FEV₁/FVC değerinde ne 1. hafta, ne de tedavi sonunda anlamlı düzelme görülmedi. Tablo 25'de standart tedavi ile arter kan gazı, vital bulgular ve solunum fonksiyon testlerindeki değişiklikler görülmektedir.

Tablo 25. Standart Tedavi İle Arter Kan Gazı, Vital Bulgular ve Solunum Fonksiyon Testlerindeki Değişiklikler

		1.saat	1.saat	24.saat	24.saat	1.hafta	1.hafta	Tedavi sonu	Tedavi sonu
	Tedavi öncesi değerler	1.saat değerleri	p	24.saat değerleri	p	1.hafta değerleri	p	Tedavi sonu değ.	p
Sol.sayısı/dk	30.0±6,0	26.7±4.1	<0.05	25.8±2.4	<0.05	24.3±1.6	<0.05	23.7±1.5	<0.05
Nb.sayısı/dk	103.8±15.6	98.4±14.6	<0.05	95.3±11.5	<0.05	89.9±8.5	<0.05	89.5±6.3	<0.05
pH	7.36 ± 0.06	7.36±0.05	>0.05	7.36±0.06	>0.05	7.38±0.04	>0.05	7.40±0,05	<0.05
PaO ₂	58.1 ± 11.1	67.3±15.9	<0.05	63.6±11.5	<0.05	64.5±13.6	>0.05	75.8±31.2	<0.05
PaCO ₂	55.8 ± 5.1	55.3±5.4	>0.05	54.6±6.7	>0.05	52.3±7.6	<0.05	48.2±6.6	<0.05
SatO ₂	88.4 ± 4.59	91.3±4.3	<0.05	91.8±4.1	<0.05	91.6±3.8	<0.05	93.2±3.9	<0.05
FEV ₁ (%)	35.3 ± 12.2					43.4±14.2	<0.05	46.4±11.2	<0.05
FVC (%)	43.4 ± 13.9					51.2±11.08	<0.05	55.5±11.8	<0.05
FEV ₁ /FVC	61.1 ± 11.2					60.1±12.3	>0.05	59.7±10.4	>0.05

Grup II (NPPV)

Noninvaziv ventilasyon uygulanan grupta IPAP/EPAP 8-10/4-5 (8-20/5-6) cmH₂O basınçlarla başlandı. Arter kan gazındaki değişimler (özellikle PaCO₂) dikkate alınarak ortalama 13.7±1.9/5.8±0.6 cmH₂O IPAP/EPAP değerlerine ulaşıldı. Nabız ve

solunum sayısında 1. saatten itibaren istatistiksel olarak anlamlı düzelme görüldü ($p<0,05$). Arter kan gazlarında karbondioksit değerinde 1. saatten itibaren tüm değerlendirmelerde anlamlı düzelme görüldü. PaO_2 değerinde 1. saatte, 1. hafta ve tedavi sonunda anlamlı düzelme görüldü. Fakat 24. saatte anlamlı düzelme görülmedi. Saturasyon değerlerinde 1. saatten itibaren anlamlı düzelme görüldü ve tedavi sonunu kadar devam etti ($p<0,05$). Arteriyel pH'da 24. saatten itibaren anlamlı düzelme görüldü ($p<0,05$). FEV_1 , FVC'de birinci hafta ve tedavi sonunda anlamlı düzelme görülürken, FEV_1/FVC 'de 1. hafta ve tedavi sonunda anlamlı düzelme görülmedi. Tablo 26'da Noninvaziv pozitif basınçlı ventilasyon grubunun tedavi ile arter kan gazları, vital bulguları ve solunum fonksiyon testlerindeki değişiklikler görülmektedir.

Tablo 26. Noninvaziv Pozitif Basınçlı Ventilasyon Grubunun Tedavi İle Arter Kan Gazları, Vital Bulguları Ve Solunum Fonksiyon Testlerindeki Değişiklikler

		1.saat	1.saat	24.saat	24.saat	1.hafta	1.hafta	Tedavi sonu	Tedavi sonu
	Bazal değ.	1.saat değerleri	p	24.saat değerleri	p	1.hafta değerleri	P	Tedavi sonu değ.	p
Sol.sayısı/dk	28.4±4.4	26.8±3.4	<0,05	26.8±2.7	<0,05	24.5±1.8	<0,05	23.8±1.3	<0,05
Nb.sayısı/dk	106.3±12.2	98.9±11.2	<0,05	98.2±12.1	<0,05	88.7±8.3	<0,05	87.2±8.4	<0,05
pH	7.28 ± .08	7.29±0.07	>0,05	7.33±0.06	<0,05	7.38±0.04	<0,05	7.39±0.04	<0,05
PaO_2	58.1 ± 1.8	69.9±20.9	<0,05	60.5±17.1	>0,05	71.0±17.8	<0,05	69.3±18.1	<0,05
$PaCO_2$	73.5 ± 4.7	69.8±12.1	<0,05	65.0±12.6	<0,05	58.1±9.9	<0,05	52.1±7.6	<0,05
Sat O_2	86.0 ± 5.29	90.8±4.4	<0,05	89.7±4.5	<0,05	92.6±3.5	<0,05	92.6±3.5	<0,05
FEV_1 (%)	31.8 ± 4.0					35.5 ±3.4	<0,05	41.0±15.1	<0,05
FVC (%)	38.9 ± 15.4					46.8±17.9	<0,05	51.9±18.2	<0,05
FEV_1/FVC	61.4 ± 5.9					58.7±17.0	>0,05	56.3±17.6	>0,05

Tablo 27'de Standart tedavi ve noninvaziv pozitif basınçlı ventilasyon uygulaması sonrası arter kan gazı ve vital bulguların tedavi sonrası 1. saat ile 24. saatindeki değişikliklerin tedavi öncesi değerleri ile karşılaştırılması görülmektedir.

Tablo 27. Standart Tedavi ve Noninvaziv Pozitif Basıncı Ventilasyon Uygulanması Sonrası Arter Kan Gazı Ve Vital Bulgularının Tedavi Sonrası 1. Saat ile 24. Saatindeki Değişikliklerin Tedavi Öncesi Değerleri İle Karşılaştırılması

	Tedavi Öncesi		1. saat		p	24. saat		p
	Grup I	Grup II	Grup I	Grup II		Grup I	Grup II	
Solunum Sayı/dk	30.0± 6	28.4± 4.4	26.7±4.1	26.8± 3.4	>0.05	25.8±2.4	26.8±2.7	>0.05
Nabız sayısı/dk	103.8± 15.6	106.3±12.2	98.4±14.6	98.9± 11.2	>0.05	95.3±11.5	98.2±12.1	>0.05
pH	7.36± 0.06	7.28± 8.08	7.36±0.05	7.29± 0.07	<0.05*	7.36±0.06	7.33±0.06	<0.05*
PaO ₂ (mmHg)	58.1± 11.1	58.1± 11.8	67.3±15.9	69.9± 20.9	>0.05	63.6±11.5	60.5±17.1	>0.05
PaCO ₂ (mmHg)	55.8± 5.1	73.5± 14.7	55.3±5.4	69.8± 12.1	<0.05*	54.6±6.7	65.0±12.6	<0.05*
SatO ₂	88.4± 4.59	86.0± 5.29	90.8±4.4	90.8± 4.4	<0.05*	91.8±4.1	89.7±4.5	<0.05*

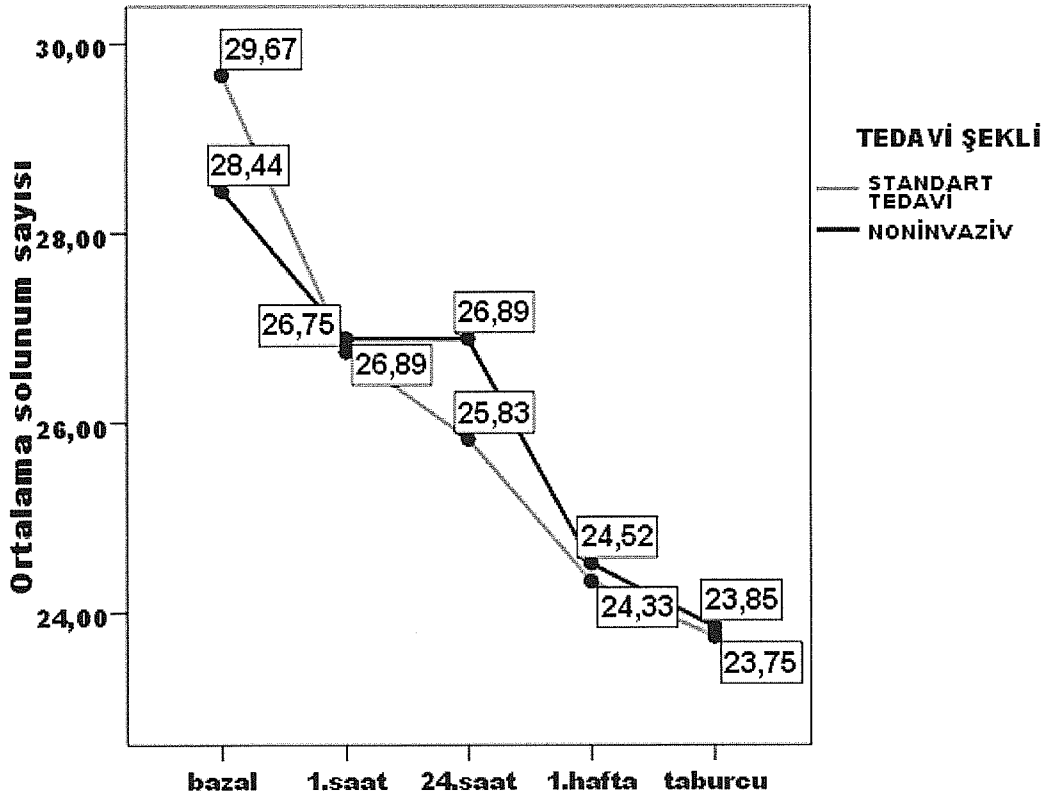
* istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 28’de Standart Tedavi ve Noninvaziv Pozitif Basıncı Ventilasyon Uygulanması Sonrası Arter Kan Gazı, Vital Bulguların Tedavi Sonrası 1. Hafta ve Taburcu Dönemindeki Değişikliklerin Tedavi Öncesi Değerleri İle Karşılaştırılması görülmektedir.

Tablo 28. Standart Tedavi ve Noninvaziv Pozitif Basıncılı Ventilasyon Uygulanması Sonrası Arter Kan Gazı Ve Vital Bulgularının Tedavi Sonrası 1. Hafta ile Taburcu Dönemindeki Değişikliklerin Tedavi Öncesi Değerleri İle Karşılaştırılması

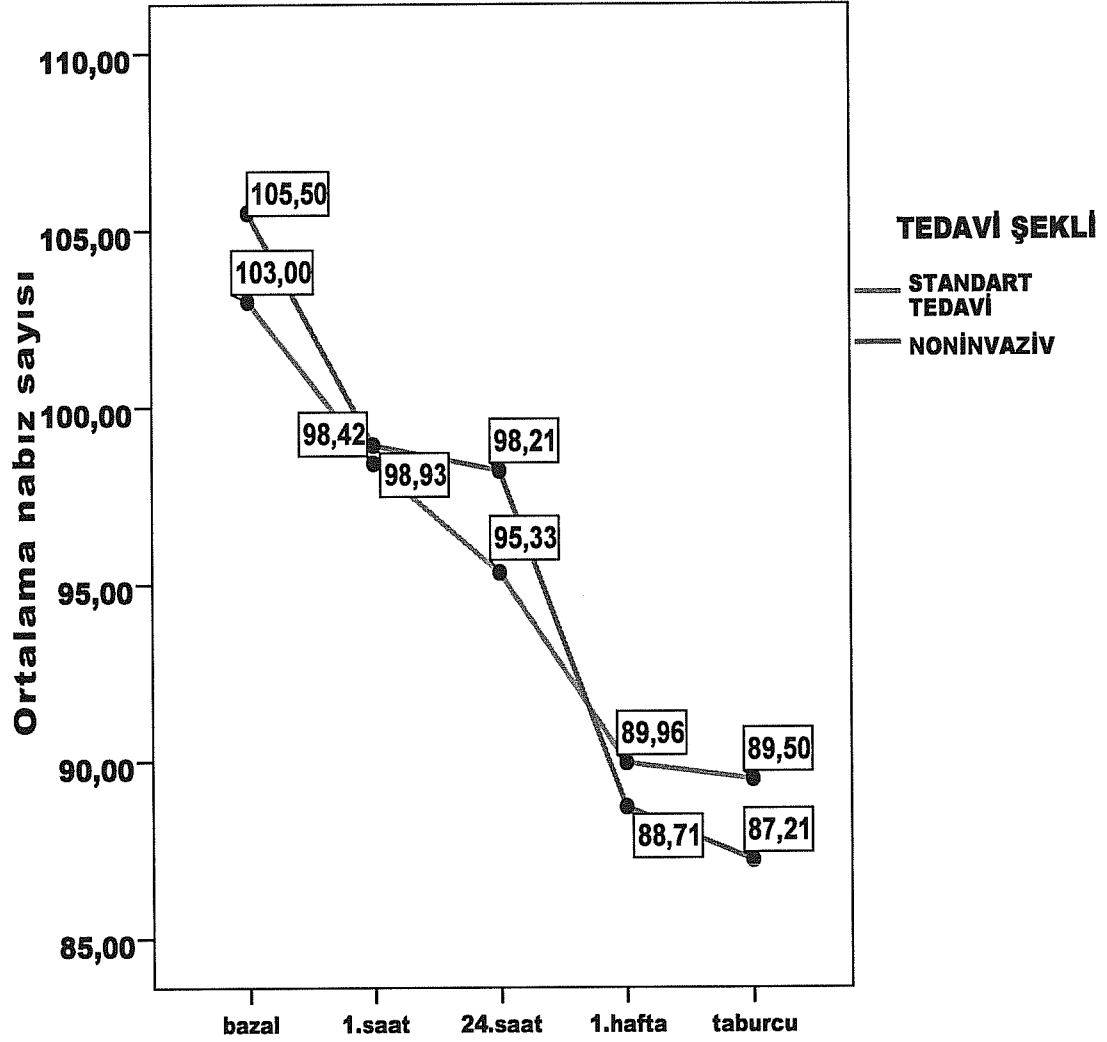
	Tedavi öncesi		1.hafta		p	Taburcu dönemi		P
	Grup I	Grup II	Grup I	Grup II		Grup I	Grup II	
Solunum Sayısı/dk	30.0±6	28.4± 4.4	24.4±1.7	24.5±1.8	>0.05	23.7±1.5	23.9±1.3	>0.05
Nabız/dk	103.8± 15.6	106.3±12.2	90.7±9.3	88.6±8.2	>0.05	89.1±6.4	87.2±8.4	>0.05
pH	7.36± 0.06	7.28± 8.08	7.38±0.04	7.38±0.04	>0.05	7.40±0.05	7.39±0.04	>0.05
PaO ₂ (mmHg)	58.1± 11.1	58.1± 11.8	64.3±13.4	71.5±17.7	>0.05	76.0±30.5	69.3±18.1	>0.05
PaCO ₂ (mmHg)	55.8± 5.1	73.5± 14.7	53.5±9.7	57.2±10.9	>0.05	47.7±6.9	52.1±7.6	<0.05*
SatO ₂	88.4± 4.59	86.0± 5.29	91.7±3.7	92.7±3.5	>0.05	93.4±3.9	92.6±3.5	>0.05
FEV ₁ (%)	35.3±12.2	31.7±13.2	43.4±14.2	35.5±13.4	>0.05	46.4±11.2	41.1±14.8	>0.05
FVC (%)	43.3±13.9	39.6±14.0	51.2±11.0	46.8±17.9	>0.05	55.5±11.8	51.6±17.9	>0.05
FEV ₁ /FVC (%)	61.1±11.2	60.7±16.3	60.1±12.3	58.7±17.0	>0.05	59.7±10.4	56.8±17.4	>0.05

Uygulanan tedavi ile her iki grupta da solunum sayısında birinci saatten itibaren azalma görüldü. Grup I hastaların solunum sayısı ortalaması daha fazla idi ve standart tedavi ile solunum sayısındaki azalma grup II'ye kıyasla daha belirgin idi. Bu durum grup II hastaların karbondioksit değerinin daha yüksek olması sebebiyle gelişen santral solunum depresyonuna bağlı olabilir. Solunum sayısındaki azalma grup I'de 1. saat, 24. saat, 1. haftada daha belirgin idi. Nabız sayısı iki grup arasında kıyaslandığında grup II'nin nabız sayısı grup I'den daha fazla idi ve nabız sayısındaki azalma 1. saatte, 1. haftada ve tedavi sonunda NPPV grubunda daha belirgin idi. Grupların nabız ve solunum sayısındaki değişimleri şekil 6 ve 7'de gösterilmiştir.



