



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
YEDİKULE GÖĞÜS HASTALIKLARI VE GÖĞÜS CERRAHİSİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

1.GÖĞÜS HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**EVDE UZUN SÜRELİ NIMV TEDAVİSİ ALAN İLERİ EVRE
KOAİ TANILI HASTALARIN TEDAVİYE UYUM VE
UYUMSUZLUĞUNUN MALİYET ETKİNLİK ANALİZİ**

Dr. Celal Satıcı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ayşe Filiz Koşar

(UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2018

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
TEŞEKKÜR.....	iii
KISALTMALAR.....	v
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ	x
ÖZET	xi
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. KOAH	3
2.1.1 Tanım Ve Tarihçe	3
2.1.2 Epidemiyoloji.....	4
2.1.3 Risk Faktörleri	4
2.1.3.1 Genetik faktörler	5
2.1.3.2 Yaş ve Cinsiyet.....	5
2.1.3.3 Akciğer büyüme ve gelişmesi	5
2.1.3.4 Partiküllere maruziyet.....	6
2.1.3.5 Sosyoekonomik durum ve beslenme	7
2.1.3.6 Astım ve Havayolu hiperreaktivitesi	7
2.1.3.7 Kronik Bronşit ve Enfeksiyonlar	7
2.1.4 Patogenez Ve Patofizyoloji	8
2.1.4.1 Patogenez.....	8
2.1.4.2 Patofizyoloji.	9
2.1.5 Semptomlar Ve Klinik.....	12
2.1.6 Tanı.....	13
2.1.6.1 Spirometri	14
2.1.6.2 Ek tetkikler	16
2.1.7 Tedavi.....	16
2.1.7.1 Stabil KOAH'ta Farmakolojik Tedavi.....	17

2.1.7.2 Stabil KOAH'ta Nonfarmakolojik Tedaviler	19
2.1.7.2.1 Eğitim ve özyönetim.....	19
2.1.7.2.3 Yaşam sonu ve palyatif bakım.....	20
2.1.7.2.4 Beslenme desteği	20
2.1.7.2.5 Aşı uygulaması	21
2.1.7.2.6 Solunum desteği	21
2.1.7.2.6.1 Oksijen tedavisi.	21
2.1.7.2.6.2 Noninvazif Mekanik Ventilasyon tedavisi.....	22
2.1.8 KOAH Alevlenmesi Ve Yönetimi	28
2.1.8.1 Alevlenme Tedavisi	29
2.1.8.2 Taburcu edilme kriterleri ve takip.	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM	35
3.1 DAHİL EDİLME KRİTERLERİ	35
3.2 DIŞLANMA KRİTERLERİ	36
3.3 İSTATİSTİKSEL ANALİZ	38
4. BULGULAR	39
5. TARTIŞMA	48
5.1 DEMOGRAFİK VE KLİNİK VERİLER	48
5.2 BALGAM KÜLTÜR İNCELEMESİ.....	50
5.3 NIMV VERİLERİ VE KAN GAZI PARAMETRELERİ	50
5.4 YENİDEN HASTANE YATIŞLARI	51
5.5 MALİYET	54
5.6 LİMİTASYONLAR.....	56
6. SONUÇ	57
7. KAYNAKLAR.....	58
8. EKLER.....	69

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca, üstün bilgi ve tecrübesinden faydalandığım, dürüst, sabırlı ve titiz çalışmasını örnek aldığım, bize her konuda sürekli destek olan, yanında çalışmaktan onur duyduğum değerli hocam Prof. Dr. Ayşe Filiz Arpaçığ Koşar'a,

Klinikte çalıştığımız süre boyunca bize destek veren, arkadaşlığını ve yol göstericiliğini esirgemeyen Sn. Dr. Burcu Arpınar Yiğitbaş'a, Sn. Doç. Dr. Sibel Yurt'a ve bir süre beraber çalışma fırsatı bulduğum Sn.Dr. Berat Uslu'ya,

Değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, bilgi ve tecrübesinden faydalandığım Sn.Şef. Dr. Sadettin Çıkrıkçıoğlu'na,

Tez sürecinde değerli katkılarını benden esirgemeyen değerli hocalarım Sn. Doç. Dr. Esra Yazar 'a, Sn. Doç. Dr. Sinem Nedime Sökücü'ye, Sn. Şef Dr. Murat Kıyık'a, Sn Doç. Dr. Oğuzhan Okutan'a, Sn. Prof. Dr. Zafer Kartaloğlu'na,

Bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan diğer klinik şefleri Sn.Şef Prof. Dr. Sedat Altın'a, S, Sn. Şef Doç. Dr. Güngör Çamsarı'ya, Sn. Şef. Doç. Dr. Mehmet Atilla Uysal'a, Sn. Şef Prof. Dr. Erdoğan Çetinkaya'ya, Sn.Şef Prof.Dr. Pınar Yıldız'a, Sn. Şef Doç. Dr. Mehmet Akif Özgül'e, Sn. Şef Dr. Emel Çağlar'a, Sn. Şef Doç. Dr. Mediha Gönenc Ortaköylü'ye, Sn. Şef Dr. Gülfıdan Aras'a, Sn.Şef Doç. Dr. Füsün Şahin'e, Sn. Doç. Dr. Ayşe Bahadır'a, Sn.Şef Doç.Dr. Esin Tuncay'a, Sn. Doç. Dr. Gülşah Günlüoğlu'na

Cerrahi servis şeflerimiz Sn. Şef Doç. Dr. Atilla Gürses'e, Sn.Şef. Doç. Dr. Celalettin Kocatürk'e,

Rotasyonlarım sürecinde değerli katkılarından dolayı Sn. Dr. Namık Yiğit'e ve Sn. Doç. Dr.Mehmet Mustafa Can 'a,

Asistanlığım süresince değerli arkadaşlıklar kurduğum, şuan uzmanlık görevinde olan Sn.Dr. Barış Şeker' e, asistan arkadaşlarım Sn.Dr. Mustafa Asım Demirkol'a, Sn. Dr. Çağla Koç'a, Sn. Dr. Gizem Köybaşı ' na ve beraber çalıştığım tüm diğer asistan arkadaşlarıma,

Ayrıca uyum içinde çalıştığım diğer tüm meslektaşlarıma,

Servisimizin aile ortamına katkıda bulunan, çalışmaktan keyif aldığım Palyatif Servis ve 1.Servis hemşire ve personeline

Tezime istatistik analiz desteğini sağlayan TÜSAD derneği'ne

Tez hazırlama döneminde benden manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, her zaman yanımda olan aileme ve nişanlım Dr. Merve Osoydan'a

Teşekkürlerimi sunarım.

KISALTMALAR

AKO	Asthma- KOAH Overlap
ALT	Alanin Aminotransferaz
AST	Aspartat Aminotransferaz
ATS	Amerikan Toraks Derneği
AVAPS	Avarage Volume Assisted Pressure Support
BİPAP	Bilevel Positive Airway Pressure
BİPAP-S	Bilevel Positive Airway Pressure-Spontaneous Mode
BİPAP-T	Bilevel Positive Airway Pressure-Time Mode
BİPAP-S/T	Bilevel Positive Airway Pressure- Spontaneous Time Mode
BMI	Body Mass Index
BODE	Body-mass İndex, Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Index
CAT	COPD Assessment Test
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CPAP	Continous Positive Airway Pressure
CRP	C-Reactive Protein
EAdi	Electrical Activity of the diaphragm
ECLIPSE	Evaluation Of COPD Longitudinally To Identify Predictive Surrogate End-Points
EPAP	Ekspiratuvar Positive Airway Pressure
ERS	European Respiratory Society
ETE	Endotrakeal Entübasyon
FEV1	Forced Expirium Volume in 1.second
FIO2	Fraction Of Inspired Oxygen

FRC	Functional Residual Capacity
FVC	Forced Vital Capacity
GIS	Gastrointestinal Sistem
HCO₃	Bikarbonat Değeri
HIV	Human İmmundeficiency Virüs
HRQOL	Health Related Quality Of Life
ICH-GCP	International Conference on Harmonisation's -Guideline for Good Clinical Practice
I/E	İnspiryum/Ekspiryum Oranı
IPAP	Inspiratuvar Positive Airway Pressure
IVAPS	Intelligence Volume Assisted Pressure Support
LABA	Long Acting Beta 2 Agonist
LAMA	Long Acting Muscarinic Antagonist
MPV	Mouthpiece Ventilation (Ağız Yoluyla Havalandırma)
mMRC	Modified Medical Research Council
NAVA	Neurally Adjusted Ventilatory Assist
NIMV	Non-İnvazif Mekanik Ventilasyon
NPV	Negative Pressure Ventilator
OSAS	Obstructive Sleep Apnea Syndrome
PAV	Pressure Assisted Ventilation
PCO₂	Parsiyel Karbondioksit Basıncı
PEEP	Pozitive Expiratuar End Pressure
PH	Potansiyel Hidrojen

PO2	Parsiyel Oksijen Basıncı
PPV	Pozitive Pressure Ventilator
PR	Pulmoner Rehabilitasyon
SABA	Short-Acting Beta Agonists
SAMA	Short-Acting Muscarinic Antagonist
USOT	Uzun Süreli Oksijen Tedavisi
V/Q	Ventilasyon Perfüzyon Oranı
YBÜ	Yoğun Bakım Ünitesi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1	Koah'ta Akciğerlerde Görülen Temel Yapısal Değişikler
Tablo 2	Mmrc Dispne Skalası
Tablo 3	CAT Skorlaması
Tablo 4	Koah Alevlenmelerinde Kötü Prognoz İle İlişkili Faktörler
Tablo 5	KOAH Alevlenmesinde Hastaneye Yatış Kriterleri
Tablo 6	KOAH Alevlenmesinde Yoğun Bakım Ünitesine Yatırma Kriterleri
Tablo 7	Koah Alevlenmesinde Nımv Endikasyonları
Tablo 8	Koah Alevlenmesinde İnvasiv Mekanik Ventilasyon Endikasyonları
Tablo 9	Taburcu Edilme Kriterleri Ve İzlem İçin Öneriler
Tablo 10	Tedaviye Uyumlu Ve Uyumsuz Klinik Bilgiler Ve Demografik Değişkenlere Göre Farklılık İncelenmesi
Tablo 11	Uyumlu Ve Uyumsuz Grupların Mikrobiyolojik Ve Biyokimyasal Verilerin İncelenmesi
Tablo 12	Uyumlu Ve Uyumsuz Grupların Arasında NIMV Parametrelerinin İncelenmesi
Tablo 13	Uyumlu Ve Uyumsuz Grupların Yatış Verilerinin Ve Yatış Maliyetlerinin Analizi
Tablo 14	Nımv Kullanmıyor Olmanın Yeniden Yatış İçin Göreceli Risk Değerlendirmesi
Tablo 15	Köhnlein Ve Arkadaşlarının Yaptığı Çalışmada Hastaların 3 Aylık Kontrollerinde Yeniden Hastane Yatış Sayıları
Tablo 16	Struik Ve Arkadaşlarının Yaptığı Çalışmanın Ve Bizim Çalışmamızın

Verilerinin Karşılaştırılması

Tablo 17	Murphy Ve Arkadaşlarının Yaptığı Çalışmada NIMV Kullanmıyor Olmanın Yeniden Yatış İçin Göreceli Riski
Tablo 18	Tuggey Ve Arkadaşlarının 2003 Yılında Yaptığı Çalışmanın Maliyet Analizi
Tablo 19	Clini Ve Arkadaşlarının 2009 Yılında Yaptığı Çalışmanın Maliyet Analizi



ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1** Akciğer fonksiyonlarının doğal seyri
- Şekil 2** KOAH patogenezinde rol oynayan etkenler
- Şekil 3** KOAH'ta hiperinflasyona sekonder rezidüel volümdeki artış
- Şekil 4** Gold 2017 ye göre KOAH'ta yeni değerlendirme şeması
- Şekil 5** GOLD 2017 raporu ABCD evrelemesine göre farmakolojik tedavi önerileri
- Şekil 6** Akış şeması

ÖZET

GİRİŞ: Evde uzun süreli non invaziv mekanik ventilasyon (NIMV) tedavisi özellikle ileri evre, hiperkapnik KOAH hastalarında hastaların yeniden hastaneye yatışlarını azaltmak ve KOAH tedavisinin maliyetini düşürülmesi amacı ile kullanılmaktadır.

AMAÇ: Araştırmamızın amacı evde uzun süreli NIMV tedavisi alan KOAH hastalarının tedaviye uyumları ile yeniden hastaneye yatışları ve yatış maliyetleri arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktır.

MATERYAL-METOD: 6 ay evde NIMV tedavisi alan 54 (27 uyumlu, 27 uyumsuz) KOAH tanılı hastanın tedaviye uyumlarına cihazlarındaki SD kart aracılığı ile ulaşılmış, bunu takip eden 6 ay içinde hastaların yeniden yatışları ve maliyetleri ile ilgili bilgiler hastanenin veri tabanından elde edilmiştir. Hastaların laboratuvar verileri incelenmiş olup hastalara beck depresyon ölçeği uygulanmıştır.

BULGULAR: Gece nimv kullanımı tedaviye uyumlu grupta daha yüksek iken ($p<0.001$); FVC değerleri, flutikazon kullanımı, kan gazlarında pO_2 değeri, 60l/dk üzerinde cihaz kaçışı, tedavi sonrası yatış sayıları ve yatış maliyeti tedaviye uyumsuz olan grupta daha yüksek (sırası ile $p: 0.04$, $p: 0.05$, $p:0.03$, $p:0.04$, $p: 0.006$ ve $p:0.01$) bulundu. Tedaviye uyumsuz grupta en sık nimv kullanmama sebepleri ihtiyaç hissetmemeleri, ağız kuruluğu, maske uyumsuzluğu ve gastrointestinal yakınmalar olarak saptandı. Uygulanan göreceli risk hesaplamasına göre tedavi 6 ay içinde hastaneye yatma riski, tedavi uyumsuz hastalarda tedaviye uyumlu hastalara göre 2.205 kat fazla bulundu.

SONUÇ: Tedaviye uyumsuzluk, kronik akciğer hastalıklarında önemli bir sorundur. NIMV etkin kullanılmaması, KOAH 'taki farmakolojik tedavi uyumsuzluğundan daha problematik olabilir. Bu çalışma, doktorları ve KOAH'lı hastaları NIMV tedavisinin uygun bir şekilde kullanımını teşvik etmeye yardımcı olabilir. NIMV tedavi uyumuna vurgu yapan bir yaklaşım, hastaneye yeniden yatışları azaltmaya ve KOAH tedavisinin maliyetini düşürmeye yardımcı olabilir.

ABSTRACT

BACKGROUND: Domiciliary Noninvasive mechanical ventilation (NIMV) is especially used in treatment of severe hypercapnic COPD patients for decreasing subsequent hospitalization and the cost of COPD therapy.

AIM: Our aim is to evaluate the relationship between adherence to domiciliary noninvasive mechanical ventilation and subsequent hospitalization and also their hospital cost in patients with severe COPD.

MATERIAL-METHOD: 54 (27 adherent 27 nonadherent) COPD patients who were getting NIMV treatment at home for 6 months taken in to study. Their compliance to NIMV treatment were examined by using the data from their SD card and the re-hospitalization rates of the patients and it's cost were analysed by using the database of the hospital for following 6 months. The laboratory data of the patients were examined and the beck depression scale of the patients was applied.

RESULTS: Using NIMV treatment was higher in the adherent group ($p < 0.001$). FVC parameters, device leak above 30 l/dk, the number of re-hospitaization after treatment and it's costs were significantly higher in non-adherent group ($p: 0.04$, $p: 0.006$, $p: 0.006$ ve $p: 0.01$ respectively). The most frequent reasons for not using NIMV in the non-adherent group were found to be the decreased need, dry mouth, mask incompatibility and gastrointestinal complaints in order of frequency.

CONCLUSION and RELEVANCE: Incompliance is a major problem in chronic lung diseases. Non-adherence to NIMV may be even more problematic than the drug incompliance in COPD. This study may help to persuade the physicians and the patients with COPD to encourage NIMV use adequately. An approach emphasising NIMV adherence may prevent further hospitalisations and cost of COPD treatment.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) , kronik hava akımı kısıtlanması ile karakterize ve her birinin göreceli katkısı kişiden kişiye değişen kronik bronşit ve parankim yıkımının (şek, amfizem) birlikteliği sonucu gelişir (1). Literatürde dünya çapında yapılan bir çalışmada 40 yaş üstü hastalarda KOAH sıklığı %20 saptanmıştır (2). Mortalitenin ise 2020 tarihinde 4,5 milyon olacağı ve KOAH'ın en sık 3.ölüm sebebi olacağı öngörülmüştür (3). Bu denli sık görülen ve mortalitesi yüksek olan bir hastalığın tedavisi büyük önem arz etmektedir. Tedavide öncelikle hastalar sigara içiyorlarsa, sigara bıraktırılmalıdır. Gerekli olgularda davranışçı ve bilişsel tedavi yaklaşımı uygun olmakla beraber, endikasyonu olan hastalarda nikotin bandı, nikotin sakızı, bupropiyon, vareniklin ile farmakolojik tedaviye başvurulabilir. Atak ile başvuran hastalarda, solunum yetmezliği düzeyine göre; yoğun bakım desteği, oksijen desteği, non-invazif mekanik ventilatör (NIMV) desteği sağlanmalıdır. Farmakolojik tedavide, bronkodilatörler, kortikosteroidler ve antibiyotik kombinasyonları kullanılmaktadır. Stabil dönemdeki hastalarda mevcut semptomların giderilmesi ve atakların azaltılması amaçlanır. Bu amaçla semptomları arttıran kirli hava koşullarından ve sigaradan uzaklaşmak, düzenli egzersiz yapmak ve uygunsa pulmoner rehabilitasyonun sağlanması, grip ve pnömokok aşılarının yapılması genel önlemleri oluşturur. Farmakolojik tedavi, hastaya özgü ve kombine değerlendirmenin sonucuna göre düzenlenir (4).

KOAH'lı hastaların herhangi bir neden ile hastalık sürecinde kan gazlarında hipoksi hiperkapni, asidoz gibi bulgular ortaya çıkabilir ve NIMV tedavisine gerek duyulabilir. NIMV tedavinin akut atak döneminde gerekli endikasyonlarda hastalara yarar sağladığı bilinmektedir. Fakat stabil dönemde hastaların NIMV kullanma gerekliliği konusunda yeterli kanıt bulunmamaktadır. Kesin olmamakla beraber, bu dönemde kullanıldığında diafram disfonksiyonu, enfeksiyonlar, hemodinamik değişiklikler ve buna sekonder hedef organ hasarları gibi komplikasyonlar ile karşı karşıya kalınabilir. Bu sebeple stabil dönemde noninvazif mekanik ventilasyon kullanımının hastalığının morbidite ve mortaliteye olan katkısı araştırılması gereken bir konudur ve bu konu ile ilgili yapılan derlemelerde çelişkili sonuçlar çıkmıştır.

KOAH tedavisinde NIMV kullanımının maliyet etkililik analizinin yapıldığı, ileri evre hiperkapnik solunum yetmezliği olan hastalarda yapılan bir çalışmada evde uzun süreli NIMV kullanan grubun yıllık hastane yatış maliyeti yıllık 43,024 euro iken, NIMV kullanmayan grubun ise 153,306 euro bulunmuştur (5). Benzeri çalışmalarda da ileri evre hastalarda evde uzun süreli NIMV kullanımı yeniden yatışları ve yatış maliyetlerini azalttığı sonucuna varılmıştır; fakat literatürde hastaların tedaviye uyumlarının, yeniden yatış ve yatış maliyetleri ile ilişkisi ilgili yeterli veri bulunmamaktadır.

Ülkemizde uzun dönemli NIMV endikasyonu konulan ve cihaz raporlanan hastaların tedavileri hakkında yeterli bilgilendirilmemeleri ve bunun sonucunda tedaviye olan uyumsuzlukları KOAH hastalığında majör bir problemdir. Hastaların NIMV uyumunun arttırılması, tekrarlayan hastane yatışlarını ve buna sekonder sağlık bakım maliyetlerini azaltmak için çok önemlidir. Çalışmamız; Evde uzun süreli NIMV tedavisi alan ileri evre KOAH tanılı hastaların tedaviye uyumunu değerlendirmek, yeniden yatış oranlarını saptamak ve tedaviye uyum veya uyumsuzluğun maliyet etkinlik analizini değerlendirmeye yöneliktir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KOAH

2.1.1 Tanım Ve Tarihçe

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), genellikle zararlı partikül veya gazlara ciddi maruziyetin neden olduğu havayolu ve/veya alveolar anormalliklere bağlı kalıcı hava akımı kısıtlanması ve solunumsal semptomlarla karakterize, yaygın, önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır (1). Amfizem tanımının temelleri 1679 yılında Theophile Bonet tarafından, kronik bronşit tanımının temelleri ise 1814 yılında Charles Badham tarafından atılmıştır. 1959 yılında Ciba vakfının gerçekleştirdiği Quest Sempozyumu'nda kronik hava akımı kısıtlanması ile karakterize hastalıkları tanımlamakta ilk adımlar atılmıştır. Sonrasında Hutchinson, 1846 yılında spirometriyi bularak KOAH'ın tanısında en önemli adımı atmıştır (3-6).

