



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ ve REANİMASYON ANABİLİM DALI

**ANESTEZİ YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE KRONİK
OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI ALEVLENME TANISI
İLE İZLENEN HASTALARDA NON-İNVAZİV MEKANİK
VENTİLASYON TEDAVİSİNE YÜKSEK AKIMLI
OKSİJENİZASYON TEDAVİSİNİN EKLENMESİNİN ETKİLERİ**

Dr. Recep ÇELİK

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA
2022



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ ve REANİMASYON ANABİLİM DALI

**ANESTEZİ YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE KRONİK
OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI ALEVLENME TANISI
İLE İZLENEN HASTALARDA NON-İNVAZİV MEKANİK
VENTİLASYON TEDAVİSİNE YÜKSEK AKIMLI
OKSİJENİZASYON TEDAVİSİNİN EKLENMESİNİN ETKİLERİ**

Dr. Recep ÇELİK

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Seda Banu AKINCI

YARDIMCI TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Banu KILIÇASLAN

ANKARA
2022

TEŞEKKÜR

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi ve tecrübesiyle bizlere yol gösteren, her zaman yanımda olan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Meral Kanbak'a,

Uzmanlık eğitimim süresince deneyim ve birikimiyle ufkumu açan, tez çalışmamın her aşamasında bizzat yanımda olan, yapabileceğimden şüphe duyduğumda cesaretlendiren, danışmanlığım konusunda her zaman desteklerini gördüğüm saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Seda Banu Akıncı ve Doç. Dr. Banu Kılıçaslan'a,

Bugünlere ulaşmamız da emekleri olan, değerli Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Tez çalışmamı yaparken yardımlarını esirgemeyen, sürekli iletişim halinde olduğum değerli abim Uzm. Dr. Mehmet Yasir Pektezel'e,

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan keyif aldığım araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Hiçbir teşekkürün gösterdikleri sevgi, emek ve özveri karşısında yeterli olamayacağı canım aileme ve her an desteğini hissettiğim nişanlım Songül'e

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Recep ÇELİK

ÖZET

ÇELİK Recep. Anestezi Yoğun Bakım Ünitesinde Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Alevlenme Tanısı İle İzlenen Hastalarda Non-İnvaziv Mekanik Ventilasyon Tedavisine Yüksek Akımlı Oksijenasyon Tedavisinin Eklenmesinin Etkileri. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara 2022. Yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) akut alevlenme ile izlenen kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) hastalarının tedavisinde noninvaziv mekanik ventilasyon (NIMV) ile birlikte yüksek akımlı oksijenasyon (HFO) tedavisinin yeri henüz açıklığa kavuşmamıştır. Bu çalışmada, KOA alevlenme tanısı ile NIMV ile izlenen hastalarda HFO'nun ilave olarak kullanılmasının; oksijenasyona, karbondioksit temizlenmesine, entübasyon oranına, invaziv mekanik ventilasyon süresine, beslenme başlanabilme süresine, yoğun bakım ve hastane yatış süresine ve mortalite oranlarına etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Etik kurul karar onayı alındıktan sonra, 1 Ocak 2015-31 Aralık 2019 tarihleri arasında Hacettepe Hastanesi Anestezi YBÜ'nde akut KOA alevlenme ile izlenen, NIMV uygulanmış hastalarda yapılan bir retrospektif kohort çalışmasıdır. NIMV ile birlikte standart oksijen tedavisinin (SOT) kullanıldığı hastalar (NIMV/ SOT grubu), NIMV ve HFO ile solunum desteği alan hastalar (NIMV/HFO grubu) olarak gruplanmıştır. Hastaların demografik verileri, ek hastalıkları, arter kan gazı değerleri, uygulanan tedaviler, entübasyon oranı ve zamanı, invaziv mekanik ventilasyon süresi, beslenmenin başlanabildiği gün, YBÜ ve hastane yatış süreleri, 28. ve 90. gün mortalite oranları orijinal dosyaları ve elektronik kayıtlar kullanılarak toparlanmıştır. İstatistiksel analizlerde Mann-Whitney U testi, ki-kare, tekrarlayan ölçümler varyans analizi (ANOVA) kullanılmıştır. Beş yıllık süreçte YBÜ'de izlenmiş olan 148 KOA alevlenmeli hastadan 28 tanesinin NIMV/HFO, 32 tanesinin ise NIMV/ SOT aldıkları tespit edilmiştir. Bu iki grubun demografik özellikleri, eşlik eden hastalıkları, uygulanan farmakolojik tedaviler benzer bulunmuştur. Her iki grupta da benzer şekilde 2. ve 12. saatte alınan kan gazlarında YBÜ kabulüne göre hastaların oksijenasyonlarının iyileştiği, CO₂ retansiyonlarının gerilediği, pH değerlerinin normalleştiği tespit edilmiştir. NIMV/HFO grubunda 48. saatte, oksijenasyonun NIMV/SOT grubuna göre daha iyi (sırasıyla ortanca [çeyrekler arası açıklık], PaO₂ 89 [88-100] mmHg ve 79 [71 -83] mmHg, p=0,019) fakat PaCO₂ değerlerinin de daha yüksek (sırasıyla PaCO₂ değerleri 68 [54-71] mmHg ve 53 [49-64] mmHg, p=0,043) olduğu saptanmıştır. NIMV/HFO grubundaki hastalar NIMV/SOT grubuna göre daha erken beslenebilmiştir (sırasıyla 3 [3-4] gün ve 5 [4-8] gün, p<0,001). NIMV ile HFO'nun birlikte kullanılması NIMV/SOT grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde entübasyon oranını, IMV süresini, YBÜ ve hastane mortalitesini, YBÜ ve hastane yatış süresini etkilememiştir. Sonuç olarak, KOA alevlenme hastalarının YBÜ takibinde NIMV tedavisine ek olarak standart oksijen tedavisi yerine HFO kullanılması; ikinci gündeki oksijenasyonu iyileştirmektedir ve hastaların daha erken beslenebilmesi sağlanabilmektedir. NIMV tedavisine ek olarak HFO kullanımı; entübasyon oranlarını, invaziv mekanik ventilasyon süresini, yatış sürelerini ve mortalite oranlarını değiştirmemektedir.

Anahtar Kelimeler: KOA alevlenmesi, yoğun bakım, mekanik ventilasyon, HFNO

ABSTRACT

ÇELİK Recep. Effects of Adding High Flow Oxygenation Therapy to Non-Invasive Mechanical Ventilation Therapy in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation Diagnosis in the Anesthesia Intensive Care Unit. Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation. Residency Thesis, Ankara 2022. The use of high-flow oxygenation (HFO) additional to non-invasive mechanical ventilation (NIMV) in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) patients requiring intensive care unit (ICU) admission has not been clarified yet. The aim of this study is to investigate the effects of HFO in addition to NIMV in patients with AECOPD on oxygenation, carbon-dioxide removal, intubation rate, time to the start of nutrition, durations of invasive mechanical ventilation (IMV), ICU / hospital stays and mortality. After ethical committee approval, this study was planned as a retrospective cohort study of patients whom were admitted to Hacettepe University Hospital Anesthesiology ICU with AECOPD and required NIMV between 1st January 2015- 31st December 2019. Patients were grouped as NIMV/HFO or NIMV/Supplemental oxygen therapy (SOT) according to the use of HFO or SOT additional to the NIMV therapy. Patients' demographics, coexisting diseases, results of arterial blood gas analysis, pharmacologic treatment features, oxygenation, time and ratio of re-intubation, time to the start of nutrition, durations of invasive mechanical ventilation, ICU and hospital stay, 28th day and 90th day mortality rates were retrospectively gathered from patients' files and electronic records. Statistical differences were tested with Mann-Whitney U, Chi-square and ANOVA tests. During the five-year period studied, among the 148 AECOPD patients in the ICU, 28 patients received NIMV/HFO and 32 patients received NIMV/SOT. Both groups were similar regarding demographics, coexisting diseases and the pharmacologic treatments they received. Oxygenation improved and Ph values normalized similarly in the two groups, 2 and 12 hours after the ICU admission. In the NIMV/HFO group oxygenation was better (median [interquartile range] PaO₂ 89 [88-100] mmHg vs 79 [71 -83] mmHg, p=0.019) but hypercarbia was worse (PaCO₂ 68 [54-71] mmHg vs 53 [49-64] mmHg, p=0.043) than NIMV/SOT group at 48th hour. Patients in the NIMV/HFO group were able to fed earlier than the NIMV/SOT group (3 [3-4] days vs 5 [4-8] days, respectively, p<0,001). The combined use of NIMV and HFO did not significantly change intubation rate, durations of IMV, ICU and hospital stay, and mortality rates when compared to NIMV/SOT. We conclude that, in patients with AECOPD requiring ICU admission, in addition to NIMV, the use of HFO instead of SOT, improves oxygenation on the second day and is associated with earlier start of nutrition. The additional use of HFO does not change the intubation rates, durations of IMV, ICU and hospital stay, and mortality rates.

Keywords: COPD exacerbation, intensive care, mechanical ventilation, HFNO

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|------|
| TEŞEKKÜR..... | iii |
| ÖZET..... | iv |
| ABSTRACT..... | v |
| İÇİNDEKİLER | vi |
| SİMGELER VE KISALTMALAR..... | viii |
| ŞEKİLLER..... | ix |
| TABLolar | x |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ..... | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 4 |
| 2.1. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı..... | 4 |
| 2.1.1. Tanım..... | 4 |
| 2.1.2. Epidemiyoloji | 4 |
| 2.1.3. Risk Faktörleri | 7 |
| 2.1.4. Patoloji, Patogenez ve Fizyopatoloji | 10 |
| 2.1.5. KOAH'ta Tanı ve Değerlendirme | 16 |
| 2.2. KOAH Alevlenmesi | 25 |
| 2.2.1. Tanım ve Etiyoloji..... | 25 |
| 2.2.2. Yönetim ve Tedavi | 27 |
| 2.3. YBÜ'de KOAH Alevlenme Takibi ve Tedavisi | 30 |
| 2.3.1. Farmakolojik tedavi..... | 30 |
| 2.3.2. Solunum Destek Tedavileri | 32 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM | 44 |
| 3.1. Araştırmanın Yeri..... | 44 |
| 3.2. Araştırmanın Amacı | 44 |
| 3.3. Araştırma Popülasyonu | 44 |
| 3.4. Araştırma Yöntemi | 45 |
| 3.4.1. YBÜ'de Hasta Tedavisi..... | 46 |
| 3.4.2. Kayıt Edilen Veriler | 52 |
| 3.5. İstatistiksel Analiz | 53 |
| 4. BULGULAR..... | 54 |

| | |
|---|----|
| 4.1. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri | 54 |
| 4.2. Hastaların Eşlik Eden Hastalıkları | 56 |
| 4.3. Hastalara Uygulanan Farmakolojik Tedaviler | 57 |
| 4.4. Hastaların Beslenme Durumu Değerlendirilmesi..... | 57 |
| 4.5. Hastaların Acil Servis Ünitesi'ne ve YBÜ'ye Kabul Kan Gazları | 59 |
| 4.6. Hastalara Uygulanan NIMV ve HFO Ayarları..... | 60 |
| 4.7. Hastalara Uygulanan NIMV ve HFO Süreleri | 60 |
| 4.8. Hastaların YBÜ'ye Kabulündeki ve 2., 12., 48. Saatteki Kan Gazları | 61 |
| 4.9. IMV alan Hastalarla İlgili Veriler | 67 |
| 4.10. YBÜ ve Hastane Yatış Süreleri, Taburculuk ve Tekrar Kabul Oranları..... | 67 |
| 4.11. YBÜ ve Hastane Mortalite Oranları..... | 68 |
| 5. TARTIŞMA | 69 |
| 6. SONUÇ ve ÖNERİLER..... | 88 |
| 7. KAYNAKLAR | 89 |

SİMGELER VE KISALTMALAR

| | |
|-------------------|---|
| AKG | : Arter Kan Gazı |
| ASY | : Akut Solunum Yetmezliği |
| ATS | : Amerikan Toraks Derneği |
| BIPAP | : İki Seviye Pozitif Havayolu Basıncı |
| BOLD | : Burden of Obstructive Lung Disease |
| CO ₂ | : Karbondioksit |
| EPAP | : Ekspiratuvar Pozitif Havayolu Basıncı |
| ERS | : Avrupa Solunum Cemiyeti |
| FEV ₁ | : Zorlu Ekspirasyonun 1. Saniyesinde Ekshale Edilen Hacim |
| FiO ₂ | : Fraksiyonel İnspire Edilen Oksijen |
| FVC | : Zorlu Vital Kapasite |
| GKS | : Glasgow Koma Skalası |
| GOLD | : Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease |
| HFO | : Yüksek Akımlı Oksijenasyon |
| IMV | : İnvaziv Mekanik Ventilasyon |
| IPAP | : İnspiratuvar Pozitif Havayolu Basıncı |
| KAH | : Koroner Arter Hastalığı |
| KKY | : Konjestif Kalp Yetmezliği |
| KOAH | : Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı |
| NIMV | : Non-invaziv Mekanik Ventilasyon |
| OUAS | : Obstrüktif Uyku Apne Sendromu |
| PaCO ₂ | : Parsiyel Arteriyel Karbondioksit Basıncı |
| PaO ₂ | : Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncı |
| PBV | : Pozitif Basıncılı Ventilasyon |
| PEEP | : Ekspiryum Sonu Pozitif Basınç |
| SaO ₂ | : Arteriyel Kandaki Hemoglobin Oksijen Satürasyonu |
| SOT | : Standart Oksijen Tedavisi |
| USOT | : Uzun Süreli Oksijen Tedavisi |
| V/Q | : Ventilasyon / Perfüzyon |
| VKİ | : Vucut Kitle İndeksi |
| YBÜ | : Yoğun Bakım Ünitesi |

ŞEKİLLER

| Şekil | Sayfa | |
|-------|---|----|
| 2.1. | KOAH patogenezi | 11 |
| 2.2. | KOAH patogenezinde rol alan hücreler ve mediatörler | 13 |
| 2.3. | KOAH'ta patofizyolojik mekanizmalar | 15 |
| 2.4. | KOAH'a bağlı sistemik inflamasyon etkileri | 16 |
| 2.5. | GOLD 2020 raporuna göre KOAH'ta birleşik değerlendirme şeması | 22 |
| 2.6. | KOAH'ta (A) postero-anterior grafi, (B) lateral grafi ve (C) bilgisayarlı tomografi kesit görüntüsü (amfizematöz) | 23 |
| 4.1. | Çalışmanın akış şeması | 54 |
| 4.2. | Her iki grubun birbiriyle ANOVA testi ile karşılaştırılması | 58 |
| 4.3. | Her iki grupta ANOVA testi ile pH'daki değişimler | 63 |
| 4.4. | Her iki grupta ANOVA testi ile PaO ₂ 'deki değişimler | 64 |
| 4.5. | Her iki grupta ANOVA testi ile PaCO ₂ 'deki değişimler | 64 |
| 4.6. | Her iki grupta ANOVA testi ile Laktat'taki değişimler | 65 |
| 4.7. | Her iki grupta ANOVA testi ile HCO ₃ 'teki değişimler | 65 |
| 4.8. | Her iki grubun birbiriyle ANOVA testi ile karşılaştırılması | 66 |

TABLOLAR

| Tablo | Sayfa |
|--|--------------|
| 2.1. KOAH gelişiminde rol oynadığı düşünülen risk faktörleri | 7 |
| 2.2. AAT eksikliği araştırılması gereken durumlar | 9 |
| 2.3. GOLD spirometrik derecelendirme (2011 öncesi evreleme) | 18 |
| 2.4. MMRC nefes darlığı skalası | 19 |
| 2.5. CAT skorlaması | 19 |
| 2.6. KOAH alevlenme nedenleri | 26 |
| 2.7. KOAH alevlenmede hastaneye yatırılma endikasyonları | 28 |
| 2.8. KOAH alevlenmede YBÜ'ye yatırılma endikasyonları | 28 |
| 2.9. HFO kullanım alanları | 36 |
| 2.10. NIMV kullanım alanları | 38 |
| 2.11. NIMV kontrendikasyonları | 40 |
| 2.12. Akut solunum yetmezliğinde NIMV başarısını belirleyen faktörler | 41 |
| 2.13. IMV endikasyonları | 42 |
| 4.1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri | 55 |
| 4.2. Hastaların eşlik eden hastalıkları | 56 |
| 4.3. Hastalara uygulanan farmakolojik tedaviler | 57 |
| 4.4. Hastaların beslenme durumu değerlendirilmesi | 58 |
| 4.5. Hastaların kabuldeki arter kan gazı analizleri | 59 |
| 4.6. Uygulanan NIMV ve HFO Ayarları | 60 |
| 4.7. NIMV ve HFO Uygulanma Süreleri | 61 |
| 4.8. YBÜ Kabulündeki ve 2., 12., 48. Saatteki Arter Kan Gazı Analizleri | 62 |
| 4.9. Entübasyon Oranları, Günleri ve IMV Süreleri | 67 |
| 4.10. YBÜ ve Hastane Yatış Süreleri, Taburculuk ve Tekrar Kabul Oranları | 68 |
| 4.11. YBÜ ve Hastane Mortalite Oranları | 68 |

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İsminden de anlaşılacağı üzere KOAH “[Kronik (Müzmin) Obstrüktif (Tıkayıcı) Akciğer Hastalığı] nefes yollarında mikroplarla oluşmayan, iltihaplanmaya bağlı oluşan ilerleyici bir akciğer hastalığıdır” (1). Sıklıkla zararlı partikül veya gazlara yoğun derecede maruziyetin neden olduğu kronik inflamatuvar süreç zemininde gelişen, bronşiyal veya alveolar hasarın yol açtığı, çeşitli solunum semptomları ile belirti veren, sadece akciğerde sınırlı kalmayıp sistemik etkiler de gösterebilen, tam olarak geri döndürülemeyen bir hastalıktır (2) (3). KOAH hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sosyoekonomik sağlık sorunudur. Dünya genelinde olduğu gibi, ülkemizde de mortalitesi, morbiditesi, prevalansı oldukça yüksektir ve gittikçe artmaktadır.