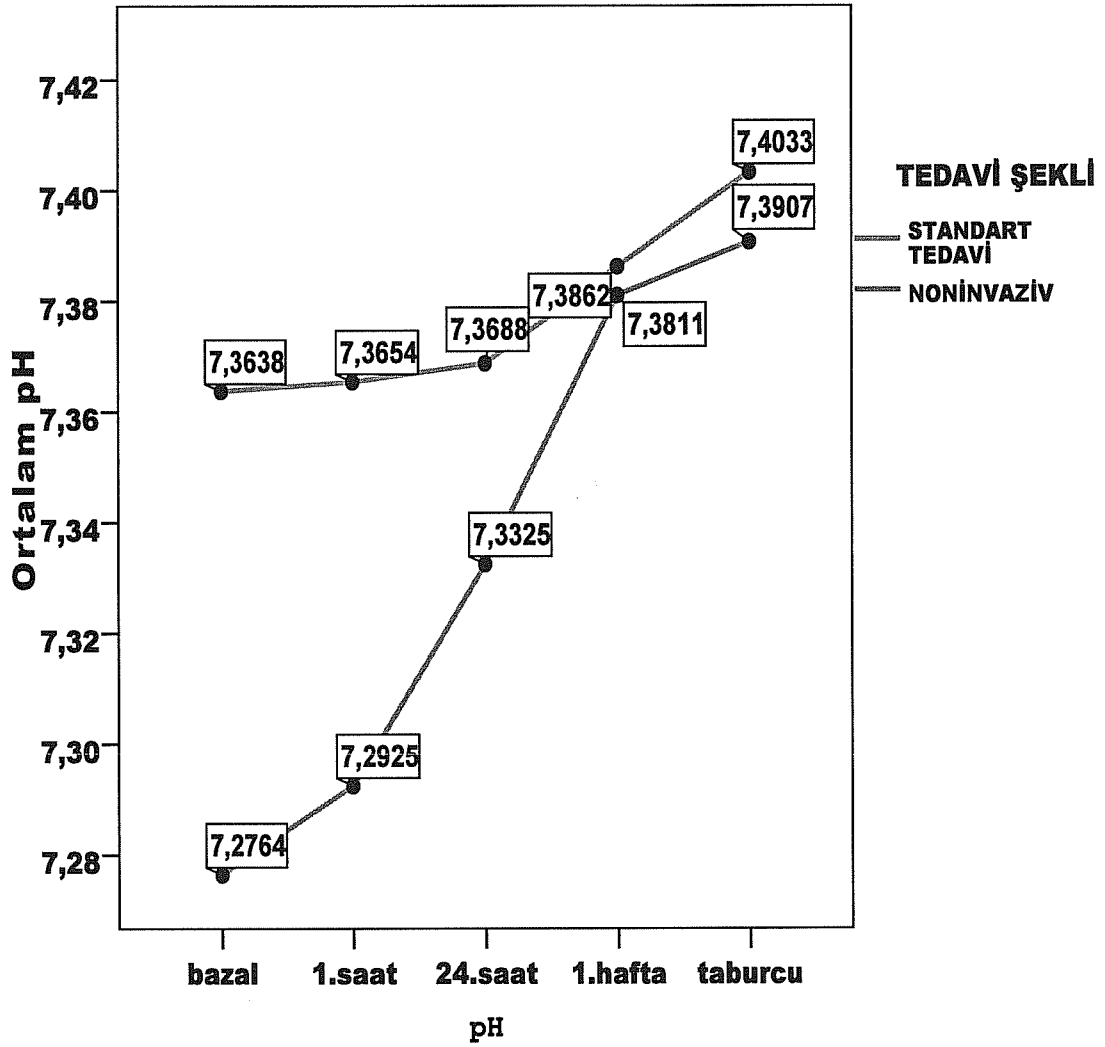
Şekil 6. Standart Tedavi ve Noninvaziv Mekanik Ventilasyon Uygulanan Grubunun Tedavi İle Solunum Sayısındaki Değişikliklerin Karşılaştırılması

NPPV grubunda solunum sayısındaki azalma daha yavaş gibi gözükse de bu hastaların ağır KOAH ataklı hasta oldukları düşünülünce NPPV'nin solunum sayısı üzerine etkisinin 24. saatten sonra daha belirgin olduğunu görmekteyiz.



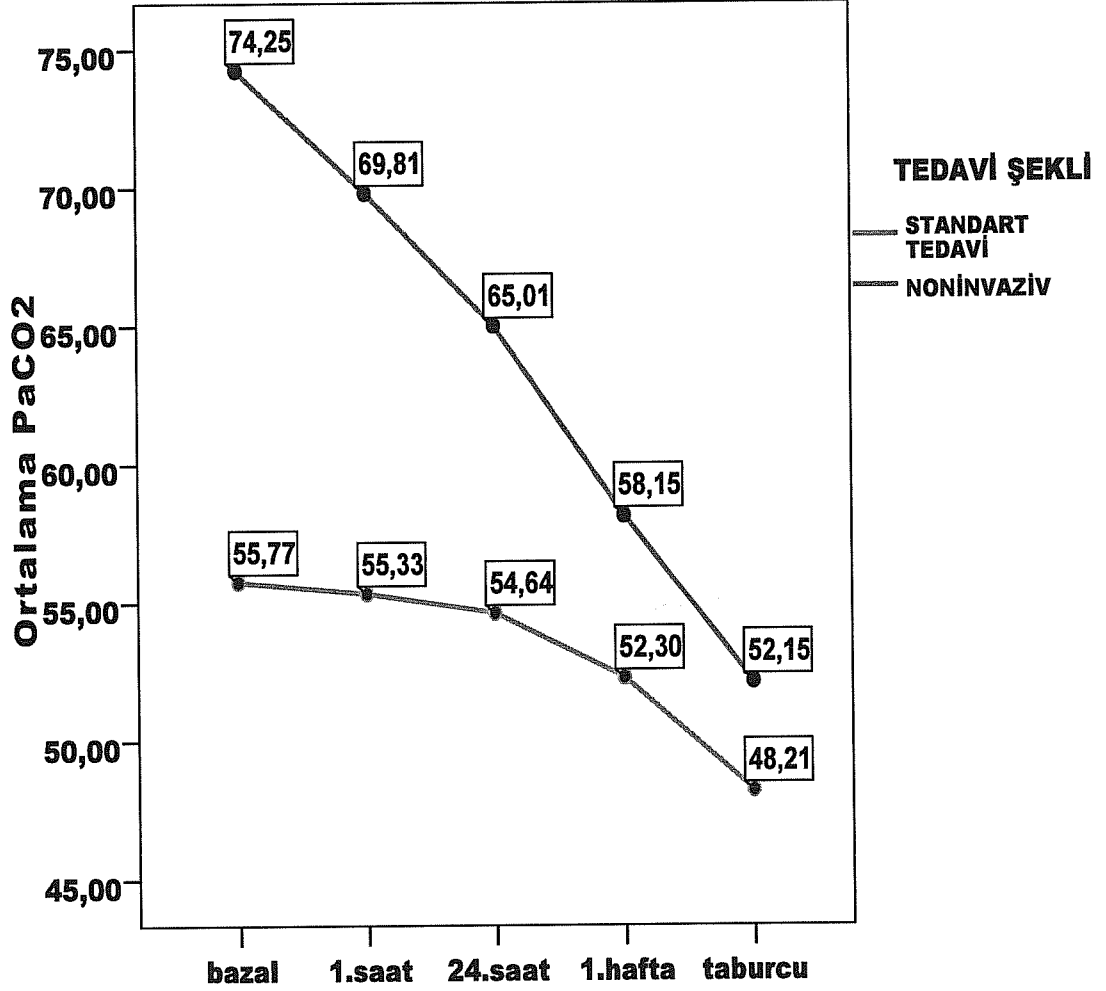
Şekil 7. Standart Tedavi ve Noninvasiv Mekanik Ventilasyon Uygulanan Grubunun Tedavi İle Nabız Sayısındaki Değişikliklerin Karşılaştırılması

NPPV grubunun nabız sayısı daha yüksek olmasına rağmen nabız sayısındaki azalma daha belirgin olup NPPV'nin nabız sayısını azaltma da daha etkili olduğunu görmekteyiz.



Şekil 8. Standart Tedavi ve Noninvasiv Mekanik Ventilasyon Uygulanan Grubunun Tedavi İle pH Değerindeki Değişimlerin Karşılaştırılması

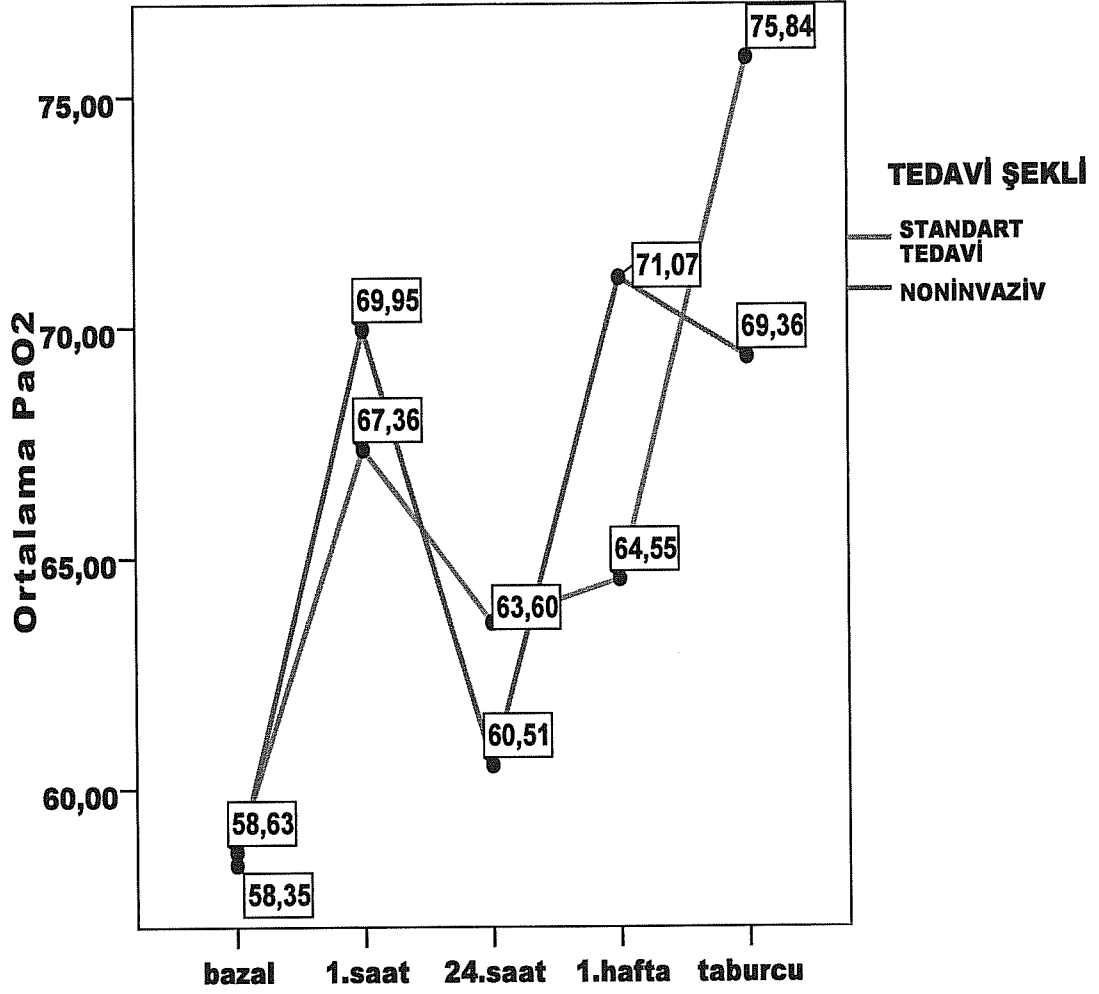
Grup I ve grup II'nin pH değerlerine bakıldığında noninvaziv grubunda pH'da düzelmenin daha belirgin olduğu görülmektedir. NPPV grubunda pH'daki düzelme 1. saatten itibaren başlamakta ve 24. saatte ve 1. haftada daha belirgin olmaktadır.



Şekil 9. Standart Tedavi ve Noninvaziv Mekanik Ventilasyon Uygulanan Grubunun Tedavi İle Tedavi ile grupların PaCO₂ değerindeki değişimlerin karşılaştırılması

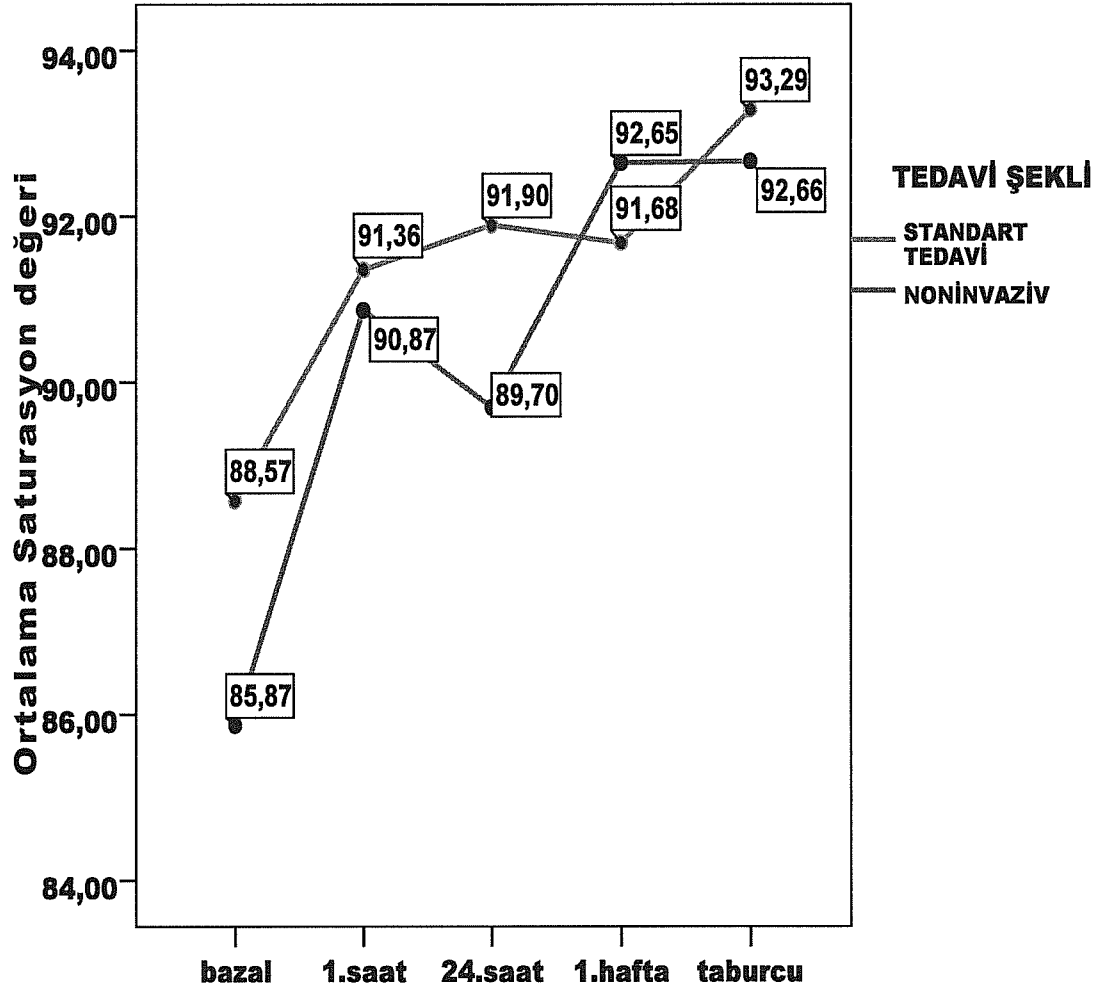
PaCO₂'de noninvaziv grubunda daha fazla ve daha belirgin düzelme görüldü. NPPV grubunda PaCO₂ değeri daha yüksek olmasına rağmen 1. saatten itibaren belirgin bir

azalma görülmüş ve 1.haftada ST grubu değerlerine yaklaşmıştır ki ST grubunda bazal PaCO₂ değeri zaten daha düşüktü.