KOAH, ilk kez 1995 yılında yayınlanan Amerikan Toraks Derneği (ATS) ve Avrupa Toraks Derneği (ERS) rehberlerinde 'Kronik bronşit ve amfizeme bağlı hava akımı kısıtlaması ile karakterize bir hastalık olarak belirtilmiştir. Hava akımı kısıtlaması genellikle ilerleyici, hava yolu hiperreaktivitesi ile birlikte bulunabileceği ve kısmen geri dönüşümlü olabileceği vurgulanmış, yine ilk kez 2001 yılında yayınlanan GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Disease) rehberinde 'Tam olarak geri dönüşümlü olmayan hava akımı kısıtlaması ile karakterize bir hastalık durumudur. Hava akımı sınırlanması genellikle ilerleyicidir ve zararlı partikül ve gazlara karşı akciğerlerde gelişen anormal inflamatuvar yanıt ile ilişkilidir' şeklinde tanımlanmıştır. GOLD 2006 rehberinde ise bu tanıma KOAH'ın önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalık olduğu eklenmiş ve sistemik etkilere dikkat çekilmiştir. GOLD 2011 raporu hastalığı artmış inflamatuvar yanıt ile ilişkili, genellikle ilerleyici kalıcı hava akımı kısıtlaması olarak değerlendirmiş, GOLD 2017 raporu ise KOAH'ı hava yolu ve alveoler anormalliklere bağlı kalıcı solunumsal semptom ve hava akımı kısıtlaması ile karakterize bir hastalık olarak değerlendirmekte ve inflamasyon mevcudiyetini geri plana atmaktadır (7-11). KOAH tanımında son 20 yılda gözlenen bu değişim kuşkusuz ki hastalık konusundaki bilgi birikimimizin gösterdiği seyri yansıtmaktadır. Bu süreç, GOLD 2017 raporunda, hastalık tanımlamasında solunumsal semptomları ön plana çıkaran, hastalık

değerlendirilmesi ve tedavi seçiminde de semptomları esas alan bir yaklaşımla sonuçlanmış görünmektedir. Geline bu nokta, 2010'lu yıllardan sonra özellikle "Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points (ECLIPSE)" çalışmasından sonra KOAH'ın kompleks ve heterojen bir hastalık olduğunun giderek daha iyi anlaşılmasıyla ilişkili görülmektedir (12).

2.1.2 Epidemiyoloji

KOAH, tüm dünyada önde gelen morbidite ve mortalite nedenidir. Bu durum önemli boyutlarda ve giderek artan ekonomik ve sosyal yüke neden olmaktadır. KOAH prevalansı, morbidite ve mortalitesi ülkeler arasında ve aynı ülke içindeki değişik kesimler arasında farklılık göstermektedir. Dünya Sağlık Örgütü 2002 yılında yayınladığı raporda en sık ölüm sebepleri arasında KOAH'ı 5. sırada göstermiş ve 2020 yılında da 3. sırada olacağını öngörmüştür. Bu raporda KOAH'a bağlı ortalama ölüm oranı 44.2/100.000 olarak bulunmuş ve en yüksek ölüm oranlarının (79.8/100.000) Batı Pasifik Bölgesi'nden geldiğini belirtmiştir. Ayrıca bu rapora göre KOAH mortalite oranları neredeyse bütün bölgelerde erkek popülasyonda daha fazla iken tek istisna Batı Pasifik Bölgesidir. Bu bölgede kadın popülasyonda ölüm oranı 90/100.000 iken, erkek popülasyonda 70/100.000 olarak bulunmuştur (3).

Ülkemize ait KOAH prevalansı ile ilgili veriler yetersiz olup en önemli çalışma 2004 yılında Türkiye-Adana bölgesinde yapılmış olup, 40 yaş üstü erişkinlerde KOAH prevalansı %19.1 bulunmuştur ve bu hastalarında sadece %5'inin daha önceden tanı aldığı gözlenmiştir (2). Ülkemizde değişik bölgelerde 40 yaş üstü erişkinlerde yapılan çalışmalarda Ankara'da KOAH prevalansı %13.6, Kayseri'nin Etimesgut bölgesinde %13.5 olarak bulunmuştur (13,14). Sağlık bakanlığının verilerine göre 1965-1997 yılları arasında KOAH ve astım tanısı ile yatırılan hasta oranı 203/100.000 iken, tüm hastanelerden taburcu edilen hastaların sayısında 3.1 kat artış ve bu hastalar arasındaki ölümlerde 5.1 kat artış izlenmiştir (15).

2.1.3 Risk Faktörleri

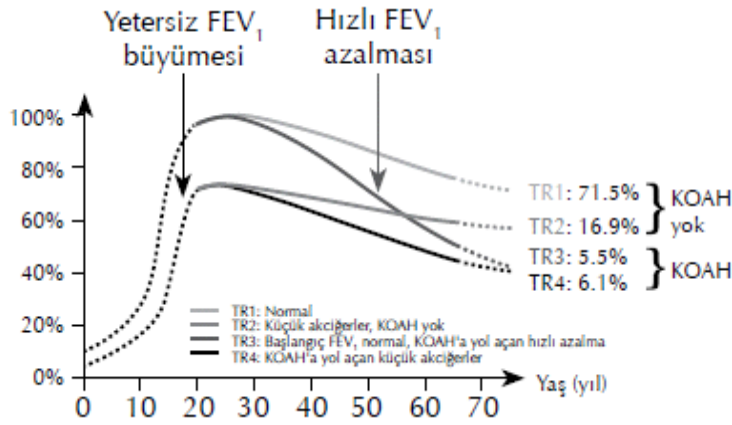
Sigara içimi, en çok çalışılan KOAH risk faktörü olmasına karşın, yapılan epidemiyolojik çalışmalar sigara içmeyenlerde de kronik hava akımı kısıtlaması gelişebileceğini göstermiştir. KOAH'lı sigara içiciler ile karşılaştırıldığında, kronik hava

akımı kısıtlamasına sahip sigara içmeyenler, daha az semptom, daha hafif hastalığa ve daha az sistemik inflamasyona sahiptirler. Sigara içimi KOAH için önde gelen risk faktörüdür, ancak ağır sigara içicilerin bile yaşamları boyunca %50'sinden azında hastalık gelişir. Her ne kadar genetik faktörler sigara içicilerde KOAH gelişme riskini değiştirmede bir rol oynayabilirlerse de, süreçte etkili diğer risk faktörleri bulunabilir (1).

2.1.3.1 Genetik faktörler: En iyi bilinen genetik risk faktörü; serin proteaz inhibitörü olarak görev yapan alfa-1 antitripsinin kalıtsal eksikliğidir (16). Bunun yanı sıra MMP12 mutasyonu akciğer fonksiyonlarında azalma ile ilişkilendirilmiştir (17). Günümüzde KOAH'tan doğrudan sorumlu genler konusunda bilgilerimiz yetersizdir.

2.1.3.2 Yaş ve Cinsiyet: Yaş, KOAH gelişimi için bir risk faktörü sayılmaktadır. Ancak, sağlıklı bir yaşlanmanın KOAH'a yol açıp açmayacağı veya yaşın sadece yaşam boyu maruziyetlerin toplamını mı yansıttığı henüz iyi bilinmemektedir(18). Geçmişte yapılan çalışmalarda KOAH'ın prevalans ve mortalitesinin erkeklerde daha yüksek olduğunu bildirmişken, günümüzde özellikle gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalarda kadınların tütün kullanımına daha duyarlı olması, kadınlarda tütün kullanımının giderek yaygınlaşması ve bazı ülkelerde biomass maruziyetinin artması sonucu her iki cinsiyette eşit hale geldiği bildirilmiştir (19).

2.1.3.3 Akciğer büyüme ve gelişmesi: Gebelikte ve çocuklukta akciğer büyümesini etkileyen herhangi bir faktör KOAH gelişimi açısından risk faktörü olarak kabul edilebilir. Yaşamın erken dönemindeki faktörler, yetişkinlik dönemindeki akciğer fonksiyonunu öngörmeye ağır sigara içimi kadar önemli görünmektedir. Doğum ağırlığı ile yetişkin dönemdeki 1.saniyedeki zorlu ekspiryum volümü (FEV1) arasında doğru orantılı ilişki varken, erken çocukluk dönemi solunumsal enfeksiyonları ile FEV1 arasında ters orantılı bir ilişki bulunduğu bildirilmiştir (20).



Şekil 1: Akciğer fonksiyonlarının doğal seyri [KOAH gelişiminde iki yol: (TR3) Erken yetişkinlik döneminde normal akciğer fonksiyonu, yetişkin dönemde hızlı FEV1 azalmasına bağlı KOAH gelişimi. (TR4) Erken yetişkinlik döneminde düşük akciğer fonksiyonu, ileri yaşlarda KOAH gelişimi. (21)]

2.1.3.4 Partiküllere maruziyet: Aktif sigara içimi veya çevresel tütün dumanı maruziyeti KOAH gelişiminde en önemli çevresel risk faktörüdür. KOAH tanısı konulan hastaların yaklaşık %80'inden tütün kullanımı sorumludur (22). Çevresel tütün dumanı maruziyeti de hiç sigara dumanına maruz kalmayan kişilere göre KOAH gelişimi riskini artırmaktadır. Beş yıldan uzun süreli ve haftada kırk saatten fazla tütün dumanına maruz kalma KOAH gelişim riskini %50 oranında artırmaktadır (23).

Mesleki maruziyeti olan sigara içen kişilerde, içmeyenlere göre solunum fonksiyonlarındaki kayıp anlamlı düzeyde fazladır. Fabrika üretim tesisleri ve çiftlik gibi iş ortamlarında gaz ve tozların inhalasyon yoluyla alınması ve uzun süreli maruziyet sonrasında KOAH gelişebilir (17).

Açık ateşte veya iyi çalışmayan sobalarda yakılan odun, tezek, bitki kökleri ve kömür yüksek düzeyde iç ortam hava kirliliğine yol açabilir. Ayrıca bu yakıtların havalanmayan evlerde ısınma veya yemek pişirme amacıyla kullanılması biomass maruziyeti olarak tanımlanır ve yol açtığı iç ortam hava kirliliğinin birincil sebebi olarak KOAH gelişiminde önemli rol oynar. Dış ortam hava kirliliğinin tek başına KOAH'a neden olduğuna dair yeterli veri bulunmamakta ve risk faktörü olarak rolü sigara dumanı ile karşılaştırıldığında göreceli olarak daha küçük olduğu söylenmektedir (24).

2.1.3.5 Sosyoekonomik durum ve beslenme: Düşük sosyoekonomik durumun KOAH için risk faktörü olduğu yapılan çalışmalar ile ispatlanmış, fakat farklı bileşenlerin katkısı açıklanamamıştır (25). Antioksidan vitaminlerin, doymamış yağ asitlerinin ve magnezyumun KOAH'a karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir. Antioksidan olan C vitaminin yetersiz alınması ile FEV1 düşüklüğünün ilişkili olduğu ve magnezyumun diyetle alımının artırılmasının da solunum fonksiyonları üzerine olumlu etkisinin olduğu gösterilmiştir (26).

2.1.3.6 Astım ve Havayolu hiperreaktivitesi: Astımlı erişkinlerde KOAH gelişme riski, astım tanısı olmayan erişkinlere göre 12 kat daha fazla olduğu ve bu hastaların %20 sinde geri dönüşümsüz hava akımı kısıtlanmasının görüldüğü bildirilmiştir (27-28). Astımlı çocuklarda akciğer büyümesini inceleyen bir çalışmada bu çocukların erken yetişkinlik döneminde %11 oranında KOAH ile uyumlu akciğer fonksiyon bozulması geliştiği bildirilmiştir (29).

2.1.3.7 Kronik Bronşit ve Enfeksiyonlar: Yapılan çalışmalar, mukus hipersekresyonunun FEV1 azalmasına yol açtığını ve sigara içen genç yetişkinlerde kronik bronşit varlığının KOAH gelişme riskini arttırdığını bildirmişlerdir (30).

Çocukluk döneminde geçirilen sık ve ağır solunum yolu enfeksiyonları erişkin yaşta akciğer fonksiyonlarında azalma ve solunumsal semptomlarda artış ile ilişkilidir. Solunum yollarının bakteriyel ajanlarla kronik kolonizasyonu sonucu ortaya çıkan inflamatuvar yanıt akciğer hasarını artırabilir. Solunum yolu akciğer enfeksiyonları, akciğer fonksiyonlarını etkileyerek yetişkin dönemde KOAH gelişimine zemin hazırlamaktadır (31). HIV enfeksiyonunun, sigara ilişkili amfizemin ortaya çıkmasını hızlandırdığına ait kanıtlar olmakla beraber, tüberküloz enfeksiyonu da KOAH hastalığı için bir risk faktörü olarak bildirilmiştir (32,33).

2.1.4 Patogenez Ve Patofizyoloji

2.1.4.1 Patogenez: Başta sigara olmak üzere solunum irritanlarının neden olduğu kronik inflamasyon, KOAH patogenezinin temelini oluşturur. Özellikle küçük hava yolları olarak tanımlanan çapı 2mm'in altındaki hava yollarında gelişen 'respiratuvar bronşiyolit' ilk gelişen patolojidir (34). Küçük hava yollarında hem mukozada ödem, hem de submukozadaki müköz bezlerin artışı, hava yolu lümenin daralması ile sonuçlanır. Bu dönemde kronik bronşit gelişmiştir. Küçük hava yollarındaki inflamasyonun devamlılık kazanması, hava yolu darlığının çeşitli nedenlerle geri dönülmez bir hal almasına yol açar. Respiratuvar bronşiyollerdeki inflamasyon, devamında bulunan alveol keseleri ve alveollere doğru ilereleyerek, doku harabiyetine neden olan medyatör reaksiyonlarının sahneye çıkmasını sağlar. İnflamatuvar yanıtta makrofajlar, nötrofiller, T lenfositler(CD8), eozinofiller, epitelium hücreleri ve salgılanan inflamatuvar medyatörler rol oynar. Bu hücrelerden salgılanan proteinazlar, akciğerin esnekliğini sağlayan kollajen, elastin ve benzeri işlev gören proteinlerin yıkılmasına neden olur ve amfizem komponenti gelişir (35).

KOAH patogenezinde inflamasyonun yanı sıra akciğerlerde proteaz-antiproteaz dengesinin bozulması da önemli rol oynar. Amfizemde karakteristik değişiklik alveol duvarının yıkılmasıdır. Bunların tümü inflamasyonun bir sonucu olabileceği gibi sigara dumanındaki oksidan bileşikler, çevresel faktörler veya genetik faktörlerin sonucu da olabilir. Sigara veya zararlı partiküllerin oluşturduğu oksidanların, inflamatuvar genlerin ekspresyonunda artışa, antiproteaz etkinliğinde azalmaya ve mukus sekresyonunda artışa neden olduğu gösterilmiştir. Bu sürecin amfizem, elastisite kaybı ve pulmoner kapiller yatakta kayba katkıda bulunduğu düşünülmektedir (23).

KOAH'ta oksidatif stresin artması patogenezde önemli rol oynayan mekanizmalardan birisidir. Hücre ve dokuların yapısal bütünlüğünün korunmasında ve normal fonksiyonlarını yerine getirmelerinde oksidan ve antioksidan sistem arasındaki dengein korunması büyük önem taşımaktadır. Bu dengenin bozulması organizmada oksidatif strese; oluşan serbest radikaller ise vücudumuzun temel yapısal molekülleri olan lipidlerin, proteinlerin ve deoksiribonükleik asitin oksidatif hasarlanmasına neden olur (36).

- Antioksidanlar
- Konakçı Faktörler
- Zararlı gaz ve partiküller
- İnflamasyon
- Antiproteazlar
- Proteazlar
- Oksidatif stres

Şekil 2: KOAH patogenezinde rol oynayan etkenler

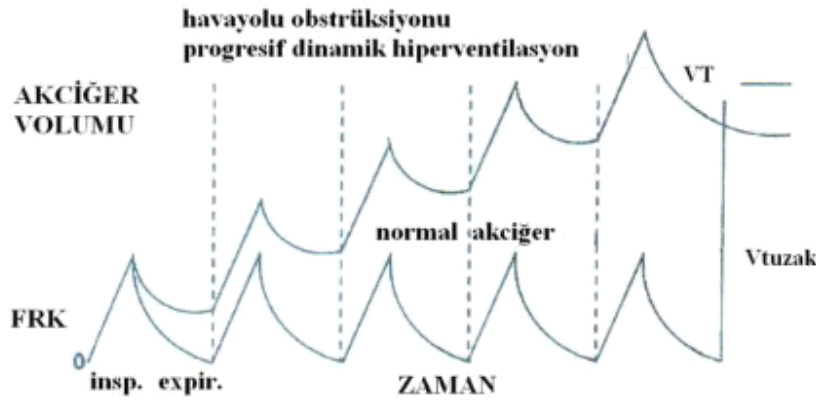
2.1.4.2 Patofizyoloji: KOAH seyrinde gelişen bazı yapısal değişiklikler sonucu bir dizi patofizyolojik değişiklikler ortaya çıkmaktadır (Tablo 1) (31).

Tablo 1: KOAH'ta akciğerlerde görülen temel yapısal değişiklikler

Santral hava yollarındaki değişiklikler	• Submukozal mukus bezlerinde hipertrofi • Düz kas hiperplazisi, bronşiyel duvarda kalınlaşma • Kartilaj atrofisi, inflamasyon • Epitel hücrelerinde atrofi • Fokal skuamöz metaplazi • Silyalı hücre sayısında ve boyutunda azalma
Periferik hava yollarındaki değişiklikler	• Mukus plakları • Goblet hücre metaplazisi • Hava duvarı inflamasyonu • Fibrozis, düz kas hipertrofisi • Bronşiolalveolar bağlantılarda hasar • Bronşiyollerde daralma
Akciğer parankiminde değişiklikler	• Alveol duvarı hasarı ve amfizem
Pulmoner vasküler yapılarıdaki değişiklikler	• İntimal kalınlaşma

	• Damar düz kas hücrelerinin çoğalması • Damar duvarının inflamatuvar hücrelerle infiltrasyonu • Daha ileri dönemlerde pulmoner kapiller yatakta harabiyet
--	--

KOAH'ta hava akımı kısıtlaması çeşitli mekanizmalar ile meydana gelmektedir. Parankimal yıkım, alveolar kayıp, elastik rekoilde azalma, küçük hava yolu hastalığı, hava yolu inflamasyonu, hava yolu fibrozisi, lümen sekresyonları ve artmış hava yolu direnci gibi faktörler sonucu hava akımında kısıtlanma meydana geldiği bilinmektedir. Bunun sonucunda ekspiryumda havayolları erken kapanır, böylelikle yeni inspiryumun kolayca gerçekleşmesine yardım eden rezidüel volümün giderek artmasına neden olur. Başlangıçta sabit olan total akciğer hacmi içerisinde rezidüel volümün artabilmesi için hastanın inspiratuvar kapasitesinde azalma meydana gelir ve bu durum klinikte dispne hissi olarak karşımıza çıkar. Zaman içinde göğüs kafesinde bu değişikliklere göğüs ön-arka çapının ve total akciğer kapasitesinin artması ile uyum sağlaması sonucu hiperinflasyon tablosu meydana gelir (Şekil 3)(31).



Şekil 3: KOAH'ta hiperinflasyona sekonder rezidüel volümdeki artış (Vtuzak).

Hipoksemi gelişiminde V/Q uyumsuzluğu, hipokseminin önemli mekanizmalarındandır. KOAH'lı hastalarda kapiller hasar, damar yapısında değişiklikler, havayollarında daralma, hipoventilasyon ve solunum paterninde değişikliklere bağlı olarak V/Q oranı bozulur ve hipoksemi ortaya çıkar. Özellikle amfizemli hastalarda kapiller hasarın ön planda olması nedeni ile hipokseminin hastalığın ileri dönemlerde ortaya çıkması ve hiperkapninin sık eşlik etmemesi bu mekanizma ile izah edilmeye çalışılmaktadır. Kronik bronşitli hastalarda ise lümendeki darlığa bağlı hipoventilasyonun daha ön plandan olması nedeni ile hiperkapninin tabloya daha erken ve sık eşlik ettiği bildirilmiştir (37).

Havayollarında meydana gelen kronik değişiklikler, bez yapılarında sayıca ve fonksiyonel olarak artış sonucu mukus aşırı sekresyonu meydana gelir. Mukus aşırı sekresyonuna sıklıkla havayollarının metaplazisi, müköz bezlerin hipertrofisi ve mukosilyer klirenste bozulma eşlik eder (38). EGF reseptör aktivasyonunun mûsin gen ekspresyonunda değişikliklere neden olabilecek yolakları etkilediği ayrıca Goblet hücre metaplazisinin oluşumunda anahtar rol üstlenebileceği gösterilmiştir. Goblet hücre metaplazisi direkt olarak sigara içimi ile ilişkili bulunmuş olup, sigara içiminin bırakılmasını takiben düzelebilir (39).

Pulmoner hipertansiyon, KOAH'ın geç dönemlerinde ortaya çıkan bir bulgudur. Amfizem sonucu oluşan yıkım damar yatağında kayba neden olur. Küçük pulmoner arterlerde hipoksik vazokonstriksiyon, damar yatağında intimada, düz kas kitlesinde artış sonucu pulmoner hipertansiyon (PHT) gelişir. PHT sağ kalp yüklenmesine neden olarak 'kor pulmonale'ye yol açar. Pulmoner hipertansiyon gelişimi kötü prognostik faktörlerden olup, özellikle parsiyel oksijen basıncı 60 mmHg'nın altına indikten sonra ortaya çıkar (40).

Hastalık alevlenmesi, daha çok bakteriyel ya da viral enfeksiyonlar, hava kirliliği ve bilinmeyen sebepler sonucu gelişen sistemik inflamasyon sonucu oluşur. Sistemik inflamasyon çizgili kaslarda, sistemik damarlarda ve periferik kanda bulgu vermektedir. Bu durum sonucunda anemi, kaşeksi, egzersiz kapasitesinde bozulma, osteoporoz, depresyon, kardiyovasküler hastalıkları görülebilir. Alevlenme sırasında oluşan artmış hiperinflasyon, hava hapsi, azalmış ekspiratuvar akım sonucu dispne hissinde artış meydana gelir. Ayrıca hipoksi sonucu V/Q oranında bozulmalar görülür. Atak sırasında artmış hava yolu inflamasyonu görülmekle beraber bu tabloyu pnömoni, tromboembolizm, akut kalp yetmezliği gibi durumlar taklit edebilir (41).