KOAH 2010 yılında küresel olarak ölüm sebepleri arasında 4. sırada gelmekte iken, Dünya Sağlık Örgütü’ne göre KOAH’ın önümüzdeki 10 yıl içinde % 30’dan fazla artacağı ve 2030’da dünya çapında 3. önde gelen ölüm nedeni haline geleceği öngörülmektedir (4).

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından 2000 yılında yapılan ve Türkiye’de ölüm nedenlerini tahmin etmeyi hedefleyen Ulusal Hastalık Yüğü Çalışması’nda, KOAH’ın 3. ölüm sebebi olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada KOAH’ın hastalık yükü nedenleri içinde % 2,8’lik oran ile 8. sırada yer aldığı belirtilmiştir (5) (6). Türkiye İstatistik Kurumu verilerine bakıldığında ise solunum sistemi hastalıklarına bağlı ölümler en sık 3. ölüm nedenidir (7). 2012 yılında gerçekleşen toplam 320.967 ölümden 31.026’si solunum sistemi hastalıkları nedeniyle gerçekleşmiştir ve bu ölümlerin de 19.087’si (% 61,5) KOAH nedeniyledir (8). Bu bağlamda ülkemizde de sıklığı ve mortalitesi artan KOAH’ın tedavisinde ilerleme kaydedilmesi ve hastalığın prognozunda etkileri kanıtlanmış olan, alevlenme dönemlerinin en iyi protokollerle tedavi edilebilmesi çok önemlidir.

Hastalığın doğal seyri sırasında klinik durumun ve solunum yetmezliğinin akut kötüleşmesine KOAH alevlenmesi denilmekle beraber, genellikle bu duruma, eklenen bir solunum sistemi enfeksiyonu veya ortam sıcaklığı ya da kirliliği sebep olur (9) (10). Anthonisen ve arkadaşları KOAH alevlenmesini; nefes darlığında artış, öksürükte ve balgam miktarında artış veya balgam pürülansında artış olarak tanımlamışlardır (11).

KOAH için Küresel Girişim (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease-GOLD) programına göre alevlenme tanımı, “*semptomlarda ek tedavi gereksinimi ile sonuçlanacak şekilde akut bir kötüleşme*” olarak tanımlanmıştır (9). Hastalar sonbahar ve kış aylarında daha fazla alevlenme yaşarlar. Alevlenme sıklığındaki artış, hastalık prognozunda önemli rol oynamaktadır. Alevlenmenin önlenmesi veya etkili tedavisi KOAH yönetim stratejilerinin önemli bir bileşenidir (12). Ayrıca alevlenmeler; ek tedavi gereksinimine, acil başvurusuna, uzamış hastane ve yoğun bakım ünitesi (YBÜ) yatışlarına, iş gücü kaybına neden olarak yüksek mali kayıplara yol açmaktadır.

Avrupa Solunum Cemiyeti (European Respiratory Society-ERS) / Amerikan Toraks Cemiyeti (American Thoracic Society-ATS) yönergelerinin yazarları, hastane yatışında akut respiratuar asidoz geliştiren KOAH alevlenme hastalarında, özellikle standart tıbbi tedaviye rağmen $\text{pH} \leq 7.35$, $\text{PaCO}_2 > 45$ mmHg (parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı) ve solunum hızı $>20-24$ olduğunda non-invaziv mekanik ventilasyon (NIMV) tedavisi önermektedirler (13). NIMV hiperkarbik ($\text{PaCO}_2 > 45$ mmHg) akut solunum yetmezliği (ASY) ile komplike olan KOAH hastalarında altın standart tedavi olarak kabul edilmektedir (14). NIMV cihazı nazal, oronazal ya da tüm yüzü kapsayacak maskeler yardımı ile bilinci açık ya da Glasgow koma skalası (GKS) >11 olup spontan soluyabilen hastalarda, hastanın solunum eforunu saptayıp, inspiratuvar basınç desteği vererek solunum işini kolaylaştıran cihazlardır. Uygulanan maske nedeniyle uzun süre kullanımlarda maskenin oturduğu alan üzerinde kızarıklık, deride erüpsiyon ve hatta bası yaraları oluşturma riski taşıyabilmektedir. Ayrıca NIMV esnasında kişi oral beslenememekte ve sözlü iletişim kuramamaktadır. NIMV, hastaların % 5 ila 60’ında çeşitli nedenlerle başarısız olabilmekte ve invaziv mekanik ventilasyon (IMV) kaçınılmaz olmaktadır (15) (16) (17). NIMV başarısızlığının iki ana nedeni; kötüleşen solunum fonksiyonları ve maske intoleransı olmakla beraber, bunlara eklenen kardiyovasküler instabilite veya nörolojik bozulmalar da başarısızlığın sebepleridir (17).

NIMV’e alternatif olarak son yıllarda yüksek akımlı oksijenasyon (HFO) yöntemi tedavi seçeneği olarak klinik pratiğimize girmiştir. HFO, nazal yola takılan bir aparat ile belirlenen orana göre oksijen-hava karışımını yüksek akımla sunabilen bir sistemdir. Bu sistemde, hasta sözel iletişim kurabilmekte ve oral beslenebilmektedir. HFO ile ısıtılmış, nemlendirilmiş oksijen-hava karışımı

(fraksiyonel oksijen % 21-100) 40-60 L/dk. akım ile hastalara verilebilir. HFO'nun KOAH hastaları için bazı potansiyel avantajları vardır. Öncelikle HFO hastaya ısıtılmış (37°C) ve nemlendirilmiş (44 mg/L) oksijen- hava karışımı göndererek solunum yolundaki silier harekete bağlı yaralanmaları önler, kuru ve soğuk gaz akışına bağlı inflamatuvar tepkileri azaltır, epitel hücrelerin siliya hasarını ve hava yolu su kaybını azaltarak bronşiyal salgıların su içeriğinin değiştirilmemiş kalmasını sağlar (18). HFO, nasofaringeal ölü boşluktaki karbondioksitin (CO₂) süpürülmesi yoluyla birikmesini engeller ki bu ekshale edilen CO₂'nin yaklaşık üçte biridir (18). HFO'nun egzersiz toleransını arttırdığı ve KOAH hastalarında PaCO₂'yi, solunum hızını ve solunum işini azalttığı görülmektedir (18) (19). Ne yazık ki nazal pasajı oklüde eden durumlarda veya çeşitli nedenlerde oral inspiriyumu daha fazla olan hastalarda (somnolans-letarji gibi mental status bozuklukları) kullanılması zorlaşmaktadır. Ancak henüz HFO'nun hiperkarbik ASY'deki rolü geniş çapta araştırılmamıştır. Çeşitli vaka raporlarında NIMV'i reddeden KOAH hastalarında hiperkarbik ASY'yi başarılı bir şekilde yönettiği bildirilmiştir (20).

NIMV ve HFO tedavileri tek başlarına değerlendirildiklerinde primer hipoksik veya hiperkarbik tip solunum yetmezliklerinde standart oksijen tedavisine (SOT) üstün bulunmuştur (21) (22). Literatürde bu iki tedavinin birbiriyle karşılaştırması üzerinde daha fazla durulduğu gözlenmektedir ancak kombine kullanımı ile ilgili olarak yeterli bilgi ve öneri bulunmamaktadır.

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hastanesi Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi'ne kabul edilen KOAH alevlenme hastalarında NIMV ve HFO tedavileri, hastanın klinik ve laboratuvar değerlerine göre 2-2, 2-4, 2-6, 2-8, 2-10 saat (sırası ile NIMV/HFO süresi) olmak üzere, döngü şeklinde rutin olarak kullanılmaktadır.

Bu çalışma KOAH alevlenme tanısı ile yoğun bakım ünitesinde NIMV tedavisi alan hastalarda HFO'nun ilave olarak kullanılmasının; entübasyon oranına, invaziv mekanik ventilasyon süresine, enteral beslenme hedeflerine ulaşabilme süresine, yoğun bakım ve hastane yatış süresine, ayrıca mortaliteye etkisinin araştırılması amacıyla yapılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

2.1.1. Tanım

KOAH'ın temel özelliği olan kronik hava akımı obstrüksiyonu, akciğerlerde (iletici hava yolları ve parankim) bulunan inflamasyonla yakından ilişkilidir. Bu inflamatuvar süreç neticesinde, küçük hava yolu hastalığı (obstrüktif bronşiyolit) ve parankim harabiyeti (amfizem) meydana gelir. Küçük hava yollarının yıkımı sonucunda hava akımı kısıtlanması ve mukosilyer fonksiyon bozukluğu gelişir. Akciğer parankimindeki inflamasyon ise; parankim yıkımına, alveollerin küçük hava yollarına bağlanma noktalarında kayıplara ve akciğerin recoil (elastik geri çekilme) özelliğinin azalmasına yol açar. Böylelikle ekspiryum esnasında hava yollarının açık kalabilmesi kısıtlanır, hava yolu kollapsı ve alveolar erken kapanma oluşur (23).

KOAH toksik, zararlı gazlara kronik maruziyet sebebiyle gelişebildiği gibi, kalıtsal yatkınlık oluşturan genlerin varlığı ile de daha hızlı ortaya çıkabilir. Etiyolojide bilinen en kesin neden, aktif ve pasif sigara maruziyetidir.

2.1.2. Epidemiyoloji

KOAH tüm dünyada en önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden birisidir ve sıklığı yıllar içerisinde artmaktadır. Bunun nedenleri arasında; sigara ve diğer tütün ürünlerinin kullanımının yaygınlaşması, iç ve dış ortam hava kirliliğindeki artış, nüfusun yaşlanması ve şehirleşme gösterilebilir (24).

Dünya Sağlık Örgütü'nün yayınladığı verilere 2002'de KOAH 5. önde gelen ölüm nedenidir. 2005 yılında 3 milyondan fazla insan KOAH nedeniyle hayatını kaybetmiştir, bu da küresel olarak tüm ölümlerin yaklaşık % 5'ine karşılık gelmektedir. KOAH ölümlerinin yaklaşık % 90'ının düşük ve orta gelirli ülkelerde meydana geldiği bilinmektedir (4). Dünya Sağlık Örgütü verilere göre, dünyada yaklaşık 600 milyon kişi KOAH hastasıdır ve halihazırda 65 milyon insan orta ila şiddetli KOAH'a sahiptir (4).

KOAH prevelans çalışmalarının sonuçları çok büyük farklılıklar göstermektedir. Bunun nedeni kullanılan metodun tanısal yönteminin ve analitik

yaklaşımlarının farklı olmasıdır. KOAH prevalansına, morbidite ve mortalitesine ilişkin mevcut bilgilerin çoğu yüksek gelirli ülkelerden gelmektedir. Bu ülkelerde bile KOAH hakkında doğru epidemiyolojik verilerin toplanması zor ve pahalıdır (4).

KOAH yükünü görebilmek adına 1990'lı yılların ortasından günümüze devam eden kapsamlı bir çalışma olan Obstrüktif Akciğer Hastalığı Yüğü (Burden of Obstructive Lung Disease-BOLD) verileri bu konuda küresel durumu açıklamaya yardımcı olmaktadır.

29 ülkede tamamlanan BOLD I, 9 ülkede devam eden BOLD II çalışmasında GOLD evre II ve üzeri KOAH prevalansı, toplamda % 10 (erkeklerde % 11,8- kadınlarda % 8,5) olarak bulunmuştur. Hiç sigara içmeyenlerde ise % 3-11 şeklinde yüksek bir oran saptanmıştır (25).

2000'li yılların başında KOAH erkeklerde daha yaygındı, ancak yüksek gelirli ülkelerdeki kadınlar arasında tütün kullanımının artması ve düşük gelirli ülkelerde iç ortam hava kirliliğine (pişirme ve ısıtma için kullanılan biyokütle yakıtı gibi) maruz kalma riskinin daha yüksek olması nedeniyle hastalık artık kadınları ve erkekleri neredeyse eşit oranda etkilemektedir (4).

KOAH kaynaklı toplam ölümlerin, özellikle sigara-tütün kullanımı olmak üzere altta yatan risk faktörlerini azaltmak için acil önlem alınmadığı takdirde, önümüzdeki 10 yıl içinde % 30'dan fazla artacağı ve 2030'da dünya çapında 3. önde gelen ölüm nedeni haline geleceği bilinmektedir (4). Gelişmekte olan ülkelerde sigara içme oranının artması, gelişmiş ülkelerde ise ülke nüfusunun giderek yaşlanmasına bağlı olarak önümüzdeki 40 yıl içinde KOAH prevalansının daha da artacağı, 2030 yılına kadar 4,5 milyonu, 2060'a kadar ise 5,4 milyonu aşan KOAH ile ilişkili ölümlerin meydana gelebileceği öngörülmektedir (26).

KOAH kronik, ilerleyici ve alevlenmelerle seyreden bir hastalık olması nedeniyle, ekonomik olarak da ciddi finansman gerektirmektedir. Alevlenmeler, KOAH'ın total ekonomik yükünün önemli bir kısmını oluşturmaktadır ve hastalığın şiddeti ile maliyeti arasında çarpıcı bir ilişki vardır (9). Avrupa Birliği'nde; solunum yolu hastalıkları için yapılan harcamalar, sağlık bütçesinin % 6'sını oluşturmaktadır ve bunun % 56'sından da KOAH'ın sorumlu olduğu tahmin edilmektedir (27). Doğrudan (tanı ve tedavi harcamaları) ve dolaylı harcamalar (ölüm ve iş göremezliğin neden olduğu sonuçlar) birlikte hesaplandığı zaman, sadece Amerika Birleşik

Devletleri'nin KOAH için 2010 yılında harcadığı para yaklaşık 50 milyar dolar olarak hesaplanmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde doğrudan KOAH maliyeti 30 milyar dolar, dolaylı maliyetin ise 20 milyar dolar olduğu tahmin edilmektedir (28). KOAH alevlenmeleri doğrudan maliyetin yaklaşık % 60'ına neden olmaktadır. Fransa'da yapılan "SCOPE" çalışmasında, bir KOAH hastasının yıllık ortalama maddi harcamaları 4.366 euro olarak hesaplanmıştır. Bu maliyetin % 41'i KOAH takibinde % 25'i komplikasyonlara (özellikle alevlenmeler) ve % 34'ü eşlik eden hastalıklara harcanmıştır (29). KOAH'ın neden olduğu küresel ekonomik maliyet günümüzde 2,1trilyon dolar düzeyindedir ve bu maliyetin 2030 yılına kadar 4,8 trilyon dolara ulaşması beklenmektedir (30). Anlaşıldığı üzere hastalığın takibinden tedavisine kadar her basamakta ciddi maliyetler oluşmaktadır. Bu bağlamda hastane yatışının en aza indirilmesi, alevlenmelerin etkili ve hızlı tedavisi ekonomik olarak da farkındalık gerektiren konulardır.

Türkiye'de KOAH; Türk Toraks Derneği'nin 1992'de kuruluşu ve ardından 1994'de dernek bünyesinde KOAH Çalışma Grubunun kurulması, KOAH'a yönelik farkındalığın artmasında önemli bir rol oynamıştır. Bu grubun 2000 yılında ilk KOAH Tanı ve Tedavi Rehberini yayınlaması ve 2001 yılından itibaren de Dünya KOAH Günü etkinliklerini gerçekleştirmesi; gerek kamuoyu gerekse sağlık camiası için farkındalığı daha da artırmıştır. 2007'de Sağlık Bakanlığı bünyesinde Türkiye Kronik Hava Yolu Hastalıklarını Önleme ve Kontrol Programının oluşturulması ve daha sonraki yıllarda, her ilde bu programın il kurullarının faaliyet göstermesi, sorunun ulusal düzeyde ele alınmasına olanak sağlamıştır (31).