Şekil 10. Standart Tedavi ve Noninvaziv Mekanik Ventilasyon Uygulanan Grubunun Tedavi ile PaO₂ Değerindeki Değişimlerin Karşılaştırılması

PaO₂ değeri her iki grupta 1. saatte artarken bu artış noninvaziv grubunda daha belirgindi. İki grupta da 24. saatte oksijen değerindeki artış da azalma görüldü. Fakat noninvaziv grubunda 1. haftadaki oksijen değerindeki yükselme daha fazla idi.



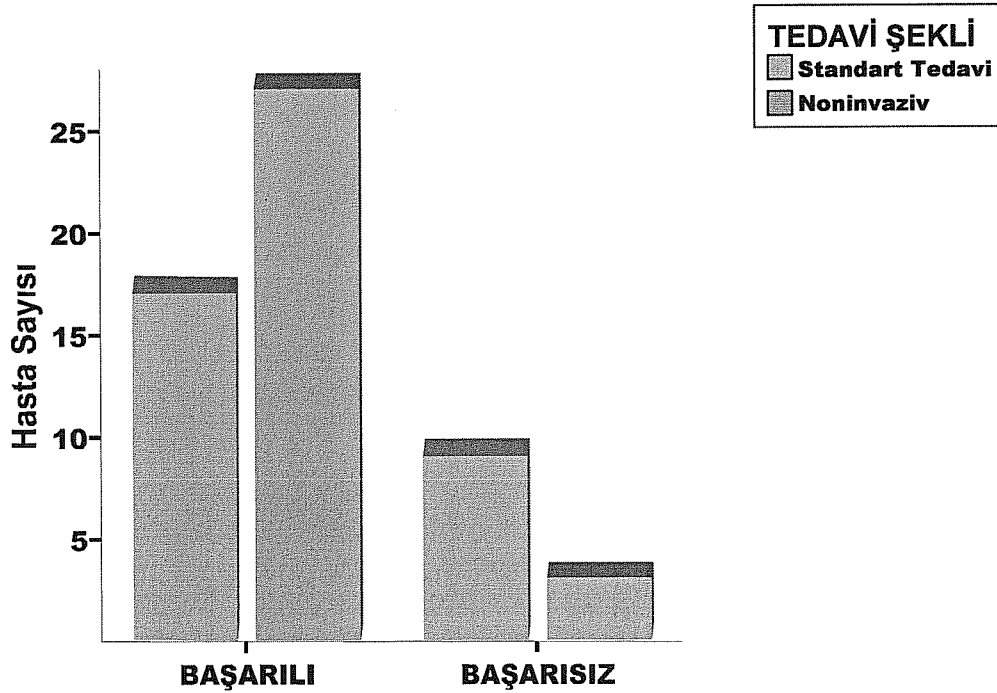
Şekil 11. Standart Tedavi ve Noninvaziv Mekanik Ventilasyon Uygulanan Grubunun Tedavi İle Grupların Oksijen Saturasyon Değerindeki Düzelmelerin Karşılaştırılması

İki grubun saturasyon grafiğinde 1. saatten itibaren yükselme olmaktadır ve bu yükseliş noninvaziv grubunda daha belirgin idi.

Grup I hastaların hastanede yatış süresi 17.7 ± 7.6 , grup II hastaların hastanede yatış süresi 17.2 ± 9.7 gündü. İki grup arasında hastanede yatış süresi açısından anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$). Her iki grupta da eşlik eden hastalıklar gibi yatış süresini etkileyen faktörler arasında anlamlı fark yoktu.

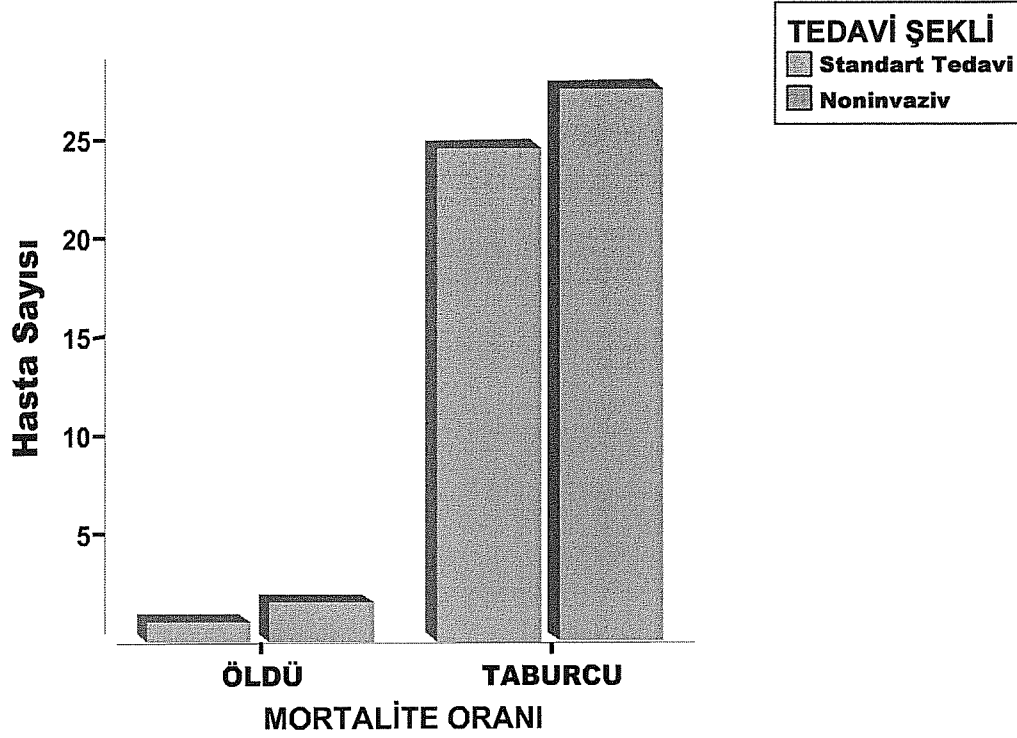
TEDAVİNİN BAŞARI VE BAŞARISIZLIK KRİTERLERİ SONUÇLARI

Standart tedavi grubunda 17 hasta, NPPV grubunda ise 27 hasta klinik ve laboratuvar değerlerinde düzelme ile taburcu edildi. Grup I'de 9 hasta klinik ve arter kan gazında kötüleşme olması üzerine NPPV uygulandı ve 8 hasta NPPV sonrası başarı ile taburcu olurken bir hastada mekanik ventilasyon ihtiyacı oldu, sonrasında öldü. Grup II'de 3 hastada kan gazı ve klinik kötüleşme olması üzerine mekanik ventilasyon uygulandı ve 2 hasta mekanik ventilasyon uygulamasından sonra öldü, 1 hasta taburcu edildi. Tedavinin başarı ve başarısızlık oranları açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Şekil 12'de her iki grubun başarılı ve başarısız olunan hasta sayısı grafiği görülmektedir.



Şekil 12. Standart Tedavi ve Noninvaziv Mekanik Ventilasyon Uygulanan Grubunun Başarı Grafiği

Şekil 12'de her iki grubun taburcu olan ve ölen hasta sayısı grafiği görülmektedir.



Şekil 13. Standart Tedavi ve Noninvaziv Mekanik Ventilasyon Uygulanan Grubunun Taburcu ve Ölüm Oranı Grafiği

TEDAVİNİN BAŞARISIZ OLDUĞU HASTALAR

Grup I

Standart tedavi ile başarısız olan 9 hastaya başlangıçta NPPV tedavisi uygulandı; NPPV tedavisi ile 8 hastada klinik ve arter kan gazlarında düzelme görülüp taburcu edildi. Fakat 16 numaralı hasta NPPV uygulamasının 2. gününde solunumu yüzeyleşmesi üzerine entübe edildi. Yatışının 19. günü ve mekanik ventilatör desteğinin 12. gününde kardiyak arrest gelişti ve resüsitasyona yanıt vermeyerek öldü. Hastanın pnömonisi vardı ve balgam kültürlerinde üreme olmadı, yoğun bakımda takibi sırasında akut böbrek yetmezliği gelişti. Hasta sepsis ve buna sekonder sebeplerden kaybedildi. 6 numaralı hasta acil servisten yatmıştı, pnömonisi vardı. Hastanın yatışının 4. gününde kan gazının kötüleşmesi üzerine NPPV uygulandı ve 20. gün taburcu edildi. 12 numaralı hasta acil servisten yatmıştı ve standart tedavi ile takip edilirken klinik düzelme olmaması ve arteriyel kan gazında kötüleşme olması üzerine NPPV 4. günden

itibaren uygulandı. Hastanın EKO'sunda PAB: 80 mmHg, sağ boşluklar dilate ve ileri TY'si mevcuttu. Acil serviste çekilen Toraks CT Anjio'da her iki ana pulmoner arter ve distal dalları açık, bilateral pleural efüzyon dışında özellik yoktu. Hastanın diüretik tedavisi sonrası sağ bacakta çap farkı saptandı ve Alt Ekstremitte Doppler Usg'de sağ safena magna da akut trombus saptandı. Hastaya Pulmoner tromboemboli ve DVT tanılarıyla antikoagülasyon tedavisi verildi. Yatışının 42. gününde taburcu edildi. 13 numaralı hasta da acil servisten yatmıştı ve başka bir hastaneden durumunda düzelme olmaması üzerine bize gönderilmişti. Hastanın EKO'sunda PAB:65 mmHg idi ve pnömonisi vardı. Hastanın balgam kültüründe *Serratia Marcessens* üremesi oldu. Kan gazlarında düzelme olmaması üzerine 6. gün NPPV tedavisine geçildi. Yatışının 30. gününde taburcu edildi. 17 numaralı hasta poliklinikten yatmıştı, DM dışında komorbiditesi yoktu. Hastanın 9. gün kan gazının kötüleşmesi üzerine NPPV uygulandı. Yatışının 20. gününde taburcu edildi. 32 numaralı hastanın komorbid hastalığı yoktu, yatışının 4. gününde kan gazının kötüleşmesi üzerine NPPV uygulandı ve 15. gün taburcu edildi. 54 numaralı hasta acil servisten yattı ve akciğer grafisinde sağ alt zonda kitlesi mevcuttu ve EKO'sunda PAB:65 mmHg idi. Hasta da ST'nin 5. gününde klinik ve arteryel kan gazının kötüleşmesi üzerine NPPV tedavisine geçildi. Hasta 22. gün taburcu edildi. 1,5 ay sonra bilinç bulanıklılığı şikayeti ile acil servise başvurdu ve exitus oldu. 68 numaralı hasta yatışının 3. gününde kan gazının kötüleşmesi üzerine NPPV tedavisine geçildi, 20. gün taburcu edildi.

Grup I'de başarılı ve başarısız olan hastalar arasında yaş, cinsiyet, eşlik eden hastalıklar, vital bulgular, arter kan gazı ve solunum fonksiyon testleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Grup I'de başarısız olan hastaların yatış süresi başarılı olan hastalara göre daha uzundu ve bu fark anlamlı idi ($p<0,05$). Tablo 29'da standart tedavi alan grupta başarısız olan hastaların özellikleri görülmektedir.

Tablo 29. Standart Tedavi Uygulanan Grupta Başarısız Olan Hastalar

Numara	Hasta No	Yaş	Cinsiyet	Eşlik eden hastalıklar	Başarısızlık Nedeni	Uygulanan tedavi	Sonuç
1	3	68	Erkek	DM + Pnömoni	Kan gazında kötüleşme(4.gün)	NPPV	Taburcu (16.gün)
2	6	79	Erkek	Pnömoni	Kan gazında kötüleşme(4.gün)	NPPV	Taburcu (20.gün)
3	12	70	Erkek	KVH	Kan gazında kötüleşme(4.gün)	NPPV	Taburcu (42.gün)
4	13	68	Erkek	Pnömoni	Kan gazında kötüleşme(6.gün)	NPPV	Taburcu (31.gün)
5	16	73	Erkek	Pnömoni	Kan gazında kötüleşme(5.gün)	NPPV MV(7.gün)	Exitus (19.gün)
6	17	61	Erkek	DM	Kan gazında kötüleşme(9.gün)	NPPV	Taburcu (20.gün)
7	32	66	Erkek	Yok	Klinik düzelme yok,kan gazında kötüleşme(4.gün)	NPPV	Taburcu (18.gün)
8	54	68	Erkek	Akciğer Ca + Pnömoni	Klinik ve kangazında kötüleşme (5.gün)	NPPV	Taburcu (22.gün)
9	68	68	Erkek	Yok	Kan gazında kötüleşme(3.gün)	NPPV	Taburcu (20.gün)

NPPV: Noninvasiv Positive Pressure Ventilation, MV: Mekanik Ventilasyon, DM: Diabetes mellitus, KVH: Kardiyovasküler hastalık

Grup II

Tablo 30'da grup II'de başarısız olan hastalar görülmektedir. NPPV uygulanan 3 hastada başarısız olundu. Başarısız olunan tüm hastalara mekanik ventilasyon uygulandı. 23 numaralı hasta acil servisten yatmıştı ve EKO'sunda PAB:55 mmHg, EF: %44 idi. Yatışının 3. gününde solunumu yüzeyelleşmesi üzerine entübe edildi. Gönderilen trakeal aspirat kültüründe P. Aeroginosa üremesi oldu. Entübasyonun 5.gününde ventilatörden ayrıldı ve yatışının 15.gününde taburcu edildi. 63 numaralı hasta acil servisten yatmıştı; 19. saatinde kardiyorespiratuar arrest nedeniyle resüte edildi ve resüsitasyona cevap alındı. Başvurduğu dönemde alınan balgam kültüründe üreme olmazken mekanik ventilatör uygulandığı dönemde gönderilen trakeal aspirat kültüründe A. Bouvmania üremesi oldu. Entübasyonun 6. gününde kardiyak arrest sonrası resüsitasyona yanıt alınamayıp öldü. 64 numaralı hasta acil servisten yatmıştı ve eşlik eden hastalık olarak pnömonisi mevcuttu. Balgam kültüründe P. Aeroginosa üremesi oldu. Yatışının 8. saatinde saturasyonları düşmesi üzerineinvasiv mekanik ventilatör uygulandı. Yoğun bakımda yattığı sürede gastrointestinal kanama ve akut böbrek yetmezliği gelişti ve dialize girdi ve 23. gün kardiyorespiratuar arrest nedeniyle resüsitasyona yanıt alınamayıp öldü.

Grup II’de başarılı ve başarısız olan hastaların yaş, cinsiyet, eşlik eden hastalık, vital bulgular, arter kan gazı ve solunum fonksiyon testleri karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Grup II’de tedavi ile başarılı ve başarısız olan hastaların yatış süresi açısından anlamlı fark yoktu. Tablo 30’da noninvaziv pozitif basınçlı ventilasyon uygulanan grupta başarısız olan hastalar görülmektedir.

Tablo 30. Noninvaziv Pozitif Basınçlı Ventilasyon Uygulanan Grupta Başarısız Olan Hastalar

Numara	Hasta numarası	Yaş	Cinsiyet	Komorbidite	Başarısızlık nedeni	Uygulanan tedavi	sonuç
1	23	68	Erkek	KVH*	Respiratuar arrest (3.gün)	MV**	Taburcu (15.gün)
2	63	48	Erkek	KVH*	Respiratuar arrest (19.saat)	MV	Exitus (6.gün)
3	64	72	Erkek	yok	Respiratuar arrest (8. saat)	MV	Exitus (23.gün)

*Kardiyovasküler hastalık (Hipertansiyon, Atrial Fibrilasyon, Kalp yetmezliği) ** Mekanik ventilasyon

KOMPLİKASYONLAR

Standart Tedaviye Bağlı Gelişen Komplikasyonlar:

Standart tedaviye bağlı bir komplikasyon gelişmedi.

NPPV Kullanımına Bağlı Gelişen Komplikasyonlar:

Tedavinin başlangıcında NPPV uygulanan 6 hasta BİPAP’ı tolere edemedi ve taburcu oldu. Bir hastada maskeye bağlı burun üzerinde basınç yarası oluştu. Bir hastada karında distansiyon şikayeti oldu fakat bu durum tedaviyi kesmeyi gerektirmedi. İki hastada gözlerde kızarıklık oldu fakat tedavinin kesilmesi gerekmedi.

5. TARTIŞMA

KOAH'ın özelliği genellikle alevlenmelerle seyreden bir hastalık olmasıdır. Hastalığın mortalitesi, ekonomik kayıp ve iş-güç kaybı daha çok alevlenmeler nedeniyle olmaktadır. KOAH'lı hastalarda hastaneye yatışa neden olan yıllık ortalama atak sayısı 2-3'tür⁽¹¹⁴⁾. Ataklar başta enfeksiyonlar olmak üzere çok değişik nedenlerle olmaktadır. İlk alevlenme ile hastaneye başvuran hastaların % 20-30'u 8 hafta içinde yeni bir alevlenme ile hastaneye kabul edilmekte ve her alevlenmenin hastane başvurularını ve mortaliteyi artırdığı ileri sürülmektedir⁽¹¹⁵⁾. Bu olgularda genel mortalite % 15⁽¹¹⁶⁾, ilk bir yıl içindeki mortalite % 40 civarındadır⁽¹¹⁷⁾.