2.1.5 Semptomlar Ve Klinik

Kronik ve progresif dispne, öksürük ve balgam KOAH 'ın en karakteristik semptomlarıdır. Olguların %30'una yakın bir oranında öksürük prodüktif karakterdedir. Bu semptomlar günden güne değişiklik gösterir. Anlamlı hava yolu kısıtlanması, semptomlardan önce ortaya çıkabileceği gibi tam tersi de mümkündür (42). Bu sebeple pratikte tedavi gereksinimi semptomların hastanın hayatı üzerine yaptığı etkiler sonucu ortaya çıkar.

2.1.5.1 Öksürük: KOAH hastalarının en sık yakındıkları ve ilk ortaya çıkan semptomdur. Öksürük genellikle prodüktif tarzdadır. Nonprodüktif öksürük daha az görülmekle beraber, kronik inflamasyona sekonder afferent sinir uçlarının serbest kalması sonucu gelişir (43). İlk başlarda aralıklı olmakta iken daha sonra tüm gün boyunca devam eder hale gelmektedir. İlk dönemlerde zararlı toz ve irritanlara bağlı verilen bir reaksiyon olarak ortaya çıkar, sonraları ise KOAH' lı hastalarda hava yollarında mukus sekresyonunu artmış olması ve gece boyunca biriken mukus sabahları daha fazla olan prodüktif öksürüğün ana nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır (31).

2.1.5.2 Balgam Çıkarma: İritan partiküllerin inhalasyonunun, mukus bezlerindeki uyarıcı etkisine bağlı olarak balgam miktarı KOAH'lı hastalarda artmaktadır. Ardışık 2 yıl boyunca 3 aydan daha fazla süren öksürük ve balgam şikayeti eğer hava yolu obstrüksiyonu yoksa kronik bronşit lehine değerlendirilmektedir (1). Bu sebeple kronik bronşit komponenti olan hastalar daha sık balgam çıkarmakta, balgam rengi ise daha çok beyaz veya gri vasıfta olmaktadır. Sarı-yeşil renkli balgam içindeki proteazlara bağlı olarak ortaya çıkar ve inflamasyonu gösterir.

2.1.5.3 Nefes darlığı: Kişinin nefes alıp verdiğinin farkında olması durumudur ve KOAH hastalarında doktor başvurusunun en sık nedenidir. Nefes darlığı her ne kadar hastayı doktora getiren temel semptom olsa da yavaş ilerlemesi sebebi ile hastalığın ileri evrelerinde kadar hastaların doktora başvurmadağı görülmüştür. Nefes darlığını tarif etmek, kültürel ve bireysel değişiklikler gösterebilir. Bu sebeple; subjektif bir semptom olan nefes darlığını değerlendirebilmek ve yanılının en aza indirebilmesi için mMRC (modified medical research council) başta olmak üzere dispne skalaları kullanılmaktadır (Tablo 2) (1).

Tablo 2: mMRC dispne skalası

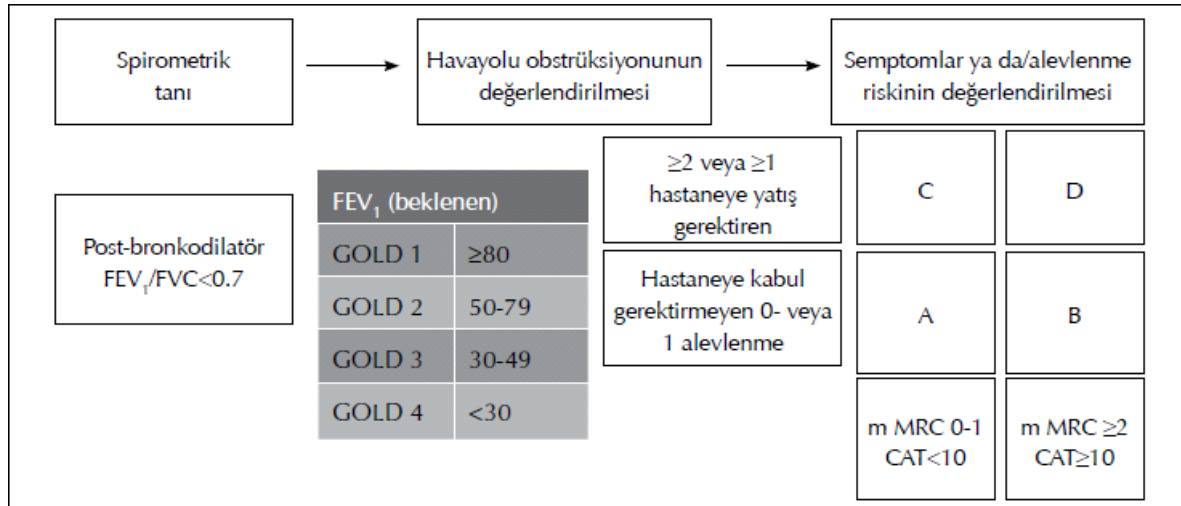
	mMRC
Derece 0	Sadece ağır egzersiz sırasında nefesim daralıyor
Derece 1	Sadece düz yolda hızlı yürüdüğümde ya da hafif yokuş çıkarken nefesim daralıyor
Derece 2	Nefes darlığım nedeniyle düz yolda kendi yaşıtlarıma göre daha yavaş yürümek ya da ara ara durup dinlenmek zorunda kalıyorum
Derece 3	Düz yolda 100 m veya birkaç dakika yürüdükten sonra nefesim daralıyor
Derece 4	Nefes darlığım yüzünden evden çıkamıyorum veya giyinip soyunurken nefes darlığım oluyor

2.1.6 Tanı

Tanı için öncelikle hastanın anamnezinin alınması ve fizik muayenesinin yapılması önerilmektedir. Hastanın medikal öyküsünde sigara içimi, zararlı gaz maruziyeti, ailede KOAH veya diğer akciğer hastalıkları olup olmadığı, semptomların gelişme biçimi, komorbid durumlar, hastaneye yatış ve atak öyküsü, aile ve sosyal desteği, hastalığın yaşam kalitesine etkisi, atak önlemek için alınabilecek tedbirler(sigarayı bırakma) sorgulanmalıdır (4).

2.1.6.1 Spirometri: KOAH kesin tanısı spirometri ile konur. Tanı kriteri postbronkodilatör FEV₁/FVC <%70 olmasıdır. Bu oran tüm dünyada yaygın olarak kullanılmakla beraber referans değerlerinden bağımsızdır ve klinik çalışmalarda tedavi önerilerinin çoğu bu kritere dayanılarak oluşturulmaktadır (1). Bununla birlikte bu değer yaşlılarda olduğundan fazla KOAH tanısı konulmasında ve 40 yaş altı gençlerde yetersiz tanıya neden olabilir. Bu durumda %15 kadar olguda hatalı tanı ihtimali vardır. Bu nedenle alternatif olarak normalin alt sınırı (normal dağılıma dayalı olarak sağlıklı popülasyonda ölçülen değerlerin alt %5'ini anormal olarak sınıflamaktadır) değerlerinin kullanılması ERS tarafından önerilmektedir (43).

GOLD 2017 raporunda GOLD 2011'de oluşturulan birleşik değerlendirme sistemi güncellenmiştir. Bu değerlendirme karmaşık bulunduğu için ülkemizde ve dünya pratiğinde klinisyenler tarafından kabul görmemiştir. Bu nedenle bireysel tedaviye bir adım olarak görülen birleşik değerlendirme sisteminin kullanılmasının ancak basitleştirilmesi ile mümkün olabileceği düşünülmüştür. Bu nedenle farmakolojik tedaviyi yönlendirmede GOLD 2017 raporunda FEV₁ dışarıda bırakılmıştır. GOLD 2017 ye göre güncellenen evreleme önerisi Şekil 4 de gösterilmiştir.



Şekil 4: Gold 2017 ye göre KOAH'ta yeni değerlendirme şeması (FEV₁:Zorlu ekspiratuvar volüm birinci saniye, FVC :Zorlu vital kapasite , mMRC ve CAT :COPD Assessment Test)

Güncelenen evreleme önerisine göre spirometrinin tanıda, nonfarmakolojik tedavi değerlendirmesinde ve prognoz takibinde kullanımı önerilirken tedavi kararında kullanımına gerek duyulmadığı belirtilmiştir (1). Birleşik değerlendirmede mMRC ya da CAT skorları kullanılması önerilmektedir (Tablo 2 ve 3) (44). CAT skoru için eşik değer 10, mMRC için eşik değer 2 olarak belirlenmiş olup bu ölçeklere göre en az bu değerleri alan hastalar B ve D grubu hastalık grubuna dahil olmaktadır.

Tablo 3: CAT skorlaması

Degerlendirilen parametreler	Derecelendirme	Degerlendirilen parametreler
Hiç öksürmüyorum	0 1 2 3 4 5	Sürekli öksürüyorum
Akciğerlerimde hiç balgam yok	0 1 2 3 4 5	Akciğerlerim tamamen balgam dolu
Göğsümde hiç tıkanma/daralma hissetmiyorum	0 1 2 3 4 5	Göğsümde çok daralma var
Yokuş veya bir kat merdiven çıktığımda nefesim daralmıyor	0 1 2 3 4 5	Yokuş veya bir kat merdiven çıktığımda nefesim çok daralıyor
Evdeki hareketlerimde hiç zorlanmıyorum	0 1 2 3 4 5	Evdeki hareketlerimde çok zorlanıyorum
Akciğerlerimin durumuna rağmen evimden çıkmaya hiç çekinmiyorum	0 1 2 3 4 5	Akciğerlerimin durumu nedeniyle evimden çıkmaya çekiniyorum
Rahat uyuyorum	0 1 2 3 4 5	Rahat uyuyamıyorum
Kendimi çok güçlü/enerjik hissediyorum	0 1 2 3 4 5	Kendimi hiç güçlü/enerjik hissetmiyorum
	Toplam skor	

Güncel evreleme önerisinde alevlenmeler çok önemli bir yer tutmaktadır. Hafif alevlenme (sadece kısa etkili beta2 agonistler ile tedavi gerektiren), orta (kısa etkili beta2 agonistler yanı sıra antibiyotikler ve /veya oral kortikosteroidler ile tedavi gerektiren), ağır(acil servis başvurusu veya hospitalizasyon gerektiren) alevlenmeler olarak sınıflanmıştır. Yılda iki ve üzerinde orta alevlenme ya da bir ve üzerinde hastane yatışı gerektiren alevlenme geçirilmesi “sık alevlenme” olarak tanımlanmaktadır. Sık alevlenmenin en önemli prediktörü bir önceki alevlenmelerdir (45). Alevlenmelerin öngörülmesinde kan eozinofil sayısının da son yıllarda önemli yeri vardır ve alevlenmelerin engellemesinde seçilecek farmakolojik ajanlara yol gösterebileceğine yönelik çalışmalar mevcuttur. Alevlenme öyküsü olan KOAH’lı olgularda sadece uzun etkili beta-2 agonistlerle(LABA) tedavi edilen, inhaler kortikosteroid(IKS) kullanmayan olgularda yüksek kan eozinofil sayılarının, sık alevlenmeyi ön görebildiği gösterilmiştir. Ayrıca, yüksek eozinofil sayısı olan olgularda, IKS/LABA tedavi etkisi sadece LABA kullananlara göre daha iyi bulunmuştur (46). Kan eozinofilisi;

alevlenme öyküsü olan hastalarda alevlenme biyobelirteci olmakla beraber IKS'lerin alevlenme önlenmesi üzerindeki etkilerini önceden belirleyebilir (47).

2.1.6.2 Ek tetkikler: Akciğer grafisi, KOAH tanısı için kullanılmamakla beraber amfizemi göstermede ve alternatif tanıları (kalp hastalıkları, plevral hastalıklar, fibrozis, bronşiektazi, pnömotoraks...) dışlamak için kullanılır. Bronkoskopik ya da cerrahi volüm azaltıcı girişimin düşünüldüğü durumlarda, amfizem türünün ve dağılımının saptanması için bilgisayarlı tomografi(BT) kullanılır (48).

Oksimetre, hastanın arteriyel oksijen saturasyonunun değerlendirilmesi ve oksijen ihtiyacının belirlenmesi amacıyla kullanılır. Periferik arteriyel oksijen saturasyonu (Spo2) için arteriyel kan gazı bakılması önerilmektedir. KOAH'lı hastalarda alveolar ventilasyonun, metabolizma sonucunda açığa çıkan CO2 üretimini karşılayamayacak şekilde azaldığı durumlarda ve ventilasyon/perfüzyon oranının azaldığı durumlarda hiperkapni ve ileri dönemde respiratuvar asidoz gelişir (49). Bu sebeple bu parametrelerin incelenmesi için arteriyel kan gazı alınmalıdır.

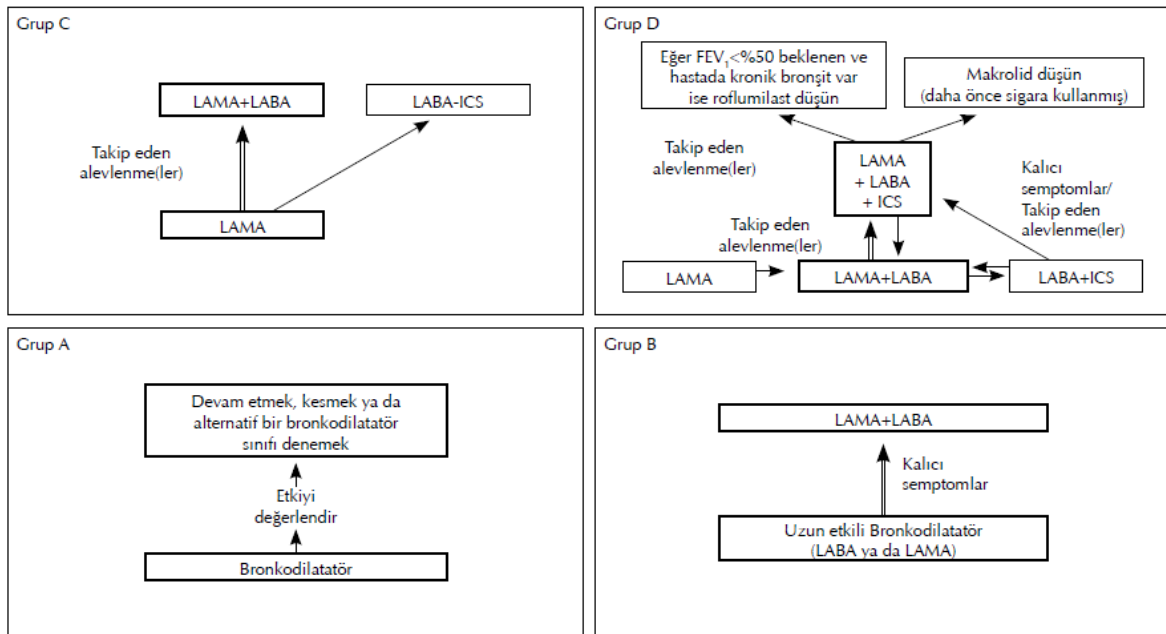
Yaşam kalitesindeki azalmanın en güçlü belirleyicisi; laboratuvar ortamında artan hızda egzersiz testleri ya da yürüme testleri ile hastanın kendi temposunda ölçülen yürüme mesafesindeki azalmadır. Yürüme testleri; mortalite riskinin belirlenmesinde, maluliyet tayininde ve pulmoner rehabilitasyonun etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılır (50).

2.1.7 Tedavi

KOAH'ta koruma ve tedavi için risk faktörlerinin belirlenmesi ve maruziyetin azaltılması önemlidir. Hastalığın tedavisi, semptomların kontrolünün iyi sağlanması ile mümkündür. Öncelikle, hastalar sigara içiyorlarsa, sigara bıraktırılmalıdır (farmakoterapi, nikotin replasman tedavisi). Semptomları arttıran kirli hava koşullarından ve sigaradan uzaklaşmak, düzenli egzersiz yapmak ve uygunsa pulmoner rehabilitasyonun sağlanması, grip ve pnömokok aşılarının yapılması genel önlemleri oluşturur (1).

2.1.7.1 Stabil KOAH'ta Farmakolojik Tedavi: En az dört haftadan beri akut atak kriterlerine ait bulguların olmadığı KOAH'lı olgular stabil olarak kabul edilirler. KOAH 'ta farmakolojik tedavinin amacı semptomları, alevlenmelerin sıklığını ve ağırlığını azaltmak, egzersiz kapasitesini ve sağlık durumunu iyileştirmektir. KOAH'ta farmakolojik tedavinin akciğer fonksiyon kaybını azalttığına ve mortaliteye etkisine dair yeterli kanıt bulunmamaktadır (51,52). Farmakolojik tedavide esas olarak semptomların kontrolü ve alevlenme sıklığının azaltılması hedef alınmalıdır. GOLD 2017 raporunda da hastaların semptomlarının tedavide belirleyici olacağı vurgulanmış olup, semptomu olmadan KOAH olduğu tespit edilmiş hastalarda farmakolojik tedavi verilmez. Bu kişilerde risk faktörlerine yönelik tedavi ön planda düşünülmelidir.

Güncellenen GOLD 2017 raporunda belirtildiği gibi tedavi yaklaşımları, yeni A,B,C,D grupları temel alınarak oluşturulmuştur. Bu gruplardaki başlangıç tedavisi, tedavi arttırılması ve azaltılmasına dair öneriler Şekil 5 'te sunulmuştur.



Şekil 5: GOLD 2017 raporu ABCD evrelemesine göre farmakolojik tedavi önerileri (LABA: Long acting beta2 agonist, LAMA: Long acting muscarinic antagonist, ICS: inhaled corticosteroid)

Grup A:Bu gruptaki hastalara bronkodilatör tedavi başlanması önerilmekte ve başlangıç tedavide kısa veya uzun etkili bronkodilatör başlanabileceği belirtilmektedir. Tedavi yanıtı alınmayan hastalarda bronkodilatör değişikliği önerilmektedir. Sürekli nefes darlığı olan hastalarda uzun etkili bronkodilatörler önerilmekte iken, zaman zaman nefes darlığı tanımlayan hastalarda ise kısa etkili bronkodilatörlerin gerektiğinde kullanımı önerilir (1).

Grup B:Bu gruptaki hastalara uzun etkili bir bronkodilatör tedavi (LABA ya da LAMA) başlanması ve tedavi yanıtı alınmayan hastalarda bu iki grubun kombine edilmesi önerilmektedir(53,54). Başlangıç tedavisinin uzun etkili bir bronkodilatör olması gerektiği önerilmiş, seçilecek bronkodilatör sınıfına yönelik herhangi bir tercih belirtilmemiştir. Tekli tedavi ile nefes darlığı devam eden hastalarda ikili bronkodilatör tedaviye geçilmesi önerilmekle beraber, eğer bronkodilatör eklenmesi semptomlarda düzelme sağlamıyor ise tek bronkodilatör tedaviye geri dönülebileceği önerilmiştir (1).

Grup C:Bu gruptaki hastalarda başlangıç tedavisinin LAMA ile yapılması ve tedavi yanıtı alınmayan hastalarda LABA ile kombine edilmesi önerilmektedir (55). LAMA ile yanıt alınamayan olgularda diğer bir seçenek IKS+LABA'ya geçiş olabilir. IKS+LABA kullanılması pnömoni riski nedeni ile sadece AKO(Astım-KOAH Overlap) olgularında önerilir (1).

Grup D:Grupta LAMA+LABA kombinasyonu ile tedavi başlanması önerilmektedir. Bu tedavi ile alevlenme kontrolü sağlanmayan olgularda tedaviye IKS eklenebilir. Fakat tedavide IKS kullanımı pnömoni riskini arttırdığı belirtilmiştir. Eğer başlangıç tedavisinde tek bronkodilatör ilaç ile başlanılacaksa; LAMA, alevlenmeleri önlemede daha üstün olduğu için tercih edilmelidir (1).

Başlangıçta IKS+LABA kombinasyon tedavisi Astım-KOAH overlap (AKO) öyküsü olan hastalarda önerilmektedir. Bununla birlikte kan eozinofil sayısının yüksek olması da IKS kullanımını destekleyici parametrelerdendir (1).

LAMA+LABA tedavisine rağmen alevlenmeler engellenemiyor ise IKS tedavisi eklenmesi ya da LABA +IKS tedavisine geçilmesi önerilmektedir. Fakat LABA+IKS tedavisine geçilmesinin atakları engelleme konusunda yeterli kanıt bulunmamaktadır (1).

IKS+LAMA+LABA tedavisine rağmen halen alevlenmeler engellenemiyor ise;

- FEV1 değeri % 50'nin altında ve kronik bronşit fenotipinde olan hastalarda özellikle yılda en az bir kez hastane yatışı gerektiren alevlenme oluyorsa tedaviye roflumilast eklenebilir (56,57).
- Hastada dirençli mikroorganizmalar mevcut ise tedaviye makrolid (tercihen azitromisin) eklenmesi önerilir (58).
- IKS tedavisinden yarar görmeyen olgularda, yan etki riskinin artmasından dolayı tedavinin kesilmesinin hastaya zarar vermediği gösterilmiştir (59).