Sağlık Bakanlığınca 2000 yılında yapılan ve Türkiye'de ölüm nedenlerini tahmin etmeyi hedefleyen Ulusal Hastalık Yüğü Çalışmasında, KOAH'ın üçüncü ölüm nedeni olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada KOAH'ın önde gelen hastalık yüğü nedenleri içinde 8. sırada yer aldığı saptanmıştır (5) (6). Türkiye İstatistik Kurumu verilerine bakıldığında, solunum sistemi hastalıklarına bağlı ölümler en sık 3. ölüm nedenidir (7). 2012 yılında gerçekleşen toplam 320.967 ölümden 31.026'si solunum sistemi hastalıkları nedeniyle gerçekleşmiştir ve bu ölümlerin de 19.087'si (% 61,5) KOAH nedeniyledir (8).

Sağlık Bakanlığınca 2011 yılında yapılan Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışmasında; 15+ yaş grubunda, spirometriye dayalı KOAH

prevalansı % 5,3'ken doktor tanılı KOAH prevalansı ise % 4 olarak bulunmuştur. Ayrıca kendilerine bir doktor tarafından KOAH tanısı konulan hastaların ancak % 46,1'inin düzenli ilaç kullandığı görülmüştür (32). Bununla birlikte 2010 yılında Türkiye'deki 8 ildeki 11 merkezde (ikinci ve üçüncü basamak sağlık kurumları) yapılan bir çalışmada incelenen 719 hastadan GOLD Evre I ve II'deki (zorlu ekspirasyonun 1. saniyesinde ekshale edilen hacim- $FEV_1 > \% 50$ olan hastalar) hastaların % 79,1'inin rehber önerilerine aykırı olarak inhale kortikosteroid kullandıkları saptanmıştır (33). Bu konu bağlamında sağlık profesyonelleri tarafından aşırı tedavinin de verildiği görülmektedir.

KOAH Türkiye'de de ekonomik açıdan yüksek finansman gerektiren bir hastalıktır. 2014 yılında Aydın-İzmir illerinde ikinci ve üçüncü basamak devlet hastanesinde yapılan GOLD kriterlerine göre $FEV_1 / (FVC - \text{Zorlu vital kapasite})$ oranı $< \% 70$ olan KOAH alevlenme hastalarında ortalama hastane yatış maliyeti 1202,2 ₺, (554\$, 404,78€) olarak saptanmıştır (34).

2.1.3. Risk Faktörleri

KOAH genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu oluşan bir hastalıktır. Kesinliği kanıtlanmış bazı faktörler olmasıyla beraber hastalığın aşikâr hale gelip klinik olarak tanı almasına katkısı olabilecek birçok faktör vardır. Bunlar; Tablo 2.1.'de gösterilmiştir.

Tablo 2.1. KOAH gelişiminde rol oynadığı düşünülen risk faktörleri

| | Çevresel Faktörler | Kişiyeye bağlı faktörler |
|-----------------------------------|--|---|
| Kesinliği Bilinen Risk Faktörleri | Aktif/pasif sigara içiciliği Mesleki toz ve duman maruziyeti | Genetik faktörler ($\alpha 1$ -antitripsin eksikliği) |
| Olası Risk Faktörleri | Hava kirliliği Sosyoekonomik faktörler Beslenme Solunum yolu enfeksiyonları | Diğer genetik faktörler Cinsiyet, ırk Düşük doğum ağırlığı Hava yolu aşırı duyarlılığı, astım ve atopi Aile öyküsü |

2.1.3.1. Sigara

KOAH gelişimi için dünyada en yaygın görülen, en önemli risk faktörü sigara kullanımıdır. Riskin sigara içenlerde içmeyenlere oranla 9,7-30 kat arttığı gösterilmiştir. Gelişmiş ülkelerde KOAH gelişiminde % 50-70 oranında sigara içimi sorumlu tutulmaktadır (35). Bununla beraber yaşanan bölge sosyoekonomik şartlarına göre bu oranlarda değişiklik olabilmektedir. Şöyle ki başka bir çalışmada ağır sigara içicilerinin % 50'sinden azında hastalık geliştiği belirtilmiştir. (36). Türkiye'de ise KOAH gelişiminde sigara içiminin sorumluluğu, ortalama % 52 (erkeklerde % 70, kadınlarda % 10) olarak bildirilmiştir (37). Sigara kullanımı KOAH oluşumunda en büyük risk faktörüdür. Ancak yapılan çalışmalar sigara içilme de kişilerde kronik hava akımı kısıtlaması gelişebileceğini göstermiştir (38). Buradan da anlaşılacağı gibi, KOAH hastalığı multifaktöriyel etkileşimler sonucunda ortaya çıkan bir hastalıktır. Sigara içenlerde, içmeyenlere oranla daha fazla solunumsal semptom prevalansı ve akciğer fonksiyon bozukluğu, daha fazla yıllık FEV₁ fonksiyon kaybı ve daha fazla KOAH nedenli mortalite görülmektedir (39).

2.1.3.2. Mesleki Maruziyet

KOAH gelişimi için iş yerlerinde organik ve inorganik kimyasal ajanlara maruziyet önemli bir risk faktörüdür. Sigara içmeyen kişilerde bile mesleki maruziyetler FEV₁ ölçümlerinde ciddi azalmalara sebep olabilir. Önemli risk faktörü olan tozun, sigara içiminden bağımsız olarak etiyolojideki oranı net değildir. Kadmiyum maruziyeti olan hastalarda FEV₁, FEV₁/FVC oranı ve karbon monoksit difüzyon kapasitesinde ciddi şekilde azalma ile birlikte tutarlı olarak havayolu obstruksiyonu ve amfizem tesbit edilmiştir (40). Ayrıca biyokütle yakıtların yol açtığı iç ortam hava kirliliğinin, gelişmekte olan birçok ülkede, özellikle kadınlarda KOAH gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (41). ATS tarafından yayınlanan bir raporda KOAH gelişimi açısından mesleki maruziyetin % 10-20 oranında sorumlu olduğu bildirilmiştir (42).

2.1.3.3. Genetik

KOAH gen çevre etkileşimi sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır. Bu yüzden KOAH'ta hastalık gelişiminde birçok gen araştırılmıştır. TNF- α (tümör nekrozis

faktör-alfa), MMP-9 (matriks metalloproteinaz-9), alfa-1 mikrotripsin, SERPINA-3 (Serin proteaz inhibitörü A-3), GST (glutasyon s-transferaz), vitamin D bağlayan protein, MEH (mikrozomal epoksid hidrolaz) en sık araştırılan genlerdir. Ancak çalışmalarda tutarsız sonuçlar elde edilmiştir (43).

KOAH'ta en iyi bilinen genetik risk faktörü; alfa-1 antitripsin (AAT) eksikliğidir ve hastaların % 1-2'sinde görülmektedir. Ciddi alfa-1 AT eksikliğinde KOAH sıklıkla erken dönemde karşımıza gelir (40). AAT eksikliği araştırılması gereken durumlar Tablo 2.2.'de gösterilmiştir (44).

Tablo 2.2. AAT eksikliği araştırılması gereken durumlar

| |
|---|
| Ailede alfa-1 antitripsin eksikliği veya 50 yaşından önce gelişmiş KOAH varlığı |
| Sigara içmeyen kişide KOAH varlığı |
| Risk faktörleri bulunmaksızın bronşektazi varlığı |
| Risk faktörleri bulunmaksızın siroz varlığı |
| Akciğer bazallerinde belirgin amfizem varlığı |

2.1.3.4. Diğer Nedenler

Yaş ve cinsiyet: KOAH gelişiminde yaş önemli bir risk faktörüdür. Gelişmiş ülkelerde nüfusun yaşlanmasına bağlı olarak KOAH prevalansının arttığı bilinmektedir. Geçmişte yapılan çalışmalarda KOAH'ın prevalansı ve mortalitesinin erkeklerde daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Günümüzde ise özellikle gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalarda, muhtemelen tütün kullanma alışkanlıklarındaki değişime bağlı olarak ve gelişmekte olan bazı ülkelerde özellikle kadınlarda biyokütle maruziyetinin artması sonucu her iki cinsiyette eşit hale geldiği bildirilmiştir (45) (46).

Akciğer büyüme ve gelişmesi: Anne karnındaki dönemde ve çocuklukta akciğer büyümesini etkileyen faktörler KOAH gelişme riskini artırma potansiyeline sahiptir. Bunlar arasında annenin sigara içmesi, çocuklukta aktif veya pasif sigara dumanına maruziyet, çocukluk astımı, bronşiyal hiperreaktivite, çocukluk solunum yolu enfeksiyonları sayılabilir (47). Düşük doğum ağırlığı olan çocukların yaşamlarının sonraki dönemlerinde ulaşabilecekleri maksimum akciğer fonksiyonları, normalden az olmaktadır (48). Ulaşılan maksimum akciğer fonksiyon düzeyinin

(spirometre ile ölçülen) düşük bulunması, KOAH gelişimi açısından artmış riske sahip bireyleri belirlemede yardımcı olabilir (49).

Hava yolu aşırı duyarlılığı, astım ve atopi: Uzun süren çalışmalarda, KOAH'ın başlangıç dönemlerinde gözlenen bronşiyal hiperaktivite artışı ile pulmoner fonksiyonlarındaki azalmanın artışı ciddi prognostik faktör olarak tespit edilmiştir. Bu anlamda aşırı hava yolu duyarlılığı KOAH için bir risk faktörüdür (40). Klinik olarak astım tanısı olmadan da bronşiyal hiperreaktivite olabilir ve KOAH gelişimi için risk faktörü oluşturabilir (50). Atopik bünye yapısının KOAH için risk faktörü olup olmadığı halen tartışılmaktadır.

Solunum yolu enfeksiyonları: Çocukluk çağında ciddi solunumsal enfeksiyon öyküsü; yetişkin dönemde azalmış akciğer fonksiyonu ve artmış solunumsal semptomla ilişkilidir (50). Fakat çocukluk çağında geçirilen solunum yolu enfeksiyonlarının, KOAH gelişimi üzerindeki uzun dönem etkileri tam anlamıyla bilinmemektedir. Yetişkinlerde KOAH gelişimi ve ilerlemesine yönelik yapılan çalışmalarda ise potansiyel risk faktörü olarak bulunmuştur. Unutulmaması gereken önemli konu ise solunum yolu enfeksiyonlarının KOAH atakları için ciddi risk faktörü olduğudur (40).

2.1.4. Patoloji, Patogenez ve Fizyopatoloji

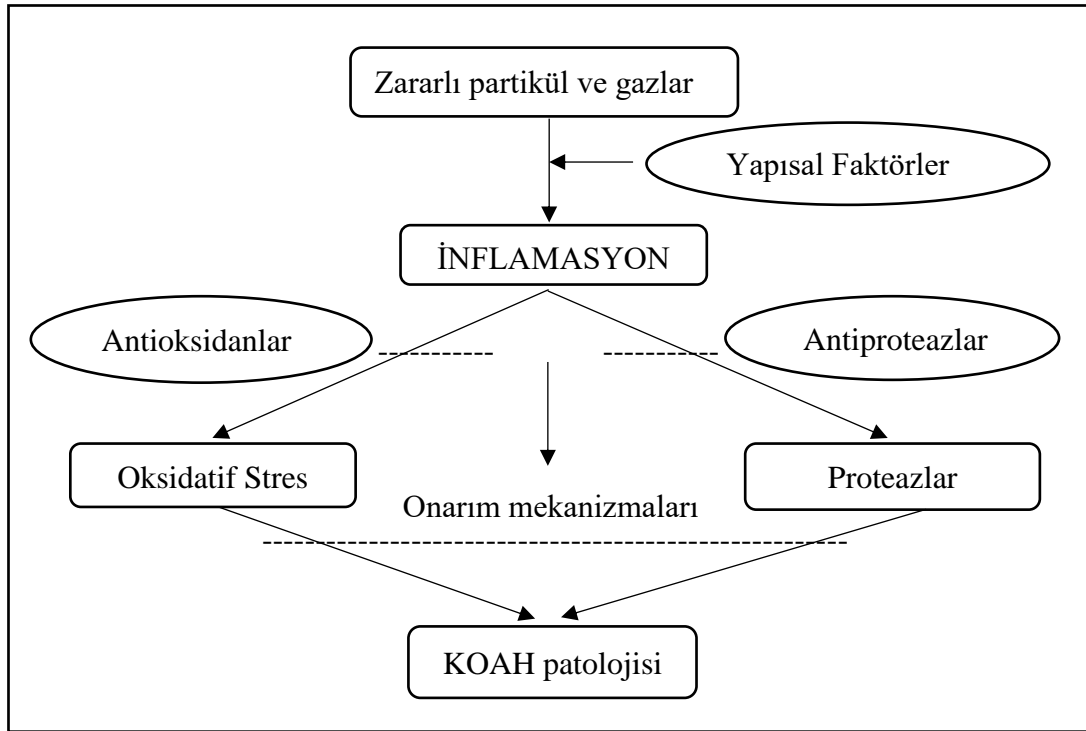
2.1.4.1. Patoloji

KOAH'a özgü patolojik değişiklikler; alt solunum yollarında, akciğer parankiminde ve pulmoner damarlarda gözlenir. Bu patolojik değişiklikler; akciğerin farklı bölgelerinde sayıları artmış özel inflamatuvar hücre tiplerini içeren kronik inflamasyon, tekrarlayan hasarlanma ve onarım süreçleri sonucu ortaya çıkan yapısal değişikliklerdir. Genel olarak bakıldığında, hava yollarındaki inflamatuvar ve yapısal değişiklikler, hastalık ilerledikçe artar ve sigara içiminin bırakılmasına rağmen devam edebilir (3).

2.1.4.2. Patogenez

KOAH patogenezinin temelinde çeşitli sebeplerle aktifleşen, abartılı inflamasyon yanıtı vardır. Bu anormal inflamatuvar yanıt, akciğerin normal savunma

ve tamir mekanizmalarını bozarak, doku hasarına neden olur. Sonuçta KOAH'a özgü kronik hava akımı obstrüksiyonu ve diğer fizyopatolojik anormallikler ortaya çıkar (51). Bu anormallikler, esas olarak, bir proteaz / antiproteaz dengesizliği ve oksidatif stres ile indüklenir. Oksidatif stres veya proteaz/antiproteaz dengesizliği inflamasyon nedeniyle olabileceği gibi, toksik partiküller, özellikle de sigara nedeniyle oksidatif aktivitenin artışı veya alfa-1 antitripsin eksikliği gibi genetik nedenlerle de antiproteaz aktivitenin azalması ile meydana gelebilir (52). KOAH gelişiminin; karmaşık genetik belirleyiciler, akciğer büyümesi ve çevresel uyarılar zemininde, birbiriyle etkileşim halindeki çok faktörlü patobiyolojik bir süreç olduğu düşünülmektedir. Bunlardan en etkili olan mekanizmalar aşağıda özetlenmiştir. KOAH patogenezi Şekil 2.1.'de gösterilmiştir (52).