KOAH alevlenme tedavisinde standart medikal tedavi oksijen, bronkodilatatörler, kortikosteroidler ve gerektiğinde antibiyotik tedavisinden oluşmaktadır⁽⁸¹⁾. Fakat standart tedaviye yanıt vermeyip solunum yetmezliği gelişen ve mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hasta oranı % 25 civarındadır. KOAH alevlenmesine bağlı hiperkapnik solunum yetmezliği ile başvuran hastaların % 20-30'u, mekanik ventilasyon desteğine rağmen hayatlarını kaybetmektedir⁽¹¹⁸⁾. Yine medikal tedaviye ile hastane mortalitesi % 6-40 olarak bildirilmiştir⁽¹¹⁹⁾. Mekanik ventilasyonun amacı atak düzelinceye kadar solunum iş yükünü azaltmak, solunum kaslarını dinlendirmek, gaz değişimini düzeltmek ve asit-baz dengesini devam ettirmektir. Fakat mekanik ventilasyon uygulaması sırasında larinks, farinks, trakeada ülserasyon, ödem, stenoza, barotavma, pnömotoraks, ventilatör ilişkili pnömoni, solunum kaslarında atrofi ve diyafragma kasının mekaniklerinde bozulma ve yoğun bakım ile ilişkili çok ciddi komplikasyonlar gelişmektedir⁽¹²⁰⁾. Ayrıca mekanik ventilasyon sırasında hastanın oral beslenememesi, sedatif ilaçlara ihtiyaç olması da diğer olumsuz yönleridir. Mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastaları bu komplikasyonlardan korumak ve tedavi edebilmek amacıyla kullanıma giren NPPV artık KOAH'a bağlı hiperkapnik solunum yetmezliğinde konvansiyonel tedavinin bir parçası haline gelmiştir. Hiperkapnik solunum yetmezliğinde NPPV uygulaması mekanik ventilasyon ihtiyacını azaltarak, hastanede yatış süresini kısaltarak ve uygulanan hastalardan alınan başarılı sonuçlarla literatürdeki yerini almıştır⁽⁸⁾.

Çalışmaya alınan hastalara KOAH tanısı; anamnez, fizik muayene, akciğer radyografisi, solunum fonksiyon testleri ve arter kan gazları ile konuldu. Spirometrik

testler GOLD evrelemesine göre değerlendirildi ve hastalar evre IV (çok ağır) KOAH'lı idi. Benzer çalışmalarda da KOAH tanısı aynı yöntemler kullanılarak konulmuştu. Çalışmamızda hiperkapnik solunum yetmezliği olarak ise solunum sayısı ≥ 24 /dk, $pH < 7.35$, $PaCO_2 > 45$ mmHg kriterleri alındı. Çelikel'in⁽¹⁰⁷⁾ çalışmasında solunum sayısı > 22 , $pH < 7.35$, $PaCO_2 > 45$ mmHg olarak alınmıştı. Glerant'ın⁽¹²¹⁾ çalışmasında ise solunum sayısı > 25 , $pH < 7.38$, $PaCO_2 > 55$ mmHg olarak alınmıştı. Dikensoy'un⁽¹²²⁾ çalışmasında $pH < 7.35$, $PaCO_2 > 45$ mmHg olarak alınmıştı. Brochard'ın⁽⁸¹⁾ çalışmasında solunum sayısı > 30 /dk, $PaO_2 < 45$ mmHg, $pH < 7.35$ olarak alınmış ve $PaCO_2$ ile ilgili bir değer belirtilmemiştir. Collaborative Research Grup⁽¹²³⁾ çalışmasında $pH \leq 7.25$, $PaCO_2 > 45$ mmHg olan hastalar çalışmaya alınmıştı. Barbe'nin⁽¹²⁴⁾ çalışmasında $pH = 7.33 \pm 0.01$, $PaO_2 45$ mmHg, $PaCO_2 59$ mmHg olan hastalar çalışmaya alınmıştı. Martin'in⁽¹²⁵⁾ çalışmasında $pH < 7.32$, $PaCO_2 > 38$ mmHg olarak kabul edilmişti. Plant'ın⁽⁸⁸⁾ çalışmasında solunum sayısı < 23 /dk, $pH: 7.25-7.35$, $PaCO_2 > 45$ mmHg olarak alınmıştı. Bardi'nin⁽¹²⁶⁾ çalışmasında $PaO_2 \leq 60$ mmHg, $PaCO_2 > 45$ mmHg, $pH \geq 7.30$ olan hastalar çalışmaya alınmıştı. Kaynaklarda KOAH akut alevlenme ile başvuran hastaların % 20'sinde hiperkapnik solunum yetmezliği olduğu bildirilmiş⁽¹²⁷⁾. Bizim çalışmamızda bu oran % 61 olarak saptandı. Bu oranın bu kadar yüksek olmasının nedeni hastanemizin bölgede referans hastane olması, KOAH akut alevlenme nedeniyle diğer hastanelerde tedavi edilen ve sonradan hiperkapni gelişen yada atağı düzelmeyen hastaların hastanemize gönderilip takip etmemiz olabilir. Ayrıca mekanik ventilasyon ve NPPV uygulaması için gerekli personel ve teknik donanımın sadece bizim hastanemizde mevcut olması nedeniyle mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastaların sevk edilmesine de bağlı olabilir.

Noninvaziv uygulaması ile standart tedaviyi karşılaştıran çalışmalarda; Bott ve ark.⁽¹⁰⁵⁾ çalışması 3 merkezde, 60 hasta, Bardi ve ark.⁽¹²⁶⁾ çalışmasında 30 hasta, Plant ve ark.⁽⁸⁸⁾ çalışmasında 14 merkezde toplam 236 hasta, Martin ve ark.⁽¹²⁵⁾ çalışmasında 61 hasta, Barbe ve ark.⁽¹²⁴⁾ çalışmasında 24 hasta, Brochard ve ark.⁽⁸¹⁾ çalışmasında 5 merkezde toplam 85 hasta, Dikensoy ve ark.⁽¹²²⁾ çalışmasında 19 hasta, Glerant ve ark.⁽¹²¹⁾ çalışmasında 87 hasta, Çelikel ve ark.⁽¹⁰⁷⁾ çalışmasında 30 hasta, Apaydın ve ark.⁽¹²⁸⁾ çalışmasında 66 hasta, Kramer ve ark.⁽¹²⁹⁾ çalışmasında 23 hasta, Çete Kök ve ark.⁽¹³⁰⁾ çalışmasında 40 hasta ve Collaborative Research Grup'un⁽¹²³⁾ yaptığı çalışmada

19 merkezde 342 hasta üzerinde yapılmıştır. Bu çalışmaya ise 56 hasta katılmıştır ve hasta sayısı açısından 6. sıradadır.

Bu çalışmadaki hastaların yaş ortalaması; ST uygulanan grupta 67, NPPV uygulanan grupta ise 66.4 idi. Çalışmaya alınan hastaların çoğunluğu erkek (54 erkek, 2 kadın) idi. Hastaların yaş ortalaması KOAH'ın sık görüldüğü yaş grubu ile uyumlu idi. Collaborative Research Grup⁽¹²³⁾ çalışmasında ST'de yaş ortalaması 70, NPPV grubunda 69 idi. Apaydın ve ark.⁽¹²⁸⁾ çalışmasında ST grubunda yaş ortalaması 66.1, NPPV grubunda ise 70 idi. Çelikel ve ark.⁽¹⁰⁷⁾ çalışması ile Bott ve ark.⁽¹⁰⁵⁾ çalışmasında yaş ortalaması ile ilgili bilgi verilmemiştir. Glerant ve ark.⁽¹²¹⁾ çalışmasında mNPPV alan grupta 66.4, nNPPV alan grupta 67.2, ST alan grupta ise 69.8 idi. Dikensoy ve ark.⁽¹²²⁾ çalışmasında ST grubunda 64.5, NPPV grubunda 65.6 idi. Brochard ve ark.⁽⁸¹⁾ çalışmasında ST grubunda 69, NPPV grubunda 71 idi. Barbe ve ark.⁽¹²⁴⁾ çalışmasında ST grubunun yaş ortalaması 65, NPPV grubunun yaş ortalaması ise 70 idi. Martin ve ark.⁽¹²⁵⁾ çalışmasında ST alan grupta yaş ortalaması 58, NPPV grupta ise 64 idi. Plant ve ark.⁽⁸⁸⁾ çalışmasında her iki grupta da yaş ortalaması 69 idi. Bardi ve ark.⁽¹²⁶⁾ çalışmasında ST grubunda yaş ortalaması 70, NPPV grubunda yaş ortalaması 68 idi. Çete Kök ve ark.⁽¹³⁰⁾ çalışmasında ST grubunda yaş ortalaması 66.7, NPPV grubunda 63.4 idi. Kramer ve ark.⁽¹²⁹⁾ çalışmasında yaş ortalaması ST grubunda 70, NPPV grubunda 67 idi ve kadın erkek sayıları hemen hemen eşit idi. Diğer çalışmalarda da bizim çalışmamızda olduğu gibi erkek hasta sayısı daha fazla idi. Bu durum ülkemizde sigara içme alışkanlığının erkeklerde daha fazla olması ve mesleki maruziyetin erkeklerde daha fazla olmasına bağlandı. Erkek hastaların tümü yoğun sigara içisi idi ve iki kadın hasta sigara içmiyordu. Bu hastalardan birinde kronik bronşit öyküsü mevcut idi ve diğer hasta da ise biomass maruziyeti vardı (kırsal bölgedeki kadınlarda, havalanması yetersiz ortamlarda yemek pişirme, ısınma amacı ile odun, tezek, saman, ve benzeri maddelerin yakılması ve dumanına maruziyet sonucunda KOAH gelişmiş olabileceğini düşünüyoruz). Hastalarımızın sigara içme oranı ST grubunda 40.7 p/yıl, NPPV grubunda 58.5 p/yıl idi. Barbe ve ark.⁽¹²⁴⁾ çalışmasında tüm hastaların sigara içicisi olduğu ve ortalama 68 p/yıl sigara kullandıkları belirtilmiştir. Çete Kök ve ark.⁽¹³⁰⁾ çalışmasında sigara içme oranı ST grubunda 52 p/yıl, NPPV grubunda 44 p/yıl idi. Apaydın⁽¹²⁸⁾ ve ark. çalışmasında ST grubunda 50 p/yıl, NPPV grubunda 60 p/yıl olarak

belirtilmiş. Benzer diğer çalışmalarda sigara içme alışkanlığından ve oranından bahsedilmemiştir.

Hastaların meslek dağılımına baktığımızda her iki grupta da çiftçiler ve işçiler çoğunluğu oluşturmakta idi. Bu durum ülkemizde sigara içme alışkanlığının bu mesleklerde daha fazla olduğunun bir göstergesi olduğu gibi aynı zamanda mesleksel maruziyetinde olabileceğini düşündürmektedir. Kliniğimizde daha önce yapılan Çete Kök ve ark.⁽¹³⁰⁾ çalışması ile de uyumludur. Diğer çalışmalarda meslek dağılımından bahsedilmemiştir.

Kaynaklardaki çalışmalarda hastaların bazal arter kan gazları ve vital bulguları Tablo 31'de özetlenmektedir.

Tablo 31. Standart Tedavi İle Noninvaziv Ventilasyonu Karşılaştıran Çalışmaların Kan Gazı ve Vital Bulguları

Çalışma	Yaş	Hasta sayısı	Yöntem	Solunum sayısı (/dk)	Nabız sayısı (/dk)	pH	PaO ₂ (mmHg)	PaCO ₂ (mmHg)
<i>Çete Kök</i> ⁽¹³⁰⁾								
ST								
NPPV	66	20	-	30	111	7.29	56.4	64.19
	63	20	BiPAP*	31	103	7.23	56.3	70.33
<i>Boit</i> ⁽¹⁰⁵⁾								
ST								
NPPV	-	30	-	-	-	7.33	-	64.5
	-	30	BiPAP	-	-	7.34	-	64.5
<i>Kramer</i> ⁽¹²⁹⁾								
ST								
NPPV	70	12	-	32.2	103.4	7.29	56.8	80,6
	67	11	BiPAP	32.9	106.6	7.27	61.0	80.9
<i>Brochard</i> ⁽⁸¹⁾								
ST								
NPPV	69	42	-	-	107	7.28	39	67
	71	43	PSV**	-	105	7.27	41	70
<i>Barbe</i> ⁽¹²⁴⁾								
ST								
NPPV	65	10	-	-	-	7.33*	45*	59.3*
	70	14	BiPAP	-	-			
<i>Çelikel</i> ⁽¹⁰⁷⁾								
ST								
NPPV	-	15	-	35	108	7.28	54.3	66.6
	-	15	PSV**	34	99	7.27	55.4	68.8
<i>Martin</i> ⁽¹²⁵⁾								
ST								
NPPV	58	11	-	27	116	7.28	-	72
	64	12	BiPAP	28	107	7.27	-	79
<i>Plant</i> ⁽⁸⁸⁾								
ST								
NPPV	69	118	-	28	-	7.31	52.5	64.9
	69	118	BiPAP	28	-	7.32	51.8	66.2
<i>Bardi</i> ⁽¹²⁶⁾								
ST								
NPPV	70	15	-	30.2	84.6	7.39	50.9	52.2
	68	15	BiPAP	33.3	89.2	7.36	45.8	59.5
<i>Tez</i>								
ST								
NPPV	67	26	-	30	103	7.36	58.1	55.8
	66	39	BiPAP	28.4	106	7.27	58.2	73.5
<i>Glerant</i> ⁽¹²¹⁾								
ST	69	29	-	-	109	7.30	-	77.5
mNPPV	64	29	BiPAP	-	104	7.30	-	78
nNPPV	67	29	BiPAP	-	103	7.29	-	79
<i>Collaborative Research Grup</i> ⁽¹²³⁾								
ST	70	171	-	24	96	7.35	-	65
NPPV	69	171	BiPAP	24	98	7.34	-	66
<i>Dikensoy</i> ⁽¹²²⁾								
ST	64	9	-	31	101	7.28	50	65
NPPV	65	10	BiPAP	28	92	7.23	57	70
<i>Apaydin</i> ⁽¹²⁸⁾								
ST	66	28	-	24	105	7.31	57	71
NPPV	70	38	PSV**	24	107	7.28	64	79

*Bilevel Positive Airway Pressure, **Pressure Support Ventilation

Bu çalışmada ST grubunun solunum sayısı 30/dk, nabız sayısı 103/dk, NPPV grubunun solunum sayısı 28.4/dk, nabız sayısı 106/dk idi. Çete Kök ve ark.⁽¹³⁰⁾ çalışmasında solunum sayısı ST grubunda 30/dk, NPPV grubunda 31/dk idi. Kramer ve ark.⁽¹²⁹⁾ çalışmasında solunum sayısı ST grubunda 32.2, NPPV grubunda 32.9 idi. Çelikel ve ark.⁽¹⁰⁷⁾ çalışmasında ST grubunda solunum sayısı 35/dk, NPPV grubunda 34/dk idi. Martin ve ark.⁽¹²⁵⁾ çalışmasında solunum sayısı ST grubunda 27, NPPV grubunda 28 idi. Plant ve ark.⁽⁸⁸⁾ çalışmasında her iki grupta da solunum sayısı 28 idi. Bardi ve ark.⁽¹²⁶⁾ çalışmasında solunum sayısı ST grubunda 30.2, NPPV grubunda 33.3 idi. Apaydın ve ark.⁽¹²⁹⁾ çalışmasında her iki grupta da solunum sayısı 24 idi. Dikensoy ve ark.⁽¹²²⁾ çalışmasında solunum sayısı ST grubunda 31, NPPV grubunda 28 idi. Collaborative Research Grup⁽¹²³⁾ çalışmasında her iki grupta da solunum sayısı 24 idi. Glerant ve ark.⁽¹²¹⁾ çalışması, Barbe ve ark.⁽¹²⁴⁾ çalışması, Bott ve ark.⁽¹⁰⁵⁾ çalışması ve Brochard ve ark.⁽⁸¹⁾ çalışmasında solunum sayısı değerleri belirtilmemiştir. Solunum sayısına bakıldığında çalışmamız kaynaklardaki solunum sayısı ile benzer idi.