2.1.7.2 Stabil KOAH'ta Nonfarmakolojik Tedaviler:

2.1.7.2.1 Eğitim ve özyönetim: 'Özyönetim'in amacı hastaların olumlu sağlık davranışları edinmesinde ve hastalıklarıyla baş etme becerisi kazanmalarında motivasyon, teşvik ve rehberlik sağlamak olarak ifade edilmektedir. Sağlık çalışanları sadece eğitim verme ve tavsiye etmenin ötesine geçip hastaların sürdürülebilir özyönetim becerilerini benimsemelerine yardımcı olmalıdır. GOLD gruplarına göre bireyselleştirilmiş eğitim bileşenleri aşağıdakileri içermelidir;

- A,B,C,D grubu: Sigaranın bırakılması, fiziksel aktivitenin devamı veya artırılması, yeterli uyku ve sağlıklı beslenme,
- B ve D grubu: Nefes darlığı ile baş etme, enerji koruma teknikleri ve stresle başa çıkma,
- C ve D grubu: Ağırlaştırıcı faktörlerden kaçınma, alevlenmelerle başa çıkabilme ve iyi tasarlanmış bir eylem planı edinme, düzenli hasta-doktor kontrollerinin ve iletişiminin sürdürülmesi,
- D grubu: Sağlık personeli/ doktorlar ile palyatif yöntemler ve ileri bakım yöntemlerinin, yaşamın sonunun planlanması (1).

2.1.7.2.2 Pulmoner rehabilitasyon: Pulmoner rehabilitasyon (PR); semptomatik, günlük yaşam aktiviteleri azalmış KOAH tanısı olan olguların standard yönetiminde önemli bir yere sahiptir. Kapsamlı multidisipliner, hasta merkezli yaklaşımlar bütünü olup aday olgunun değerlendirilmesi ve seçimi, egzersiz eğitimi, vücut kompozisyonunun

değerlendirilmesi ve beslenme desteği, psikososyal değerlendirme ve destek tedaviler, bireysel yönetim stratejileri, hasta ve ailesinin eğitimi ve sigara bıraktırılması gibi yaklaşımları içermektedir (60). Sık alevlenme geçiren ve fazla semptom olan hastalar (Grup B,C,D); hasta hedeflerini içeren, hastanın bireysel özelliklerini ve komorbiditelerini dikkate alarak düzenlenmiş tam bir pulmoner rehabilitasyon programına katılmak üzere yönlendirilmelidirler (61).

2.1.7.2.3 Yaşam sonu ve palyatif bakım: Palyatif bakımın amacı, kronik hastalığa bağlı fiziksel ve psikososyal semptomların kontrolünün sağlanması ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesi yoluyla hastaların ve ailelerinin şikayetlerini hafifletmektir. Bu süreçte hasta ve ailesine gerekli bilgilendirme yapılmalıdır (1).

Yaşam sonu bakımın amacı ise, hastanın ve ailenin istemleri doğrultusunda; klinik kültürel, etik standartlara uygun, ağrı ve acı çekmeksizin ölüm olarak adlandırılan ‘iyi ölüm’ ü kolaylaştırmaktır. Yaşam sonu bakım özellikle kronik akciğer hastalığı olan ve uzun süreli mekanik ventilatöre bağlı olan olgular için önemlidir (62).

Bu süreci iyi idare etmekte sağlık çalışanlarına ve hasta yakınlarına büyük iş düşmektedir. Fakat, ülkemiz koşullarında sosyal ve kültürel sebeplerle yaşam sonu planlanması ve palyatif bakım etkin olarak yapılmamaktadır.

2.1.7.2.4 Beslenme desteği: KOAH hastalarında beslenme yetersizliği varlığında ya da egzersiz eğitimine yardımcı olarak nutrisyonel destek sağlanmasının vücut ağırlığında, yağlı ve yağsız vücut kitlesinde pozitif etkiler yaptığı gösterilmiştir (1). Yapılacak nutrisyonel desteğin miktarı ve suresi tam olarak bilinmemektedir. Nutrisyonel destek verilen hastaların bazal değerleri ile kıyaslandığında 6 dakika yürüme testinde, solunum kas gücünde ve sağlık durumlarında belirgin iyileşmelerin olduğu gösterilmiştir (63).

2.1.7.2.5 Aşı uygulaması: İnfluenza aşısı tüm KOAH olgularına önerilmektedir. Pnömonokok aşısı ise (PCV13, PPSV23) 65 yaş üstü tüm hastalara önerilmekle beraber, ≤ 65 yaş hastalarda eşlik eden kronik kardiyopulmoner hastalık, diabetes mellitus, siroz, sigara ve alkol bağımlılığı var ise uygulanabilir (64).

2.1.7.2.6 Solunum desteği

2.1.7.2.6.1 Oksijen tedavisi: Uzun süreli oksijen tedavisinin, kronik solunum yetmezliğinde istirahat hipoksemisi olan olgularda günde 15 saat ve üzerinde uygulanmasının sağkalımı arttırdığı bilinmektedir (65).

Uzun süreli oksijen tedavisi (USOT) endikasyonları:

- $\text{PaO}_2 \leq 55$ mm Hg (7,3 kPa) veya $\text{SpO}_2 < 88\%$ olması (hiperkapni olabilir veya olmayabilir ve 3 haftalık süre içinde iki defa kanıtlanmış olmalı) veya
- $\text{PaO}_2 > 55$ mm Hg (7,3kPa) ve $\text{PaO}_2 < 60$ mm Hg (8kPa) arasında olması ve pulmoner hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliğini düşündüren periferik ödem veya polisitemi (hematokrit $> 55\%$) olması şeklinde belirlenmiştir(1).

Stabil KOAH hastalarında, 60-90 gün sonra oksijen tedavi endikasyonunun ve kullanılan oksijenin etkili olup olmadığının kontrol edilmesi gerekmektedir(1).

USOT uygulanan kronik solunum yetmezlikli KOAH hastalarının uçak yolculuğu sırasında PaO_2 50 mmHg'nın altında ise oksijen kullanması önerilmektedir. Oksijen saturasyonu dinlenme sırasında 95% 'ün üzerinde, 6 dakika yürüme testinde ise 84% 'ün üzerinde olan olgular, daha ileri bir incelemeye gerek kalmadan uçak yolculuğu yapabilirler. Ancak deniz seviyesinde dinlenme sırasındaki oksijen seviyesinin, uçak yolculuğunda ağır hipoksemi gelişmeyeceğini kesin olarak göstermediği akılda tutulmalıdır (66). Deniz seviyesinde nazal kanülle 3 litre / dakika(ventüri maske ile 31%) oksijen uygulaması orta-ağır hipoksemili hastalarda yeterlidir (67).

2.1.7.2.6.2 Noninvazif Mekanik Ventilasyon tedavisi:

Tanım ve Tarihçe

Noninvazif mekanik ventilasyon, endotrakeal tüp kullanılmadan bir maske aracılığı ile pozitif basınçlı solunum desteği sağlayan bir yöntemdir (68). 1838 yılında ilk kez bir İskoç doktor tarafından tanımlanan en eski vücut ventilatörü tank şeklinde olup negatif basınç uygulamaktaydı. Yalnızca başın dışarıda kaldığı tüm vücudun tank sistemi içinde yer aldığı ve elle çalışan körük sistemi ile negatif basınç sağlamaktaydı. İlerleyen yıllarda elektrik kullanımının devreye girmesi ile ilk elektrikli vücut ventilatörü 1928 yılında Philip Drinker isminde Bostonlu bir mühendisin geliştirdiği demir akciğerdir. Tank ventilatörlerin ağırlığı ve taşınabilir olmayışı, daha taşınabilir negatif basınçlı cihazların gelişmesini teşvik etmiştir; bunlar arasında göğüs ‘cuirass’ (kabuk) ventilatör ve yağmurluk (sarma) ventilatör sayılabilir. ‘Fairchild- Huxley’ ve ‘Monaghan’ taşınabilir ventilatörleri, 1949 yılında seri üretilmeye başlanmıştır. Kısa süre sonra da ‘Tunnicliffe’ soluma ceketini tanımlanmıştır. Bu cihazlar solunum paralizisi olan polio hastalarının kronik desteği için yaygın bir şekilde kullanılmıştır. 1940’lı yıllarda Wright, ilk sallanan yatağı geliştirmiştir. Bu cihaz 1950’li yıllarda demir akciğerden hastaları ayırma aşamasında popüler olmuştur (69).

1952 yılında Kopenhag’daki büyük polio salgınında eldeki mevcut negatif basınçlı ventilatörler yetmeyince, anestezi ünitelerinden ödünç alınan pozitif basınçlı ventilatörler kullanılmaya başlandı. Epideminin erken döneminde pozitif basınçlı ventilasyon uygulanan hastaların sağ kalımlarının daha iyi olduğu gözlemlendi ve bu da hava yolunun daha iyi korunmasına ve sekresyonların aspire edilebilmesine bağlandı. İlerleyen yıllarda IMV’ye yönelik komplikasyonların fazla oluşu klinisyenleri NIMV kullanımına sevk etmiştir. İlk olarak KOAH hasta grubunda yüz güldürü sonuçların görülmesi üzerine çeşitli hastalık gruplarında denenmiş ve son 20 yıldır giderek artan oranlarda kullanılmaya başlanmıştır (69).

Etki Mekanizması:

NIMV tedavisi aşağıda belirtilen mekanizmalar ile kronik solunum yetmezliğindeki stabil KOAH’lı hastalarda fayda sağlamaktadır (70).

- Hava yolu ödemi ve üst hava yolu direncini azaltır.
- Tidal volumü artırarak, dakika ventilasyonunu artırır.

- Expiratuar hava kollapsini ve solunum frekansındaki artışına bağlı gelişen hava yolu hapsini ve bunu sonucunda oluşan intirensel pozitif expiratuar sonlanım basıncının (oto-PEEP) gelişimini önleyerek dinamik hiperinflasyon gelişimini azaltır.
- Ventilasyon-perfüzyon dengesizliği iyileştirir.
- Solunum merkezinin karbondioksit duyarlılığını tekrar artırır.
- Solunum kaslarını dinlendirerek solunum kas fonksiyonlarını artırır.
- Pulmoner hipertansiyon ve sekonder polistemi kontrol altına alınması amaçlanır.
- KOAH ve uyku apne birlikteliğinde (overlap) gece desaturasyonları engelleyerek arousalları, uyku kalitesinde bozulmayı ve bunların sonucunda gelişen insomniayı önler. Aynı zamanda gündüz ventilasyonunu düzenler.
- Akut alevlenmelerin sayısını ve şiddetini azaltır.

Yukarıda belirtilen etki mekanizmaları ile teoride kronik solunum yetmezliğindeki stabil KOAH hastalarında etkili olabileceği düşünülse de, NIMV'un bu hasta grubunda arter kan gazı, dispne, uyku etkinliği ve HRQOL üzerindeki etkilerini araştıran, şu ana kadar basılmış makalelerdeki sonuçlar birbirleri ile çelişmektedir (71).

Stabil KOAH hastalarında NIMV tedavisine uyum büyük önem arz etmektedir. Hastaların NIMV uyumları, tedavi edilen günlerin en az %70'inde günde en az 4 saat NIMV kullanımı olarak tanımlanmıştır (72). Evde uzun süreli NIMV tedavisi uyumu oldukça güç olan ve maliyet bakımından oldukça pahalı bir yöntemdir. Bu nedenle hasta seçiminde çok dikkatli olmak gerekmektedir.

KOAH hastalarında evde uzun süreli noninvazif mekanik ventilatör kullanma endikasyonları (70):

- Semptomlar (nefes darlığı, sabah baş ağrısı, yorulma gibi) **VE**
- Fizyolojik kriterler

a- PaCO₂ >55 mmHg **YA DA**

b- Pa CO₂ 50-54 mm Hg ise

Gece desatürasyonu (En az 2 L / dakika O₂ alırken, O₂ satürasyonunun kesintisiz 5 dakika süreyle % 88' in altında olması) **YA DA**

Bir yıl içinde en az iki kez hiperkapnik solunum yetmezliği nedeniyle hastaneye yatırılmak (* Bu kriterleri aramak için hastanın stabil dönemde olması ön koşuldur.)

NIMV Kontraendikasyonları (73):

- Kardiyak ve solunum arresti
- Ağır ensefalopati
- Ağır üst GİS kanaması
- Hemodinamik instabilite veya stabil olmayan kardiyak aritmi
- Yüz cerrahisi, travma, deformite
- Üst solunum yolu obstrüksiyonu
- Hastanın koopere olamaması
- Solunum yolu sekresyonlarını atamama
- Aspirasyon riskinin yüksek olması
- Üst gastrointestinal cerrahi
- Bağırsak obstrüksiyonu
- Göğüs tüpü uygulananmamış pnömotoraks varlığı

Ventilatörler ve Modlar:

NIMV tedavisi iki negatif ve pozitif basınçlı ventilatörler eşliğinde iki şekilde uygulanabilir:

i)Negatif Basınçlı Ventilatörler (NPV): Fizyolojik solunuma benzer şekilde, toraksın dıştan uygulanan subatmosferik bir basınçla genişletilmesi ile intraalveoler negatif basınç oluşturularak ventilasyonun sağlanmasıdır. NPV'de boyundan aşağı tüm vücudu veya sadece göğüsü kaplayan bir cihaz kullanılmaktadır (74). Günümüzde NPV çok özel bazı endikasyonlar dışında terk edilmiştir. Buna karşın İspanya ve İtalya'da bazı araştırmacılar tarafından kullanılmaktadır. Yapılan bir çalışmada, 53 KOAH akut solunum yetmezlikli hastaya çelik akciğer ile negatif basınçlı ventilasyon, 53 hastaya da yüz ve nazal maske ile

NPV uygulamışlardır. Negatif basınçlı ventilasyonda entübasyon gereksinimi %9 olurken, pozitif basınçlı ventilasyonda %13 hasta entübe edilmiştir. Araştırmacı iki yöntemin de etkisinin eşit olduğunu iddia etmekte ve prospektif randomize çalışma önermektedir (75).

ii) Pozitif Basınçlı Ventilatörler (PPV) : Hava yolu basıncının atmosferik basıncın üzerine çıkarılarak inspiratuvar gaz akımının sağlanmasıdır. PPV önceleri sadece endotrakeal entübasyon (ETE) ile uygulanmaktayken, 1980'lerden itibaren yüz veya burun maskesi yardımıyla yaygın bir şekilde kullanım alanına girmiştir (76).

Yoğun bakım ventilatörleri de pozitif basınç veren cihazlardır ve bu ventilatörler daha yüksek basınç sağlama , %100 FiO₂ (Fraction of inspired oxygen) verme, alarm, monitorizasyon ve dalga formlarını izleme olanağı sağlamaktadır. Klasik ventilatörlerde meydana gelen hava kaçağının, yeni jenerasyon ventilatörlerle kompanse edilebilmesi, hastalarda sıklıkla kullanılmaya başlanılmasını sağlamıştır (77). Fakat bu cihazlar pahalı ve hasta tarafından taşınması zor cihazlardır.

NIMV için hem volüm hem de basınç kontrollü ventilatörler kullanılabilir. Geçmişte nazal NIMV portable volüm veya basınç limitli ventilatörlerle yapılırken günümüzde çoğunlukla bilevel pozitif havayolu basıncı (*BİPAP S*, *BİPAP T*, *BİPAP S/T*) sağlayan ventilatörler kullanılmaktadır. Basınç limitli ventilatörler volüm limitli'lere göre daha ucuz, daha kolay taşınabilir ve daha konforludur. Her nefeste hava kaçağını kompanse edecek şekilde inspiratuvar akımı sağlayabilirler. Volüm limitli ventilatörlerde ise kaçağı kompanse etmek için tidal volümün artırılması gerekir. Basınç kontrollü modda da hava kaçağı fazla olduğunda cihaz hastanın inspiratuvar ve ekspiratuvar akımını algılayamayıp asenkroniye sebep olabilir. Hastanın kas yorgunluğu veya hava kaçağına bağlı olarak cihazı tetikleyememesi durumunda zorunlu solunum desteği alması için BİPAP S/T cihazları çoğunlukla tercih edilir. Back-up hızının hastanın solunum sayısında göre ayarlanması ile inspirasyonu sonlandıran I/E (inspiryum/ekspiryum) oranının ayarlanması veya maksimal inspirasyon zamanının ayarlanması asenkroniyi önlemektedir (78).

CPAP modu, inspirasyonu aktif olarak desteklemediğinden, bu mod gerçek bir ventilatör modu olarak kabul edilemez. İnspirasyon ve ekspirasyon sırasında sabit bir basınç verir. Fonksiyonel rezidüel kapasiteyi (FRC) yi artırır, alveollerin açık kalmasını sağlar ve şanti azaltarak oksijenizasyonu düzeltir.

Orantılı yardımcı ventilasyon (PAV) akış ayarında nefes içi ayarlama yapan ve hastanın çabası ile doğru orantılı olarak inspiratuvar basınç oluşturan yeni bir moddur. Teorik olarak hasta solunumu ile daha iyi senkronizasyon ve konfor sağladığı düşünülse de BiPAP cihazlarına üstünlüğüne ilişkin kanıtlar, özellikle de nöromüsküler hastalığı bulunan hastalarda çelişkilidir. Nöromekanik ayrışma ile hastanın inspiratuvar akımı azaldığında, PAV yeterli ventilatuar destek sağlayamayabilir (79).

Ortalama hacim garantili basınç desteği (AVAPS) ve *akıllı hacim garantili basınç desteği (iVAPS)* gibi diğer yeni modlar da NIMV modları arasında yerini almıştır. AVAPS'ta hedef tidal volüm ve back up solunum sayısı ayarlanarak ortalama dakika ventilasyonu sağlanır. iVAPS'ta tahmini anatomik boşluk tidal volümden çıkartılarak hesaplanan miktar hedef alveoler volüm olarak ayarlanır. Ancak her ikisinde de hedef hacimlerin karşılanması için inspiratuvar basıncı ayarlayan algoritmalar bulunur. AVAPS' ın basınç destekli ventilasyonla uyku sırasında karşılaştırıldığı randomize prospektif bir çalışmada dakika ventilasyonu AVAPS ile daha yüksek bulunmuş. Hiperkapnik solunum yetmezliği olan hastalarda AVAPS karbondioksit kısmi basıncını standart BiPAP'a göre daha hızlı düşürebilir ancak sağkalım açısından üstünlüğü gösterilememiştir (80).

Ağız yoluyla havalandırma (Mouthpiece ventilation: MPV) diğer ventilatör modaliteleri ile beraber gündüz kullanılabilen başka bir solunum destek yöntemidir. Ağızlık kenarından hava sızdırmaması için hastanın istemli eforunu gerektirir. Hasta ek solunum desteği ihtiyacı duyduğunda ağızlık vasıtasıyla iç çektiğinde oluşan negatif basınç solunum desteğini tetiklemektedir. Gündüz ventilasyon desteği gereken ve trakeotomiden kaçınan hastalarda gün geçtikçe daha popüler hale gelmektedir. MPV genelde hasta ağızlığına bağlı olmadığından oto-siklusunu önlemek ve etkin olmayan öksürüğü olan hastalarda hava hapsini önlemek için portable volüm kontrollü/asiste ventilatörlerle kullanılır. Tidal volüm klinisyen tarafınca belirlenir ancak hasta daha düşük volümde solumak istediğinde inspirasyon sırasında ağızlığı gevşeterek hava kaçağına izin verebilir. Düşük volüm ve apne alarmı kapatılmalıdır ve mümkünse PEEP veya EPAP 0 cmH₂O olacak şekilde ayarlanmalıdır (81). Nazal ve oranasal arayüzlerle karşılaştırıldığında avantajı yüz yarası yapmaması ve konuşma bölünmesinin daha az olmasıdır. Ancak birçok hasta gastrik distansiyon, tükürük salgısında artış ve kusma şikayetleri bildirmiştir (82).

Nörol kontrollü ventilatör desteği (NAVA) hasta-ventilatör senkronizasyonunu arttırmak için geliştirilen bir moddur. İnvazive veya nazal yastıkçık, maske veya nazofarengeal tüp vasıtasıyla noninvaziv olarak kullanılabilir. NAVA, hastanın diyafram elektriksel aktivitesini (EAdi) kullanarak hastanın solunumsal güdüsüne göre tetiği senkronize eder ve spontan solunumunu destekler. Geleneksel akım tetiklemeli noninvaziv ventilatörlere göre kısıtlılıklarından bir tanesi uygulanan desteğin seviyesinin her solukta hasta eforuna orantılı olarak düzenlenememesidir. Ancak EAdi' ye orantılı olarak tepe inspiratuvar akım sağlaması avantajıdır. Elektrik akışı maksimum değerin belirli bir yüzdesinin altına düştüğünde ekspiryum başlar. Bu, hastanın zirve inspiratuvar akım, inspiratuvar basınç, inspiryum ve ekspiryum süresi ve oranını belirlemesine olanak tanır (83). Hava kaçağı çok olsa bile etkin tetikleminin sağlandığı tek ventilatör NAVA'dır. Çalışmalarda hasta ventilatör senkronizisini iyileştirdiği gösterilmiştir (84,85) ancak tescilli olmaması nedeni ile yaygın kullanılamamaktadır.

NIMV kullanımı aşağıda belirtilen komplikasyonlara neden olabilir (86,87):

- Hava Kaçağı
- Aspirasyon pnömonisi
- Hipotansiyon
- Pnömotoraks
- Maske ile ilgili
- Rahatsızlık hissi
- Yüz derisinde eritem
- Klostrofobi
- Burun sırtında ülserasyon
- Akne benzeri döküntü
- Nazal konjesyon
- Sinüs/kulak ağrısı
- Nazal/oral kuruluk
- Göz irritasyonu
- Aerofaji

2.1.8 KOAH Alevlenmesi Ve Yönetimi

KOAH alevlenmesi, solunum semptomlarında ek tedavi gereksinimi ile sonuçlanacak şekilde akut bir kötüleşme olarak tanımlanmaktadır. Alevlenme şiddetinin sınıflandırılması uygulanan tedavi seçeneklerine göre belirlenmiştir (1).