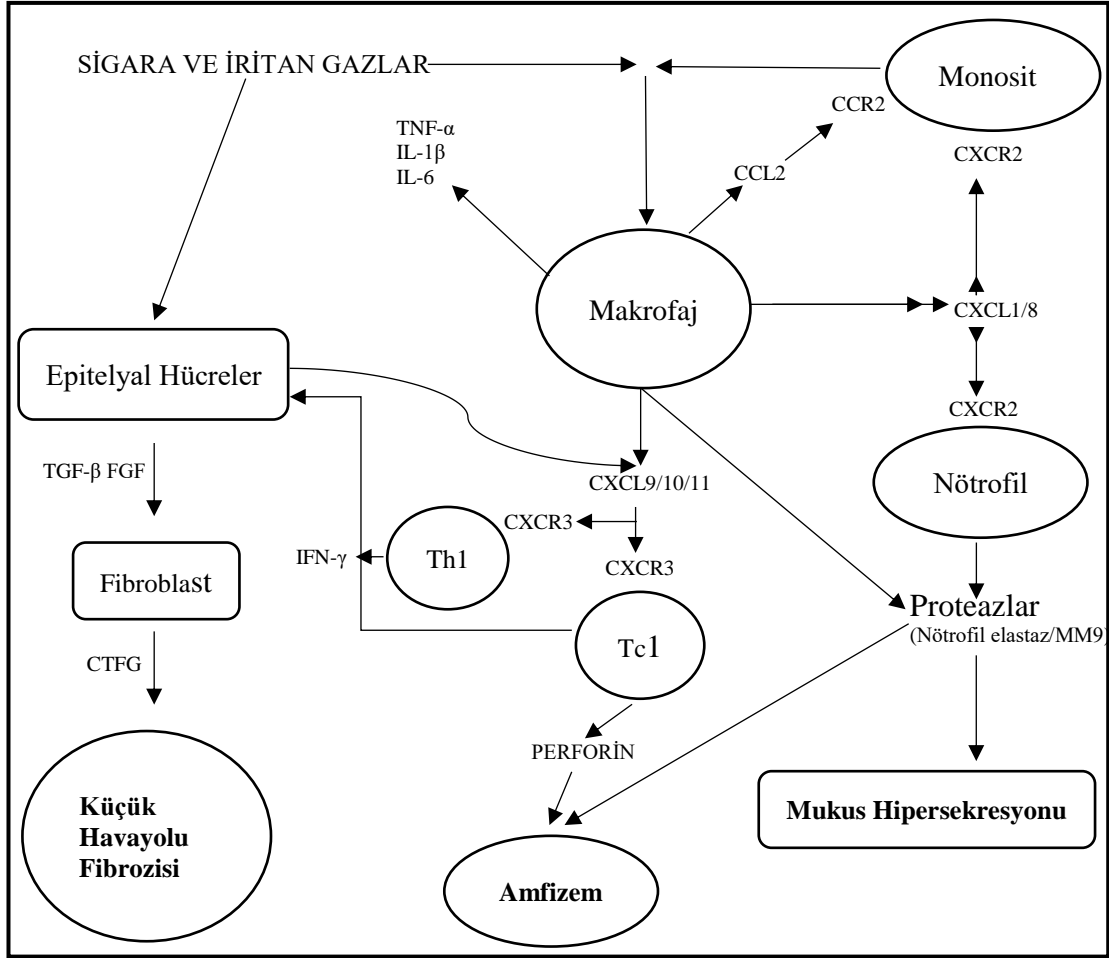


Şekil 2.1. KOAH patogenezi

Kronik İnflamasyon: KOAH patogenezinde kronik inflamasyon çok önemli rol oynar. Santral hava yollarında, periferik hava yollarında, parankimde, pulmoner vasküler yapılarda meydana gelen patolojik değişiklikler, kronik inflamasyon ile ilgilidir (53). KOAH'taki sigara ve toksik gaz inhalasyonuna sekonder gelişen kronik

inflamasyon, sigara içen fakat akciğer hastalığı olmayan kişilerden farklı olarak abartılmış şekilde gelişmektedir. Bu inflamasyon bir kez oluştuğunda, sigara bırakıldıktan sonra bile devam edebilir. Bakteri veya virüslerin tetiklediği akut alevlenmelerde de inflamasyon daha da artar (3). Genetik duyarlılık, epigenetik değişiklikler gibi konakçı faktörleri ve oksidatif stres gibi faktörler, inflamasyonun şiddetlenmesine katkıda bulunurlar (54).

Proteaz-antiproteaz dengesizliği: KOAH'ta amfizem, ekstrasellüler matriks yıkımına yol açan proteazlar ile akciğer dokusunu koruyan antiproteazların (proteaz inhibitörleri) arasındaki dengesizlik sonucu gelişir. Bunun en bariz örneği AAT eksikliği sonucu, erken yaşlarda proteaz/antiproteaz dengesizliği sonucu ortaya çıkan amfizemdir. Zararlı partiküllere maruziyet sonucu ortaya çıkan kronik inflamasyon, alveoler makrofajları aktive eder ve nötrofillerin akciğerlere girişini sağlar. Toksik gaz maruziyeti devam eder ve kronikleşirse; akciğerlerde makrofaj, nötrofil ve CD8+T hücrelerinin birikimi devam eder. Makrofaj ve nötrofiller birçok proteaz (nötrofil elastaz, proteinaz-3, matriksmetalloproteinazlar ve katepsinlerin) salınmasına neden olurlar. Artan bu proteazlar birbirlerini aktive ederek veya onların endojen inhibitörlerini inhibe ederek, amfizem gelişimine katkı sağlar (3). İnflamatuvar hücreler salgıladıkları belirteçler aracılığı ile birbirleriyle ve yapısal hücrelerle etkileşime geçerek, hastalığın ilerlemesine neden olurlar (55). KOAH patogenezine katkıda bulunan inflamatuvar ve immün hücrelerin etkileşimi ve salınan mediatörler Şekil 2.2.' de gösterilmiştir (56).



The Journal of Clinical Investigation'dan esinlenerek şematize edilmiştir.

TNF-α: Tümör nekroz faktörü alfa, *TGF-β*: Dönüştürücü büyüme faktörü beta, *FGF*: Fibroblast büyüme faktörü, *CTFG*: Bağ dokusu büyüme faktörü, *IFN-γ*: İnterferon gama, *MM9*: Matriks metalloproteinaz-9, *IL*: İnterlokin, *Th1*: Tip 1 yardımcı T hücresi, *Tc1*: Tip 1 sitotoksik T hücresi, Kemokinler; *CCL2*, *CCR2*, *CXCR2*, *CXCL1/8/9/10/11*, *CXCR3*

Şekil 2.2. KOAH patogeneğinde rol alan hücreler ve mediatörler

Oksidan-antioksidan dengesizliği: KOAH hastalarının akciğerlerinde oksidan-antioksidan dengesizliği, aşırı oksidatif strese neden olur. Oksidatif stres, sigara içicilerde sadece hava yolu inflamasyonunu şiddetlendirmez, aynı zamanda akciğer yapısal hücrelerinin (özellikle alveoler epitelyum ve endotel hücreleri) ölümünü (apoptoz) uyarır. Akciğerde yapısal hücrelerin ölümü ve yenilenmesi arasındaki dengenin bozulması, alveoler septumun yıkımına katkıda bulunur ve amfizeme yol açar (3).

Yaşla ilgili değişiklikler ve hücrenel yaşlanma: Yaşla ilgili değişiklikler ve hücrenel yaşlanma, akciğerlerin tekrarlayıcı sigara dumanı maruziyetine bağlı hücre hasarına yanıt olarak gelişen doku tamirini ileri derecede bozar. Hücrenel yaşlanma ile metabolik olarak aktif olan dokulardaki hücrelerin çoğalma özelliği azalır, rejenerasyon kısıtlılığı başlar. Bu durum; inflamasyonda artışa, hücre tamirinde azalmaya ve bireyleri karsinogeneze eğilimli hale getirir (3). Sonuç itibariyle, kronik çevresel maruziyet ve rejenerasyon kapasitesinin azalması hastalığın gelişimine neden olur.

KOAH ve enfeksiyonlar: Solunum sistemi enfeksiyonları KOAH'ın seyrini ve patogenezi en az iki şekilde etkiler;

1) Viral ve bakteriyel enfeksiyonlar alevlenmelerin en önemli nedenidir. Hava akımı obstrüksiyonu arttıkça alevlenmelerin sıklığı da büyük oranda artar.

2) Alt solunum yollarının solunumsal patojenlerle kolonizasyonu ve kronik enfeksiyonu stabil KOAH'lı hastalarda inflamasyonun şiddetlenmesine ve sürmesine neden olabilir. Hastalık şiddetlendikçe, kronik bakteriyel kolonizasyon ve enfeksiyonun sıklığı artar (57).

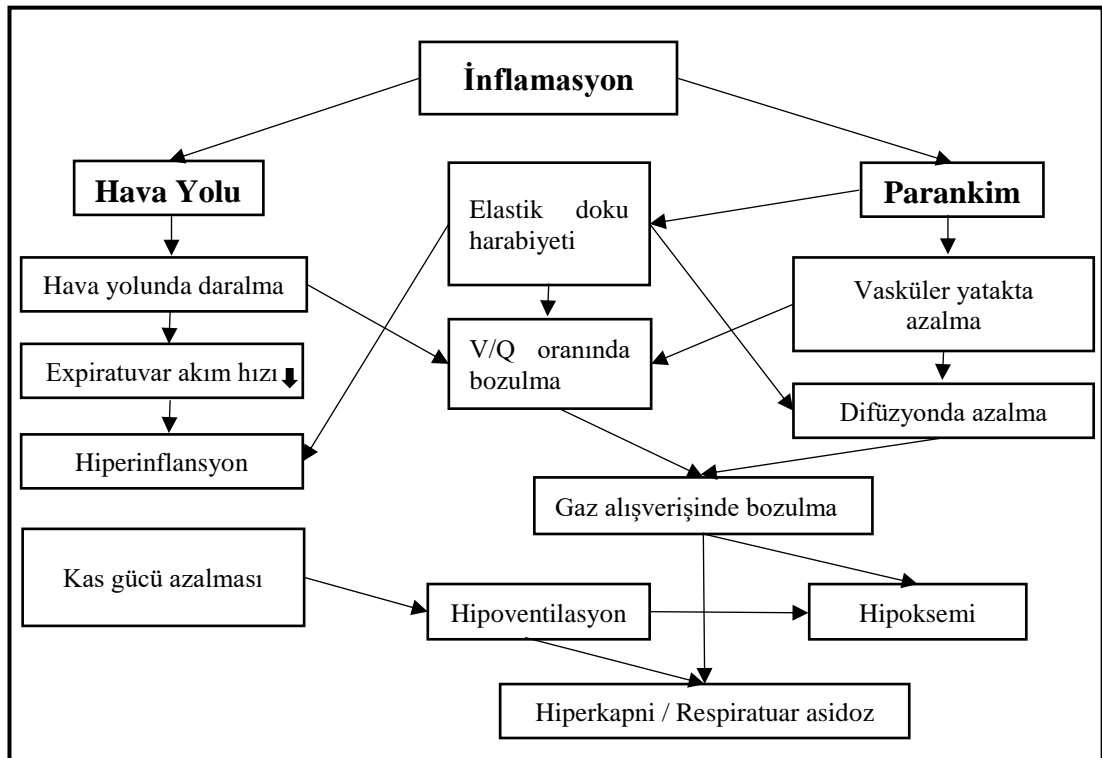
İmmün sistemin düzenlenmesinde bozulma: Düzenleyici T lenfositler; immün yanıtın hafifletilmesini sağlar ve abartılı inflamasyonun gelişimini önler. KOAH'lı hastaların akciğerlerinde ise bu hücrelerin azaldığı gösterilmiştir. Buna karşın pro-inflamatuvar T_{helper}-17 hücreleri artar. Bu durum KOAH'ta immün sistem düzenlenmesinin bozulduğunu düşündürmektedir (57).

Onarım mekanizmalarında bozulma: Akciğerin yapısal ve fonksiyonel devamlılığı için hücrenel apoptoz ve matriks yıkımı sürekli olarak hücrenel yenilenme ve matriks onarımı ile kompanse edilir. Akciğerdeki yerleşik kök hücreler epitel hasarı ile aktive olurlar. Fakat sigara dumanı alveoler onarımı sınırlar, fibrozise neden olan dönüştürücü büyüme faktörü-beta'nın (TGF- β) da dahil olduğu onarım sürecinin yönetimini bozar. Altta yatan moleküler uyaranlar henüz çok iyi bilinmemekle birlikte, KOAH'ta onarım mekanizmaları sonunda yetersiz hale gelir (57).

2.1.4.3. Fizyopatoloji

KOAH seyrindeki temel patofizyolojik olaylar; büyük ve küçük hava yollarında daralma, hava hapsi, parankimal değişiklikler, gaz değişim anormallikleri,

mukus hipersekresyonu, vasküler değişiklikler, pulmoner hipertansiyon, atak dönemleri ve sistemik etkiler olarak gruplandırılabilir. KOAH olan hastalarda, bronşiyal parankimal yapı-fonksiyon ilişkilerinin değişmesinde rol oynayan üç ana patofizyolojik mekanizma vardır. Bunlar; 1) bronş duvar kalınlığında artış ve bronşiyal düz kas tonusunda artış neticesinde fibrozis gelişimi, 2) mukus aşırı salgılanması, 3) elastik yapıların kaybı sonucu amfizem oluşumudur (58). KOAH patofizyolojik mekanizmalar Şekil 2.3.'te gösterilmiştir (52).

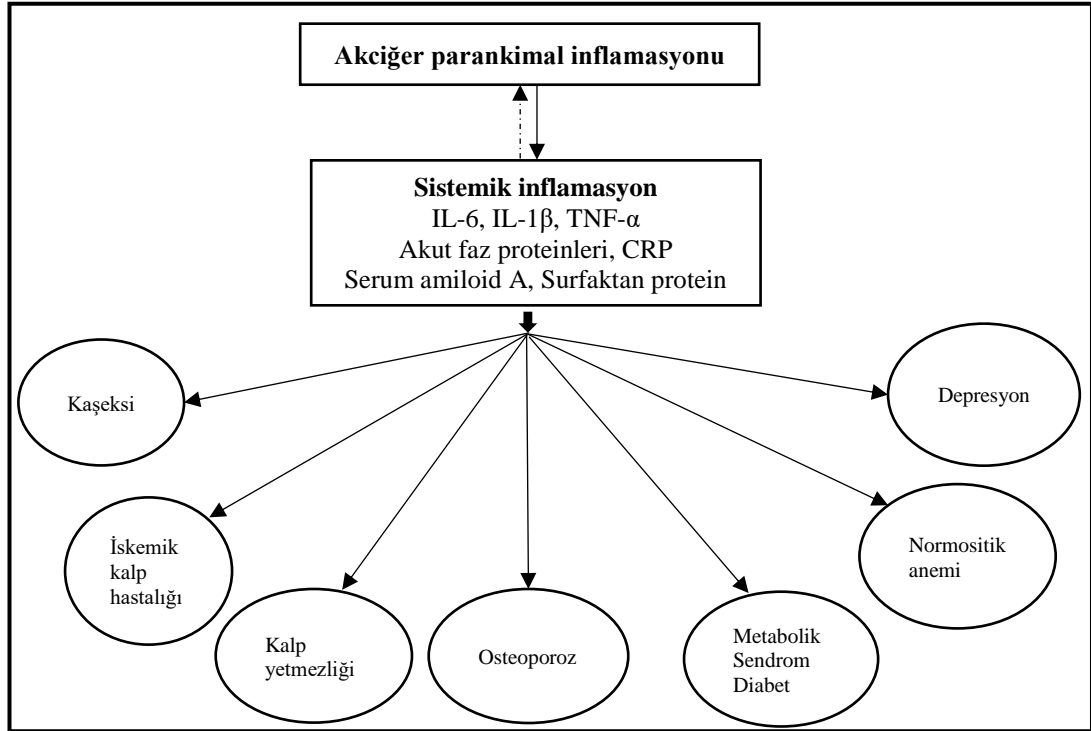


V/Q: Ventilasyon / perfüzyon

Şekil 2.3. KOAH'ta patofizyolojik mekanizmalar

KOAH'ta akciğerler ve hava yollarındaki inflamasyonun yanısıra, mekanizması kesin olmamakla birlikte düşük şiddetli sistemik bir inflamasyon geliştiği de kanıtlanmıştır. Akciğer periferindeki inflamasyon, TNF- α , IL-1 β ve IL-6 gibi sitokinlerin sistemik dolaşıma dökülmesine yol açarak, C-reaktif protein (CRP), fibrinojen, serum amiloid A ve sürfaktan protein D gibi akut faz proteinlerinin artmasına neden olmaktadır. Ataklar sırasında bu artış daha da belirgindir. Sistemik inflamasyon; iskelet kas atrofisi ve kaşeksi gelişimine katkıda bulunmakta, iskemik

kalp hastalığı, kalp yetmezliği, osteoporoz, anemi, diyabet, metabolik sendrom ve depresyon gibi komorbiditelerin gelişimini başlatabilmekte veya şiddetini artırabilmektedir (59). Bu sistemik etkiler Şekil 2.4.'de gösterilmiştir (59)



TNF- α : Tümör nekroz faktörü alfa, IL: İnterlokün, CRP: C-Reaktif protein

Şekil 2.4. KOAH'a bağlı sistemik inflamasyon etkileri

2.1.5. KOAH'ta Tanı ve Değerlendirme

2.1.5.1. Tanı

GOLD klavuzuna göre; nefes darlığı, öksürük, balgam çıkarma semptomları olan veya risk faktörlerine maruziyet öyküsü olan hastalarda, KOAH tanısı düşünülmelidir. Tanı ve değerlendirme için spirometre gereklidir. Spirometrede bronkodilatasyon sonrası FEV1/FVC oranı % 70 in altında ise; hastada hava akımı kısıtlaması doğrulanır ve hasta KOAH olarak kabul edilir (60).

2.1.5.2. Klinik Semptomlar

KOAH'ta en temel semptomlar şunlardır (9);

1) *Kronik öksürük*: Genellikle KOAH'ın ilk semptomudur.

2) *Dispne*: KOAH'ın en kardinal semptomudur.

3) *Hıçiltılı solunum (wheezing) ve göğüste sıkışma hissi*: Günden güne veya gün içinde değişebilen semptomlardır, göğüste sıkışma hissi ise genellikle efor sonrası hissedilir.