Çalışmamızdaki hastaların başlangıç arter kan gazı değerleri ST ve NPPV grubunda sırasıyla ; pH 7.36-7.27, PaO₂ 58.1 mmHg-58.2 mmHg, PaCO₂ 55.8 mmHg-73.9 mmHg, oksijen saturasyonu % 88.4- %85.8 idi. Bu çalışmada iki grubun başlangıç pH ve PaCO₂ değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Plant ve ark.⁽⁸⁸⁾, Barbe ve ark.⁽¹²⁴⁾, Martin ve ark.⁽¹²⁵⁾, Brochard ve ark.⁽⁸¹⁾, Bott ve ark.⁽¹⁰⁵⁾, Kramer ve ark.⁽¹²⁹⁾, Çelikel ve ark.⁽¹⁰⁷⁾, Glerant ve ark.⁽¹²¹⁾, Collaborative Research Grup⁽¹²³⁾ çalışması, Çete Kök ve ark.⁽¹³⁰⁾ çalışmasında PaCO₂ değeri açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu. Dikensoy ve ark.⁽¹²²⁾, Bardi ve ark.⁽¹²⁶⁾, Ursavaş ve ark.⁽¹³¹⁾, Yıldız ve ark.⁽¹³²⁾ çalışmasında ise iki grup arasında PaCO₂ açısından anlamlı fark izlenmiş olup NPPV grubunda ST grubuna göre daha yüksek idi. Bu çalışmalarda PaCO₂ değerinin daha yüksek olması randomizasyonda bir çelişki olduğunu gösterecek şekilde çalışmaları sonuçlarında NPPV uygulamasının daha başarılı olması yüksek PaCO₂ değerlerine güvenle NPPV uygulanabileceğini göstermesi açısından daha anlamlıdır.

NPPV uygulamasında BİPAP marka bilevel ventilatör kullanıldı. Daha az kooperasyon gerektirmesi ve daha az hava kaçağı olacağı için yüz maskesi ile uygulandı. Brochard ve ark.⁽⁸⁷⁾, Apaydın ve ark.⁽¹²⁸⁾, Çelikel ve ark.⁽¹⁰⁷⁾ çalışmasında mekanik ventilatör ile “PSV” modunda yüz maskesi uygulamışlardır. Dikensoy ve ark.⁽¹²²⁾ “BİPAP”

uygulamasını nazal yada yüz maskesiyle, Glerant ve ark.⁽¹²¹⁾ ağızlık ve nazal maskeyle, Brochard ve ark.⁽⁸⁷⁾ yüz maskesiyle, Martin ve ark.⁽¹²⁵⁾ öncelikle nazal maske kullanmışlar fakat hava kaçağı olanlara ve tolere edemeyenlere oronazal maske yada total yüz maskesi kullanmışlardır. Plant ve ark.⁽⁸⁸⁾ yüz maskesi, total yüz maskesi yada nazal maske kullanmışlardır. Bardi ve ark.⁽¹²⁶⁾, Bott ve ark.⁽¹⁰⁵⁾, Barbe ve ark.⁽¹²⁴⁾ nazal maske uygulamışlardır. Collaborative Research Grup⁽¹²³⁾ çalışmasında NPPV yüz maskesi aracılığı ile uygulanmıştır. Bilevel ventilatör taşınabilir ve yoğun bakım odası dışında normal servis odalarında da uygulanabilir olması nedeniyle daha avantajlıdır. Ayrıca ülkemizde her hastanede yeterli ventilatör ve eğitimli personel olmadığından bilevel ventilatör, kullanımı kolay olması ve ucuz olması nedeniyle daha uygulanabilir bir cihazdır.

NPPV uygulamasının yoğun bakım odasında mı yoksa normal servis odasında mı olması ile ilgili farklı görüşler vardır. Çelikel ve ark.⁽¹⁰⁷⁾, Brochard ve ark.⁽⁸⁷⁾, Kramer ve ark.⁽¹²⁹⁾, Martin ve ark.⁽¹²⁵⁾, Apaydın ve ark.⁽¹²⁸⁾, Glerant ve ark.⁽¹²¹⁾ NPPV uygulamasını yoğun bakım odasında yapmışlardır Collaborative Research Grup⁽¹²³⁾ çalışmasında, Barbe ve ark.⁽¹²⁴⁾ çalışmasında, Bardi ve ark.⁽¹²⁶⁾ çalışmasında, Plant ve ark.⁽⁸⁸⁾ çalışmasında, Dikensoy ve ark.⁽¹²²⁾ çalışmasında normal servis odasında NPPV uygulanmıştır.

NPPV uygulamasında başlangıç basınç değerleri açısından iki farklı yaklaşım vardır. İlkinde yüksek inspiriyum basınç değeri ile başlanarak kısa süreli başarı sağlamak amaçlanmaktadır. Fakat bu yöntemde hasta cihaza ve maskeye kolay alışmamakta ve yüksek basınç değerini tolere edememektedir. Diğer yöntemde ise düşük inspiriyum basınç değeri (6-8 cmH₂O) ile başlanarak hastanın cihazı tolere etmesi sağlanmakta ve cihaza ve maskeye uyumu sağlandıktan sonra kan gazındaki değişimlere göre ve hastanın tolere edebileceği seviyeye kadar inspiriyum basıncının (1-2 cmH₂O) titre edilerek artırılmasıdır. Biz de çalışmamızda düşük inspiriyum basıncıyla başlayıp hastanın klinik ve arter kan gazı değerlerine göre basınç değerlerini yükselttik. Başlangıç inspiratuar pozitif hava yolu basıncı (IPAP) 8-10 cmH₂O, ekspiratuar pozitif havayolu basıncı (EPAP) 4-5 cmH₂O olarak ayarlandı. Kan gazları ve klinik durumlar değerlendirilerek IPAP maksimum 18 cmH₂O, EPAP 6 cmH₂O değerlerine ulaşıldı. Ortalama IPAP 13.7 cmH₂O, EPAP 5.8 cmH₂O idi. Diğer

çalışmalarda da Kramer ve ark.⁽¹²⁹⁾ çalışmasında 8/2 cmH₂O IPAP/EPAP değerleri ile başlanarak her 30 dk'da bir hastanın toleransı dikkate alınarak IPAP ve EPAP değerlerini artırmışlar ve ulaştıkları ortalama IPAP/EPAP değerini 11.3/2.6 cmH₂O olarak bildirmişlerdir. Plant ve ark.⁽⁸⁸⁾ 10/4 cmH₂O IPAP/EPAP değerleri ile başlayıp maksimum 20/5 cmH₂O değerlerine çıkmışlar fakat ortalama IPAP/EPAP değeri hakkında bilgi vermemişlerdir. Yıldız ve ark.⁽¹³²⁾ IPAP 6-8 cmH₂O, EPAP 4 cmH₂O değerleri ile başlamışlar, fakat ulaştıkları maksimum değerler ve ortalama değerler hakkında bilgi vermemişlerdir. Ursavaş ve ark.⁽¹³¹⁾ çalışmasında başlangıç IPAP/EPAP değeri olarak 10/4 cmH₂O ile başlanmış ve ulaştıkları maksimum IPAP/EPAP değerini 20/8 cmH₂O olarak bildirmişler fakat ortalama IPAP ve EPAP değeri hakkında bilgi vermemişlerdir. Dikensoy ve ark.⁽¹²²⁾ 8/3 cmH₂O IPAP/EPAP değeri ile başlamışlar ve ortalama 12.5±2.5 cmH₂O değerlerine ulaşmışlardır. Bardi ve ark.⁽¹²⁶⁾ başlangıç IPAP değeri hakkında bilgi vermemişler, başlangıç EPAP değerini 2-4 cmH₂O olarak bildirmişlerdir ve ortalama IPAP 13±2 cmH₂O (minimum12, maksimum16), ortalama EPAP 3±1 cmH₂O (minimum 2, maksimum 4) değerlerine ulaşmışlardır. Glerant ve ark.⁽¹²¹⁾ çalışmasında IPAP ve EPAP basınç değerleri hakkında bilgi verilmemiştir. Brochard ve ark.⁽⁸⁷⁾ başlangıç değeri olarak 20 cmH₂O PS (“pressure support”) ile başlanmış, hava kaçağına ve akım sinyaline bağlı olarak basınç düzeyi ayarlanmıştır. Çelikel ve ark.⁽¹⁰⁷⁾ 15 cmH₂O PS, 5 cmH₂O PEEP (positive end- expiratory pressure) değerleri ile başlamış ve ortalama PS değeri 15.4±3.0 olarak bildirmişlerdir. Martin ve ark.⁽¹²⁵⁾ ortalama IPAP ve EPAP değeri olarak 5 cmH₂O (CPAP) ile başlamışlar ve maksimum IPAP/EPAP değeri olarak 11.4 cmH₂O/5.7 cmH₂O seviyesine ulaşmışlardır. Collaborative Research Grup⁽¹²³⁾ çalışmasında EPAP 2-4 cmH₂O ve IPAP 6-8 cmH₂O ile başlanmış olup EPAP 4-6 cmH₂O değerine, IPAP ise her 5-6 dakikada bir hastanın tolere ettiği düzeye kadar 2 cmH₂O arttırıldığı bildirilmiştir. Barbe ve ark.⁽¹²⁴⁾ çalışmasında IPAP değeri olarak ortalama 14.8±0.5 cmH₂O, EPAP değeri olarak 5 cmH₂O bildirilmiştir. Apaydın ve ark.⁽¹²⁸⁾ çalışmasında başlangıç IPAP/EPAP değeri 10 cmH₂O/4 cmH₂O olup basınçlar her seferinde 1-2 cmH₂O artırılıp maksimum IPAP 20 cmH₂O, EPAP 8 cmH₂O olarak belirtilmiştir. Bott ve ark.⁽¹⁰⁵⁾ çalışmasında başlangıç IPAP/EPAP değeri ve ortalamaları hakkında bilgi verilmemiştir.

NPPV'nin uygulama süresi ile ilgili farklı yaklaşımlar mevcuttur. Genellikle uygulama süresi ilk günlerde daha fazla olup sonraki günlerde daha kısa olmaktadır. Bu çalışmada NPPV ilk gün beslenme ve nebulizatör kullanımı dışında sürekli, ikinci günden itibaren 12-15 saat/gün olarak uygulandı. Benzer şekilde Plant ve ark.⁽⁸⁸⁾ çalışmasında NPPV'yi tüm hastalarda ilk gün 24 saat, ikinci gün 16 saat, üçüncü gün 12 saat olacak şekilde uygulamışlar ve 4. gün hastanın klinik durumu iyi ise uygulamayı bırakmışlardır. Bott ve ark.⁽¹⁰⁵⁾ NPPV'yi günde en az 16 saat olacak şekilde uygulamışlar ve hastanın klinik durumu düzeldikçe uygulama süresini önce gündüz sonra gece azaltmışlardır. Brochard ve ark.⁽⁸⁷⁾ günde en az 6 saat NPPV uygularken, Kramer ve ark.⁽¹²⁹⁾ günde en az 8 saat olacak şekilde uygulamışlardır. Çelikel ve ark.⁽¹⁰⁷⁾ çalışmasında NPPV'yi ortalama 26.7±16.1 saat olarak uygulamışlardır. Ursavaş ve ark.⁽¹³¹⁾ ilk gün sürekli olarak, sonraki günlerde ise günde 12 saat NPPV uygulamışlardır. Dikensoy ve ark.⁽¹²²⁾ NPPV'yi hastanın beslenmesi ve konuşması dışında sürekli olarak uygulamışlardır. Apaydın ve ark.⁽¹²⁸⁾ çalışmasında ortalama ventilasyon süresi 26.4±27.1 olarak belirtilmiştir. Fakat Bardi ve ark.⁽¹²⁶⁾ ilk gün en az 20 saat /gün uygularken sonraki günler sabah 3 saat, öğleden sonra 3 saat ve gece 7 saat süreyle uygulamışlardır. Barbe ve ark.⁽¹²⁴⁾ ise sabah 3 saat, öğleden sonra 3 saat ve ilk üç gün süreyle NPPV uygulamışlardır. Collaborative Research Grup⁽¹²³⁾ çalışmasında ilk 3 gün en az 2 - 12 saat şeklinde NPPV uygulanmış, sonraki 2 gün 8 saat/gün ve en az 5 gün süreyle uygulanmasını ve 7-10 gün süreyle kullanılmasını tavsiye etmişlerdir. Martin ve ark.⁽¹²⁵⁾ çalışmasında ortalama NPPV uygulama süresi 2 gün olarak belirtilmiştir. Brochard ve ark.⁽⁸¹⁾ çalışmasında en az 6 saat/gün ve hasta tolere edebilirse daha uzun olacak şekilde uygulamışlardır. Glerant ve ark.⁽¹²¹⁾ çalışmasında ise daha farklı bir yol izlemişlerdir; ağızlık ile NPPV uygulamasını her saat başında 20 dk süreyle ve gece ise daha az sıklıkla 3 saatte bir gibi yapmışlardır, nazal NPPV'yi ise her 3 saatte bir 1 saat şeklinde uygulamışlardır.

Bu çalışmada uygulanan standart tedavi ile diğer çalışmalardaki standart tedavi uygulamaları benzerdi. Fakat Glerant ve ark.⁽¹²¹⁾'nin çalışmasında salbutamol intravenöz olarak uygulanırken ek olarak göğüs fizyoterapisi uygulanmış ve düşük moleküler ağırlıklı heparin verilmemiştir. Brochard ve ark.⁽⁸¹⁾ çalışmasında standart tedavi olarak subkutan terbutalin, aerolise ve intravenöz albuterol, kortikosteroid yada aminofilin yada her ikisini birlikte uygulamışlardır. Bott ve ark.⁽¹⁰⁵⁾ çalışmasında

solunum stimulanı eklenmiştir. Collaborative Research Grup⁽¹²³⁾ çalışmasında solunum stimulanı, teofilin ve mukolitik tedavi eklenmiştir. Bardi ve ark.⁽¹²⁶⁾ ise teofilin ve diüretik uygulamışlar fakat solunum stimulanı ve heparin uygulamamıştır. Apaydın ve ark.⁽¹²⁸⁾, Dikensoy ve ark.⁽¹²²⁾ ise sadece teofilini eklemişlerdir. Çelikel ve ark.⁽¹⁰⁷⁾ ise aminofilin ve 4 saatte bir 1 mg atropin uygulamışlardır.

Tedavinin başarısını değerlendirme de 1. saatteki solunum sayısı, nabız sayısı ve arter kan gazında düzelme eğiliminin olması en önemli gösterge olarak kabul edilmiştir⁽¹⁰⁵⁾. Tablo 32’de bu çalışmadaki ve literatürdeki 1. saat arter kan gazı ve vital bulguların tedavi ile değişimleri görülmektedir.