Buna göre; hafif, orta ve ağır olarak gruplandırılmıştır (1):

- Hafif: Yalnızca kısa etkili beta 2 agonist (SABA) ile tedavi edilen hasta
- Orta: SABA yanında antibiyotikler ve/veya oral kortikosteroidler ile tedavi edilen hasta
- Ağır: Acil servise başvuran veya hastaneye yatırılan hasta. Ağır alevlenmeler aynı zamanda akut solunum yetmezliği ile de birlikte olabilir.

Alevlenmeler esas olarak solunum yolunun viral enfeksiyonları tarafından tetiklenir, ancak bakteriyel enfeksiyonlar ve kirlilik, ortam sıcaklığı gibi çevresel faktörler de bu olayı başlatabilmektedir. En sık izole edilen virüsün insan rhinovirüsü olduğu ve viral enfeksiyonlar ile ilişkili alevlenmelerin sıklıkla daha şiddetli olduğu, daha uzun sürdüğü ve daha fazla hastane yatışına sebep olduğu belirtilmiştir (88). Enfeksiyonların dışında pnömotoraks, pulmoner emboli, göğüs travması, sedatif, narkotik ve beta bloker ilaçların aşırı kullanılması, kalp yetmezliği ve aritmiler, beslenme bozuklukları gibi sekonder nedenler de alevlenme sebepleri arasında yer almaktadır.

KOAH hastalarının önemli bir kısmında alevlenme sırasında eozinofillerin havayollarında, akciğerde ve kanda arttığını destekleyen bulgular mevcuttur (89). Balgamda eozinofilinin olması daha çok viral enfeksiyonlar ile ilişkilendirilmiştir. Balgamdaki veya kandaki eozinofillerin artışı ile birlikte olan alevlenmelerin, sistemik steroid tedavisine daha iyi yanıt verebilecekleri belirtilmiştir (90).

Bir hastanın gelecekte geçireceği alevlenme sıklığının en önemli prediktörü, bir önceki yılda yaşamış olduğu alevlenme sayısıdır(91). KOAH alevlenmelerinde kötü prognostik faktörler Tablo 4 de belirtilmiştir.

Tablo 4: KOAH Alevlenmelerinde kötü prognoz ile ilişkili faktörler (1)

- İleri yaş
- Düşük vücut kütle indeksi
- Komorbiditeler(kardiyovasküler hastalık, akciğer kanseri)
- Alevlenme nedeni ile daha önce hastane yatış öyküsü
- İndeks alevlenmenin klinik ciddiyeti
- Taburculukta USOT ihtiyacı olması

2.1.8.1 Alevlenme Tedavisi: Alevlenme tedavisinde amaç, mevcut alevlenmenin olumsuz etkilerini önlemek ve daha sonra olabilecek alevlenmeleri engellemektir (92). Alevlenme tedavisinin iki temel unsurunu farmakolojik tedavi ve solunum desteği oluşturmaktadır.

-Farmakolojik tedavi:

KOAH alevlenmeleri için en yaygın kullanılan üç ilaç sınıfı; bronkodilatörler, kortikosteroidler ve antibiyotiklerdir.

Bronkodilatörler: Kısa etkili inhale beta-2 agonistlerin (kısa etkili antikolinergik ile birlikte veya değil) KOAH alevlenmesinin akut tedavisinde başlangıç bronkodilatör olarak kullanılması önerilmektedir (93). Hastaların sürekli nebulizasyon kullanmaması, bununla beraber iki – üç doz saatte bir ÖDİ(ölçülü doz inhaler) kullanması ardından da hastanın tepkisine bağlı olarak 2-4 saatte bir tekrarlanması önerilmektedir. Alevlenme sırasında LAMA / LABA veya kombinasyonları (inhaler steroid ile birlikte veya değil) kullanılabilir (1). İntravenöz metilksantin (teofilin veya aminofilin) önemli yan etkileri nedeniyle alevlenmelerde kullanılması önerilmez (94).

Glukokortikoidler: Çalışmalardan elde edilen veriler, KOAH alevlenmelerindeki sistemik glukokortikoidlerin iyileşme süresini kısalttığını ve akciğer fonksiyonlarını iyileştirdiğini göstermektedir. Ayrıca oksijenizasyonu arttırırken, erken dönem nüks riskini, tedavi başarısızlığını ve hastaneye yatış süresini azalttığı bildirilmiştir (95,96). İntravenöz tedavi ile etkinliği eşit bulunduğu için oral prednizon tedavisi 5 gün süreyle, dozu günlük 40 mg olacak şekilde önerilir(97).

Antibiyotikler: KOAH alevlenmesi olan hastada, üç temel semptom (dispne artma, balgam miktarında artma ve balgam pürülansında artma) varsa ya da bu semptomların ikisi mevcut olup, birisi balgamın pürülansında artma ise ya da mekanik ventilasyon gerektiriyorsa (invaziv veya noninvaziv) antibiyotik verilmelidir (98). Tedavi süresi 5-7 gün olarak önerilmiştir (99).

Alevlenmelerde antibiyotik kullanımını yönlendiren biyobelirteçlerle ilgili C-reaktif proteinin (CRP) etkisini araştıran çalışmalarda hem bakteriyel hem de viral enfeksiyonlarda yükseldiği rapor edildiğinden kullanılması önerilmemektedir (100). Çalışılan diğer bir biyolojik belirteç prokalsitonindir. Bu bakteriyel enfeksiyonlara daha spesifik bir belirteçtir ve antibiyotik kullanımı konusundaki karar için değerli olabilir (101).

-Solunum desteği:

Oksijen tedavisi: Alevlenme tedavisinin önemli bir bileşenidir. Oksijen desteği, hastanın hipoksemisini iyileştirmek için hedef oksijen saturasyonu % 88-92 olacak şekilde titre edilmelidir (102). Oksijen tedavisi başladıktan sonra, karbon dioksit tutulumu ve/veya kötüleşen asidoz olup olmadığını görmek ve tatmin edici oksijenizasyon sağlandığını görmek için kan gazları sıklıkla kontrol edilmelidir. Venturi maskeler (yüksek akışlı cihazlar) nazal kanüllere oranla daha doğru ve kontrollü olarak oksijenizasyon sağlamaktadır (93).

*Ventilasyon Desteği :*Alevlenmelerde ventilasyon desteği, servis ya da yoğun bakım yatışı gerektiren hastalarda noninvasiv ya da invaziv olarak sağlanabilir. Hastane ve yoğun bakım yatışı kriterleri Tablo 5 ve 6 de belirtilmektedir.

Tablo 5: KOAH alevlenmesinde hastaneye yatış kriterleri:

- Yüksek riskli ek hastalıkların varlığı (pnömoni, kardiyak aritmi, diabetes mellitus, konjestif kalp yetmezliği, böbrek veya karaciğer yetmezliği)
- Ayakta yapılan tedaviye yetersiz semptomatik yanıt
- Dispne de belirgin artış
- Semptomlar nedeniyle yemek yiyememe, uyuyamama ve fiziksel aktivitede kısıtlılık
- Hipoksemide kötüleşme
- Hiperkarbide kötüleşme
- Mental durum değişikliği
- Hastanın kendine bakmada yetersizlik (ev desteği yokluğu)
- Tanıda kuşku

Tablo 6: KOAH alevlenmesinde yoğun bakım ünitesine yatırma kriterleri:

- Acil tedaviye yanıt alınamayan ciddi dispne
- Konfüzyon, letarji, koma
- Solunum kas yetmezliği (paradoksal diyafram hareketi)
- NIMV ‘a rağmen ciddi/artan respiratuvar asidoz
- Persistan veya artan hipoksi

Noninvazif Mekanik Ventilasyon : Akciğer KOAH alevlenmeleri nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda akut solunum yetmezliğini tedavi etmek için birincil tedavi olarak invaziv mekanik ventilasyon (entübasyon ve pozitif basınçlı ventilasyon) yerine noninvazif mekanik ventilasyon (NIMV) kullanılması tercih edilmelidir. Randomize kontrollü çalışmalarda NIMV’un başarı oranı , % 80-85 olarak bulunmuştur (103).

NIMV için uygun olan hastalar hava yollarını koruyabilen, klinik tablosu stabil olan ve maskenin uygulanabileceği hastalardır. KOAH alevlenmesinde NIMV endikasyonları Tablo 7 ‘da belirtilmiştir.

Tablo 7: KOAH Alevlenmesinde NIMV Endikasyonları

- Respiratuvar asidoz ($\text{PaCO}_2 \geq 45\text{mmHg}$ ve $\text{pH} \leq 7.35$)
- Ciddi dispnenin eşlik ettiği artmış solunum yükü ve solunum kas yorgunluğu ile beraber giden klinik durumlar
- Oksijen tedavisine rağmen sebat eden hipoksemi

İnvaziv Mekanik Ventilasyon: Noninvaziv mekanik ventilasyonu tolere edemeyen veya Tablo 8 de belirtilen endikasyonlardan birine sahip olan hastalarda invaziv mekanik ventilasyon tedavisine geçilmelidir (104).

Tablo 8: KOAH Alevlenmesinde İnvaziv Mekanik Ventilasyon Endikasyonları

- Respiratuvar ya da kardiyak arrest sonrası
- Sedasyona cevap vermeyen bilinç kaybı ve psikomotor ajitasyon
- Masif aspirasyon
- Solunum yolu sekresyonların temizlenememesi
- Vazoaktif ajanlara ve sıvı tedavisine cevap vermeyen ciddi hemodinamik instabilite
- Ciddi ventriküler / supraventriküler aritmiler
- NIMV tedavisini tolere edemeyen hayatı tehdit eden hipoksemi mevcut olan hastalar

2.1.8.2 Taburcu edilme kriterleri ve takip: KOAH alevlenmesi sonrası taburculuk kriterleri ve izlem önerileri(Tablo 9), hastaların tekrar hospitalizasyon sayılarını azaltması açısından önemlidir (1,105).

Tablo 9: Taburcu edilme kriterleri ve izlem için öneriler

- Tüm klinik ve laboratuvar verilerinin tam gözden geçirilmesi
- İdame tedavisi ve hastanın kavrayış durumunun kontrolü
- İnhalasyon tekniğinin yeniden değerlendirilmesi
- Oksijen tedavisi devamının gerekliliğinin değerlendirilmesi
- Komorbiditeler için tedavi ve izlem planı oluşturulması
- Takiplerin düzenlenmesi (erken takip <4 hafta ve geç takip <12 hafta)

1-4 Hafta İzlemi

- Yaşadığı çevrede hastalıkla başa çıkma becerisinin değerlendirilmesi
- Tedavi dozajları konusundaki anlayışının gözden geçirilmesi
- İnhalasyon tekniklerinin yeniden değerlendirilmesi
- Uzun dönem oksijen ihtiyacı için hastanın yeniden değerlendirilmesi
- Fiziksel aktivite ve günlük yaşam aktivitelerini yapabilme kapasitesinin belgelenmesi
- Semptomların belgelenmesi (CAT ve mMRC)
- Komorbiditelerin değerlendirilmesi

12-16 Hafta İzlem

- Yaşadığı çevrede hastalıkla başa çıkma becerisinin değerlendirilmesi.

- Tedavi rejimi konusundaki anlayışının gözden geçirilmesi
- İnhalasyon tekniklerinin yeniden değerlendirilmesi
- Uzun dönem oksijen ihtiyacının yeniden değerlendirilmesi
- Fiziksel aktivite ve günlük yaşam aktiviteleri yapabilme becerisinin belgelenmesi
- Spirometri ölçümünün yapılması
- Semptomların belgelenmesi (CAT ve mMRC)
- Komorbiditelerin durumunun değerlendirilmesi

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Komitesi'nden ve Etik Kurul'undan onay alınarak, Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak yapılmıştır (onay tarihi:17.05.2016, onay kodu: 2016/21).

Çalışmaya alınan hastalara, çalışmaya katılmadan önce ICH-GCP kılavuzlarına uygun olarak 'bilgilendirilmiş onam formu' imzalatılmıştır. Çalışma dizaynı retroprospektif kohort olarak belirlenmiştir. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde takip edilen, 01 Ocak 2016-31 Haziran 2016 tarihleri arasında evde uzun süreli noninvazif mekanik ventilasyon kullanmış olan KOAH hastaları çalışmaya dahil edilmiş olup, bu hastaların noninvazif tedavisine uyumları ile 01 Temmuz 2016- 31 Aralık 2016 tarihleri arasında servis ve yoğun bakım ünitesine yatış durumları (yatış zamanı, süresi ve sayısı) ve maliyet ilişkisi araştırılmıştır.

Çalışmaya alınan hastalara NIMV tedavisi verilirken cihaz kullanımı ve tedaviye ile ilgili standart şekilde bilgilendirme yapıldığı doğrulanmıştır.

Uyumlu hastalar tedavi edilen günlerin en az %70'inde, günde en az 4 saat NIMV kullanan, uyumsuz hastalar ise bu kriterlere uymayan hastalar olarak tanımlanmıştır. Araştırmamıza 27 tanesi uyumlu, 27 tanesi uyumsuz olmak üzere toplam 54 hasta dahil edilmiştir.

3.1 DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

En az 6 ay boyunca evde uzun süreli noninvazif mekanik ventilasyon kullanan ve aşağıda belirtilen kriterlere uyan KOAH tanılı hastalar:

Akut hiperkapnik ataktan en az 2 gün sonra ventilatör desteğin durdurulmasını takiben;

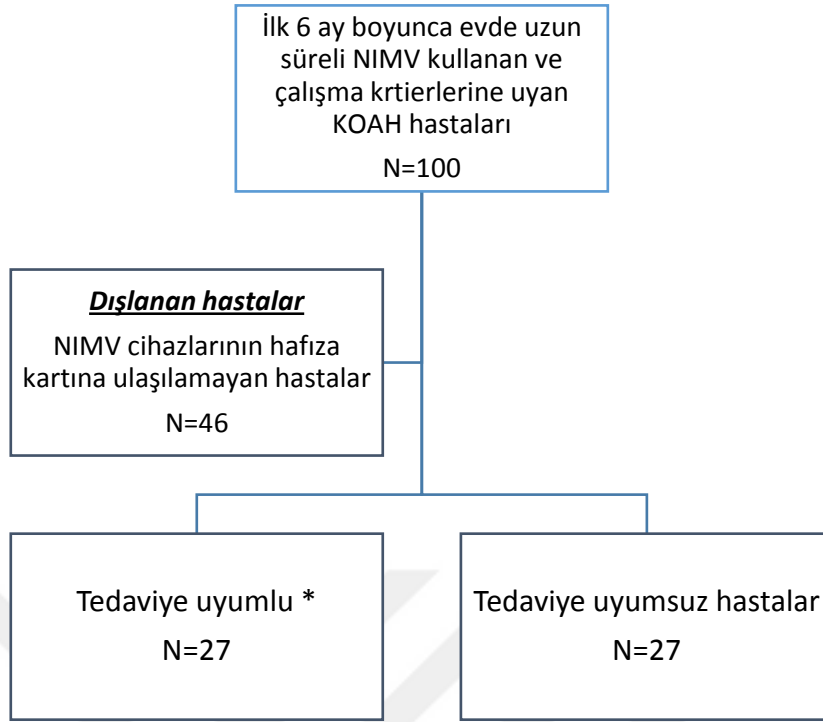
- ✓ PaCO₂ >55 mmHg
- ✓ Pa CO₂ 50-54 mm Hg ise

- Gece desatürasyonu (En az 2 L / dakika O2 alırken, O2 satürasyonunun kesintisiz 5 dakika süreyle % 88’ in altında olması) **ya da**
- Bir yıl içinde en az iki kez hiperkapnik solunum yetmezliği nedeniyle hastaneye yatırılmak

3.2 DIŞLANMA KRİTERLERİ

- ✓ Belirgin komorbiditesi (kanser, sol kalp yetmezliği, anstabil anjina pektoris...) olan hastalar
- ✓ Psikiyatrik bozuklukları (NIMV kullanmaya engel teşkil edebilecek) olan hastalar
- ✓ KOAH ‘a eşlik eden kronik akciğer hastalıklarına (fibrotoraks, skolyoz, bronşiektazi, kistik fibroz, pulmoner fibrozis...) sahip olan hastalar
- ✓ OSAS öyküsü olan hastalar
- ✓ Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar
- ✓ SD kart verilerine ulaşılamayan hastalar

Mevcut kriterlere uygun 100 hasta çalışmaya alınmış olup, bunlardan 46 tanesi NIMV cihazlarının hafıza kartının olmaması veya eski olması sebebi ile kullanım bilgilerine ulaşılamayan hastalar olduğundan çalışma dışı bırakılmıştır. Toplam 54 hasta çalışmaya alınmış olmakla beraber, bunların 27 tanesi tedaviye uyumlu, 27 tanesi tedaviye uyumsuz grubu oluşturmaktadır. Çalışmamızın akış şeması Şekil 6’ da gösterilmiştir.



Şekil 6: Akış şeması (*Tedavi uyumu: Hastaların takip edildiği sürenin %70’inden fazlasında ve en az 4 saat NIMV kullanması)

Merkezimizde, GOLD KOAH rehberine göre klinik olarak değerlendirilen ve spirometri ile postbronkodilatör FEV1/FVC değeri %70’in altında olan hastalara KOAH tanısı konulmuştur. Evde uzun süreli mekanik ventilasyonu kullanması gereken hastalar, yine GOLD rehberinde belirtilen uygun endikasyonlar dahilinde seçilmiştir.

KOAH hastalarının sigara içme anamnezi, vücut kitle indeksi (BMI), biomass maruziyeti, kullandıkları bronkodilatör tedaviler, beck skorları, tedaviye uyumsuz olan hastaların NIMV kullanmama sebepleri hastalardan öğrenilerek kayıt altına alındı. Hastane veritabanı kullanılarak hastaların spirometrik değerleri, balgam kültür sonuçları, laboratuvar parametreleri, yatış bilgilerine ulaşılmıştır.

Hastaların kan gazı deneyimli hekimler tarafından alınıp, 15 dakika içinde buz eşliğinde laboratuara ulaştırılmıştır. Kan gazı değerleri NIMV tedavisinin başında ve 6 ay sonra Siemens Rapid-Lab 348 cihazında çalışılmıştır. Tedavinin başında hastaların biyokimya

değerleri Av2700 Beckman cihazı ile, hemogram değerleri ise Mindray 6800 cihazı ile ilgili laboratuarda çalışılmıştır.

Solunum fonksiyon testleri; tedavinin başında günlük kalibre edilen cihaz eşliğinde, hastalar oturur pozisyonda iken, minimum 3 maksimum 8 kez uygulanmış ve optimal sonuçlar kayıt altına alınmıştır. Hastaların NIMV cihazı kullanım bilgilerine, cihazlarında bulunan SD hafıza kartı kullanılarak ulaşılmıştır. Mevcut veriler cihazın modu, IPAP-EPAP değerleri, ortalama kaçığı, cihazı kaç gün kullandığı, günde kaç saat kullanıldığı ve kullanılan zaman dilimi ile ilgili bilgiler içermektedir.

3.3 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışma 54 hastaya ait veriler üzerinden gerçekleştirilmiştir. Veriler IBM SPSS Statistics 23 programına aktarılarak analiz edilmiştir.

Çalışma verileri değerlendirilirken; sayısal değişkenler için merkezi eğilim ölçülerinden ortalama ve standart sapma değerleri, kategorik değişkenler için frekans dağılımları (sayı, yüzde) verilmiştir. İki grup arasında fark olup olmadığına; normal dağılıma uygunluk gösteren değişkenler için bağımsız örneklem t testi ile, normal dağılıma uygunluk göstermeyen değişkenler için ise mann whitney u testi ile bakılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesinde ise ki kare testinden yararlanılmış ve sonuçlar tablolar ile sunulmuştur.

Örneklem büyüklüğü literatürdeki veriler kullanılarak hesaplanmıştır. Bu verilere göre evde uzun süreli NIMV kullanan KOAH tanılı hastaların taburcu olduktan sonra hastaneye yeniden yatış oranları tedaviye uyumlu hastalarda %40 iken, tedaviye uyumsuz hastalarda %75 olarak bulunmuştur (106). Ulaşılmaması gereken hasta sayısı her iki grupta 27 olmak üzere 54 olarak hesaplanmıştır. Çalışmamızın gücü %80 olarak bulunmuş, sonuçlar %95 güven aralığında ve $p<0.05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

Araştırmamıza yaş ortalamaları 64.1 olan 27 tanesi tedaviye uyumlu (23 erkek, 4 kadın) , 27 tanesi tedaviye uyumsuz (19 erkek, 8 kadın) olmak üzere toplam 54 hasta dahil edilmiştir.

Uygulanan bağımsız t testi ve mann whitney u testi sonucunda uyumlu ve uyumsuz gruplar arasında yaş, yılda tüketilen sigara paket sayısı, sigarayı bırakma süresi, BMI, bode indexi, beck skoru ortalamaları, FEV1, FEV1%, FVC% ve FEV1/FVC% ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamakta iken ($p>0,05$), uyumlu ve uyumsuz gruplar arasında FVC ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Buna göre, uyumsuz gruptaki hastaların FVC değeri ortalaması uyumlu gruptaki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir.

Uygulanan ki kare analizi sonucunda uyumlu ve uyumsuz gruplar arasında cinsiyet, biomass maruziyeti, LABA, LAMA, budesonid, budesonid+flutikazon, SABA, SAMA, teofilin kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamakta iken ($p>0,05$), uyumlu ve uyumsuz gruplar ile flutikazon kullanma durumu ve sigara kullanma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0,05$). Buna göre, flutikazon kullanan hastaların uyumsuz grupta olma oranı uyumlu grupta olma oranına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek iken, sigara kullanmayan hastaların uyumlu grupta olma oranı uyumsuz grupta olma oranına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir. Uyumlu ve uyumsuz grubun klinik ve demografik özellikleri bakımından karşılaştırılması Tablo 10’da verildi.