4) *Göğüs ağrısı*: KOAH hastalarında gelişen bir komplikasyonun belirtisidir. Pnömotoraks, pulmoner emboli, plörezi, gastroözefajial reflü hastalığı en sık karşılaşılan nedenlerdir (61).

2.1.5.3. Fizik Muayene

KOAH hastalarında fizik muayenenin tanısal değeri düşüktür.

2.1.5.4. Solunum Fonksiyon Testleri

Spirometre zorlu vital kapasiteyi (FVC) ve bu manevranın 1. saniyesinde ekshale edilen hacmi (FEV₁) ölçmeli, FEV₁/FVC oranını hesaplamalıdır. Spirometrik ölçümler yaş, boy, cins ve ırka göre belirlenen referans değerlerle karşılaştırılarak değerlendirilir. Bronkodilatasyon sonrası ölçülen FEV₁/FVC oranı, KOAH'ın tanısında, evresini saptamada, tedavisine yanıtın değerlendirilmesinde, prognoz tespitinde en sık kullanılan; tekrarlanabilir, objektif, noninvazif, ucuz ve kolay ulaşılabilir bir laboratuvar yöntemidir (62). Bronkodilatasyon için önerilen protokoller tek seferde 400 mcg salbutamol ya da 160 mcg ipratropium veya her ikisinin kombinasyonun, inhalasyonla yoluyla akciğerlere çekilmesidir. FEV₁ kısa etkili beta-2 agonist verildikten 15 dk. sonra veya kısa etkili antikolinergik ya da kısa etkili beta-2 agonist + kısa etkili antikolinergik kombinasyonu uygulandıktan 30-45 dk. sonra ölçülür (63).

2.1.5.5. Değerlendirme

KOAH'ta değerlendirme; hastalık şiddetini, hastalığın sağlık durumu üzerine etkilerini, gelecekteki riskleri (alevlenmeler, hastaneye yatış, ölüm) belirlemeyi amaçlamaktadır. Değerlendirmenin sonucuna göre tedaviye yön verilmesi gerekir. Bu

nedenle değerlendirme; semptomların mevcut düzeyini, spirometrik olarak hava kısıtlılığının derecesini, alevlenme riski ve komorbiditelerin varlığını belirleyebilmek adına, farklı skala verilerine göre yapılmaktadır. Daha önceleri KOAH'ta evreleme sadece FEV₁ düzeyleri üzerinden yapılmakta iken, GOLD 2011'deki güncelleme ile KOAH'ın evresinin semptomlardan bağımsız olamayacağı bildirilerek, birleşik değerlendirmeye dayalı gruplama sistemi geliştirilmiştir (64).

Hava akımı kısıtlılığının derecelendirilmesi: KOAH'ta spirometre, hava akımı kısıtlılığının derecesini göstermesi açısından önemlidir. Hava akımı kısıtlılığının derecesi bronkodilatasyon sonrası FEV₁ değerine göre sınıflandırılmaktadır. GOLD'da 4 dereceye ayrılmıştır (9). Tablo 2.3.'te gösterilmiştir.

Tablo 2.3. GOLD spirometrik derecelendirme (2011 öncesi evreleme)

| Bronkodilatasyon sonrası FEV₁/FVC < % 70 olan hastalarda | | |
|---|----------|---|
| GOLD 1 | HAFİF | FEV ₁ ≥ % 80 beklenenin |
| GOLD 2 | ORTA | % 50 ≤ FEV ₁ < % 80 beklenenin |
| GOLD 3 | AĞIR | % 30 ≤ FEV ₁ < % 50 beklenenin |
| GOLD 4 | ÇOK AĞIR | FEV ₁ < % 30 beklenenin |

FEV₁: Zorlu expirasyonun 1. saniyesinde ekshale edilen hacim, FVC: Zorlu vital kapasite

FEV₁ düzeyine göre yapılan sınıflandırma ile semptom ve yaşam kalitesindeki bozulma arasında zayıf ilişki bulunmaktadır. Bu nedenle semptomatik kriterler baz alınarak sınıflandırmak gereklidir (9).

Semptomların değerlendirilmesi: KOAH'ın majör semptomu dispnedir. Dispne düzeyi Modifiye edilmiş İngiliz Tıbbi Araştırma Konseyi (Modified Medical Research Council, MMRC) nefes darlığı skalası ile değerlendirilmektedir. MMRC sağlık durumu ve mortalite riski ile ilişkilidir (65). Ancak MMRC yalnızca nefes darlığı semptom düzeyini gösterdiğinden daha geniş kapsamlı skorlamalar da geliştirilmiştir. Diğer bir skorlama sistemi olan KOAH değerlendirme testi, (COPD Assesment Test, CAT) kısa ve anlaşılır olduğu için rutin kullanımda önerilmektedir. Testteki sorular hastalığın günlük yaşama ve sağlık durumuna etkilerini değerlendirmektedir. GOLD 2011 yılından itibaren evreleme için MMRC skorlama ve CAT sistemlerini kullanmaktadır (9). Bunlar Tablo 2.4. ve 2.5.'te gösterilmiştir.

Tablo 2.4. MMRC nefes darlığı skalası

| Derece | Tanım |
|--------|--|
| 0 | Sadece ağır egzersizler sırasında nefesim daralıyor. |
| 1 | Sadece düz yolda hızlı yürüdüğümde ya da hafif yokuş çıkarken nefesim daralıyor. |
| 2 | Nefes darlığım nedeniyle düz yolda kendi yaşitlarımaya göre yürürken daha yavaş yürümek ya da ara ara durup dinlenmek zorunda kalıyorum. |
| 3 | Düz yolda 100 metre ya da birkaç dk. yürüdüktan sonra nefesim daralıyor ve duruyorum. |
| 4 | Nefes darlığım yüzünden evden çıkamıyorum veya giyinip soyunurken nefes darlığım oluyor. |

MMRC klinik pratikte uygulaması kolay bir testtir. GOLD sınıflandırılmasında da kullanılan bu testte evre 2 sınır olarak belirlenmiştir; evre ≥ 2 olan hastalar dispneik olarak değerlendirilmektedir.

Tablo 2.5. CAT skorlaması

| Değerlendirilen parametreler | Derecelendirme | Değerlendirilen parametreler |
|---|----------------|--|
| Hiç öksürmüyorum | 1 2 3 4 5 | Sürekli öksürüyorum |
| Akciğerimde hiç balgam yok | 1 2 3 4 5 | Akciğerlerim tamamıyla balgam dolu |
| Göğsümde hiç tıkanma/daralma hissetmiyorum | 1 2 3 4 5 | Göğsümde çok daralma var |
| Yokuş veya bir kat merdiven çıktığımda nefesim daralmıyor | 1 2 3 4 5 | Yokuş veya merdiven çıktığımda nefesim çok daralıyor |
| Evdeki hareketlerimde hiç zorlanmıyorum | 1 2 3 4 5 | Evdeki hareketlerimde çok zorlanıyorum |
| Akciğerlerimin durumuna rağmen evden çıkmaya hiç çekinmiyorum | 1 2 3 4 5 | Akciğerlerimin durumu nedeniyle evden çıkamıyorum |
| Rahat uyuyorum | 1 2 3 4 5 | Rahat uyuyamıyorum |
| Kendimi çok güçlü/enerjik hissediyorum | 1 2 3 4 5 | Kendimi hiç güçlü/enerjik hissetmiyorum |
| Toplam Skor | | |

KOAH değerlendirme testi (CAT), 8 parametreyi esas alarak KOAH'ın sağlık durumu üzerine etkilerini ölçmektedir. Tüm dünyada KOAH'ta yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu ölçeğin semptomlarla, yaşam kalitesiyle yüksek korelasyon gösterdiği pek çok çalışmada saptanmıştır. Bireysel olarak hasta düzeyinde 2 birim ve üzerindeki artış, klinik olarak anlamlıdır (66). GOLD sınıflandırılmasında da kullanılan bu testte eşik değer 10 olarak belirlenmiştir; semptom şiddeti az olan hastalarda skor <10 olarak belirtilmiştir.

Alevlenme riskinin değerlendirilmesi: Alevlenme; hastanın solunum yolu semptomlarında alışılmışın ötesinde, daha ciddi semptomlar göstermesi ve ilaç değişikliğine yol açan, akut klinik kötüleşme olarak tanımlanmaktadır. Hastalar arasında alevlenme sıklığı zamanla değişim gösterir. Sık alevlenmenin (yılda 2 veya daha fazla alevlenme) başlıca belirleyicisi daha önce tedavi edilen alevlenmelerdir. Hava akımı kısıtlılığında artış, alevlenme sıklığı ve mortalite riskini artırmaktadır. KOAH alevlenme nedeniyle hastane yatışı mortalite riskinde artışa yol açmaktadır (67). GOLD spirometrik sınıflandırmasına göre; hava akım kısıtlanması arttıkça, alevlenme, hastane yatışı ve mortalite riski artış göstermektedir (9). GOLD evre 2 hastalarının yaklaşık % 20'si antibiyotik veya sistemik steroid tedavisi gerektiren sık alevlenmeler gösterebilir (68). GOLD evre 3 ve 4'de, alevlenme riski belirgin olarak artmaktadır.

Eşlik eden kronik hastalıkların değerlendirilmesi: KOAH'lı hastalar tanı anında, sıklıkla eşlik eden önemli kronik hastalıklara sahiptir. KOAH özellikle yaşlılarda ortak risk faktörlerine (örneğin yaşlanma, sigara içme, alkol, diyet ve hareketsizlik) cevap olarak, çoklu morbidite gelişiminin önemli bir bileşenini oluşturur (69). KOAH'ın kendisi ayrıca kilo kaybı, beslenme anormallikleri ve iskelet kası disfonksiyonu dahil önemli ekstrapulmoner (sistemik) etkilere sebep olur. Sık izlenen komorbiditeler; kardiyovasküler hastalıklar, iskelet kas anormallikleri, metabolik sendrom ve diyabet, osteoporoz, depresyon, anksiyete ve akciğer kanseridir (59).

2.1.5.6. KOAH'ta Birleşik Değerlendirme

Hastanın semptomları ile FEV₁ düzeyi arasında zayıf bir ilişki vardır. Semptomların değerlendirilmesiyle birlikte hastanın spirometrik olarak sınıflandırılması ve alevlenme riskine dayalı birleşik değerlendirme sistemi GOLD

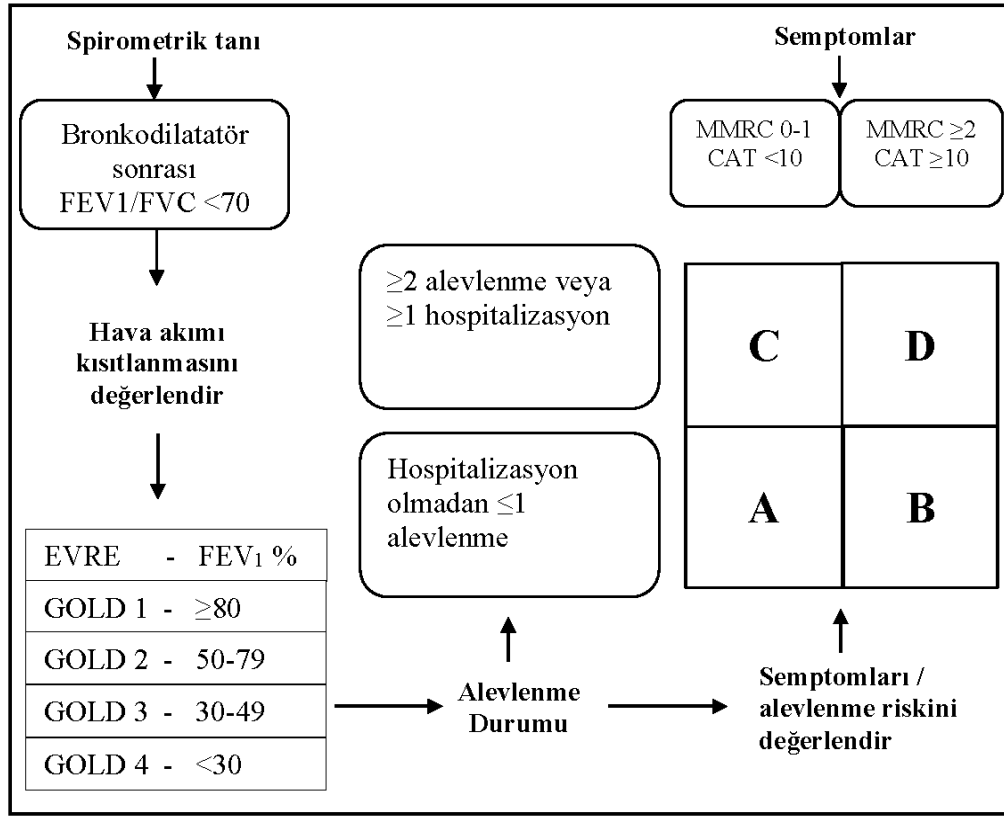
tarafından önerilmektedir. Bu birleşik değerlendirme yönteminde, MMRC ve CAT ile hastaların semptomları belirlenirken; hastanede yatış öyküleri değerlendirilerek alevlenme riskinin öngörülmesi hedeflenmiştir. Ancak ülkemizde ve dünyada spirometrik incelemeyle birlikte semptom ve risk değerlendirmesinin birlikte olduğu 2011 GOLD birleşik değerlendirme sistemi, 2017 yılında güncellenerek, spirometrik inceleme dışarda bırakılmıştır. Böylelikle daha kolay kullanım hedeflenmiştir. GOLD 2020 güncellemesine göre KOAH'ta değerlendirme Şekil 2.5.'te gösterilmiştir (9). Birleşik değerlendirmeye göre A, B, C ve D grupları belirlenmektedir. Bu gruplar;

GRUP A: Semptom şiddeti az (MMRC 0-1 ve CAT<10) alevlenme 0 veya 1(hastane yatışı olmaksızın) olan hastalar,

GRUP B: Semptom şiddeti yüksek olan (MMRC ≥ 2 ve CAT ≥ 10) ve yıllık alevlenme 0 veya 1(hastane yatışı olmaksızın) olan hastalar,

GRUP C: Semptom şiddeti az olan (MMRC 0-1 ve CAT<10) alevlenme ≥ 1 (hastane yatışı olan) veya ≥ 2 olan hastalar,

GRUP D: Semptom şiddeti yüksek olan (MMRC ≥ 2 ve CAT ≥ 10) ve yıllık alevlenme ≥ 1 (hastane yatışı olan) veya ≥ 2 olan hastalar olmak üzere sınılandırılmıştır.



CAT: KOAH değerlendirme testi, MMRC: Modifiye Medical Research Council, FEV₁: Zorlu expirasyonun 1. saniyesinde ekshale edilen hacim, FVC: Zorlu vital kapasite,

Şekil 2.5. GOLD 2020 raporuna göre KOAH'ta birleşik değerlendirme şeması

Birleşik değerlendirme sistemine göre, rakamlar hava akımı kısıtlamasının ciddiyeti (spirometrik evre; 1-4) hakkında bilgi verirken, harfler (A-D grupları), semptom yükü ve tedaviyi yönlendirmek için kullanılacak alevlenme riski hakkında bilgi sağlar.

2.1.5.7. KOAH değerlendirilmesinde kullanılan diğer tetkikler ve testler

Radyolojik inceleme: Postero-anterior akciğer grafisinde amfizeme bağlı havalanma artışı görülebilir, ancak tanı koydurucu değildir. Şekil 2.6.'da gösterilmiştir. Bilgisayarlı tomografinin rutin olarak kullanılması önerilmemektedir. Pulmoner tromboemboli, akciğer kanseri, bronşektazi gibi patolojilerin tanısında veya dışlanmasında kullanılabilir (70).



Şekil 2.6. KOAH'ta (A) postero-anterior grafi, (B) lateral grafi ve (C) bilgisayarlı tomografi kesit görüntüsü (amfizematöz)

Arter kan gazı (AKG) ve oksijen satürasyonu: AKG klinik pratikte KOAH alevlenmeli hastalarda tedaviye yön vermede çok sık kullanılan basit bir tetkiktir. Gerek hastanede acil kabulünde gerekse yoğun bakım takibinde olsun vazgeçilmez bir değerlendirmedir. Kronik hipoksemiye bağlı solunum merkezi ventilasyon cevabı yetersiz olan KOAH hastalarında, hiperoksemi ile ventilasyonun azaltılmasının önüne geçilmesi açısından, hemoglobinin oksijen satürasyonu (SaO_2) 88-92 arasında tutulmalıdır. AKG, CO_2 retansiyonu geliştiren KOAH alevlenme hastalarında sık aralıklarla takip edilmelidir. Bahsedilen bu iki değerlendirme ile solunumsal asidozu gelişen, hipoksemisi derinleşen hastalar NIMV, HFO, NIMV/HFO hatta gerekirse IMV ile tedavi altına alınabilir.