Tablo 32. Standart Tedavi İle Noninvaziv Pozitif Basıncılı Ventilasyonu Karşılaştıran Çalışmalarda Tedavinin 1. Saatindeki Vital Bulgu ve Arter Kan Gazı Değerleri

Çalışma	Solunum sayısı (/dk)	Nabız sayısı (/dk)	pH	PaO ₂ (mmHg)	PaCO ₂ (mmHg)
<i>Çete KÖK</i> ⁽¹³⁰⁾					
ST***	27.9	102.7	7,29	56.23	62.27
NPPV****	27.7	94.8*	7.30*	57.65	58.40
<i>Botl</i> ⁽¹⁰⁵⁾					
ST	-	-	7.31	-	63.75
NPPV	-	-	7.37	-	54.75
<i>Kramer</i> ⁽¹²⁹⁾					
ST	31	114	-	60	71
NPPV	25*	104*	-	98	68
<i>Brochard</i> ⁽⁸⁷⁾					
ST	33	-	7.26	58	72
NPPV	25*	-	7.31	66	68
<i>Çelikel</i> ⁽¹⁰⁷⁾					
ST	30*	104	7.29*	60*	66.2
NPPV	24*	98	7.34*	84*	64.2
<i>Plant</i> ⁽⁸⁸⁾					
ST	28	-	7.32	56.25	63.75
NPPV	25*	-	7.34*	56.25	61.35
<i>Dikensoy</i> ⁽¹²²⁾					
ST	31	98	7.28	63	66
NPPV	24	85*	7.25	65	63
<i>Apaydın</i> ⁽¹²⁸⁾					
ST	23	104	7.33	63	69
NPPV	22	104	7.35*	78	72
<i>Collaborative</i> ⁽¹²³⁾					
<i>Research Grup**</i>					
ST	23	96	7.35	72	66
NPPV	22*	95*	7.35	82	65
<i>Çalışmamız</i>					
ST	26*	98*	7.36	67*	55
NPPV	26 *	98*	7.29	69 *	69*

*İstatistiksel olarak anlamlı, ** 2. saat değerleri,*** Standart tedavi, ****Noninvasive positive pressure ventilation

Bu çalışmada her iki grupta 1. saatten itibaren solunum sayısı ve nabız sayısında anlamlı düzelme görüldü ($p<0,05$). Nabız sayısındaki azalma NPPV grubunda daha belirgin idi. Bu sonuçlara baktığımızda NPPV'nin kalp hızı ve solunum sayısı üzerine daha etkili olduğu düşünüyoruz. Kramer ve ark.⁽¹²⁹⁾ çalışmasında NPPV

grubunda ST grubuna göre solunum sayısı ve nabız değerlerinde 1. saatte anlamlı düzelme görülmüştür. Fakat sonraki saatlerde solunum sayısı ve kalp hızındaki azalma devam etmesine rağmen bu azalma anlamlı olmamıştır. Çelikel ve ark.⁽¹⁰⁷⁾ çalışmasında solunum sayısındaki azalma iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Brochard ve ark.⁽⁸¹⁾ çalışmasında kalp hızının 1. saatteki değişimi ile ilgili bilgi verilmemiş ve solunum sayısında ise NPPV grubunda 1. saatte anlamlı fark saptanmıştır. Plant ve ark.⁽⁸⁸⁾ çalışmasında solunum sayısında ST grubunda 1. saatte değişiklik gözlenmezken, 4. saatte anlamlı azalma görülmüştür. Plant ve ark.⁽⁸⁸⁾ çalışmasında NPPV grubunda ise hem 1. saatte hem de 4. saatte anlamlı azalma saptanmıştır (kalp hızı ile ilgili bilgi verilmemiştir). Dikensoy ve ark.⁽¹²²⁾ çalışmasında ST grubunda 1. saatte nabız ve solunum sayısında anlamlı değişiklik görülmezken, NPPV grubunda sadece nabız sayısında 1. saatte anlamlı değişiklik görülmüştür. Barbe ve ark.⁽¹²⁴⁾ çalışmasında, Martin ve ark.⁽¹²⁵⁾ çalışmasında, Bardi ve ark.⁽¹²⁶⁾ ve Bott ve ark.⁽¹⁰⁵⁾ çalışmasında 1. saat nabız ve solunum değerleri hakkında bilgi verilmemiştir. Collaborative Research Grup⁽¹²³⁾ çalışmasında nabız ve solunum sayısı olarak 2. saatteki değerleri verilmiştir. Standart tedavi grubunda anlamlı düzelme gözükmezken, NPPV grubunda kalp hızında ve solunum sayısında 2. saatte anlamlı düzelme tesbit etmişlerdir. Glerant ve ark.⁽¹²¹⁾ çalışmasında hastaların 1.,3. ve 12. saat değerlerine bakılmış fakat sonuçları ile ilgili bilgi verilmemiştir. Çete Kök ve ark.⁽¹³⁰⁾ çalışmasında ise ST grubunda solunum sayısı ve nabız değerlerinde anlamlı düzelme olmazken, NPPV grubunda sadece nabız sayısında anlamlı düzelme görülmüştür. Apaydın ve ark.⁽¹²⁸⁾ çalışmasında 1. saatte her iki grupta nabız ve solunum sayısında anlamlı değişiklik görülmemiştir.

Bu çalışmada tedavinin 1. saatinde, 24. saatinde ve taburcu döneminde ST grubunda PaO₂ değerinde anlamlı düzelme görüldü. NPPV grubunda ise PaO₂ değerinde 1. saat, 1. hafta ve taburcu döneminde anlamlı düzelme saptandı. Her iki grupta pH değerinde 1. saatte düzelme görülmedi. NPPV grubunda pH'daki anlamlı düzelme 24. saatten itibaren tedavi sonuna kadar devam etti. Yine PaCO₂ değerinde 1. saatten tedavi sonuna kadar anlamlı düzelme sadece NPPV grubunda görüldü. Standart tedavi grubunda ise PaCO₂ değerinde 1. hafta ve taburcu döneminde anlamlı düzelme saptandı. Bu sonuçlara bakıldığında NPPV grubunda PaCO₂ değerinin daha yüksek olmasına rağmen hiperkapninin ve oksijenlenmenin düzeltilmesinde standart tedaviye

göre daha üstün olduğu düşüncesindeyiz. Bardi ve ark.⁽¹²⁶⁾, Martin ve ark.⁽¹²⁵⁾, Glerant ve ark.⁽¹²¹⁾, Barbe ve ark.⁽¹²⁴⁾ çalışmasında 1. saat arter kan gazı değişimleri hakkında bilgi yoktur. Bott ve ark.⁽¹⁰⁵⁾ çalışmasında 1. saat pH ve PaCO₂ değerlerinde NPPV grubunda ST grubuna göre anlamlı düzelme görülmüştür. Collaborative Research Grup⁽¹²³⁾ çalışmasında 2. saat arter kan gazı değerleri belirtilmiş olup; NPPV grubunda pH, PaO₂ değerinde anlamlı düzelme görülürken, ST grubunda sadece PaO₂ değerinde anlamlı düzelme görülmüştür. Bu çalışmada 2. saat PaCO₂ değerinde düzelme saptanmamıştır. Dikensoy ve ark.⁽¹²²⁾ çalışmasında 1. saat pH, PaCO₂, PaO₂ değerlerinde iki grupta da anlamlı düzelme görülmemiştir. Plant ve ark.⁽⁸⁸⁾ çalışmasında pH, PaCO₂, PaO₂ değerlerinde her iki grupta da 1. saatte anlamlı düzelme görülürken, NPPV grubunda PaCO₂ değerindeki düzelme daha belirgin olarak saptanmıştır. Brochard ve ark.⁽⁸⁷⁾ çalışmasında her iki grupta da pH, PaO₂ değerlerinde 1. saatte anlamlı düzelme görülürken, NPPV grubunda PaCO₂ değerinde anlamlı düzelme görülmemiş fakat ST grubunda ise PaCO₂ değerinde kötüleşme saptanmıştır. Apaydın ve ark.⁽¹²⁸⁾ çalışmasında ST grubunda tüm parametrelerde anlamlı düzelme görülmezken, NPPV grubunda pH, PaCO₂ değerinde anlamlı düzelme görülmüştür. Çelikel ve ark.⁽¹⁰⁷⁾ çalışmasında ise her iki grupta da pH, PaO₂ değerlerinde anlamlı düzelme görülürken, PaCO₂ değerinde her iki grupta da anlamlı düzelme görülmemiştir. Çete Kök ve ark.⁽¹³⁰⁾ çalışmasında 1. saatte NPPV grubunda sadece pH'da anlamlı düzelme görülürken, ST grubunda tüm parametrelerde ve NPPV grubunda diğer parametrelerde anlamlı düzelme görülmemiştir. Sonuçlarımız literatür ile uyumlu olup, PaCO₂ ve pH'daki düzelme diğer çalışmalara kıyasla 1. saatte daha etkili olmuştur.

Bu çalışmada 24. saatteki ve 1. haftadaki değerlendirmelere bakarsak her iki grupta nabız ve solunum sayısında anlamlı değişiklik görülmüştür. Standart tedavi grubunda 24. saatte PaO₂ değerinde anlamlı düzelme görülürken, NPPV grubunda 24. saatte düzelme görülmedi. Yine ST grubunda pH ve PaCO₂ 24. saatte düzelmezken, NPPV grubunda anlamlı düzelme görülmüştür. Çete Kök ve ark.⁽¹³⁰⁾ çalışmasında ise 24. saat ve 1. hafta da ST grubunda pH, PaCO₂ değerlerinde anlamlı düzelme görülmüştür. NPPV grubunda ise 1.saatten itibaren görülen pH, PaCO₂ değerlerindeki düzelme 24. saat, 1. hafta ve taburcu dönemine kadar devam etmiştir. Çelikel ve ark.⁽¹⁰⁷⁾ çalışmasında 24. saat ve 1. hafta değerlendirilmemiştir. Apaydın ve ark.⁽¹²⁸⁾

çalışmasında ise 24. saatte ST grubunda sadece pH değerinde anlamlı düzelme görülürken, diğer parametrelerde anlamlı değişiklik görülmemiştir. Bu çalışmada NPPV grubunda ise sadece pH, PaCO₂ değerinde anlamlı düzelme görülmüştür. Brochard ve ark.⁽⁸¹⁾, Plant ve ark.⁽⁸⁸⁾, Dikensoy ve ark.⁽¹²²⁾, Barbe ve ark.⁽¹²⁴⁾, Glerant ve ark.⁽¹²¹⁾, Martin ve ark.⁽¹²⁵⁾, Bott ve ark.⁽¹⁰⁵⁾, Bardi ve ark.⁽¹²⁶⁾ çalışmalarında 24. saat değerlendirmesi mevcut değildir. Collaborative Research Grup⁽¹²³⁾ çalışmasında 24. saatte NPPV grubunda nabız ve solunum sayısında, pH, PaCO₂ ve PaO₂ değerlerinde anlamlı düzelme görülmüştür. Bu çalışmada ST grubunda ise aynı parametrelere bakıldığında solunum sayısı, kalp hızı ve PaO₂ değerlerinde anlamlı düzelme görülmüştür. Çalışmamızda her iki grupta 24. saat kan gazı değişiklikleri literatür ile uyumludur.

Hastaların taburcu olduğu dönemdeki sonuçlarına baktığımız da ST grubunda solunum sayısı, kalp hızı, PaCO₂, PaO₂ değerlerinde anlamlı düzelme görüldü. NPPV grubunda ise solunum sayısı, kalp hızı, pH, PaCO₂, PaO₂ değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzelme görüldü. Çete Kök ve ark.⁽¹³⁰⁾ çalışmasında ise ST grubunda pH ve PaCO₂ taburcu döneminde anlamlı düzelme görülmüştür. NPPV grubunda ise 1. saatten itibaren pH, PaCO₂ değerlerinde görülen düzelme, 24. saat, 1. hafta ve tedavi sonunda da devam etmiştir. Yine bu çalışmada her iki grupta da PaO₂ değerinde 1. saatten itibaren görülen düzelme taburcu olduğu döneme kadar devam etmiştir. Bardi ve ark.⁽¹²⁶⁾ çalışmasında taburcu olduğu dönemdeki pH, PaCO₂, PaO₂, solunum sayısı, kalp hızı karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Collaborative Research Grup⁽¹²³⁾ çalışmasında, Brochard ve ark.⁽⁸¹⁾, Martin ve ark.⁽¹²⁵⁾, Bott ve ark.⁽¹⁰⁵⁾ Apaydın ve ark.⁽¹²⁸⁾ çalışmasında taburcu dönemi arter kan gazı, solunum sayısı ve nabız sayısı karşılaştırması mevcut değildir. Çelikel ve ark.⁽¹⁰⁷⁾, Glerant ve ark.⁽¹²¹⁾, ST grubunun taburcu dönemi hakkında bilgi verilmemişken NPPV grubunda “weaning” dönemi olarak tanımlanan NPPV’den ayırma döneminde tüm parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı düzelme görülmüştür. Plant ve ark.⁽⁸⁸⁾ çalışmasında ise her iki grupta taburcu döneminde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir. Dikensoy ve ark.⁽¹²²⁾ çalışmasında ST grubunun taburcu dönemi hakkında bilgi verilmemişken, NPPV grubunun “weaning” döneminde solunum sayısı, pH, PaCO₂ değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzelme görülmüştür. Barbe ve ark.⁽¹²⁴⁾ çalışmasında her iki grupta da taburcu dönemi pH, PaCO₂, PaO₂ değerlerinde

istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir. Diğer çalışmalarla kıyaslanınca NPPV grubunda ve standart tedavi grubunda taburcu dönemindeki düzelme literatür ile uyumlu olup, noninvaziv uygulanan grupta sonuçlar daha iyidir.

Bu çalışmada uygulanan tedaviye rağmen tedavinin 1. saatindeki klinik durum ve /veya arter kan gazında kötüleşme olması başarısızlık kriteri olarak alınmıştır. Çelikel ve ark.⁽¹⁰⁷⁾ çalışmasında da başarısızlık kriteri aynıdır. Çalışmamızda ST grubunda başarısızlık oranı % 34.6, NPPV grubunda % 10.0 idi ($p<0,05$). Çete Kök ve ark.⁽¹³⁰⁾ çalışmasında başarısızlık oranı ST grubunda % 35, NPPV grubunda % 15 idi ($p<0,05$). Çelikel ve ark.⁽¹⁰⁷⁾ çalışmasında bu oran ST grubunda % 40, NPPV grubunda % 6.6 olarak saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Tablo 33'de literatürdeki kaynaklar ve bu çalışmadaki hastaların entübasyon ve mortalite oranları ile hastanede yatış süreleri görülmektedir.

Tablo 33. Standart Tedavi ile Noninvaziv Pozitif Basınçlı Ventilasyonu Karşılaştıran Çalışmaların Entübasyon, Mortalite Oranları ve Hastanede Yatış Süreleri

Çalışma	Tedavi grubu	Hasta sayısı	Entübasyon (%)	Mortalite (%)	Taburcu (%)	Hastane yatış süresi (gün)
<i>Çete Kök</i> ⁽¹³⁰⁾	ST	20	20	25	75	19
	NPPV	20	15	15	85	15*
<i>Bott</i> ⁽¹⁰⁵⁾	ST	30	-	30	70	9
	NPPV	30	-	10	90	9
<i>Kramer</i> ⁽¹²⁹⁾	ST	12	67	13	87	17
	NPPV	11	9*	6	94	15
<i>Brochard</i> ⁽⁸¹⁾	ST	42	74	29	71	35
	NPPV	43	26*	9*	91	23*
<i>Barbe</i> ⁽¹²⁴⁾	ST	10	0	0	0	11
	NPPV	14	0	0	0	11
<i>Çelike</i> ⁽¹⁰⁷⁾	ST	15	13	6.6	93.4	15
	NPPV	15	7	0	0	12*
<i>Martin</i> ⁽¹²⁵⁾	ST	11	45	9	91	-
	NPPV	12	25*	8	92	-
<i>Plant</i> ⁽⁸⁸⁾	ST	118	27	20	80	10
	NPPV	118	15*	10*	90	10
<i>Bardi</i> ⁽¹²⁶⁾	ST	15	13.3	6.7	93.3	23
	NPPV	15	6.7	0	0	18
<i>Apaydın</i> ⁽¹²⁸⁾	ST	28	21.4	9.7	78.6	11.9
	NPPV	38	26.3	20.3	73.7	16.6
<i>Dikensoy</i> ⁽¹²²⁾	ST	10	-	10	70	9.3
	NPPV	10	10	30	90	14.3*
<i>Glerant</i> ⁽¹²¹⁾	ST	29	44.8	13.7	-	-
	NPPV(m)	29	6.9	0	-	-
	NPPV(n)	29	14.8	3.4	-	-
<i>Collaborative Research Grup</i> ⁽¹²³⁾	ST	171	15.2	7	93	18
	NPPV	171	4.6	4	96	16
<i>Tez</i>	ST	26	3.8	3.8	65.4	17.7
	NPPV	30	10.0	6.7	90*	17.2

*istatistiksel olarak anlamlı

Çalışmamızda ST grubunun entübasyon oranı % 3.8 (1 hasta), NPPV grubunun entübasyon oranı ise % 10 (3 hasta) idi ($p>0,05$). NPPV grubunda entübasyon oranının daha yüksek olması bu grubun PaCO₂ değerinin daha yüksek ve hastaların kliniklerinin daha kötü olmasına bağlı olabilir. Yine ST grubunda entübasyon oranının düşük olması ise bu gruptaki hastaların PaCO₂ değerinin daha düşük olması ve bu hastaların hafif KOAH akut atakta olmaları olabilir. Bu hastaların mortalite oranlarına baktığımızda ST grubunda oran % 3.8 (1 hasta), NPPV grubunda % 6.7 (2 hasta) idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hastanın PaCO₂ değerinin yüksek olmasının mortaliteyi artırıcı bir faktör olmadığı görüşündeyiz. Brochard ve ark.⁽⁸¹⁾, Plant ve ark.⁽⁸⁸⁾, Dikensoy ve ark.⁽¹²²⁾ çalışmasında NPPV grubunda mortalite istatistiksel olarak anlamlı oranda azalmıştır. Bununla beraber diğer çalışmalarda da mortalite azalmış fakat bu azalma istatistiksel olarak anlamlı olmamıştır. Entübasyon oranlarına baktığımızda Plant ve ark.⁽⁸⁸⁾ çalışması, Brochard ve ark.⁽⁸¹⁾ çalışması, Martin ve ark.⁽¹²⁵⁾ çalışması ve Kramer ve ark.⁽¹²⁹⁾ çalışmasında NPPV grubunda istatistiksel olarak anlamlı azalma görülmüştür. Bardi ve ark.⁽¹²⁶⁾ çalışmasında iki grupta entübasyon oranı ve mortalite oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamış, fakat NPPV grubunda 1 yıllık sağkalım istatistiksel olarak anlamlı oranda azalmıştır. Barbe ve ark.⁽¹²⁴⁾ çalışmasında her iki grupta da mekanik ventilasyon uygulanan yada ölen görülmediği için KOAH akut alevlenmede NPPV'nin ST'ye göre üstün olmadığı görüşüne varmışlardır. Bu çalışmada hastaların başlangıç arter kan gazları diğer çalışmalara göre daha iyidir ve hastalar hafif atakta olabilirler.