Tablo 10: Tedaviye uyumlu ve uyumsuz gruplar arasında Klinik Bilgiler ve Demografik Değişkenlere Göre Farklılık İncelenmesi

	Tümü (n=54)	Uyumlu(n=27)	Uyumsuz(n=27)	P değeri
<i>Cinsiyet</i>				
Erkek	42(77.8)	23(85.2)	19(70.4)	0.190
Kadın	12(22.2)	4(14.8)	8(29.6)	
Yaş	64.1 ±9.1	61.9±8.6	66.2±9.2	0.083
<i>Sigara</i>				
Aktif içici	12(22.2)	3(11.1)	9(33.3)	0.050*
Hiç içmeyen/Bırakmış	42(87.8)	24(88.9)	18(66.7)	
<i>Paket/yıl</i>	42.5 ±28.4	39.7±23.1	45.4±33.1	0.498
<i>Eski içici (n=37) , (yıl)</i>	9.8 ±9.0	11.5 ±10.4	7.4 ±6.1	0.402
<i>BODE indexi</i>	7.4±2.5	7.0±2.8	7.85±2.0	0.62
<i>Beck Skoru</i>				
Evre 1	12(22.2)	7(25.9)	5(18.5)	
Evre 2	19(35.2)	10(37.0)	9(33.3)	0.678
Evre 3 ve üzeri	23(42.6)	10(37.0)	13(48.1)	
<i>Bmi</i>	28.8 ±8.3	30.8±8.3	26.8±7.9	0.081
<i>Biomass</i>				
Yok	27(50.0)	12(44.4)	15(55.6)	0.414
Var	27(50.0)	15(55.6)	12(44.4)	
<i>Spirometri</i>				
FEV1 (ml)	0.8 ±0.4	0.8 ±0.4	0.7 ±0.3	0.354
FEV1(% beklenilen)	29.9 ±13.1	30.3±13.6	29.6±7.9	0.910
FVC(ml)	1.7 ±2.5	1.4±0.4	1.9±3.6	0.043*
FVC (% beklenilen)	40.8 ±15.4	42.0±11.1	39.7±19.0	0.216
FEV1/FVC (%)	51.6 ±11.9	49.9±12.5	53.3±11.3	0.364
<i>LABA</i>				
Kullanan	38(70.4)	19(70.4)	19(70.4)	1.000
Kullanmayan	16(29.6)	8(29.6)	8(29.6)	

LAMA				
Kullanan	35(64.8)	18(66.7)	17(63.0)	0.776
Kullanmayan	19(35.2)	9(33.3)	10(37.0)	
IKS				
Budesonid	24 (44.4)	13(48.1)	11(40.7)	0.785
Flutikazon	12(22.2)	3(11.1)	9(33.3)	0.050*
Budesonid+flutikazon	17(31.6)	11(40.8)	6(22.2)	0.074
Beklamatazon+flutikazon	1(1.8)	0(0.0)	1(3.8)	
SABA				
Kullanan	52 (96.2)	23 (92.0)	25 (100.0)	0.491
Kullanmayan	2(3.8)	2(8)	0(0.0)	
SAMA				
Kullanan	48 (88.8)	24(88.8)	24(88.8)	1.000
Kullanmayan	6(11.2)	3(11.2)	3(11.2)	
Teofilin				
Kullanan	20 (37.0)	13(48.1)	7(25.9)	0.091
Kullanmayan	34(63.0)	14(51.9)	20(74.1)	

*: $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmektedir.

(BODE İndeksi: Body-mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea and Exercise Index, BMI: body mass index, LAMA: Long-acting Antimuscarinic, LABA: Long-acting Beta 2 agonist, SABA: Short acting beta 2 agonist, SAMA: Short acting antimuskarinik IKS: İnhal Kortikosteroid, FEV1: Forced Expiratory Volume, FVC: Forced Vital Capacity)

Uygulanan bağımsız t testi ve mann whitney u testi sonucunda uyumlu ve uyumsuz gruplar arasında hemoglobin, trombosit, beyaz küre, kreatinin, AST, ALT, CRP, albümin, potasyum önceki serviş yatış sayısı, önceki yoğun bakım ünitesine yatış sayısı ve total yatış sayısı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamakta iken ($p>0,05$), uyumlu ve uyumsuz gruplar gruplar arasında kalsiyum ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Buna göre, uyumlu gruptaki hastaların kalsiyum değeri ortalaması uyumsuz gruptaki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir. Fakat istatistik olarak anlamlı olarak bulunan bu bulgu, klinik olarak

anlamli bulunmamıştır. Uyumlu ve Uyumsuz grubun mikrobiyolojik ve biyokimyasal verilerinin karşılaştırılması Tablo 11’de verildi.

Tablo 11: Uyumlu ve Uyumsuz Grubun Mikrobiyolojik ve Biyokimyasal Verilerinin Karşılaştırılması

	Tümü(n=54)	Uyumlu(n=27)	Uyumsuz(n=27)	P değeri
Balgada etken üreme sayısı				
Ps.Aeruginosa	5(9.3)	5(18.5)	0(0.0)	-
A.Baumannii	4 (7.4)	2(7.4)	2(7.4)	
MRSA	6(11.1)	2(7.4)	4(14.8)	
Pnömonokok	7(13)	5(18.5)	2(7.4)	
E.coli	1(1.9)	1(3.7)	0(0.0)	
Klebsiella pneumoniae	3(5.6)	0(0.0)	3(11.1)	
Enterobakter	3(5.6)	2(7.4)	1(3.7)	
S.maltophilia	2(3.7)	2(7.4)	0(0.0)	
Serratia	2(3.7)	1(3.7)	1(3.7)	
H.influenza	2(3.7)	0(0.0)	2(7.4)	
M.catarrhealis	1(1.9)	0(0.0)	1(3.7)	
Normal Flora	23(42.6)	12(44.4)	11(40.7)	
Laboratuvar				
Hemogloblin(g/dL)	13.6±2.3	14.0±1.7	13.1±2.7	0.545
Trombosit (x 10 ³ /µL)	225.7±90.6	211.4±82.4	240±97.7	0.368
Beyaz küre(K/mm3)	9.8±4.3	9.4±3.1	10.1±5.3	0.876
Kreatinin(mg/dL)	0.7±0.1	0.7±0.2	0.7±0.2	0.945
AST(IU/L)	21.0±11.0	23.4±13.0	18.5±8.0	0.200
ALT(IU/L)	19.11±16.8	21.1±22.1	17.0±9.0	0.890
CRP(mg/dL)	33.4±44.4	22.8±22.8	44.1±57.2	0.243
Albümin(g/dL)	3.6±0.45	3.7±0.42	3.5±0.4	0.149
Kalsiyum(mg/dL)	8.8±0.5	8.9±0.48	8.6±0.4	0.014*
Potasyum(mEq/L)	4.4±0.6	4.4±0.5	4.4±0.6	0.672

*: $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmektedir.

(AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, CRP: c-reaktif protein, MRSA: Metisilin Rezistan Stafilokokkus Aureus)

Uygulanan bağımsız t testi ve mann whitney u testi sonucunda uyumlu ve uyumsuz gruplar arasında İPAP-EPAP değerleri, bpap tedavisi öncesi kan gazı pH, pCO₂, hCO₃(bikarbonat), baz açığı ve BPAP tedavisi sonrası kan gazı pH, pCO₂, pO₂, HCO₃, baz açığı ortalamaları, tedavi öncesi ve tedavi sonrası pCO₂ değerleri arasındaki fark bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamakta iken ($p>0,05$), uyumlu ve uyumsuz gruplar arasında günde en az 4 saat bpap kullanım yüzdesi, günlük ortalama NIMV kullanım süresi ve bpap tedavisi öncesi kan gazı pO₂ ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Buna göre, uyumsuz gruptaki hastaların NIMV tedavisi öncesi pO₂ ortalaması uyumlu gruptaki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek iken, uyumlu gruptaki hastaların günde en az 4 saat NIMV kullanım yüzdesi ve günlük ortalama kullanım süresi ortalaması uyumsuz gruptaki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir.

Uygulanan ki kare analizi sonucunda uyumlu ve uyumsuz grupların BPAP modları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamakta iken ($p>0,05$), uyumlu ve uyumsuz gruplar arasında en çok kullanılan saat dilimi ve ortalama kaçak arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0,05$). Buna göre, saat 16-24 arasında kullanan hastaların uyumsuz grupta olma oranı uyumlu grupta olma oranına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek iken ortalama kaçak 30 l/dk üzerinde olanların uyumsuz grupta olma oranı uyumlu grupta olma oranına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir. Grupların NIMV Tablo 12’de verildi.

Tablo 12: Uyumlu ve Uyumsuz Grubun NIMV Kullanım Parametreleri Bakımından Karşılaştırılması

	Tümü (n=54)	Uyumlu (n=27)	Uyumsuz(n=27)	P değeri
<i>BPAP ayarları</i>				
IPAP (mmHg)	15.9±2.8	16.4±2.9	15.4±2.6	0.062
EPAP(mmHg)	5.9±1.1	6.1±1.1	5.7±1.2	0.151
<i>BPAP MODE</i>				
Bpap-s	46(85.2)	21(77.8)	25(92.6)	0.250
Bpap-st	8(14.8)	6(22.2)	2(7.4)	
En az 4 saat bpap kullanılan gün yüzdesi	53.2±43.7	93.7±7.59	12.6±20.6	0.000*
Tedaviye uyum				
Uyumlu	27 (50)			
Uyumsuz	27 (50)			
Ortalama günlük kullanım (saat)	5.2±4.4	8.3±4.0	2.1±2.0	0.000*
Ortalama kaçak				
<30l/dk	30(55.6)	20(74.1)	10(37.0)	0.006*
>30l/dk	24(44.4)	7(25.9)	17(63.0)	
En çok kullanılan saat dilimi				
08.00-16.00	10(18.5)	4(14.8)	6(22.2)	0.000*
16.00-24.00	16(29.6)	2(7.4)	14(51.9)	
24.00-08.00	28(51.9)	21(77.8)	7(25.9)	
Nimv kullanmama sebebi (uyumsuz,n=27)				
İhtiyaç hissetmemek	10(37.0)		10(37.0)	-
Sosyoekonomik faktörler	2(7.4)		2(7.4)	
Maske uyumsuzluğu				

Ağız kuruluğu	6(22.2)		6(22.2)	
Karın şişliği	7(25.9)		7(25.9)	
Klostrofobi	1(3.7)		1(3.7)	
	1(3.7)		1(3.7)	
Kan gazı parametreleri				
Bpap tedavi öncesi				
pH	7.37±0.06	7.38±0.06	7.37±0.05	0.458
pCO2(mmHg)	67.0±9.8	67.2±8.8	66.9±10.8	0.891
pO2(mmHg)	74.1±32.0	63.1±19.5	85.1±38.2	0.031*
HCO3(mmol/l)	38.7±7.0	39.2±7.6	38.1±6.5	0.565
Baz açığı(mmol/l)	15.3±19.8	12.8±7.3	17.8±27.2	0.842
Bpap tedavi sonrası				
pH	7.41±0.03	7.41±0.03	7.41±0.03	0.615
pCO2(mmHg)	52.5±8.7	50.7±9.0	54.3±8.2	0.125
pO2(mmHg)	71.5±37.1	65.1±17.2	78.0±49.2	0.505
HCO3(mmol/l)	33.5±5.1	32.6±5.06	34.4±5.2	0.219
Baz açığı(mmol/l)	8.6±4.8	7.8±4.6	9.4±5.1	0.239
pCO2 farkı	14.5±10.8	16.5±11.7	12.5±9.6	0.174

*: $p < 0,05$ İstatistiksel olarak anlamlı kabul edilmektedir.

(pH: potansiyel hidrojen, pCO2: parsiyel karbondioksit basıncı, pO2: parsiyel oksijen basıncı)

, HCO3: bikarbonat değeri, IPAP: Inspiratory Positive Airway Pressure, EPAP: Expiratory Positive Airway Pressure, BPAP-s: Bilevel Positive Airway Pressure- Spontaneous mode , BPAP-ST: Bilevel Positive Airway Pressure- Spontaneous Time mode)

Uygulanan bağımsız t testi ve mann whitney u testi sonucunda uyumlu ve uyumsuz gruplar arasında tedavi sonrası yoğun bakım ünitesine yatış sayısı, ilk yatışa kadar geçen süre, yatış süreleri ve önceki yatış ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamakta ($p>0,05$) iken, uyumlu ve uyumsuz gruplar arasında tedavi sonrası total yatış sayısı, tedavi sonrası servise yatış sayısı ve yatış maliyeti ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Buna göre, uyumsuz gruptaki hastaların tedavi sonrası total yatış sayısı, tedavi sonrası servise yatış sayısı ve yatış maliyeti ortalaması uyumsuz gruptaki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir. Grupların yatış ve yatış maliyetleri ile ilgili verilerinin karşılaştırması Tablo 13’de verildi.

Tablo 13: Uyumlu ve Uyumsuz Grubun Yatış Ve Yatış Maliyetleri İle İlgili Verilerinin Karşılaştırılması

	Tümü (n=54)	Uyumlu(n=27)	Uyumsuz(n=27)	P değeri
Tedavi sonrası yatış sayıları				
Total	0.8±1.0	0.4±0.8	1.2±1.1	0.006*
Servis	0.7±0.8	0.4±0.6	1.0±0.8	0.004*
YBÜ	0.1±0.3	0.6±0.5	1.2±0.5	0.374
Yatış maliyeti (bin TL/ 6 ay)	2.09±3.3	1.59±3.5	2.5±3.1	0.015*
İlk yatışa kadar geçen süre(gün)	89.3±60.0	115.8±49.1	78.2±61.8	0.140
Yatış süreleri (gün)	11.4±7.2	9.25±7.7	12.3±6.9	0.315
Önceki yatışları				
Total yatış sayısı	5.4±4.4	5.2±4.8	5.5±4.02	0.470
Servis yatışı	4.7±4.0	4.7±4.4	4.8±3.5	0.508
YBÜ yatışı	0.6±0.8	0.5±0.7	0.7±0.9	0.633

*: $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmektedir.

(YBÜ: yoğun bakım ünitesi)

Uygulanan göreceli risk hesaplamasına göre tedavi uyumsuz hastaların takip eden 6 ay içinde hastaneye yatma riski, tedaviye uyumlu hastaların takip eden 6 ay içinde hastaneye yatma riskinin 2.205 katıdır (Tablo 14).

Tablo 14: NIMV Tedavisine Uyumsuz Olan Hastaların Yeniden Yatış İçin Göreceli Risklerinin Değerlendirilmesi

	Yeniden yatış +	Yeniden yatış -	Toplam	Göreceli risk	Güven aralığı
NIMV uyumsuz	9	18	27	2.205	1.174-4.143
NIMV uyumlu	19	8	27		

5. TARTIŞMA

Noninvaziv mekanik ventilasyon (NIMV)'nin hastane ortamında akut solunum yetmezliği (SY) tedavisinde kullanımı son 20 yılda artış göstermiştir. Benzer şekilde, kronik SY hastalarında uzun süreli, evde NIV kullanım sıklığı da giderek artmaktadır. Evde mekanik ventilasyonun tanımı; günlük ventilasyonun üç aydan daha uzun bir süre ile trakeostomiden veya noninvaziv olarak maske ile kişinin evinde veya hastane dışında başka bir bakımevinde gerçekleştirilmesidir (106). Evde NIMV tedavisi primer olarak obstrüktif akciğer hastalıklarında, nöromusküler hastalıkta, obezite hipoventilasyon sendromunda (OHS) ve restriktif göğüs duvarı hastalıklarında kullanılmaktadır. KOAH hastalarına evde uygulanan NIMV tedavisi ile solunum kas yükü azaltılabilmekte, santral sinir sisteminin hiperkapni nedeniyle baskılanmış kemosensitivitesi yeniden sağlanabilmekte ve alveolar hipoventilasyon ortadan kaldırılabilir (107).

Literatürde KOAH'lı hastalarda evde uzun süreli NIMV kullanımının etkileri günümüzde tartışma konusu olmaya devam etmekte iken, mevcut çalışmaların sonuçlarındaki çelişkili veriler bu konuda daha fazla çalışma yapmanın gerekli olduğunu göstermiştir (108-110). Ülkemizde ise bu konuda yeterli veri bulunmamaktadır.

Çalışmamızın primer sonlanım noktası, evde uzun süreli NIMV kullanan hastaların cihaz uyumları ile yeniden hastane yatışları, ölüm oranları ve yatış maliyetleri arasındaki ilişkiyi incelemektir. Literatürdeki yayınlardan farklı olarak çalışmamızın dizaynı retrospektif kohort olduğu için ve ölen hastaların cihazlarındaki SD kartlarına ulaşılamaması sebebi ile mortalite ile tedavi uyumu arasındaki ilişkiye bakılamamıştır.

5.1 DEMOGRAFİK VE KLİNİK VERİLER

Buist ve arkadaşlarının dünya çapında yaptıkları bir prevalans çalışmasında ülkemizde KOAH lı hastaların yaş ortalaması 53.7 yıl bulunmuştur.(2) Çalışmamıza katılan tüm hastaların yaş ortalamasının 64.1 olması KOAH hastalarında NIMV ihtiyacının daha ileri yaşlarda ortaya çıkmasından kaynaklı olabilir. Benzer çalışmalara dahil edilen, NIMV kullanan KOAH hastalarının yaş ortalamaları ile de paralellik göstermektedir (106, 110). Bununla birlikte daha ileri yaş KOAH hastalarının(yaş ortalaması 77 yıl) dahil edildiği,

Farrero ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada benzer parametreler değerlendirilmiş ve evde uzun süreli NIMV tedavisi alan yaşlı hastalarda da yeniden hastane yatışlarının azaldığı sonucuna varılmıştır (111). Çalışmamızda uyumlu ve uyumsuz grupların yaş ortalamaları incelendiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Günümüzde KOAH prevalansı özellikle gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalarda kadınlarda tütün kullanımının giderek yaygınlaşması ve bazı ülkelerde biomass maruziyetinin artması sonucu her iki cinsiyette eşit hale geldiği bildirilmiştir (19). Çalışmamızda biomass maruziyetinin kadın hastalarda %58 olup erkeklerde ise %47 lere kalması bu veriyi destekler niteliktedir. Buna karşın çalışmamızdaki erkek hasta sayısının(%77,8) daha yüksek olması çalışmaya katılım isteğine ve ülkemizde halen erkeklerde KOAH prevalansının daha yüksek olmasına bağlı olabilir (2,45).

Uyumlu grupta aktif sigara kullanıcısı olmayan hastaların oranı (%88.9), uyumsuz gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur. Sigara paket/yıl tüketim miktarı fazla olan ve sigarayı yakın zamanda bırakmış olan hastalar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha çok uyumlu grupta bulunmaktadır. Sigara içen hastaların cihazlarındaki SD kartlarında görüldüğü üzere; NIMV kullanımı esnasında sık sık sigara içmek için, özellikle de etkin olarak kullanmak zorunda oldukları gece saatlerinde bile ara vermelerinin bu sonuca yol açtığını düşünmekteyiz. Aynı zamanda sigarayı bıraktıktan sonra geçen yılların hastaların tedaviye uyumunu arttırdığı düşünülebilir.

Altınöz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada BMI> 30 olan ve evde uzun süreli NIMV kullanan hastaların daha uzun yaşadığı saptanmıştır (112). Borel ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada uygulanan çok değişkenli regresyon analizinde, BMI<21 (HR:1.54) olan hastalarda yeniden yatış veya ölüm oranlarının, BMI> 30 (HR:0.66) olan hastalara göre yüksek olduğu gösterilmiştir (113). Bizim çalışmamızda uyumlu ve uyumsuz gruplar arasında BMI açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu sonuç; BMI'yi yüksek olan hastaların evde uzun süreli NIMV tedavisinden daha fazla yarar gördüğünü gösteren çalışmalar olmasına rağmen, tedaviden fayda gören yüksek BMI'ye sahip KOAH fenotipinin daha iyi tanımlanması gerektiğini düşündürmektedir.

Tedavi öncesi spirometrik parametreler incelendiğinde FEV1, FEV1 yüzdesi ve FEV1/FVC değerleri açısından her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu

sonuç, her iki gruptaki hastaların obstrüksiyon şiddetlerinin benzer olduğunu göstermiştir. Grupların BMI ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamış olsa bile, uyumlu grubun ortalaması 30.8, uyumsuz grubun ortalaması 26.8 bulunmuştur. Restriksiyona sebep olabilecek ek komorbiditeye sahip olan hastaların dahil edilmediği çalışmamızda, gruplar arasında klinik olarak anlamlı sayılabilecek BMI farkının, uyumlu gruptaki FVC değerlerinin daha düşük saptanmasına sebep olduğunu söyleyebiliriz.

Uyumsuz grupta hastaların %48.1'i BECK depresyon ölçeğine göre evre 3 ve üzeri olarak sınıflandırılmış olup, uyumlu grupta bu oran %37'dir. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da klinik olarak anlamlı olabileceğini düşündüğümüz bu fark sebebiyle öncelikle tedaviye uyumsuz hastalar olmak üzere, evde NIMV tedavisi alan hastaların psikiyatrik değerlendirmeden geçmesi gerektiği kanaatindeyiz.

5.2 BALGAM KÜLTÜR İNCELEMESİ

Çalışmaya alınan hastaların balgam numuneleri incelendiğinde, mikrobiyolojik etken üreme sayısı 36 olarak bulunmuş olup 20'si uyumlu, 16'sı uyumsuz hasta grubunda üremiştir. İzole edilen etkenler sırası ile Streptococcus Pneumonia (%13), MRSA (Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus) (%11.1), Pseudomonas Aeruginosa (%9.3) olarak belirlenmiştir.