Egzersiz testleri: Altı dk. yürüme testi ve kardiyopulmoner egzersiz testleri de tanıya yardımcı olmaktadır. Nefes darlığı şiddetinin ve egzersiz kapasitesinin saptanmasında, mortalite riskinin birleşik skorlamalar ile belirlenmesinde ve akciğer rezeksiyon cerrahileri öncesi preoperatif değerlendirmede yararlıdırlar (71).

2.1.5.8. KOAH'ta Ayırıcı Tanılar

Ayırıcı tanıda öncelikle astım düşünülmelidir. Kronik astımı olan bazı hastaların KOAH'tan kesin olarak ayrımı kolay değildir ve bir hastada hem astım hem de KOAH birlikte olabilir. Astımda hava yolu obstrüksiyonu geri dönüşümlüdür, ağır kontrolsüz astımda ise sürekli hava yolu obstrüksiyonu da gelişebilir. Astım daha çok genç yaşta başlayıp, alerji öyküsü olan, atopik kişilerde görülmektedir (72). Dispne ise hem astım hem de KOAH'ta görülen majör semptomlardan biridir. Başka hastalıklarda da benzer yakınmalar, bulgular ve spirometre sonuçları olabilir. KOAH ile benzer

yakınmalara neden olan diğer hastalıklar; bronşektazi, konjestif kalp yetersizliği, tüberküloz, obliteratif bronşiyolit ve bronkopulmoner displazidir (72). Bu hastalıklar ayrıca tanıda öne çıkmaktadır. Ayrıca KOAH'lı bir hastada eş zamanlı bulunabilecekleri de unutmamalıdır.

2.1.5.9. KOAH'ta Sık Görülen Komorbiditeler

KOAH'lı hastalara, en sık eşlik eden ek hastalıklar şunlardır;

1) *Kardiyovasküler Hastalıklar*: KOAH'ta en sık görülen komorbiditelerdir. İskemik kalp hastalıkları, kalp yetersizliği, atriyal fibrilasyon (en sık aritmi), hipertansiyon (en sık görülen ek hastalık) KOAH ile birlikte sık olarak bulunmaktadır.

2) *Uyku Bozuklukları*: KOAH'ta özellikle ileri evre hastalığı olan yaşlı popülasyonda uyku bozukluklarının görülme sıklığı artar. KOAH ve obstrüktif uyku apne sendromunun (OUAS) birlikte görülmesi (overlap sendromu) en sık görülen uyku bozukluğudur. Erişkinlerde KOAH-OUAS birlikteliği % 1 görülmektedir. KOAH'ta OUAS görülme sıklığı 70 yaş üzerindeki hastalarda yaklaşık olarak % 15'tir (67). KOAH-OUAS birlikteliği olan hastalarda gece hipoksemisi ve hiperkapnisi çok daha belirgindir (73).

3) *Gastroözofajial Reflü Hastalığı*: KOAH alevlenmesi için bağımsız risk faktörüdür ve kötü prognozla ilişkilidir (74). Muhtemel sebep aspirasyon neticesinde meydana gelen alt solunum yolu enfeksiyonu iken mekanizması tam olarak kanıtlanamamıştır.

4) *Osteoporoz*: Kadınlarda erkeklere oranla daha sık karşılaşılmaktadır (75). Amfizemli hastalarda daha fazla görülmektedir. İskelet kası fonksiyon kaybı sonucu yağsız beden kitlesinde azalmayla ilişkilidir. Ayrıca kullanılan sistemik steroidler bariz bir şekilde osteoporoz riskini artırır (76).

5) *Diyabet ve Metabolik Sendrom*: KOAH'ta metabolik sendrom prevalansının % 30'dan fazla olduğu tahmin edilmektedir (77).

6) *Akciğer Kanseri*: Erken evrelerde en sık ölüm nedenlerinden birisidir.

7) *Anksiyete ve Depresyon*

2.2. KOAH Alevlenmesi

2.2.1. Tanım ve Etiyoloji

GOLD'da göre alevlenme tanımı, "semptomlarda ek tedavi ihtiyacı gerektirecek şekildeki akut kötüleşme" olarak tanımlanmıştır (9). KOAH alevlenmeleri; artan havayolu inflamasyonu, artmış mukus üretimi ve akciğerlerde belirgin hava tuzağı gelişimi ile karakterizedir ve bu değişiklikler, alevlenmenin başlıca semptomu olan dispnenin artışına da katkıda bulunurlar (9). Dispneyle beraber artan balgam pürülansı ve miktarı, artmış öksürük ve hışıltılı solunum gibi semptomlar ve bulgular genellikle eşik eder. GOLD raporunda alevlenme şiddetinin sınıflandırılması yine uygulanan tedavi seçeneklerine göre belirlenmiştir. Buna göre alevlenmeler hafif, orta ve ağır olarak gruplandırılmıştır;

Hafif: Yalnızca kısa etkili bronkodilatörler ile tedavi edilen hasta

Orta: Kısa etkili bronkodilatörlerin yanında, antibiyotik veya oral kortikosteroid ile tedavi edilen hasta

Ağır: Acil servise başvuran veya hastaneye yatırılan hasta

Hafif ve orta ataklar genellikle nefes darlığı, öksürük ve balgamda artışla sınırlı kalır ve tedavileri hastane dışında yapılabilir. Ağır ataklar ise acil servis veya YBÜ tedavisi gerektirecek kadar şiddetli olup akut solunum yetmezliğine yol açabilir (9).

Alevlenmelerin sebeplerine bakıldığında en sık neden solunum yolu enfeksiyonlarıdır. Hava kirliliği, uygun olmayan ortam sıcaklığı, kardiyak problemler gibi faktörler; alevlenmelere sebep olsa bile, etiyojinin % 78'inden fazlasında solunum yolu enfeksiyonu vardır (78). Alevlenmelerin esas olarak viral enfeksiyonlar tarafından tetiklendiği ve en sık izole edilen virüsün rinovirüs (alevlenme sonrası bir haftaya kadar tespit edilebilir) olduğu, ayrıca viral enfeksiyonlar ile ilişkili alevlenmelerin sıklıkla daha şiddetli olduğu, daha uzun sürdüğü ve daha fazla hastane yatışına sebep olduğu kanıtlanmıştır (79). KOAH alevlenme dönemlerinde, hastaların neredeyse yarısında alt solunum yollarında patojenik bakteri bulunduğu gösterilmiştir. Fakat bu hastaların, önemli bir kısmında stabil dönemlerde de bakteri kolonizasyonu olduğu kanıtlanmıştır. Aktif alevlenme dönemlerinde ise eklenen yeni bakteri çeşitleri ya da artmış mikroorganizma sayısı görülmüştür (80). Alevlenmeler daha çok viral etkenlerle başlamış olsa bile, bakteriyel süper enfeksiyonlarla çok sık komplike

olmaktadır. Unutulmamalıdır ki farklı etiyolojilerle ortaya çıkan alevlenmeler, KOAH alevlenme fenotipinde belirleyici olmaktadır. Tablo 2.7.'de KOAH alevlenme etiyolojisi nedenleri gösterilmiştir (80). KOAH hastalarında, komorbiditeler yaygın olduğu için alevlenmeler; akut koroner sendrom, konjestif kalp yetmezliğinde kötüleşme, pnömotoraks, pulmoner emboli ve pnömoni gibi diğer klinik durumlardan ayırt edilmelidir (9).

Tablo 2.6. KOAH alevlenme nedenleri

| Etyoloji | | |
|--------------|---|--|
| İnfektif | Bakteriler | Heamophilus influenzae * Streptococcus pneumoniae * Morexella catarrhalis * Pseudomonas auroginosa |
| | Virüsler | Rhinovirus ** Respiratory syncytial virüs * İnfluenza A ve B Parainfluenza Coronavirus Adenovirus |
| | Atipik mikroorganizmalar | Mycoplasma pneumonia Chlamydia pneumonia Legionella pneumophila |
| Non infektif | Hava kirliliği * Soğuk ortam * Pulmoner emboli Konjestif kalp yetmezliği | |

*: Olası sebepler, **: Daha sık sebepler

KOAH alevlenmesi sırasında semptomlar genellikle 7 ile 10 gün arası sürer, ancak bazı ataklar daha uzun sürebilir. Hastaların yaklaşık % 20'si 8 hafta da bile alevlenme öncesi durumlarına dönemeyip daha da kötüleşirler. Eğer alevlenmelerin düzelmesi yavaş ise hastalığın ilerlemesi daha olasıdır (81).

Yatırılarak tedavi edilen KOAH alevlenme hastalarında prognozu belirleyen faktörler; ileri yaş, erkek cinsiyet, sigarayı bırakmamak, ileri evre KOAH (evre 3-4), ciddi komorbidite varlığı, Anthonisen kriterlerinin sayısı, sepsis ve çoklu organ yetmezliği, arter kan gazında pH ve parsiyel arteriyel oksijen basıncındaki (PaO₂) düşüklük, serum albumin düzeyi düşüklüğü olarak bildirilmiştir (82). Prognozda önemli faktörlerden bazıları da daha önce alevlenme nedeniyle hastaneye yatış öyküsü,

mevcut alevlenmelerin klinik ciddiyeti ve taburculukta uzun süreli oksijen tedavisi (USOT) ihtiyacının olup olmamasıdır.

Alevlenmelerin şiddeti ve artmış alevlenme riski ilişkilendirilmiş başka risk faktörleri de çalışmalarda gösterilmiştir. Bunlar; pulmoner arterin aort kesit boyutuna oranındaki artış (oran >1) (83), toraks BT ile ölçülen amfizem yüzdesi büyüklüğü, hava yolu duvar kalınlığı (84) ve kronik bronşit varlığıdır (85).

Ayrıca yakın zamanda yapılmış, randomize kontrollü çalışmaların meta analiz sonuçlarına göre özellikle D vitamini eksikliği, immün modülasyonda bozulmalar sonucu akut alevlenme riski ve şiddetini artırmaktadır. Tüm kronik hastalıklarda olduğu gibi, KOAH'da da D vitamini seviyeleri normalden daha düşüktür. Bu açıdan, alevlenmeler nedeniyle hastaneye yatırılan tüm hastaların, şiddetli D vitamini eksikliği (<10 ng/ml) açısından değerlendirilmesi ve ciddi eksiklik varsa takviye edilmesi önerilmektedir (86).

2.2.2. Yönetim ve Tedavi

KOAH alevlenmeleri için tedavinin temel amacı; yeterli oksijen tedavisi, solunum yetmezliğinin giderilmesi ve alevlenmeye sebep olan altta yatan nedenin tedavi edilmesidir. Ayrıca mevcut alevlenmenin olumsuz etkilerini en aza indirerek, sonraki klinik kötüleşmeleri mümkün olduğunca önlemektir. Bu bağlamda hastanın kliniği, fizik muayene bulguları, laboratuvar verileri ve akciğer radyografisi birlikte değerlendirilerek tedavi planlanmalıdır. Hastaların % 80'inden fazlası bronkodilatör, kortikosteroid ve antibiyotik ile ayaktan tedavi edilebilir (83) (84) (87). Buna karşın ileri evre KOAH (evre 3-4) hastaları, oksijen veya mekanik ventilatör desteği gereken solunum yetmezliği olan hastalar yatırılarak tedavi edilmelidir. KOAH alevlenmede hastaneye yatırılma endikasyonları Tablo 2.8.'de gösterilmiştir (9). Hastaneye yatırılarak tedavi altına alınan hastalar, mevcut solunum sıkıntılarına göre alevlenmenin klinik ciddiyeti açısından GOLD'a göre 3 gruba ayrılırlar;

- 1) **Solunum yetmezliği olmayan hasta:** Solunum sayısı 20-30 arasında, bilinç bulanıklığı yok, yardımcı solunum kaslarını kullanmıyor, standart oksijen tedavisi (SOT) ile % 28-35 inspire edilen oksijen (FiO₂) desteğiyle hipoksemisi düzeliyor, PaCO₂ miktarında artış yok.

- 2) **Solunum yetmezliği olan hasta / hayatı tehdit edici değil:** Solunum sayısı 30'un üzerinde, bilinç bulanıklığı yok, yardımcı solunum kaslarını kullanıyor, SOT ile % 35-40 FiO₂ desteğiyle hipoksemisi düzeliyor, PaCO₂ miktarında minimal artış veya 50-60 mm Hg.
- 3) **Hayatı tehdit edici solunum yetmezliği olan hasta:** Solunum sayısı 30'un üzerinde, bilinç bulanıklığı var, yardımcı solunum kaslarını kullanıyor, hipoksemisi ciddi, SOT ile % 40'ın üzerinde FiO₂ ihtiyacı gerekiyor, PaCO₂ miktarında belirgin artış veya 60 mm Hg'nin üzerinde olması veya ciddi asidemi varlığı (pH ≤7,25).

Tablo 2.7. KOAH alevlenmede hastaneye yatırılma endikasyonları

| |
|---|
| Konfüzyon, takipne, düşük oksijen saturasyonu, istirahat halindeki dispne gibi semptomlar |
| Akut solunum yetmezliği |
| Yeni başlangıçlı fizik muayene bulguları (siyanoz, periferik ödem) |
| Başlangıç tedavisine yanıt alınamayan alevlenme |
| Kalp yetmezliği, yeni gelişen aritmi gibi ciddi komorbiditelerin varlığı |
| Evde yetersiz tıbbi bakım |

Hastaneye yatırılarak tedavi edilen hastaların bir kısmında ise, hayatı tehlike oluşturacak şekilde solunum sıkıntısı veya komorbiditelerin meydana getirdiği organ disfonksiyonları gelişebilir. Bu hasta grubu, gerektiğinde hızlıca mekanik ventilatör desteği sunabilecek şekilde planlanmış YBÜ şartlarında takip edilmelidirler. KOAH alevlenmede YBÜ'ye yatırılma endikasyonları Tablo 2.9.'da gösterilmiştir (9).

Tablo 2.8. KOAH alevlenmede YBÜ'ye yatırılma endikasyonları

| |
|--|
| Acil tedaviye yanıt alınamayan ciddi dispne |
| Bilinç değişikliğinin ilerlemesi (konfüzyonda ilerleme, laterji, koma) |
| Solunumsal kas yetmezliği (interkostal ve supraklavikular çekilmeler, paradoksal diyafragma hareketi) |
| Oksijen tedavisi veya NIMV'e rağmen devam eden / kötüleşen hipoksemi (PaO ₂ <40 mmHg) veya ciddi, kötüleşen respiratuvar asidemi (pH <7,25) |
| Hemodinamik instabilite, inotropik veya vazopressör ihtiyacı |
| İnvaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı |

PaO₂: Arteriyel kandaki parsiyel oksijen basıncı

2.3. YBÜ'de KOAH Alevlenme Takibi ve Tedavisi

Bu hasta grubunun YBÜ'deki öncelikli tedavisi, solunum yetmezliğinin düzeltilmesidir. Bu bağlamda çeşitli farmakolojik tedaviler ve solunumsal destek yöntemleri uygulanmaktadır.

2.3.1. Farmakolojik tedavi

KOAH alevlenme hastalarında, ilaçlar temelde bronkodilatasyon, anti inflamatuvar ve antimikrobiyal etkinlik için kullanılırlar. Çeşitli kombinasyonlarla kullanılan üç farklı farmakolojik ajan vardır. Bunlar; bronkodilatörler, kortikosteroidler ve antibiyotiklerdir. Alevlenme sebepleri içerisinde Rinovirüs gibi viral sebepler de olduğundan, akut ilk 3 günlük dönemde antiviral tedaviler de uygulanabilmektedir.

Bronkodilatörler: Bronkodilatörler KOAH'ta sempatik sistem (özellikle beta-2 reseptörler) aktivasyonu ile bronş düz kaslarında gevşeme sağlayarak hava akımında artış, obstrüksiyona bağlı hiperinflasyonda ve solunum işinde azalma sağlarlar. Ayrıca inspiratuar kapasitede artma sonucunda egzersiz kapasitesi artışı da sağlayabilirler. Özellikle kısa etkili bronkodilatörler akut KOAH alevlenme tedavisinde öncelikle kullanılması önerilen bronkodilatörlerdir. Kısa etkili antikolinergik ilaçların eklenip eklenmemesi klinisyene bırakılabilir (88). Kısa etkili bronkodilatörlerin ölçülü doz inhaler ve nebülize olarak kullanılmasının arasında FEV₁ düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır (89). Uzun etkili bronkodilatörler ise hasta taburcu edilmeden önce mümkün olan en kısa sürede başlanmalıdır (9). Metilksantinler ise yan etkilerinden dolayı akut KOAH alevlenme tedavisinde önerilmemektedir (90).