Bu çalışmada ve kaynaklardaki tüm çalışmalarda hastaların klinik durumlarında ve arter kan gazında düzelme sonucu taburcu edilmeleri tedavinin başarı kriteri olarak alınmıştır. Çalışmamızda ST grubunda başarı ile taburcu edilme oranı % 65.3, NPPV grubunda bu oran % 90 idi ($p<0,05$). ST grubunda PaCO₂ değerinin daha düşük olmasına rağmen başarı oranının NPPV grubuna göre düşük olması hiperkapnik solunum yetmezliğinde standart tedavinin tek başına etkili olmadığını göstergesidir. Ayrıca NPPV grubundaki hastaların daha ağır atakta olmaları ve PaCO₂ değerinin daha yüksek olmasına rağmen başarı oranının yüksek çıkması NPPV uygulamasının ne kadar etkili bir yöntem olduğunun bir göstergesi olduğu kanısındayız. Başarı ile taburcu oranlarımız diğer çalışmalarla benzerdir.

Bu çalışmada hastanede yatış süreleri kıyaslandığında iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (ST grubunda 17.7, NPPV grubunda 17.2 gün). Çete Kök ve ark.⁽¹³⁰⁾, Dikensoy ve ark.⁽¹²²⁾, Brochard ve ark.⁽⁸¹⁾ ve Çelikel ve ark.⁽¹⁰⁷⁾ çalışmalarında NPPV uygulana grupta hastanede kalış süreleri daha kısa olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Biz de çalışmamızda NPPV grubunun daha ağır atakta olmasını dikkate alırsak hafif atakta olan ST grubuyla aynı sürede hastanede kalmış olmasının aslında hastanede yatış süresini kısalttığının bir göstergesi olduğu kanısındayız (ST grubunda PaCO₂ değeri 55 mmHg, NPPV grubunda PaCO₂ 73mmHg idi.). Bu çalışmanın sonuçları gösterdi ki ağır atakta NPPV uygulamasının hastayı hafif atak düzeyine indirdiği, hastanede yatış süresi, mortalite ve entübasyon oranı açısından eşit düzeye getirdiğini göstermiştir. Hastanede kalış süresinin kısalması hastane ile ilişkili komplikasyonlarda azalma, ekonomik giderlerde azalma ve iş-güç kaybında azalmalarla sonuçlanacaktır. Bu sonuçlara bakarak hafif ataktaki hastalara NPPV uygulandığında onların da hastanede kalış süresinin daha çok kısalacağı şeklinde düşünsekte bunun için çalışmaların yapılması gereklidir.

Bu çalışmada başarılı ve başarısız olunan hastaların tüm bazal parametrelerine subgrup analizi yapıldı ve hem ST grubunda hem de NPPV grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Kliniğimizde daha önce Çete Kök ve ark.⁽¹³⁰⁾ yaptığı çalışmada da NPPV grubunda başarılı ile başarısız olunan hastalar arasında fark saptanmamıştır. Fakat aynı çalışmada ST grubunda başarısız olunan hastaların bazal ortalama PaO₂ değerinin daha düşük (51.8 mmHg) olduğu saptanmıştır. Böylece PaO₂ değeri 55 mmHg'nin altında olan hastalara hemen NPPV uygulamasının daha yararlı olacağı görüşüne varmışlardır. Bott ve ark.⁽¹⁰⁵⁾ çalışmasında her iki grupta ölen hastaların pH değerinin daha düşük (7.31) ve PaCO₂ değerinin daha yüksek (70.5 mmHg) olduğunu saptamışlar. Plant ve ark.⁽⁸⁸⁾ çalışmalarında pH <7.30 olanlarda tedavi başarısızlığının ve mortalitenin arttığını saptamışlardır.

Bu çalışmada ST uygulamasına bağlı komplikasyon görülmezken, NPPV uygulamasına bağlı 6 hasta cihazı tolere edemediği için çalışma dışı bırakılmıştı. Yine NPPV uygulaması sırasında bir hastada hastane kökenli pnömoni ve gastrik aşırı distansiyon gelişmesi nedeniyle nazogastrik tüp takılması gerekti. İki hastada gözlerde sklerada kızarıklık ve bir hastada burun üzerinde basınç nekrozu oluştu ve palyatif

tedavi ile düzeldi. NPPV uygulamasını yüz maskesi ile tolere edemeyen hastalara nazal maske bir seçenek olabilir, fakat biz çalışmamızda bunu uygulamadık. Çelikel ve ark.⁽¹⁰⁷⁾ çalışmasında basıya bağlı yüz nekrozu oranı % 46 (7 hasta), nazogastrik tüp takılmasını gerektiren gastrik distansiyon oranı % 6 (1 hasta) olarak bildirilmiştir. Dikensoy ve ark.⁽¹²²⁾ çalışmasında 2 hasta da burun kökünde yara oluşurken, 1 hastada gastrik tüp takılmasını gerektiren gastrik distansiyon geliştiği bildirilmiştir. Kramer ve ark.⁽¹²⁹⁾ nazal maske kullanımına bağlı ağızdan hava kaçağı ve burun üzerinde nekroz gelişimini % 18 olarak saptamıştır. Brochard ve ark.⁽⁸¹⁾ çalışmasında burun üzeri nekroz oranı % 2 olarak görülmüştür. Barbe ve ark.⁽¹²⁴⁾ çalışmasında klostrofobi ve anksiyete, Bardi ve ark.⁽¹²⁶⁾ çalışmasında ise tedaviye uyumsuzluk % 13.3 oranında görülmüştür. Apaydın ve ark.⁽¹²⁸⁾ çalışmasında % 23.7 oranında (9 hasta) burun köprüsü üzerinde ülserasyon, % 5.3 oranında (2 hasta) klostrofobi, % 7.9 oranında (3 hasta) maskeye bağlı bası bulguları görülmüştür. Yine bu çalışma da ST grubunda % 3.6 oranında (1 hasta) hastane kökenli pnömoni gelişmiştir. Collaborative Research Grup⁽¹²³⁾ çalışmasında NPPV uygulamasına bağlı % 23.4 oranında gastrik distansiyon, % 15.8 oranında lokal yüz abrazyonu, % 1.8 oranında sinüzit, % 1.2 oranında aspirasyon pnömonisi geliştiği bildirilmiştir.

6. SONUÇLAR

1. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAİ)'nin akut alevlenmesi ile başvuran 278 hastanın 170'inde (% 61) hiperkapnik solunum yetmezliği tespit edildi ve çalışma kriterlerine uyan 62 hasta çalışmaya alındı.
2. ST uygulanan hasta sayısı 26, NPPV uygulanan hasta sayısı 36 idi. NPPV uygulanan grupta 6 hasta tedaviyi tolere edemediği için çalışma dışı bırakıldı.
3. ST grubunda 24 erkek, 2 kadın hasta, yaş ortalaması 67 ± 7.8 , NPPV grubunda 30 erkek hasta, yaş ortalaması 66.4 ± 11.0 idi. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.
4. ST grubunda 2 kadın hasta dışında tüm hastalar da sigara içme hikayesi mevcuttu (bir kadın hastada 'biomas' maruziyeti vardı, diğer kadın hastada kronik bronşit vardı). ST grubunda 40.7 ± 24.3 paket/yıl, NPPV grubunda 58.5 ± 36.5 paket/yıl sigara kullanımı mevcuttu. İki grubun sigara kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı.
5. Hastaların meslek dağılımına baktığımızda her iki grupta çiftçiler ve işçiler ilk iki sırayı oluşturuyordu. ST grubunda 11 hasta çiftçi (% 42.3) ve 11 hasta işçi (% 42.3), 2 hasta şöfor (% 7.7) ve 2 hasta ev hanımı (% 7.7) idi. NPPV grubunda ise 20 hasta çiftçi (% 66.7), 7 hasta (% 23.3) işçi, 2 hasta memur (% 6.7) ve 1 hasta (% 3.3) şöfor idi.
6. ST grubunda 5 hastada, NPPV grubunda 12 hastada KOAİ akut alevlenmeye eşlik eden hastalık mevcut değildi. ST grubunda 10 hastada, NPPV grubunda 12 hastada pnömoni vardı. Eşlik eden hastalık açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu. Standart tedavi grubunda pnömoni tanısı konulan 7 hastanın balgam kültürlerinde üreme oldu: *Serratia Marcessens*, *Moraxella Catarrhalis*, *Klebsiella Pneumoniae*, *Pseudomonas Aeroginosa*, *Morganella Morgagni*, *Acinetobacter Boumania* üreyen mikroorganizmalardı. NPPV grubunda pnömoni tanısı konulan 12 hastanın 4'ünde balgam kültürlerinde üreme oldu. *Klebsiella Oxycota*, *Pseudomonas Aeroginosa*, Koagulaz negatif stafilokok, mikobakter tuberkülosis kompleks üreyen etkenlerdi.

7. ST grubu ile NPPV grubunun bazal vital bulguları ve arter kan gazı sonuçları karşılaştırıldığında; NPPV grubunda pH anlamlı olarak daha düşük ve PaCO₂ değeri anlamlı olarak daha yüksek idi (p<0.05).
8. NPPV grubunda başlangıç IPAP/EPAP değeri 8-10 cmH₂O/4-5 cmH₂O idi ve hastanın arter kan gazı değerleri ve toleransı dikkate alınarak ortalama IPAP/EPAP 13.7±1.9/5.8±0.6 cmH₂O değerlerine ulaşıldı.
9. Her iki grupta da 1. saatten itibaren nabız ve solunum sayısında istatistiksel olarak anlamlı azalma görüldü. Nabız ve solunum sayısındaki düzelme tedavi sonuna kadar devam etti.
10. Arter kan gazı değerlerinden pH'ya baktığımızda ST grubunda anlamlı düzelme taburcu olduğu dönemde görüldü. Yine ST grubunda PaCO₂ değerinde 1. hafta ve taburcu döneminde anlamlı düzelme görüldü. NPPV grubunda pH'da 24. saatten itibaren anlamlı düzelme görüldü. NPPV grubunda PaCO₂ değerinde 1. saatten itibaren anlamlı düzelme saptandı.
11. Her iki grupta PaO₂ değerinde 1. saatte ve taburcu döneminde anlamlı düzelme görüldü. 24. saatte ST grubunda anlamlı düzelme görülmedi. NPPV grubunda ise 24. saat dışındaki değerlendirmelerde anlamlı düzelme görüldü. ST grubunda ve NPPV grubunda SpO₂ değerinde 1. saatten itibaren anlamlı düzelme görüldü.
12. Başlangıç pH ve PaCO₂ değerleri NPPV grubunda daha kötü olmasına rağmen bu grupta düzelme daha belirgin idi.
13. Her iki grupta da 1. hafta ve tedavi sonundaki FEV₁ ve FVC değerinde anlamlı düzelme görülmüştür. Her iki grupta da FEV₁/FVC oranında anlamlı düzelme görülmedi.
14. ST grubunda 17 hasta (%65.4), NPPV grubunda 27 hasta (%90) arter kan gazı ve klinik durumunu düzelerek başarı ile taburcu edildi (p<0,05).
15. NPPV grubunda 2 hasta (%6.7), ST grubunda 1 hasta (%3.8) tedavi süresinde öldü (p>0,05).

16. Hastanede yatış süresi ST grubunda 17.7 ± 7.6 gün, NPPV grubunda 17.2 ± 9.7 gün idi ($p>0,05$).

17. İki grupta da standart tedaviye bağlı komplikasyon görülmedi. NPPV grubunda başlangıçta 6 hasta tedaviyi tolere edemediği için çalışma dışı bırakıldı. Yine NPPV grubunda bir hastada maskeye bağlı burun üzerinde basınç yarası, bir hastada nozokomiyal pnömoni ve gastrik distansiyon şikayeti oldu fakat bu durum tedaviyi kesmeyi gerektirmedi. İki hastada gözlerde kızarıklık oldu fakat tedavinin kesilmesi gerekmedi.

7. KAYNAKLAR

1. World Health Statistics. World Health Organization, 2008; 1211: 30.
2. Klaus F. Rabe, Suzanne Hurd, Antonio Anzueto. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease GOLD Executive Summary. Am J Respir Crit Care Med 2007;176: 532-555.
3. Lopez AD, Shibuya K, Rao C. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projects. Eur Respir J 2006; 27: 397-441.
4. Çiledağ A, Kaya A. KOAH alevlenmesinde invaziv mekanik ventilasyon. Solunum 2009;11(1): 30-33.
5. Jeffrey AA, Warren PM, Flenley DC. Acute hypercapnic respiratory failure in patients with chronic obstructive lung disease: risk factors use of guidelines for management. Thorax 1992; 47: 34-40.
6. Clarck HE, Wilcox PG. Noninvasive Positive Pressure Ventilation in Acute Respiratory Failure of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Lung 1997; 175:143-154.
7. Çelikel T. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Mekanik Ventilasyon. In: Umut S, Erdinç E. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. İstanbul: Turgut Yayıncılık, 2000: 136-157.
8. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease Updated 2008.
9. Siafakas NM. Definition and differential diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease. In: Siafakas NM, ed. Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Eur Respir Mon 2006; 38: 1-6.
10. Celli BR, MacNee W, ATS/ ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. Eur Respir J 2004; 23: 932–946.
11. Kömüs N, Sevinç C, Özden A. Sağlıklı erişkinlerde sigaranın fonksiyonel parametreler üzerine etkisi. Solunum 2009 ;11(1): 13-17.

12. Beyer J, Waverly I. Tobacco Control Policy. Strategies, successes and setbacks. Washington: The World Bank, 2003:1-2.
13. The World Health Report 2002: Reducing risks, promoting healthy life. Geneva 2002.
14. Talay F, Altın S, Çetinkaya E. İstanbul'un Gaziosmanpaşa ve Eyüp ilçelerindeki sağlık çalışanlarının sigara içme alışkanlıkları ve sigara içmeye yaklaşımları. *Tüberk Toraks* 2007; 55: 43-50.
15. U.S. Department of Health and Human services. The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke. A Report of the Surgeon General Atlanta U.S. Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention, Coordinating Center for Health Promotion, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2006.
16. Murray CJL, Lopez AD. Evidence based health policy-lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science* 1996; 274: 740-43.
17. Murray CJL, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990- 2020. The global burden study. *Lancet* 1997; 349: 1498-1504.
18. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, Ford ES, Redd SC. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance—United States, 1971-2000. *Respir Care* 2002; 47: 1184-1199.
19. Menezes A, Perez-Padilla R, Jardim. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in five Latin America cities: The PLATINO study. *Lancet* 2005; 366: 1875-1881.
20. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespies S, Burney P. International variation in the prevalence of COPD (The BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007; 370: 741-750.

21. Günen H, Hacıevliyagil SS, Yetkin Ö, Gülbaş G, Mutlu LC, Pehlivan E. Prevalence of COPD: first epidemiological data from a large region of Turkey. *Eur J Intern Med* 2008; 19(7): 499-504.
22. Tatlıcıoğlu T. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve geleceği. *Tuberk Toraks* 2007; 55: 303-318.
23. Halbert RJ, Natoloji JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and metaanalysis. *Eur Respir J* 2006; 28: 523-532.
24. Günen H, Yetkin Ö. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı; epidemiyoloji ve risk faktörleri. *Sendrom* 2008; 20 suppl 5: 4-7.
25. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Verileri: Ulusal Sağlık Yükü ve Maliyet Etkinlik Projesi, 2003.
26. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 532-555.
27. Hacıevliyagil SS, Mutlu LC, Gülbaş G, Yetkin Ö, Günen H: Göğüs hastalıkları servisine yatan hastaların hastane yatış maliyetlerinin karşılaştırılması. *Toraks Dergisi* 2006; 7(1): 11-16.
28. Detornay B, Pribil C, Fournier M. The SCOPE study: health care consumption related to patients with chronic obstructive pulmonary disease in France. *Value Health* 2004; 7: 168-174.
29. Celli BR, Halbert RJ, Nordyke RJ, Schan B. Airway obstruction in never smokers: results from Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Med* 2005; 118: 1364-1372.
30. Behrendt CE. Mild and moderate-to-severe COPD in nonsmokers. Distinct demographic profiles. *Chest* 2005; 128: 1239-1244.

31. Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanism. *Eur Respir J* 2003; 22(4): 672-688.
32. Rahman I. Oxidative stress in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: cellular and molecular mechanisms. *Cell Biochem Biophys* 2005; 43(1): 167-188.
33. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliot WM, Buzatu L, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 50(26): 2645-2653.
34. Barbera JA, Peinado VI, Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21(5): 892-905.
35. Robert M. Senior, Jeffrey J. Atkinson. Pathologic features of chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic criteria and differential diagnosis. In *Fishman's Pulmonary Disease and Disorders* (Eds. Alfred P. Fishman, Jack A. Elias, Jay A. Fishman, Michael A. Grippi, Robert M. Senior, Allan I. Pack). Fourth Edition. McGraw Hill. 2007: 691- 763.
36. Toraks Derneği KOAH çalışma grubu. KOAH tanı ve tedavi rehberi. *Toraks dergisi* 2000; 1: 1-25.
37. Ceylan E, Gencer M, Turan MN. Asemptomatik sigara içicilerinde sigara içiminin akciğer difüzyon kapasitesine etkisi. *Solunum* 2006; 8: 23-26.
38. Ong KC, Earnest A, Lu SJ. A multidimensional grading system (BODE index) as predictor of hospitalization for COPD. *Chest* 2005; 128: 3810-3816.
39. Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J Suppl* 2003; 41: 46S-53S.
40. Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* 2000; 117(5 suppl 2): 398S-410S.
41. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106(2): 196-204.

42. O'Reilly CF, Williams AE, Holt K. Defining COPD exacerbations: impact on estimation of incidence and burden in primary care. *Primary Care Respiratory Journal* 2006; 15: 346-353.
43. Celli BR and Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease *Eur Respir J* 2007; 29: 1224-1238.
44. Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(5): 1608-1613.
45. Connors AF Jr, Dawson NV, Thomas C, Harrell FE Jr, Desbiens N, Fulkerson WJ, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments) *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154(4 Pt 1): 959-967.
46. Wouters EF. The burden of COPD in The Netherlands: results from the Confronting COPD survey. *Respir Med* 2003; 97 Suppl C: S51-9.
47. Gudmundsson G, Gislason T, Lindberg E, Hallin R, Ulrik CS, Brondum E, et al. Mortality in COPD patients discharged from hospital: the role of treatment and co-morbidity. *Respir Res* 2006 ;7: 109.
48. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Huchon G, Ieven M, Ortqvist A. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2005; 26(6): 1138-1180.
49. Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, Moric I, Sanderson G, Message S, et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(9): 1618-1623.
50. Sethi S, Evans N, Grant BJ, Murphy TF. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2002; 347(7): 465-471.

51. Sercan EÖ. KOAH'ta alevlenme nedenleri ve alevlenmenin değerlendirilmesi. *Solunum* 2009;11(1): 7-10.
52. Wedzicha JA. Exacerbations, etiology and pathophysiologic mechanisms. *Chest* 2002; 121: 136-141.
53. Soler N, Torres A, Ewig S. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. *Am Respir Crit Care Med* 1998; 57: 1498-1505.
54. Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, Romagnoli M, Casolari P, Caramori G, et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173(10): 1114-1121.
55. Wedzicha JA. Role of viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2004; 1(2): 115.
56. Anderson HR, Spix C, Medina S. Air pollution and daily admissions for chronic obstructive pulmonary disease in 6 European cities: results from the APHEA project. *Eur Respir J* 1997; 10(5): 1064-1071.
57. American Thoracic society: Health effects of outdoor air pollution (Part 1). *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 3-50.
58. Wordley J, Walters S, Ayres JG. Short term variations in hospital admissions and mortality and particulate air pollution. *Occup Environ Med* 1997; 54(2): 108-116.
59. Donaldson GC, Seemungal T, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of temperature on lung function and symptoms in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999; 13(4): 844-849.
60. Tillie-Leblond I, Marquette CH, Perez T. Pulmonary embolism in patients with unexplained exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and risk factors. *Ann Intern Med* 2006; 144(6): 390-396.

61. Emerman CL, Connors AF, Lukens TW, Effron D, May ME. Relationship between arterial blood gases and spirometry in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Emerg Med* 1989; 18(5): 523-527.
62. Adams SG, Melo J, Luther M. Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000; 117(5): 1345-1352.
63. Hernandez C, Casas A, Escarrabill J, Alonso J, Puig-Junoy J, Farrero E, et al. Home hospitalisation of exacerbated chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 2003; 21(1): 58-67.
64. Ojoo JC, Moon T, McGlone S, Martin K, Gardiner ED, Greenstone MA, et al. Patients' and carers' preferences in two models of care for acute exacerbations of COPD: results of a randomised controlled trial. *Thorax* 2002; 57(2): 167-169.
65. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, Gibson J, Howard P, et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J* 1995; 8(8): 1398-1420.
66. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Chronic Obstructive Pulmonary Disease. National clinical guideline on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. *Thorax* 2004; 59 Suppl 1: 1-232.
67. Casaburi R, Mahler DA, Jones PW. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2002; 19(2): 217-224.
68. Niewoehner DE, Rice K, Cote C. Prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with tiotropium, a once-daily inhaled anticholinergic bronchodilator: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005; 143(5): 317-326.
69. Mahon JL, Laupacis A, Hodder RV, McKim DA, Paterson NA, Wood TE, Donner A. Theophylline for irreversible chronic airflow limitation: a randomized study comparing n of 1 trials to standard practice. *Chest* 1999; 115(1): 38-48.

70. Lloberes P, Ramis L, Montserrat JM, Serra J, Campistol J, Picado C, Agusti-Vidal A. Effect of three different bronchodilators during an exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1988; 1(6): 536-539.
71. Davies L, Angus RM, Calverley PM. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 354(9177): 456-60.
72. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, Collins D, Gross NJ, Light RW, et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1999; 340(25): 1941-1947.
73. Saint S, Bent S, Vittinghoff E, Grady D. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A meta-analysis. *JAMA* 1995; 273(12): 957-960.
74. Nouria S, Marghli S, Belghith M, Besbes L, Elatrous S, Abroug F. Once daily oral ofloxacin in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation requiring mechanical ventilation: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001; 358(9298): 2020-2025.
75. Blasi F, Damato S, Cosentini R, Tarsia P, Raccanelli R, Centanni S, et al. *Chlamydia pneumoniae* and chronic bronchitis: association with severity and bacterial clearance following treatment. *Thorax* 2002; 57(8): 672-676.
76. Seemungal TA, Wedzicha JA, MacCallum PK, Johnston SL, Lambert PA. *Chlamydia pneumoniae* and COPD exacerbation. *Thorax* 2002; 57(12): 1087-1088.
77. Miravittles M, Espinosa C, Fernández-Laso E, Martos JA, Maldonado JA, Gallego M. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. Study Group of Bacterial Infection in COPD. *Chest* 1999; 116(1): 40-46.

78. Eller J, Ede A, Schaberg T, Niederman MS, Mauch H, Lode H. Infective exacerbations of chronic bronchitis: relation between bacteriologic etiology and lung function. *Chest* 1998; 113(6): 1542-1548.
79. Greg L, Schumaker MD and Scott K, Epstein MD. Managing acute respiratory failure during exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Care* 2004; 49: 766-782.
80. Ram FSF, Picot J, Lightowler J. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane Systematic Review* 2004; 3CD004104.
81. Uçgun İ. Hiperkapnik solunum yetmezliğinde noninvaziv mekanik ventilasyon. *Yoğun Bakım Dergisi* 2005; 5: 8-18.
82. Çelikel T. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Noninvaziv Mekanik Ventilasyon. In: Bilgiç H, Karadağ M. Tanımdan Tedaviye Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Galenos yayıncılık 2008: 224-230.
83. Moral AR. Yoğun bakım ventilatör desteği. *Erciyes Tıp Dergisi* 1995; 17: 46-52.
84. Hill NS. Noninvasive ventilation. Does it work, for whom, and how? *Am Rev Respir Dis* 1993; 147(4): 1050-1055.
85. Consensus conference report. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation. *Chest* 1999; 116(2): 521-534.
86. Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW, Ram FS. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326(7382): 185.
81. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, Lofaso F, Conti G, Rauss A, Simonneau G, Benito S, Gasparetto A, Lemaire F, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995; 333(13): 817-822.

88. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 355(9219): 1931-1935.
89. Ambrosino N, Vaghegini G. Noninvasive positive pressure ventilation in acute care setting: where are we? *Eur Respir J* 2008; 31(4): 874-886.
90. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Non-invasive ventilation in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: long term survival and predictors of in-hospital outcome. *Thorax* 2001; 56(9): 708-712.
91. Plant PK, Owen JL, Parrott S, Elliott MW. Cost effectiveness of ward based non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: economic analysis of randomised controlled trial. *BMJ* 2003; 326(7396): 956.
92. Gürkan Ural Ö, Kaya A. KOAH'ta Yoğun Bakım N. *Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı*. İstanbul: Turgut Yayıncılık, 2005: 178-200.
93. Meyer TJ, Hill NS. Noninvasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure. *Ann Intern Med* 1994; 120(9): 760-770.
94. Bégin P, Grassino A. Inspiratory muscle dysfunction and chronic hypercapnia in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143(5 Pt 1): 905-912.
95. Brochard L. Non-invasive ventilation for acute exacerbations of COPD: a new standard of care. *Thorax* 2000; 55(10): 817-818.
96. Kramer B. Ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med* 1999; 130(12): 1027-1028.

97. Nouridine K, Combes P, Carton MJ. Does noninvasive ventilation reduce the ICU nosocomial infection risk? A prospective clinical survey. *Intensive Care Med* 1999; 25(6): 567-573.
98. Groeneveld GL, Hutteman U, Ciree CP. Noninvasive nasal ventilation in acute and chronic ventilatory failure. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 237.
99. De Lucas P, Tarancón C, Puente L, Rodríguez C, Tatay E, Monturiol JM. Nasal continuous positive airway pressure in patients with COPD in acute respiratory failure. A study of the immediate effects. *Chest* 1993; 104(6): 1694-1697.
100. Appendini L, Patessio A, Zanaboni S, Carone M, Gukov B, Donner CF, Rossi A. Physiologic effects of positive end-expiratory pressure and mask pressure support during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149(5): 1069-1076.
101. Soo Hoo GW, Santiago S, Williams AJ. Nasal mechanical ventilation for hypercapnic respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease: determinants of success and failure. *Crit Care Med*. 1994; 22(8): 1253-1261.
102. Ambrossino N, Foglio K, Rubini F et al. Noninvasive mechanical ventilation in acute respiratory failure due to chronic obstructive airway disease: correlates for success. *Thorax* 1995; 50: 775-777.
103. Antón A, Güell R, Gómez J, Serrano J, Castellano A, Carrasco JL, Sanchis J. Predicting the result of noninvasive ventilation in severe acute exacerbations of patients with chronic airflow limitation. *Chest* 2000; 117(3): 828-833.
104. Poponick JM, Renston JP, Bennett RP, Emerman CL. Use of a ventilatory support system (BiPAP) for acute respiratory failure in the emergency department. *Chest* 1999; 116(1): 166-171.
105. Bott J, Carroll MP, Conway JH, Keilty SE, Ward EM, Brown AM, et al. Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *Lancet* 1993; 341(8860): 1555-1557.

106. Çalıkoğlu M. KOAH alevlenmesine bağlı akut solunum yetmezliğinde noninvaziv mekanik ventilasyon. *Solunum* 2009; 11(1): 22-29.
107. Çelikel T, Sungur M, Ceyhan B, Karakurt S. Comparison of noninvasive positive pressure ventilation with standard medical therapy in hypercapnic acute respiratory failure. *Chest* 1998; 114(6): 1636-1642.
108. . Keenan SP, Sinuff T, Cook DJ. Which patients with acute exacerbation of chronic obstructive lung disease by inspiratory asistance with a face mask. *N Engl J Med* 1990; 323: 1523-1530.
109. Tobin MJ. Mechanical Ventilation: Conventional modes and settings. In Fishman AP, ed. *Pulmonary Diseases and Disorders*. 3rd. New York: McGraw-Hill Company, 1998: 2691-708.
110. Moretti M, Cilione C, Tampieri A, Fracchia C, Marchioni A, Nava S. Incidence and causes of non-invasive mechanical ventilation failure after initial success. *Thorax* 2000; 55(10): 819-825.
111. Uçgun İ. Solunum yetmezliği, fizyopatoloji, tanı, ayırıcı tanı. In: Uçgun İ. *Solunum desteği gereken hastalarda mekanik ventilasyon uygulamaları*. Birinci baskı. Eskişehir: Toraks Yayınları, 2005; 3-15.
112. Clinical Indications for Noninvasive Positive Pressure Ventilation in Chronic Respiratory Failure Due to Restrictive Lung Diseases, COPD, and Nocturnal Hypoventilation. A Consensus Conference. *Chest* 1999; 116: 521-534.
113. Clini E, Sturani C, Rossi A. The Italian multicentre study on noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients (AIPO). *Eur Respir J* 2002; 20: 529-538.
114. Stoller JK. Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2002; 13: 988-994.
115. Perera WR, Hurst JR, Wilkson TMA, et al. Inflammatory changes and recurrence at COPD exacerbations. *Eur Respir J* 2007; 29: 527-534.

116. Barns PJ. Managing chronic obstructive pulmonary disease. Londra: Science Press; 2000.
117. Babu KS, Chauhan AJ. Non-invasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease. Effective in exacerbations with hypercapnic respiratory failure. *BMJ* 2003; 326: 177-178.
118. Ram FSF, Picot J, Lightowler J. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory disease. *The Cochrane Systematic Review* 2004; 3CD004104.
119. Clarck HE, Wilcox PG. Noninvasive Positive Pressure Ventilation in Acute Respiratory Failure of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Lung* 1997; 175: 143-154.
120. Esteban A, Anzuto A, Frutos F. Characteristics and outcome in adult patients receiving mechanical ventilation; A 28 day international study. *JAMA* 2002; 287: 345-355.
121. Glerant JC, Rose D, Oltean V. Noninvasive ventilation using a mouthpiece in patients with chronic obstructive pulmonary disease and acute respiratory failure. *Respiration* 2007; 74: 632-639.
122. Dikensoy Ö, İkidag B, Filiz A, et al. Akut hiperkapnik solunum yetmezliği bulunan KOAH olgularında invazif olmayan ventilasyonun etkinliği. *Toraks dergisi* 2001; 2: 13-17.
123. Collaborative Research Grup of Noninvasive Mechanic Ventilation for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Early use of non-invasive positive pressure ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a multicentre randomize controlled trial. *Chinese Med J* 2005; 118 (24) 2034-2040.
124. Barbe F, Togoeres B, Rubi M. Noninvasive ventilatory support does not facilitate recovery from acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1996; 9: 1240-1245.

125. Martin TJ, Hovis JD, Costantino JP. A randomized, prospective evaluation of noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 16: 807-813.
126. Bardi G, Pierotello R, Desideri M. Nasal ventilation in COPD exacerbations: early and late results of a prospective, controlled study. *Eur Respir J* 2000; 15: 98-104.
127. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. One year-period prevalence study of respiratory acidosis in acute exacerbations of COPD. *Thorax* 2000; 55: 550-551.
128. Apaydın AB, Gürgün A. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı alevlenmesine bağlı solunum yetmezliğinde noninvaziv mekanik ventilasyonun yeri. *Solunum* 2008; 10: 24-33.
129. Kramer N, Meyer TJ, Meharg J. Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1799-1806.
130. Çete Kök H. KOAH'a bağlı akut hiperkapnik solunum yetmezliğinde standart medikal tedavi ile noninvaziv mekanik ventilasyonun karşılaştırılması. Uzmanlık tezi. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi. Samsun, 2006.
131. Ursavaş A, Karadağ M, Uzaslan EK ve ark. KOAH akut atak tedavisinde noninvasiv pozitif basınçlı ventilasyonun etkinliği. *Solunum* 2003; 5: 85-92.
132. Yıldız P, Koşar F, Erkan L. Kronik obstrüktif akciğer hastalığına bağlı akut solunum yetmezliğinde noninvaziv pozitif basınçlı ventilasyon: Tek başına medikal tedavi ile karşılaştırma. *Solunum* 2001; 3: 91-95.