5.3 NIMV VERİLERİ VE KAN GAZI PARAMETRELERİ

Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaları uyumlu ve uyumsuz olarak gruplandırırken en az 4 saat NIMV cihazı kullanılan gün yüzdesi alınmış, bu yüzde %70'den fazla ise hastalar uyumlu olarak kabul edilmiştir. Geri kalan %30'luk zaman dilimini de değerlendirebilmek amacıyla bakılan ortalama günlük NIMV kullanım süresi; uyumlu grupta ortalama 8.3 saat, uyumsuz grupta 2.1 saat bulunmuş olup bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür.

Uyumlu gruptaki hastaların NIMV tedavisini en çok kullandıkları saat dilimi önerildiği gibi 24.00-08.00 arasında iken, uyumsuz hasta grubunun bu tedaviyi en çok 16.00-24.00 saat aralığında kullandığı saptanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı olan bu veriler, uyumlu hasta grubunun doktor önerilerini daha çok dikkate aldıklarını destekler niteliktedir. Bu bize uyumsuz hastaların tedaviye koopere olmalarını sağlamak için kontrol sıklıklarını arttırmamız ve hastalara tedavi sürecini daha detaylı açıklamamız gerektiğini göstermiştir.

NIMV tedavisi sırasında tespit edilen ortalama kaçak, uyumlu grupta 30lt/dk'nın altında ve istatistiksel anlamlı olarak düşük saptanmıştır (uyumlu grupta: %25,9, uyumsuz grupta: %63). Criner ve arkadaşlarının çalışmasında saptanan cihaz kaçak oranı %43 iken çalışmamızdaki tüm hastalarda bu oran %44.4 olarak saptanmıştır (114).

Uyumsuz hasta grubunun etkin NIMV kullanmama sebeplerinin başında %37 oranı ile 'ihtiyaç hissetmemek', ikinci olarak ise %25,9 oranı ile 'ağız kuruluğu' gelmektedir. Criner ve arkadaşlarının çalışmasında ise NIMV komplikasyonları arasında % 23 oranında yüzde maskeye bağlı irritasyon , %13 oranında ise rinit veya aerofaji saptanmıştır (114). Hastalara semptomatik olmasalar dahi, stabil dönemde NIMV tedavisini kesmemeleri gerektiği, ağız kuruluğu hissedildiğinde ağızlarını suyla çalkalama gibi tedbirler konusunda önerilerde bulunulması gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızın sekonder sonlanım noktası, uyumlu ve uyumsuz gruplar arasında tedavi öncesi ve sonrası pCO₂ değerlerindeki düzelmenin karşılaştırılmasıdır. Uyumlu grupta pCO₂ farkı 16,5 olup, bu fark uyumsuz grupta 12.5 olarak saptanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı olmayan bu farkın klinik olarak hastaların yeniden hastane yatışlarını etkileyebileceği kanaatindeyiz.

5.4 YENİDEN HASTANE YATIŞLARI

Çalışmamızın sonucunda uygun endikasyonu olan hastalarda evde uzun süreli NIMV tedavisini etkin ve uyumlu bir şekilde kullanmanın, hastaların hastaneye yeniden yatışlarını azalttığı sonucuna varılmıştır.

Köhnlein ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptıkları randomize kontrollü, multisentrik araştırma sonucunda, uzun dönem NIMV kullanımının KOAH hastalarının 1 senelik izlem boyunca yeniden yatış sayılarını azalttığı gösterilmiştir (110). Hastaların izlem süresinin 1 yıl olması ve 3 ayda bir hastaların takip edilmesi sonucu toplanan veriler çelişkilidir. Hastaların 3, 6 ve 12. Ay sonundaki yatış sayıları NIMV kullanan grupta azalmış iken, 9.ay sonunda NIMV kullanan grupta yatış sayıları daha fazladır (Tablo 15). Hastaların 6 ay takip edildiği çalışmamızda hastane yatışlarının NIMV uyumlu olan grupta anlamlı şekilde azaldığı gösterilmiştir fakat takip süremizin literatürdeki diğer çalışmalara kıyasla kısa olması uzun dönem sonuçları gizlemiş olabilir. Bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak tedaviye NIMV eklenmesinin pCO₂ değerinde, kontrol grubuna oranla anlamlı bir iyileşme sağladığı

gösterilmiştir. Tedavide kullanılan NIMV cihazı IPAP ayarlarının ortalama değeri 22 cm H₂O olup, bizim çalışmamızda tedaviye uyumlu grupta ortalama IPAP değeri 15.4 cm H₂O'dır ve pCO₂ değerlerindeki fark bundan kaynaklı olabilir (111). Aynı zamanda bu çalışmada NIMV cihazları spontan/time (S/T) modda olup yüksek back-up hızları yüksek ayarlanmış ve hastalarda özellikle de nokturnal dönemde NIMV etkinliği daha belirgin görülmüştür. Bizim çalışmamızda hastaların özellikle nokturnal dönemde NIMV etkinliğinin görece düşük olması, tedavi uyumlu grupta S/T mod cihaz kullanım oranının %22.2 olmasına bağlanabilir.

Tablo 15: Köhnlein ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların 3 aylık kontrollerinde yeniden hastane yatış sayıları

	3.Ay	6.Ay	9.Ay	12.Ay
Tüm hastalar	0.8(3.5)	2.1(5.7)	0.9(4.0)	2.6(8.6)
NIMV grup	0.2(1.1)	1.4(4.7)	1.3(4.9)	2.2(10.2)
Standard tedavi alan grup	1.5(4.9)	3.0(6.9)	0.4(1.9)	3.1(5.4)

Struik ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptığı randomize kontrollü, multisentrik RESCUE çalışmasının sonucunda uzun süreli NIMV alan hastalar ile standard tedavi alan hastaların yeniden hastane yatışlarının arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (109). NIMV kullanan hastaların tedavi öncesi pCO₂ ortalamaları bu çalışmada 57.7 cm H₂O iken, bizim çalışmamızda tedaviye uyumlu grubun pCO₂ ortalaması 67.2 cm H₂O dur. Bu nedenle RESCUE çalışmasında daha erken evre KOAH lı hastaların çalışmaya dahil edildiği gözlemlenmiştir; yeniden yatış oranlarının NIMV eklenen grupta azalmamasının sebebi olarak tedavi öncesi pCO₂ ortalamalarının düşük olmasını söyleyebiliriz. Bizim çalışmamızda ise yeniden yatışların NIMV tedavisini uyumlu kullanan grupta belirgin olarak azalmıştır (Uyumlu grupta: 0.4, Uyumsuz grupta: 1.2) (Tablo 16).

Tablo 16: Struik ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın ve bizim çalışmamızın verilerinin karşılaştırılması

	Tedavi öncesi pco2 (cm h20)		Tedavi sonrası pco2 (cm h20)		Pco2 deki değişim (cm h20)		Yeniden hastane yatış sayıları	
	NIMV- /uyumsuz	NIMV+ /uyumlu	NIMV- /uyumsuz	NIMV+ /uyumsuz	NIMV- /uyumsuz	NIMV+ /uyumlu	NIMV- /uyumsuz	NIMV+ /uyumlu
Struik	55.5	57.7	49.5	48.0	6.0	9.75	1.0	1.0
Çalışmamız	66.9	67.2	50.0	54.3	12.5	16.5	1.2	0.4

Murphy ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptıkları multisentrik, randomize kontrollü çalışmanın sonucunda hastaların tedavi başlangıcından itibaren 1 yıl içinde yeniden yatışların azaldığı görülmüştür (115). Bizim çalışmamızla benzer sonuçlar elde eden bu çalışmada NIMV kullanmıyor olmanın yeniden hastane yatışı açısından rölatif riski bu çalışmada 1.66 iken, bizim çalışmamızda 2.20 bulunmuştur (Tablo 14 ve 17). Bu çalışmaya dahil edilen hastalar hiperkapnik ataktan 2 -4 hafta sonra evde uzun süreli NIMV verilen hastalar olmakla beraber, bizim çalışmamıza atak sonrası en az 2 gün hiperkapnik solunum yetmezliği sebat eden hastalar dahil edilmiştir. Rölatif riskteki bu farkın Murpy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya daha şiddetli KOAH'lı hastaların alınması ve NIMV tedavisine rağmen yeniden hastane yatışlarının, kontrol grubuyla ciddi bir fark oluşturmaması sebebiyle ortaya çıktığını düşünmekteyiz.

Tablo 17: Murphy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada NIMV kullanmıyor olmanın yeniden yatış için göreceli riski

	Yeniden yatış +	Yeniden yatış -	Toplam Hasta	Göreceli risk	Güven aralığı
NIMV -	53	6	59	1.667	1.182-2.352
NIMV +	41	16	57		

Borel ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptığı multisentrik, prospektif kohort çalışmasında obez KOAH'lılarda tedaviye uyumun hastalık mortalitesini azalttığı gösterilmiştir. NIMV tedavi uyumu bu çalışmada en az günlük 5 saat kullanım olarak tanımlanmış, günde 9 saati geçen NIMV kullanımının mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir. Bu sonuçların 9 saat üzeri tedavi alan hastaların daha ileri evre hastalar olduğu ve tedaviye daha çok ihtiyaç duymasından kaynaklanabileceği belirtilmiştir (113). Bizim çalışmamız, ülkemizde ileri evre KOAH hastalarında evde uzun dönem NIMV tedavisine uyumun, hastaneye yeniden yatış oranları ve yatış maliyetleri ile ilişkisini inceleyen ilk çalışma olması bakımından önem arz etmektedir.

5.5 MALİYET

Çalışmamızda uygun endikasyonu olan hastaların evde uzun süreli NIMV tedavisini etkin ve uyumlu bir şekilde kullanmalarının, yatış maliyetlerini azalttığı gösterilmiştir.

Tuggey ve arkadaşlarının 2003 yılında yaptığı ve 13 hastanın dahil edildiği retrospektif bir maliyet analizine göre evde uzun süreli NIMV kullanan hastalar için maliyetin 107,298 euro düşürülebildiği gösterilmiştir (5). Hastaların yoğun bakım yatış maliyetleri, servis yatış maliyetleri, serviste ve evde uygulanan ventilatör desteği, cihaz kullanım eğitimi, ayaktan hasta başvuruları göz önünde bulundurularak maliyetler hesaplanmıştır (Tablo 18).

Tablo 18: Tuggey Ve Arkadaşlarının 2003 Yılında Yaptığı 13 Hastayı İçeren Çalışmanın Maliyet Analizi (5)

n =13	NIMV –	NIMV +
Servis yatış maliyeti (€/yıl)	121 378	37 916
Yoğun bakım yatış maliyeti(€/yıl)	31 928	5 108
Servis ventilatör desteği (€/yıl)	14 255	4 477
Evde ventilatör desteği (€/yıl)	0	13 007
Solunum hemşiresi (€/yıl)	0	760
Eğitim (€/yıl)	140	140
Ayaktan hastaların başvurusu(€/yıl)	3417	2412
Toplam maliyet (€/yıl)	171 118	63 820
Maliyet tasarrufu (€/yıl)	107 298	

Clini ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptığı retrospektif bir maliyet analizine göre evde uzun süreli NIMV tedavisi kullanan grubun standart tedaviye göre maliyetlerde düşüş sağladığı gösterilmiştir. Bu çalışmada maliyet komponentleri; kullanılan ilaçlar, hastane yatışları ve oksijen kullanımından oluşmaktadır (Tablo 19).

Tablo 19: Clini Ve Arkadaşlarının 2009 Yılında Yaptığı Çalışmanın Maliyet Analizi (116)

Maliyet komponentleri	Toplam (n=77)	Grup	
		NIMV(n=35)	USOT(n=42)
İlaç (€/gün)	2.36	2.36	2.41
Hastane yatışı (€/gün)	10.57	8.25	12.50
Oksijen kullanımı (€/gün)	6.47	6.18	6.56
Toplam(€/gün)	19.49	17.17	21.42
Maliyet tasarrufu (€/gün)	4.25		

Literatürdeki maliyet analizlerinin komponentleri incelendiğinde maliyet farkını esas olarak oluşturan faktörlerin servis ve yoğun bakım yatışları olduğu görülmekte ve diğer komponentlerin toplam maliyete etkisinin ihmal edilebilir olduğu görülmektedir. Bizim çalışmamızda da tüm maliyetler, servis ve yoğun bakım yatışlarının toplam maliyeti üzerinden hesaplanmış olup diğer komponentler ihmal edilmiştir. Bizim çalışmamız ülkemizde ileri evre KOAH hastalarında cihaz uyumu ile maliyet arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışma olup bu yönüyle orijinal olma özelliğini desteklemektedir.

5.6 LİMİTASYONLAR

Çalışmamızın retrospektif kohort çalışması olarak tasarlanmış olması hastaların takip süresinin göreceli kısa tutulmasına sebep olmuştur. Bunun sebebi cihazlardaki SD kartların en fazla 1 sene öncesinin verilerini kaydetmesidir. Ayrıca Sosyal Güvenlik Kurumu kuralları nedeniyle hastaların NIMV cihazlarının marka ve teknik özelliklerinin birbirinden farklı olması da kısıtlılıklarımızdan bir diğeridir.

Tedavi sonrası takip eden 6 ay süresince hastaların yatışa kadar geçen sürede tedavi uyumlarına bakılamamıştır ve bu da analiz sonuçlarını etkileyebilir.

Çalışmamız birincil sonlanım noktası olan ‘hastaların yeniden hastaneye yatış sayıları’ için %80 güç ve $p<0.05$ olmak kaydı ile hesaplanan örneklem büyüklüğü ($n=54$) ile yapılmıştır. Takip süresince hastaların bazılarının hastaneye hiç yatmamış olması ve yatışa kadar geçen süre ve yatış süresi gibi sekonder sonlanım noktalarının incelenmesi için bu hastaların verilerinin sansürlenmesi sonrası geri kalan örneklem boyutunun düşmesi bu analizler yapılırken çalışmanın gücünü düşürmüştür.

Maliyet ortalamalarının analiz edildiği çalışmaların ortak kısıtlılıklarından biri, ölen hastaların çalışmaya dahil edilememesidir ve seçim hatasına yol açmaktadır. Aynı zamanda cihazında SD kart olmayan ve çalışmaya katılmak istemeyen hastaların dahil edilmemesi de çalışmamızda seçim hatasına yol açan sebeplerdendir.

6. SONUÇ

Uygun endikasyonu olan hastalarda evde uzun süreli NIMV tedavisine uyumun sağlanması, yeniden yatışları ve tedavi maliyetlerini ciddi oranda azaltmaktadır. Cihaz raporlandıktan sonra cihaz kullanımının hastalara detaylı bir şekilde anlatılması ve cihaz uyumlarının titizlikle takip edilmesi gerekmektedir. Hastaların tedavi uyumlarının daha sıkı bir şekilde takip edilmesinin ne kadar maliyet tasarrufu sağladığına ilişkin sonuçlarımız SGK ya bir rapor halinde sunulacaktır. Evde uzun süreli NIMV tedavisine uyumun, KOAH hastalarında yeniden yatışlar ve maliyet ile ilişkisini inceleyen prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.



7. KAYNAKLAR

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Available from:<http://goldcopd.org>.
2. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, et al. BOLD Collaborative Research Group. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population based prevalence study. *Lancet*. 2007 Sep 1;370(9589):741-50.
3. David M Mannino and Victor A Kiri Changing the burden of COPD mortality *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2006 Sep; 1(3): 219–233.
4. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martínez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary. *Arch Bronconeumol*. 2017 Mar;53(3):128-149. doi: 10.1016/j.arbres.2017.02.001. Epub 2017 Mar 6.
5. Tuggey JM, Plant PK, Elliott MW Domiciliary non-invasive ventilation for recurrent acidotic exacerbations of COPD: an economic analysis. *Thorax*. 2003 Oct;58(10):867-71.
6. Ciba Foundation Quest Symposium . Terminology , definitions and classification of chronic pulmonary emphysema and related conditions. *Thorax* 1959;14:286-99
7. American Thoracic Society. Standarts for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:s77-s120.
8. European Respiratory Society Concensus Statement. Optimal assesment and management of COPD. *Eur Respir J* 1995; 8:1398-420.
9. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstruvtive pulmonary disease 2001 (Available from: www.goldcopd.org).
10. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstruvtive pulmonary disease 2006 (Available from: www.goldcopd.org).
11. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstruvtive pulmonary disease 2011 (Available from: www.goldcopd.org).
12. Rosenberg SR, Kalhan R, Mannino DM. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease: prevalence, morbidity, mortality and risk factors. *Semin Respir Crit Care Med* 2015; 36:457-69.

13. Baykal Y. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı üzerinde epidemiyolojik bir araştırma. *Tüberküloz ve Toraks* 1976; 24: 3-18.
14. Çetinkaya F, Gülmez İ, Aydın T, Öztürk Y, Özesmi M, Demir R. Prevalance of chronic bronchitis and associated risk factors in a rural area of Kayseri, Central Anatolia. *Monaldi Arch Chest Dis* 2000; 55: 189-93.
15. Sağlık İstatistikleri 1964-1994. Sağlık Bakanlığı APK Dairesi yayınları, Ankara 1995.
16. Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet*. 2005 Jun 25-Jul 1;365(9478):2225-36.
17. Hunninghake GM, Cho MH, Tesfaigzi Y, Soto-Quiros ME, Avila L, Lasky-Su J, et al., Celedón JC. *N Engl J Med*. MMP12, lung function, and COPD in high-risk populations. 2009 Dec 31;361(27):2599-608. doi: 10.1056/NEJMoa0904006. Epub 2009 Dec 16.
18. Mercado N, Ito K, Barnes PJ. *Thorax*. Accelerated ageing of the lung in COPD: new concepts. 2015 May;70(5):482-9. doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-206084. Epub 2015 Mar 4.
19. Foo J, Landis SH, Maskell J, Oh YM, van der Molen T, Han MK, et al. Continuing to Confront COPD International Patient Survey: Economic Impact of COPD in 12 Countries. *PLoS One*. 2016 Apr 19;11(4):e0152618. doi: 10.1371/journal.pone.0152618. eCollection 2016.
20. Lawlor DA, Ebrahim S, Davey Smith G. Association of birth weight with adult lung function: findings from the British Women's Heart and Health Study and a meta-analysis. *Thorax*. 2005 Oct;60(10):851-8. Epub 2005 Jul 29.
21. Lange P, Celli B, Agustí A. Lung-Function Trajectories and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2015 Oct 15;373(16):1575. doi: 10.1056/NEJMc1510089.
22. Matsuse T, Hayashi S, Kuwano K, Keunecke H, Jefferies WA, Hogg JC. Latent adenoviral infection in the pathogenesis of chronic airways obstruction. *Am Rev Respir Dis*. 1992 Jul;146(1):177-84.
23. Yin P, Jiang CQ, Cheng KK, Lam TH, Lam KH, Miller MR, et al. Passive smoking exposure and risk of COPD among adults in China: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Lancet*. 2007 Sep 1;370(9589):751-7.
24. Orozco-Levi M, Garcia-Aymerich J, Villar J, Ramírez-Sarmiento A, Antó JM, Gea J. Wood smoke exposure and risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2006 Mar;27(3):542-6.
25. Prescott E, Lange P, Vestbo J. *Eur Respir J*. Socioeconomic status, lung function and admission to hospital for COPD: results from the Copenhagen City Heart Study. 1999 May;13(5):1109-14.

26. Marco R, Accordini S, Marcon A, Cerveri I, Antó JM, Gislason T, et al. European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Apr 1;183(7):891-7. doi: 10.1164/rccm.201007-1125OC. Epub 2010 Oct 8.
27. Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest*. 2004 Jul;126(1):59-65.
28. Vonk JM, Jongepier H, Panhuysen CI, Schouten JP, Bleecker ER, Postma DS. Risk factors associated with the presence of irreversible airflow limitation and reduced transfer coefficient in patients with asthma after 26 years of follow up. *Thorax*. 2003 Apr;58(4):322-7.
29. McGeachie MJ, Yates KP, Zhou X, Guo F, Sternberg AL, Van Natta ML, et al. Patterns of Growth and Decline in Lung Function in Persistent Childhood Asthma. *N Engl J Med*. 2016 May 12;374(19):1842-1852. doi: 10.1056/NEJMoa1513737.
30. Victor Kim, MD and Gerard J. Criner, MD The Chronic Bronchitis Phenotype in COPD: Features and Implications *Curr Opin Pulm Med*. 2015 Mar; 21(2): 133–141. doi:10.1097
31. Ulubay G ve Yıldız Ö, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Ankara: Rotatıp Kitabevi, 2013
32. Drummond MB, Kirk GD *Lancet Respir Med*. HIV-associated obstructive lung diseases: insights and implications for the clinician 2014 Jul;2(7):583-92. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70017-7. Epub 2014 May 13.
33. Byrne AL¹, Marais BJ², Mitnick CD³, Lecca L⁴, Marks GB⁵. Tuberculosis and chronic respiratory disease: a systematic review. *Int J Infect Dis*. 2015 Mar;32:138-46. doi: 10.1016/j.ijid.2014.12.016.
34. Gülbay BE, Acıcan T. Patogenez ve İnflamasyon. Editörler: Bartu Saryal S, Acıcan T. Güncel bilgiler ışığında kronik obstrüktif akciğer hastalığı. Bilimsel Tıp Yayınevi 2003 : 21-33.
35. Ulubay G, Küpeli E, Metintaş M, Solunum Hastalıklarında Fizyoloji ve Fiziopatoloji, İstanbul : İstanbul Medikal Yayıncılık , 2017.
36. Rahman I. Oxidative stress in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: cellular and molecular mechanisms. *Cell Biochem Biophys*. 2005;43(1):167-88.
37. Rodriguez-Roisin R, Wagner PD. *Eur Respir J*. Clinical relevance of ventilation-perfusion inequality determined by inert gas elimination. 1990 Apr;3(4):469-82.