Steroidler: KOAH'ta hava yollarında agresif kronik bir inflamasyon vardır. Bu inflamasyonun durdurulabilmesi ya da en azından baskılanıp yavaşlatılabilmesi için, antiinflamatuvar etkinliği bariz olan steroid ilaçlar KOAH ve alevlenmelerinin tedavisinde kullanılmaktadır. Glikokortikoidlerin oral ya da IV kullanımları arasında fark bulunmamıştır (91). Güncel bilgiler ışığında, sistemik steroid tedavisinin oral yoldan uygulanması ve tedavi süresinin de 5-7 gün olması önerilmektedir (9). Böylece FEV₁ değerinin ve oksijenizasyonun artacağı belirtilmektedir. KOAH atak esnasında kullanılan sistemik kortikosteroidlerin atak süresinde kısalma ve akciğer fonksiyonlarında düzelme yaptığı gösterilmiştir (92) (93) (94). Ayrıca tedavi başarısızlığını ve atak tekrarını azalttığı, hastane yatış sürelerini kısalttığı da

gösterilmiştir (92). Önerilen 40 mg prednizonun 5 günlük kullanılmasıdır (95). Nebülize budesonid, bazı hastalarda oral kortikosteroidlere alternatif olsa da maliyeti daha fazladır (96). Son çalışmalarda kan eozinofil düzeyi düşük olan hastaların glukokortikoid yanıtının daha az olduğu belirtilmektedir (97).

Antibiyotikler: KOAH alevlenmeleri daha çok viral enfeksiyonlar neticesinde başlasa da süperenfeksiyonlar ile komplike olabildiği için bu hastalarda antibiyotik kullanımı tam anlamıyla netlik kazanmamıştır. Çeşitli çalışmalar sonucunda akılcı antibiyotik kullanımı; yani klinik olarak bakteriyel enfeksiyon bulgusu olabilecek balgam pürülansında artma, özellikle akut faz reaktanlarından prokalsitonin yükselmesi gibi laboratuvar bulguları var ise ampirik olarak önerilmektedir (98). Daha sonrasında ise balgam kültürü ve mikroskopisi sonrası bakteriyel spesifik duyarlı antibiyotik kullanımına geçilmelidir. Ayrıca Anthonisen kriterleri varlığı ya da kardinal semptomların ikisi mevcut olup bunlardan birisi balgamın pürülansında artma ise ya da mekanik ventilasyon gereksinimi (IMV-NIMV) varsa antibiyotik verilmelidir (11) (79). Alevlenme tedavisinde endikasyonu olan hastalarda antibiyotikler iyileşme süresini kısaltabilir, erken nüks riskini, tedavi başarısızlığını ve hastanede yatış süresini azaltabilirler (99). Genel olarak tedavi süresi 5-7 gün olarak belirtilmektedir (100).

Diğer Tedaviler: Hastanın güncel klinik durumuna ve ek hastalıklarına göre verilmelidir. Komorbiditeleri ilgili uzmanlık alanı ile konsültasyon yapmak suretiyle değerlendirilmelidir. Kronik kullanmış olduğu ilaçlar gözden geçirilmeli, uygun farmosötik şekilleri kontrendikasyon yoksa vakit geçirilmeden başlanılmalıdır. YBÜ'ye kabul edilen her hastaya yeterli beslenme desteği verilmeye özen gösterilmelidir. Bedensel ve solunumsal fizyoterapi uygulanmasına önem verilmelidir. Hastalara sıvı homeostazisi sağlamak amacıyla diüretik tedavi uygulanabilir. Bol sekresyonu olan hastalarda mukolitik ajanlar kullanılabilir. YBÜ'ye yatırılan KOAH alevlenme hastalarında ve pulmoner emboli riski yüksek olduğundan derin ven trombozu profilaksisi yapılmalıdır (101). Ayrıca tedavide uyumu düşürecek klinik durumlar hızlıca düzeltilmelidir. (Ağrı çeken, bilişsel fonksiyonları değişip ajitasyon, deliryum gibi durumlar yaşayan hastalar).

2.3.2. Solunum Destek Tedavileri

2.3.2.1. Oksijen Tedavisi

KOAH hastalarında oksijen tedavisi, kısa süreli veya uzun süreli (USOT) olmak üzere değerlendirilebilir. Bu hasta grubunda, egzersiz sırasında ya da hastalığın ağırlaştığı alevlenme dönemlerinde her zamankinden daha çok oksijen ihtiyacı olmaktadır.

Alevlenme semptomları ile acil sevisse başvuran KOAH hastalarında en başta gelen hastane yatış endikasyonlarından birisi, hipoksemidir. Bu noktada kantitatif olarak, kan gazında hipoksemi görülse de düzeltilmesi gereken asıl durum doku hipoksisidir. KOAH alevlenmesi gelişen bir hastada, oksijen tedavisinin temel hedefi (deniz seviyesinde); PaO₂ bazal düzeyinin 60 mmHg ve üzerinde, SaO₂'ninde % 88-92 olacak şekilde, oksijen desteği verilmesi yoluyla doku hipoksisinin gelişmesinin engellenmeye çalışılmasıdır. Böylelikle dokulara yeterli oksijen sunumu gerçekleştirilerek, organların fonksiyonel devamlılığı için gerekli olan enerji aerobik solunumla sağlanabilmiş olur. Bu açıdan doğru ve yeterli oksijen tedavisi kilit rol oynamaktadır. Oksijen tedavisi; hipoksemiden kaynaklanan pulmoner vazokonstrüksiyonun azaltılması, pulmoner arter basıncının düşürülmesi ve sağ kalbin geriliminin azaltılması ile kardiyak iskeminin önlemesi gibi önemli fizyolojik faydalar sağlar (9).

Oksijen desteği verilirken dikkat edilmesi gereken noktalar vardır. KOAH alevlenme hastalarında, oksijen desteği mevcut hiperkapniyi ağırlaştırabilir. Hiperkapninin agreve olmasında, yüksek FiO₂ ile uzun süreli tedavi verilmesine bağlı pulmoner vazokonstrüksiyonun azalmasıyla gelişen kanın redüstürbisyonu sonucu; akciğerlerde ventilasyon / perfüzyon (V/Q) dengesinin bozulması ve sonrasında artan alveolar ölü boşluk ventilasyonu en belirgin sebeptir. (102). Ayrıca yüksek fraksiyonel oksijen, hemoglobin-karbondioksit bağlantısını bozarak serbest CO₂'yi yükseltebilir. Anksiyolitik etki ile hastanın solunum eforunu daha da azaltabilir. Özellikle KOAH hastalarında, ventilasyonun kontrolünde periferik kemoreseptörler tarafından salgılanan, hipoksi ile indüklenebilir faktör-1 düzeyini azaltarak, solunum dürtüsünün azalması yoluyla solunumsal asidoz ve CO₂ narkozuna (koma) yol açabilir (103).

Hastanın hipoksemisini daha doğrusu doku hipoksisini düzeltmek için, oksijen akım ve konsantrasyon olarak titre edilerek, SaO_2 % 88-92 arasında tutulacak şekilde verilmelidir (104). Oksijen saturasyonu, FiO_2 'de yapılan değişiklikler sonrasında öncelikle pulse oksimetre ile takip edilebilir ancak 10-15 dk. sonra kararlı duruma ulaşılabilirdi için, ilk yarım saatte AKG ile değerlendirilmelidir. Böylece yeterli oksijenizasyonun sağlanabilmesi sırasında CO_2 retansiyonu veya solunumsal asidoz gelişip gelişmediği anlaşılabilir. Kan gazında; $Ph > 7,25$, $PaO_2 \geq 60$ mmHg iken $PaCO_2$ düzeyinde 5-10 mmHg artışa müşahade edilerek, bilinç düzeyi takibi ile oksijen tedavisi verilebilir. AKG stabil hale geldikten sonra, arteriyel oksijen basıncının indirekt bir göstergesi olan pulse oksimetre ile hasta takibine geçilebilir. Kronik hiperkapnik hastalarda, PaO_2 değerini > 65 mmHg üzerinde mümkün mertebe tutmamak gerekir.

USOT, kronik solunum yetmezliği olan hastalarda, özellikle de KOAH hastalarında uygulanan tedavi yöntemidir. Hipoksemik KOAH hastalarında yaşam süresini ve hayat kalitesini arttıran bir tedavidir. USOT endikasyonları; kronik akciğer hastalığı olan hastalarda PaO_2 'nin ≤ 55 mmHg olması veya SaO_2 'nin \leq % 88 olmasıdır. Hastada kor-pulmonale, sağ kalp yetmezliği bulguları ve eritrositoz varsa (hematokrit $>$ % 55); $PaO_2 \leq 59$ mmHg ve $SaO_2 \leq$ % 89 olan hastalarda uygulanmalıdır (105). USOT; oksijen tüpleri, sıvı oksijen sistemleri, oksijen konsantratörleri ile uygulanabilir. Cihaz seçimi hastanın durumuna göre yapılmalıdır.

Yaşam süresini veya yaşam kalitesini arttıran eşik oksijen değerinin, kesin olmamakla beraber, (PaO_2 'nin) 60-65 mmHg olması önerilmektedir. Belirtilen değerler sağlanabilirse hipokseminin uygun bir şekilde düzeldiği ve belirgin karbondioksit retansiyonunun gelişmediği bildirilmiştir (106). Oksijen toksisitesinin önlenmesi için verilen FiO_2 , en kısa zamanda % 60'ın altına indirilmelidir.

YBÜ'de oksijen tedavisi çeşitli şekillerde uygulanabilir. Düşük akım hızlarında nazal kanül, basit yüz maskesi, rezarvuarlı maskeler (geri solunmalı / solunmasız), difüzör maske ile yapılabilir. Nazal kanül ile 0-5 L/dk., çeşitli yüz maskeleri ile 5-15 L/dk. akım hızında oksijen sağlanabilir. 15 L/dk. üzerinde ise yüksek akım sağlayabilen sistemler kullanılır. Ventüri maskelerinin yüksek akımlı sistemler içerisinde sınıflandırılmasının sebebi; inhale edilen gaz karışımını kontrol edebilmesi ve solunum değişkenlerinden etkilenmeksizin sabit FiO_2 sağlamasıdır. Ventüri maskeleri daha doğru ve kontrollü oksijen verdiklerinden nazal kanüle tercih

edilebilirler ancak hasta uyumu daha zordur. HFO ise KOAH alevlenmelerinde son yıllarda kullanılmaya başlayan bir yöntemdir. Özellikle nemlendirilmiş, ısıtılmış havanın solunum yollarını irite etmeden oksijenasyonu sağlaması, yüksek akım sayesinde süpürülme mekanizması ile CO₂ temizlenmesini sağlaması ve hava yollarında pozitif basınç oluşturması gibi birçok faydası vardır.

Solunum yetmezliğinde, oksijen ilk tedavi seçeneğidir. Hayatı tehdit edici solunum yetmezliği olan KOAH alevlenmeli hastalarda, yeterli oksijenasyonu ve ventilasyonu sağlayabilmek için gerektiğinde, non-invaziv veya invaziv pozitif basınç desteği kullanılmalıdır. Sonuç olarak; alevlenme ile başvuran KOAH hastalarında bilinçli şekilde, hızlıca uygulanmaya başlanılan oksijen tedavisinin hayat kurtarabileceği, uygun olmayan ve kontrolsüz uygulamaların ise hastaların durumunu daha da kötüleştirebileceği unutulmamalıdır.

2.3.2.2. Yüksek Akımlı Oksijen Tedavisi

Standart oksijen tedavisi, hipoksi semptomlarını ve bulgularını tedavi etmek veya önlemek için ortam havasında bulunandan daha yüksek konsantrasyonda oksijen uygulanmasıdır. Bu terapide nazal kanüller veya maskeler kullanılır ve dakikada yaklaşık 10-15 L maksimum etkin akım sağlar. Bu akış hızlarıyla havayollarında ekspiratuvar basınçta önemli bir artış elde edilemez (107).

Spontan solunum sırasında, hava da bulunan su buharları ile nemlendirilmiş oksijen inhale edilir. Akım hızı, 4 L/dk.'yi aşan oranlarda oksijen tedavisi uygulanırken, mukozaların kurummasını önlemek amacıyla oksijenin nemlendirilmesi önerilir. Bu amaçla gaz akımının steril su içeren bir kaptan geçirilmesi sağlanır ve bu esnada köpürme ile oluşan su buharıyla nemlendirme işlemi gerçekleştirilir (107).

Yüksek akımlı oksijen tedavisinde; hasta açısından toleransı yüksek, konforlu ve ergonomik nazal kanüller kullanılması sayesinde, uzun süre kesintisiz olarak oksijen desteği verilebilir. Gaz akışı daha kontrollü bir şekilde nemlendirilir ve ısıtılır. Böylece mukozaların kuruması önlenmiş olur ve buna bağlı komplikasyonlar da azaltılabilir.

HFO sistemi için; oksijen ve basınçlı hava kaynağı, ısıtma / nemlendirme üniteleri ve nazal kanül gereklidir. HFO sistemi; hastalara geniş çaplı nazal kanüller aracılığıyla ısıtılmış (37°C), nemlendirilmiş (44 mg/L) hava ve oksijen karışımını,

belirlenen bir FiO_2 'de, tek bir devre yoluyla yüksek akımla verebilen bir sistemdir. FiO_2 , hava oksijen karıştırıcısında % 21-100 arasında ayarlanabilir, ayarlanan hava 60 L/dk. akım hızına kadar artan hızlarda hastaya uygulanır. Yüksek gaz akışı sayesinde fonksiyonel olarak anatomik ölü boşluğun süpürülmesi ile anatomik ölü boşlukta biriken karbondioksitin atılımı da artar (108).

HFO sistemi açık bir sistem olmasına rağmen nazal kanülle uygulanan yüksek akım hızları, ekspiratuvar akıma karşı direnç oluşturur ve üst havayollarında özellikle nazofarinkste, düşükte olsa pozitif bir basınç meydana getirir (109). Üst hava yolunda oluşan bu PEEP ile akciğer hacimlerinin artırılması neticesinde, rekrütman etki ile de kapalı alveollerin açılmasını sağlamış olur. Yüksek akışlı nazal kanülün, havayolu basınçlarını arttırarak ekspiryum sonu akciğer volümlerinde artışı sağladığı, fonksiyonel rezidüel kapasiteyi artırdığı, sağlıklı kişilerde ve kardiyak cerrahi geçirmiş derlenme hastalarında gösterilmiştir (110). HFO, KOAH hastalarında bronşiyal obstrüksiyonu / spazm, mukus sekresyonu ve mukoza ödemeine bağlı olarak ortaya çıkan hava hapsine sekonder oluşan oto-PEEP'i; ekspiryum sırasında oluşan basınç ile dengeleyerek solunum iş yükünü azaltmak için kullanılabilir. Unutulmamalıdır ki KOAH alevlenmede, artan solunum işinin yaklaşık % 65'i, hava hapsi sonucunda oluşan oto-PEEP ve dinamik hiperinflasyona bağlıdır (9).

Solunum desteğine ihtiyaç duyan hastalardaki yüksek inspiratuvar akış taleplerinin HFO sistemi ile karşılanabilmesi ve oda havasının daha az inspiratuvar sürüklenmeye maruz kalması sayesinde, daha stabil bir FiO_2 verilmiş olur. Yüksek akışlı nazal kanül, özellikle yüksek akım hızlarında (> 35L/dk.) istenilen FiO_2 düzeyini ve düşük de olsa PEEP etkisini sağlayabilmektedir (105).

Yüksek akışlı nazal kanülün en önemli avantajlarından biri, verilen havanın nemlendirilmesi ve ısıtılmasıdır. Bu sayede hava yolları kurumayan hastalar vücut sıcaklığına yakın havayı inspire ederken daha iyi uyum sağlarlar. Yalnız dikkat edilmesi gereken bir nokta ise nemli havanın sıcaklığının, hastanın tolere edebileceği kadar yükseltilmesidir. Ayrıca kaliteli mukosilyer taşımaya yol açan optimal nemlendirme sağlama yeteneği ile sekresyonların temizlenmesi kolaylaşır, obstrüktif ateletazi gelişmez, hava yolu konstriksiyonu azalır, solunum iş yükü düşer (105).

HFO sistemi genellikle nazal kanüller aracılığıyla uygulanmaktadır. Bu sayede hastanın ağız hijyeni bakımı sırasında ya da hastalar konuşurken, yemek yerken veya

bir şeyler içerken çıkarılmasına gerek yoktur. Böylelikle tedaviye daha az ara verilmesine ve hastanın daha konforlu şekilde solunum desteği almasına imkân verir.

HFO sisteminin solunumsal CO₂'nin süpürülme yoluyla atılmasını sağlaması özellikle KOAH gibi hiperkapnik solunum yetmezliği olan, düşük PEEP (<10 cmH₂O) ile solunum mekanikleri düzelen hastalarda NIMV'e alternatif olarak düşünülebilir (111). Beraberinde hipoksik solunum yetmezliğinde ise PEEP etkisi oksijenizasyonu düzelttiği için düşük PEEP ihtiyacı olan hastalarda, NIMV'le birlikte veya tek başına kullanılabilir (109) (110) (112).