38. Verra F, Escudier E, Lebargy F, Bernaudin JF, De Crémoux H, Bignon J. Am J Respir Crit Care Med. Ciliary abnormalities in bronchial epithelium of smokers, ex-smokers, and nonsmokers. 1995 Mar;151(3 Pt 1):630-4.
39. Lee HM, Takeyama K, Dabbagh K, Lausier JA, Ueki IF, Nadel JA. Agarose plug instillation causes goblet cell metaplasia by activating EGF receptors in rat airways. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2000 Jan;278(1):L185-92.
40. Oswald-Mammosser M, Apprill M, Bachez P, Ehrhart M, Weitzenblum E. Pulmonary hemodynamics in chronic obstructive pulmonary disease of the emphysematous type. Respiration. 1991;58(5-6):304-10.
41. Parker CM, Voduc N, Aaron SD, Webb KA, O'Donnell DE .Physiological changes during symptom recovery from moderate exacerbations of COPD. Eur Respir J. 2005 Sep;26(3):420-8.
42. Montes de Oca M , Perez-Padilla R, Tálamo C, Halbert RJ, Moreno D, Lopez MV, et al..Acute bronchodilator responsiveness in subjects with and without airflow obstruction in five Latin American cities: the PLATINO study. Pulm Pharmacol Ther. 2010 Feb;23(1):29-35.
43. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, et al. ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry. Eur Respir J. 2005 Aug;26(2):319-38.
44. Kocabaş A, Atış S, Çöplü L, ve ark. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı(KOAH) Koruma ,Tanı ve Tedavi raporu 2014 .Türk Thorac J 2014;15:S1-S76.
45. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2010 Sep 16;363(12):1128-38. doi: 10.1056/NEJMoa0909883.
46. Siddiqui SH, Guasconi A ,Vestbo J , Jones P , Agusti A, Paggiaro P, et al., Blood Eosinophils: A Biomarker of Response to Extrafine Beclomethasone/Formoterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med.2015 Aug 15;192(4):523-5. doi: 10.1164/rccm.201502-0235LE.
47. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, Payvandi N, Hansell AL. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. Chest. 2005 Oct;128(4):2099-107.
48. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, Piantadosi S, Wise R, Ries A et al ; A randomized trial comparing lung-volume reduction surgery with medical therapy for severe emphysema (2003) New England Journal of Medicine, 348 (21) , pp. 2059-2073.

49. Walkey AJ, Farber HW, O'Donnell C, Cabral H, Eagan JS, Philippides GJ. The accuracy of the central venous blood gas for acid-base monitoring. *J Intensive Care Med*. 2010 Mar-Apr;25(2):104-10.
50. Mador MJ, Modi K. Comparing Various Exercise Tests for Assessing the Response to Pulmonary Rehabilitation in Patients With COPD. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2016 Mar-Apr;36(2):132-9. doi: 10.1097/HCR.000000000000154.
51. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, et al.; UPLIFT Study Investigators. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2008 Oct 9;359(15):1543-54. doi: 10.1056/NEJMoa0805800. Epub 2008 Oct 5.
52. Callejas González FJ, Genovés Crespo M, Cruz Ruiz J, Godoy Mayoral R, Agustín Martínez FJ et al. Expert Rev Respir Med. UPLIFT study - understanding potential long-term impacts on function with tiotropium - and sub-analyses. Bibliographic resume of the obtained results.2016 Sep;10(9):1023-33. doi: 10.1080/17476348.2016.1188693. Epub 2016 May 23.
53. Appleton S, Poole P, Smith B, Veale A, Lasserson TJ, Chan MM. Long-acting beta2-agonists for poorly reversible chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jul 19;(3):CD001104.
54. Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, Ram FS. Inhaled tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Apr 18;(2):CD002876.
55. Decramer ML, Chapman KR, Dahl R, Frith P, Devouassoux G, Fritscher C, et al.; INVIGORATE investigators. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *Lancet Respir Med*. 2013 Sep;1(7):524-33. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70158-9. Epub 2013 Aug 21.
56. Martinez FJ, Calverley PM, Goehring UM, Brose M, Fabbri LM, Rabe KF. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2015 Mar 7;385(9971):857-66. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62410-7. Epub 2015 Feb 13.
57. Martinez FJ, Rabe KF, Sethi S, Pizzichini E, McIvor A, Anzueto A, Effect of Roflumilast and Inhaled Corticosteroid/Long-Acting β 2-Agonist on Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations (RE(2)SPOND). A Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Sep 1;194(5):559-67. doi: 10.1164/rccm.201607-1349OC.
58. Han MK, Tayob N, Murray S, Dransfield MT, Washko G, Scanlon PD, et al. Predictors of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation reduction in response to daily azithromycin therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Jun 15;189(12):1503-8. doi: 10.1164/rccm.201402-0207OC.

59. Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, Kirsten A, Watz H, Tetzlaff K, et al. WISDOM Investigators. N Engl J Med. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. 2014 Oct 2;371(14):1285-94. doi: 10.1056/NEJMoa1407154. Epub 2014 Sep 8.
60. Yoshimi K., Ueki J., Seyama K., Takizawa M., Yamaguchi S., Kitahara E., et al. Pulmonary rehabilitation program including respiratory conditioning for chronic obstructive pulmonary disease (COPD): Improved hyperinflation and expiratory flow during tidal breathing J Thorac Dis. 2012 Jun 1; 4(3): 259–264.
61. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, ZuWallack R, Nici L, Rochester C, et al. ATS/ERS Task Force on Pulmonary Rehabilitation. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. Am J Respir Crit Care Med. 2013 Oct 15;188(8):e13-64. doi: 10.1164/rccm.201309-1634ST.
62. Claessens MT, Lynn J, Zhong Z, Desbiens NA, Phillips RS, Wu AW, et al. Am Geriatr Soc. Dying with lung cancer or chronic obstructive pulmonary disease: insights from SUPPORT. Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments. 2000 May;48(5 Suppl):S146-53.
63. Gurgun A, Deniz S, Argin M, Karapolat H. Effects of nutritional supplementation combined with conventional pulmonary rehabilitation in muscle-wasted chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, randomized and controlled study. Respiriology. 2013 Apr;18(3):495-500. doi: 10.1111/resp.12019.
64. Tomczyk S, Bennett NM, Stoecker C, Gierke R, Moore MR, Whitney CG, et al. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged ≥ 65 years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2014 Sep 19;63(37):822-5.
65. Ahmadi Z, Sundh J, Bornefalk-Hermansson A, Ekström M. Long-Term Oxygen Therapy 24 vs 15 h/day and Mortality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. PLoS One. 2016 Sep 20;11(9):e0163293. doi: 10.1371/journal.pone.0163293. eCollection 2016.
66. Ahmedzai S, Balfour-Lynn IM, Bewick T, Buchdahl R, Coker RK, Cummin AR, ;British Thoracic Society Standards of Care Committee. Managing passengers with stable respiratory disease planning air travel: British Thoracic Society recommendations. Thorax. 2011 Sep;66 Suppl 1:i1-30. doi: 10.1136/thoraxjnl-2011-200295.
67. Seccombe LM, Peters MJ Oxygen supplementation for chronic obstructive pulmonary disease patients during air travel. Curr Opin Pulm Med. 2006 Mar;12(2):140-4.

68. Hidalgo V, Giugliano-Jaramillo C, Pérez R, Cerpa F, Budini H, Cáceres D, Gutiérrez T, Molina J, Keymer J, Romero-Dapuerto C. Noninvasive Mechanical Ventilation in Acute Respiratory Failure Patients: A Respiratory Therapist Perspective. *Open Respir Med J*. 2015 Jun 26;9:120-6. doi: 10.2174/1874306401509010120. eCollection 2015.
69. Çelikel T. Noninvaziv Mekanik Ventilasyon. *Yoğun Bakım Dergisi*. 2002;2(4):225-245.
70. N.Altuntaş, N.Ambrossino. Evde Uzun Süreli Noninvazif Mekanik Ventilasyon. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi* 2013 ; 2 (2):132-147.
71. Wijkstra PJ. A Meta-analysis of Nocturnal Noninvasive Positive Pressure Ventilation in Patients With Stable COPD. *Chest* 2003;124:337–43.
72. Terri E., Weaver, Ph.D., R.N., FAAN and Amy M. Sawyer, Ph.D., R.N. Adherence to Continuous Positive Airway Pressure Treatment for Obstructive Sleep Apnea: Implications for Future Interventions *Indian J Med Res*. 2010 Feb; 131: 245–258.
73. Gürsel G. Solunum Yetmezliği Tanı ve Tedavisi. *Toraks Derneği 4. Kış Okulu Kitapçığı*; 2005: 239-53.
74. Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Ambrosino N, Escarabill J, Farre R, Fauroux B, et al. Patterns of home mechanical ventilation use in Europe: results from the Eurovent survey. *Eur Respir J* 2005;25:1025–31.
75. Kolodziej MA, Jensen L, Rowe B, Sin D. Systematic review of noninvasive positive pressure ventilation in severe stable COPD. *Eur Respir J* 2007;30:293–306.
76. Hill NS. Noninvasive ventilation. Does it work, for whom, and how? *Am Rev Respir Dis* 1993;147:1050-5.
77. Vargas F, Thille A, Lyazidi A, Brochard L. NIV for acute respiratory failure: modes of ventilation and ventilators. *Eur Respir Mon*. 2008; 41: 154-172.
78. Hess DR. Noninvasive ventilation in neuromuscular disease: equipment and application. *Respir Care* 2006;51(8):896.
79. Gay PC, Hess DR, Hill NS. Noninvasive proportional assist ventilation for acute respiratory insufficiency. Comparison with pressure support ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(9):1606.
80. Storre JH, Seuthe B, Fiechter R. Average volume-assured pressure support in obesity hypoventilation: A randomized crossover trial. *Chest* 2006;130(3):815.
81. Pinto T, Chatwin M, Banfi P. Mouthpiece ventilation and complementary techniques in patients with neuromuscular disease: a brief clinical review and update. *Chron Respir Dis* 2016;14(2):1-7.

82. Nava S, Navalesi P, Gregoretti C. Interfaces and humidification for noninvasive mechanical ventilation. *Respir Care* 2009;54:71-84.
83. Sinderby C, Navalesi P et al. Neural control of mechanical ventilation in respiratory failure. *Nat Med* 1999;5:1433-6.
84. Alander M, Peltoniemi O et al. Comparison of pressure-, flow-, and NAVA-triggering in pediatric and neonatal ventilatory care. *Pediatr Pulmonol* 2012;47:76-83.
85. Breatnach C, Conlon NP, Stack M. A prospective crossover comparison of neurally adjusted ventilatory assist and pressure-support ventilation in a pediatric and neonatal intensive care unit population. *Pediatr Crit Care Med* 2010;11:7-11
86. Carron M, Freo U, Bahammam AS, Dellweg D, Guarracino F, Cosentini R, et al. Complications of non-invasive ventilation techniques: a comprehensive qualitative review of randomized trials. *British Journal of Anaesthesia* 2013; 110(6): 896-914.
87. Kaya A. Noninvazif Mekanik Ventilasyon .*Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006, 2(14):97-107
88. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Huchon G, Ieven M, Ortqvist A, et al. European Respiratory Society; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J*. 2005 Dec;26(6):1138-80.
89. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:662-71.
90. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, et al. Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:48-55.
91. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010;363:1128-38.
92. Martinez FJ, Han MK, Flaherty K, Curtis J. Role of infection and antimicrobial therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2006 Feb;4(1):101-24.
93. 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 Jun;23(6):932-46.

94. Duffy N, Walker P, Diamantea F, Calverley PM, Davies L. Intravenous aminophylline in patients admitted to hospital with non-acidotic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Thorax*. 2005 Sep;60(9):713-7. Epub 2005 Jun 6.
95. Davies L, Angus RM, Calverley PM. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: prospective randomised controlled trial. *Lancet*. 1999 Aug 7;354(9177):456-60.
96. Alía I, de la Cal MA, Esteban A, Abella A, Ferrer R, Molina FJ, et al. Efficacy of corticosteroid therapy in patients with an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease receiving ventilatory support. *Arch Intern Med*. 2011 Nov 28;171(21):1939-46. doi: 10.1001/archinternmed.2011.530.
97. Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R, Bodmer M, Briel M, Drescher T, et al. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the reduce randomized clinical trial. *JAMA*. 2013 Jun 5;309(21):2223-31. doi: 10.1001/jama.2013.5023.
98. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987;106:196-204.
99. Masterton RG, Burley CJ Randomized, double-blind study comparing 5- and 7-day regimens of oral levofloxacin in patients with acute exacerbation of chronic bronchitis.. *Int J Antimicrob Agents*. 2001 Dec;18(6):503-12.
100. Grolmund E, Kutz A, Marlowe RJ, et al. Long-term Prognosis in COPD Exacerbation: Role of Biomarkers, Clinical Variables and Exacerbation Type. *COPD* 2015;12:295-305.
101. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet*. 2004 Feb 21;363(9409):600-7.
102. Austin MA, Wills KE, Blizzard L, Walters EH, Wood-Baker RBMJ. Effect of high flow oxygen on mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients in prehospital setting: randomised controlled trial. 2010 Oct 18;341:c5462. doi: 10.1136/bmj.c5462.
103. Ram FS, Picot J, Lightowler J, Wedzicha JA. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(1):CD004104.
104. Conti G, Antonelli M, Navalesi P, Rocco M, Bufi M, et al. Noninvasive vs. conventional mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease after failure of medical treatment in the ward: a randomized trial. *Intensive Care Med*. 2002 Dec;28(12):1701-7. Epub 2002 Aug 30.

105. Roberts CM, Lopez-Campos JL, Pozo-Rodriguez F, et al. European hospital adherence to GOLD recommendations for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbation admissions. *Thorax* 2013;68:1169-71.
106. Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, et al. Patterns of home mechanical ventilation use in Europe: results from the Eurovent survey. *Eur Respir J* 2005;25(6):1025-103
107. Robert D, Argaud L. Clinical Review: Long term noninvasive ventilation. *Critical Care* 2007; 12: 210.
108. Galli JA, Krahnke JS, James Mamary A, Shenoy K, Zhao H, Criner GJ. Home non-invasive ventilation use following acute hypercapnic respiratory failure in COPD. *Respir Med*. 2014 May;108(5):722-8. doi: 10.1016/j.rmed.2014.03.006. Epub 2014 Mar 20.
109. Struik FM, Sprooten RT, Kerstjens HA, et al. Nocturnal non-invasive ventilation in COPD patients with prolonged hypercapnia after ventilatory support for acute respiratory failure: a randomised, controlled, parallel-group study. *Thorax*. 2014;69(9):826-834.
110. Köhnlein T, Windisch W, Köhler D, et al. Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial. *Lancet Respir Med*. 2014;2(9):698-705.
111. Farrero E., Prats E., Frederic Manresa, Joan Escarabill Outcome of non-invasive domiciliary ventilation in elderly patients *Respiratory Medicine* Volume 101, Issue 6, June 2007, Pages 1068-1073.
112. Altinoz H., Adiguzel N., Salturk C., Gungor G., Mocin O., Takir H.B., et al. Obesity might be a good prognosis factor for COPD patients using domiciliary noninvasive mechanical ventilation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016; 11: 1895–1901.
113. Borel JC, Pepin JL, Pison C, Vesin A, Gonzalez-Bermejo J, Court-Fortune I, Timsit JF. Long-term adherence with non-invasive ventilation improves prognosis in obese COPD patients. *Respirology*. 2014 Aug;19(6):857-65. doi: 10.1111/resp.12327. Epub 2014 Jun 9.
114. Criner, Gerard J. et al. Efficacy and Compliance With Noninvasive Positive Pressure Ventilation in Patients With Chronic Respiratory Failure *CHEST*, Volume 116, Issue 3, 667-675
115. Murphy PB, Rehal S, Arbane G, Bourke S, Calverley PMA, Crook AM, et al. Effect of Home Noninvasive Ventilation With Oxygen Therapy vs Oxygen Therapy Alone on Hospital Readmission or Death After an Acute COPD Exacerbation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 Jun 6;317(21):2177-2186. doi: 10.1001/jama.2017.4451.

- 116.Clini EM, Magni G, Crisafulli E, Viaggi S, Ambrosino N. Home non-invasive mechanical ventilation and long-term oxygen therapy in stable hypercapnic chronic obstructive pulmonary disease patients: comparison of costs. *Respiration*. 2009;77(1):44-50. doi: 10.1159/000127410. Epub 2008 Apr 1.



8. EKLER

Ek 1. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Celal Satıcı

Doğum yeri ve tarihi: İstanbul /Türkiye 25.12.1989

Uyuşu: Türkiye Cumhuriyeti

Medeni durumu: Bekar

Askerlik durumu: Tecilli

İletişim adresi ve telefonu: Kazlıçeşme Mh, Belgrat Kapı yolu Cad No:1, 34020 Zeytinburnu/İstanbul
0535 830 62 42 / 0212 409 02 00

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitim

2007-2013 Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi

2003-2007 Beşiktaş Atatürk Anadolu Lisesi

1995-2003 Mimar Sinan İlköğretim Okulu

III- Ünvanlar

2013-2017 Asistan Doktor

IV- Mesleki Deneyimi

2013-2017 SBÜ Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi – Asistan Hekim

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

- Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği
- Türk Toraks Derneği
- Akciğer Sağlığı ve Yoğun Bakım Derneği
- European Respiratory Society
- American Throacic Society

VI- Bilimsel İlgi Alanları

Yayınlar:

- Personality Traits in Cancer Patients

Nazım Serdar Turhal¹, Salih Demirhan ², Celal Satıcı ², Caner Çınar ²,
Abdullah Kınar ²
Asian Pacific Journal Of Canver Prevention, Vol 14, 2013

- Serum Prokalsitonin Düzeyinin Akciğer Tüberkülozunun Tanısı Ve Tedavi Cevabının Değerlendirilmesindeki Rolü

Rukiye Gülnihal GEZGİNÇ POYRAZ¹, Burcu ARPINAR YİĞİTBAŞ¹, Sibel YURT¹,
Barış ŞEKER¹, Celal SATICI¹, Filiz KOŞAR¹, Remisa GELİŞGEN²
Izmir Chest Disease Journal, Vol 30, Issue 1, 2016

- Akut Astım Atağında Noninvaziv Mekanik Ventilasyon

Filiz Koşar, Celal Satıcı
Astm Bülteni TÜSAD, Sayı 2, 2016

VII- Bilimsel Etkinlikleri

12-14.01.2018	Pulmoner Vasküler ve İnterstisyel Akciğer Hastalıklarında Güncel Gelişmeler Sempozyumu
09.12.2017	Akciğer Hastalıkları ve Yoğun Bakım Günleri Sempozyumu
01.12.2017-03.12.2017	Göğüs Hastalıklarında Yenilikler ve Güncel Yaklaşım Sempozyumu
14.10.2017-17.10.2017	TÜSAD Kongresi 2017
16.09.2017-17.09.2017	Toraks Radyolojisi Sempozyumu

11.03.2017	Yoğun Bakım Hastalarında Torasik USG ve Ekokardiyografi
25.02.2017	Toraks Radyolojisi Kursu
15-19.02.2017	Türk Toraks Derneği Kış Okulu
03.12.2016	İntersitisyel Akciğer Hastalıklarında Güncel Gelişmeler
14-19.11.2016	TTS-ATS MECOR Level 2
05.11.2016	Obezite ve Akciğer Hastalıkları Sempozyumu
15.10.2016	Tütün Bağımlılığı ve Sigara Bırakma Tedavileri Kursu
18.10.2016	KPET and Solunum Fonksiyonları Kursu
15-19.10.2016	TÜSAD Kongresi 2016
03-07.09.2016	ERS Congress 2016
07.05.2016	Gebelik ve Akciğer Kursu
02.04.2016	Akciğer ve Plevra Tümörlerine Güncel Yaklaşım
05.03.2016	EBUS Kursu
05.03.2016	Polisomnografi Skorlama Kursu
23.01.2016	Dokudan Tedaviye Akciğer Kanseri'nde Gelişmeler
19.12.2015	Torasik USG ve Ekokardiyografi Kursu
21.11.2015	KPET Kursu
02-07.11.2015	TTS-ATS MECOR Level 1
18.10.2015	Sanal Bronkoskopi Kursu
17.10.2015	İleri Akciğer Bilgisayarlı Tomografisi Kursu
19.10.2015	Trakeal Stent İmplantasyon Kursu
17-21.10.2015	TÜSAD Kongresi 2015
10-11.10.2015	Temel Yoğun Bakım Eğitimi
03.10.2015	Türk Toraks Radyolojisi Derneği Yıllık Buluşması

19-20.06.2015	Akut Solunum Yetmezliği'nde Mekanik Ventilasyon Kursu
30-31.05.2015	Yaşlı Hastalarda Akciğer Hastalıkları Sempozyumu
08-09.05.2015	Genç Akademisyenlerin Eğitim Toplantısı –TÜSAD
12-15.03.2015	AKAD Kongresi 2015
28.02.2015	Temel ve İleri Bronkoskopi Kursu
06.12.2014	TÜSAD – Akademi Kampı
15.10.2014	Pulmoner Fizyoloji Kursu
16.10.2014	Noninvazif Mekanik Ventilasyon Kursu
15-19.10.2014	TÜSAD Kongresi 2014
19-20.09.2014	Türk Toraks Radyolojisi Derneği Yıllık Buluşması
15.03.2014	Toraks Radyolojisi Kursu
22.03.2014	Torasik USG ve Ekokardiyografi Kursu
8-10.03.2014	COPD İstanbul Toplantısı