HFO portatif cihazlar ile uygulanabileceği gibi, yeni nesil ventilatörlerle de O₂ tedavi modları ile sunulabilen, gitgide yaygınlaşan oksijen destek sistemidir. Çok farklı klinik durumda kullanılabilir. Bunlar Tablo 2.10.'da gösterilmiştir.

Tablo 2.9. HFO kullanım alanları

| | | |
|--|---------|--|
| Hipoksik Yetmezliği | Solunum | Pnömoni, astım atağı Kardiyojenik pulmoner ödem |
| | | Pulmoner emboli İnterstisyel akciğer hastalıkları |
| | | Trakeostomili kritik hastalar |
| Yüksek FiO ₂ İhtiyacının Olduğu Durumlar | Solunum | Entübasyon işlemi (pre-oksijenasyon, apneik oksijenasyon) |
| | | Ekstübasyon sonrası respiratuar distress |
| | | İnvaziv prosedürler sırasında oksijen desteği, (bronkoalveolar lavaj, transözefajial ekokardiyoğrafi, üst gastrointestinal sistem endoskopisi, bronkoskopi vs.) |
| | | Karbonmonoksit zehirlenmesi |
| Hiperkapnik Yetmezliği | Solunum | KOAH |
| | | İdiopatik pulmoner fibrozis |
| | | Obstruktif uyku apne sendromu |
| Baş Ağrısı | Solunum | Küme tipi baş ağrısı Migren |

2.3.2.2. Ventilatör Tedavisi

Solunum sisteminin temel görevi olan gaz değişiminin (metabolizma için yeterli oksijenin difüzyona uğraması ve oluşan karbondioksidin yeterli şekilde atılabilmesi) yeterli düzeyde sürdürülebilmesi için spontan solunumu yetersiz kalan hastalarda, ventilasyonun mekanik olarak sağlanması ve solunum işinin azaltılmasına

mekanik ventilasyon denir. Solunum işinin spontan ya da mekanik olarak sağlanmasında, oksijen kaynağı ile akciğerler arasında oluşan basınç farklılıkları rol almaktadır. Mekanik ventilatörler ile bu basınç farkları oluşturulabilir. Mekanik ventilasyon cihazlarının pozitif basınç uygulayan çeşitleri daha yaygın olmakla birlikte, negatif basınç (tank respiratör) uygulayarak solunumu sağlayan tipleri de vardır. Pozitif basınçlı mekanik ventilasyon; kullanılabilirlik ve etkinlik açısından negatif basınçlı ventilasyondan daha üstündür (113). Bu bağlamda KOAH alevlenmeye bağlı solunum yetmezliğinde öncelikle pozitif basınçlı ventilasyon tercih edilmektedir.

KOAH alevleme hastalarında solunum yetmezliği birden fazla nedene bağlıdır. Alveolar hacmin kaybıyla oksijenasyonda bozulma, ölü boşlukta artış, hava yolu rezistansı artışı ve elastik geri çekilmede azalma ile solunum işi artışı gibi solunum mekaniklerinin etkilenmesiyle ventilasyonda bozulma gerçekleşir. KOAH alevlenmede artan solunum işinin yaklaşık % 65'i hava hapsine sekonder oto-PEEP ve dinamik hiperinflasyona bağlıdır. Bu iki durum neticesinde inspiratuvar kaslarda kronik yorgunluk ve çeşitli hasarlar meydana gelir. Özellikle diyafram kası düzleşir ve etkin kasılamaz. Kronik solunumsal kas disfonksiyonu, tidal volümün üçte ikisinin oluşumunu sağlayan diyafram kasının etkin kasılamaması solunum mekaniklerini belirgin şekilde değiştirir. KOAH hastalarında akut solunum yetmezliği geliştiğinde, vücudun hücresel metabolizması için gerekli oksijenin neredeyse yarısı kadarı solunum kasları tarafından kullanılabilir. Yüksek enerji tüketerek fonksiyon gösteren bu kaslar, kısa bir süre sonra yorgun düşmektedir ve solunum yetmezliği tolere edilemez hale gelmektedir. Bu aşamadaki hastanın, solunum kaslarının dinlendirilmesi ile kas fonksiyonlarının düzeltilebilmesi, transdiyafragmatik elektromiyelografi aktivitesinin ve solunum kas işinin azaltılabilmesi için pozitif basınçlı ventilasyon (PBV) kullanılmaktadır. PBV kollabe olan alveollerin açılmasını sağlayarak, (V/Q) dengesizliğini düzeltir, alveolar hipoventilasyonu azaltır, akciğer kompliyans bozukluğunu düzeltir. Ayrıca KOAH hastalarında bronşiyal obstrüksiyonu / spazm, mukus sekresyonu ve mukoza ödemeine bağlı olarak ortaya çıkan hava hapsine sekonder oluşan oto-PEEP'i, ekspiryum sonundaki basınç ile dengeleyerek, solunum iş yükünü azaltır. Pozitif basınçlı ventilasyon NIMV (nazal,

oronazal, tam yüz, helmet maskesi) veya IMV (endotrakeal tüp, trakeostomi) olarak uygulanabilmektedir.

NIMV endotrakeal tüp gibi invaziv bir ekipman kullanılmadan, çeşitli maskeler aracılığıyla, pozitif basınçlı solunum desteği sağlayan bir yöntemdir. Akut ve kronik solunum yetmezliklerinde kullanılabilen bir tekniktir. Akut kullanımda; semptomların iyileştirilmesi, solunum iş yükünün azaltılması, oksijenizasyonun iyileştirilmesi, hasta konforunun düzeltilmesi ve entübasyonun engellenmesi; kronik kullanımda ise uyku kalitesinin artırılması, yaşam kalitesinin ve fonksiyonel durumun iyileştirilmesi, sağ kalım süresinin uzatılması gibi temel amaçları vardır (114) (115). NIMV çok yaygın klinik kullanımı olan bir tekniktir. Bunlar Tablo 2.11.'de gösterilmiştir (116).

Tablo 2.10. NIMV kullanım alanları

| |
|---|
| Akut KOAH alevlenmeleri |
| Akut kardiyojenik pulmoner ödem |
| İmmünsüprese hastalardaki solunum yetmezlikleri |
| KOAH hastalarının mekanik ventilatörden ayırma süreçleri |
| Hipoksik solunum yetmezliği |
| Preoksijenasyon, bronkoskopi, extübasyon başarısızlık |
| Palyatif resüste edilmeyecek hastaların solunum yetmezlikleri |
| Astım atakları, status astmatics |
| ARDS, pnomoni |
| Nöromuskuler hastalıklar |
| Obstrüktif uyku apne sendromu |
| Obezite hipoventilasyon sendromu |

ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome (Akut Solunum Sıkıntısı sendromu)

KOAH alevlenmelerinde, NIMV sıkça kullanılan bir ventilasyon desteğidir. Yakın zamanda, Amerika'da yapılan çok merkezli kapsamlı bir çalışmada başarı oranı % 85 gibi yüksek oranda tespit edilmiştir (117). NIMV'in oksijenizasyonu ve solunumsal asidozu iyileştirdiği, PaCO₂, solunum sayısı, solunum işi ve dispneyi

azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca standart tedavi ile karşılaştırıldığında; entübasyon riskini % 65 oranında, hastane mortalitesi % 55 oranında ve hastanede kalış süresini 1,9 gün kadar azalttığı tespit edilmiştir (118).

NIMV uygulanırken genelde, oronazal veya tüm yüz maskesi tercih edilmektedir. Maske seçimi hastanın yüz anatomisine uygun olmalı, yüz cildine zarar vermeyecek, alerjik reaksiyon oluşturmeyen silikon materyallerden yapılmalıdır. Maske bağları, hava kaçağına minimal izin verecek şekilde (pozitif basınç kaybı oluşturmayacak kadar) hasta konforunu bozmayacak sıklıkta bağlanmalıdır. Bu bağlamda uygun ventilasyon modu ve maske seçimi ile hasta-ventilatör uyumunun sağlanması, NIMV'in başarısını etkileyen en önemli faktördür. Oronazal yüz maskelerinin nazal maskelere göre etkinlik açısından daha üstün olduğu, daha az hava kaçağı ile yeterli pozitif basınç sağladığı ve dakika ventilasyonunu daha fazla artırdığı kanıtlanmıştır. Helmet tip maskelerinin ise hasta toleransını artırdığı, uygulamaya bağlı lokal komplikasyonları azalttığı ve etkinlik açısından diğer yüz maskeleriyle arasında fark olmadığı bildirilmiştir (119).

NIMV tedavisinin başarısı hasta uyumuna bağlıdır. Bu yüzden hastaya, NIMV uygulanmadan önce, işlemle ilgili bilgi verilmelidir. Daha sonra uygun boyuttaki maske, yarı oturur pozisyonda hastanın yüzüne uygun şekilde yerleştirilmeli, hastanın ventilatör ile senkron soluyabilmesi için süre tanınmalıdır. Yarı oturur pozisyon; hem total akciğer kapasitesini arttırdığından hem de ventilatör ile ilişkili pnömoniye azalttığından önemlidir. Özellikle uygulamanın ilk birkaç saatinde, NIMV başarısını arttırmak için yakın gözlem şarttır. NIMV tedavisine düşük IPAP basınçlarıyla (5-10 cm H₂O basınç desteği verilerek) başlanılıp gerekirse artırılır. Genellikle en az 5 cm H₂O PEEP kullanılır. Hipoksemisi ön planda olan hastalarda, PEEP değeri daha da yükseltilebilir. Hastalara SaO₂ % 88-92 olacak şekilde O₂ verilmelidir. Bronkodilatör ya nebulizasyonla ya da devreye takılan bir aparat yardımıyla inhaler şekilde verilebilir. Nebulizasyon esnasında mekanik ventilasyon desteği kesilmemelidir (120). Akut tabloda, NIMV altında, ilk 1-2 saat hasta yakın takip altında tutulmalı, bilinç durumu, maske, devre veya hava akımından kaynaklanabilecek sorunlar izlenmelidir. Hastanın saturasyon düzeyi takip edilmeli ve SaO₂ % 90 civarında tutulmalıdır. NIMV başladıktan sonraki ilk yarım saatte, hastanın arter kan gazı alınarak pH ve PaCO₂ değerleri kontrol edilmelidir. Solunum sayısında azalma NIMV başarısını gösteren en

önemli parametredir (120). Yardımcı solunum kas kullanımında azalma, paradoks solunumda ve interkostal çekilmelerde düzelme, NIMV başarısını gösteren diğer parametrelerdir. Laboratuvar olarak hastanın arter kan gazında hipoksemisinin, hiperkapnisinin, pH değerinin düzelmesi başarı kriteri olarak değerlendirilmektedir (120). NIMV başarısını arttırmak için; uygun hasta seçimi, uygun cihaz, devre, maske kullanılması, tedavinin uygun yerde yapılması, yakın monitorizasyon ve tecrübeli, sabırlı sağlık çalışanı gereklidir.

NIMV akut solunum yetmezliği, hiperkapnik respiratuvar asidozu, ciddi dispnesi, takipnesi, paradoksal solunumu ve yardımcı solunum kas kullanımı olan hastalarda kontrendikasyon yoksa uygulanabilir. NIMV kontrendikasyonları Tablo 2.12.'de gösterilmiştir (121) (122).

Tablo 2.11. NIMV kontrendikasyonları

| |
|---|
| Kardiyak veya respiratuvar arrest |
| Hiperkapniye bağlı olmayan bilinç bulanıklığı |
| Hava yolu reflexlerinin korunamaması |
| Üst hava yolu obstrüksiyonu |
| Yüz cerrahisi, travması, deformitesi ya da yanığı nedeniyle maske uyumsuzluğu |
| Hemodinamik instabilite, şok veya stabil olmayan kardiyak aritmi |
| Üst gastrointestinal sistem kanaması, süphesi |
| Ciddi ensefalopati (GKS)<10) |
| Tedavi edilmemiş pnömotoraks |
| Sekresyonların atılamaması, yüksek aspirasyon riski* |
| Hastanın tolere edememesi * |

*Rölatif kontrendikasyonlar, GKS: Glasgow koma skalası

KOAH alevlenme hastalarında, NIMV uygulaması, tedavi başlangıç sürecinde uygulandığı gibi, invaziv mekanik ventilatör uygulanan hastaların ventilatörden ayrılma aşamasında da başarıyla kullanılmaktadır. “Weaning” süresini kısaltarak mekanik ventilasyona bağlı komplikasyonların azalmasını sağlar. Bilinci açık, yeterli

öksürük refleksi ve yutma fonksiyonu olan, kliniği stabil olan, maske yüz uyumu olan hastalar, NIMV uygulaması için uygun hastalardır.

Uygun hastalarda NIMV'in invaziv mekanik ventilasyona göre birtakım avantajları vardır; kolayca hastadan ayrılabilir bu şekilde beslenmeye ve konuşmaya imkân sağlar, üst hava yollarının doğal savunma mekanizmaları devam eder, hava yollarının doğal nemlendirilmesi devam eder, sedasyon gereksinimi azdır, acil servis, yoğun bakım ünitesi ve evde uygulanabilir, pnömoni komplikasyonu IMV'ye göre daha düşüktür. NIMV başarısını etkileyen faktörler Tablo 2.13.'de gösterilmiştir (123) (124).

Tablo 2.12. Akut solunum yetmezliğinde NIMV başarısını belirleyen faktörler

| |
|--|
| Ventilatör ile senkronize soluyabilme |
| İyi tolerans (maske uyumu), dişlerin iyi durumda olması, daha az hava kaçağı |
| Daha az sekresyon çıkarma, yutma refleksinin iyi olması |
| Solunum sayısı <30/dk., pH > 7,25 |
| İlk 1.saatteki NIMV yanıtı; Solunum sayısında düşme, pH'da iyileşme, oksijenizasyonda iyileşme, PaCO ₂ 'de azalma |
| Hastalık ciddiyet skorlarının (APACHE II) düşük olması |
| Glaskow koma skoru yüksekliği, bilincin iyi durumda olması |
| KOAH, AKS'nin eşlik etmediği kardiyojenik pulmoner ödem hastaları |
| Pnömoni veya ARDS olmaması |
| Hipoksemik solunum yetmezliğinde bir saat sonrasında PaO ₂ /FiO ₂ > 146 olması |
| Ekibin yeterli tecrübeye sahip olması |

APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi), ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome (Akut Solunum Sıkıntısı sendromu), PaO₂/FiO₂: Arteriyel parsiyel oksijen basıncı / Fraksiyonel inspire edilen oksijen oranı, PaCO₂: arteriyel kandaki parsiyel karbondioksit basıncı, AKS: Akut Koroner Sendrom

NIMV başarısının; fayda görebilecek uygun aday hastaların belirlenmesi, desteğin erken dönemde başlanması ve tecrübeli bir ekip tarafından uygulanması gibi faktörlere doğrudan bağlı olduğunu da unutmamak gereklidir.

Ağır KOAH alevlenmelerinde, NIMV uygulanamayan veya NIMV ile başarı sağlanamayan hastalarda invaziv mekanik ventilasyon gerekebilmektedir. IMV için

yoğun bakım koşulları gereklidir. Hastanın sıklıkla sedasyonu gereklidir. Sekresyonları aspire edilmelidir. Oral beslenemeyeceği için parenteral ya da enteral beslenmesi sağlanmalıdır. Hasta konuşmadığı için çevre ile iletişimi bozulabilir ve anksiyetesi artabilir. IMV endikasyonları Tablo 2.14.'te gösterilmiştir (9).

Tablo 2.13. IMV endikasyonları

| |
|--|
| NIMV uygulanamayan veya NIMV'i tolere edemeyen hastalar |
| Kardiyak veya solunumsal arrest |
| Bilinç kapalılığı |
| Masif aspirasyon veya devamlı kusma |
| Sıvı ve vazopressörlere yanıt vermeyen ciddi hemodinamik instabilite |
| Ciddi kardiyak aritmi neticesindeki hemodinamik instabilite |
| NIMV'e rağmen ciddi hipoksemi veya solunumsal asidemi gelişmesi |

KOAH alevlenmesine bağlı ağır solunum yetmezliği ile kabul edilen ve solunum arrestine gidebilecek hastalarda, hayati risk nedeni ile ilk tercih edilen solunum desteği, IMV'dir. Daha hafif olgularda öncelikli olarak NIMV denenmeli, 1-2 saat içerisinde klinik bulgularda ve gaz alışverişinde (kan gazı değerlendirmesi ile) düzelme olmaz ise entübasyon ve IMV düşünülmelidir. NIMV tedavisinin hangi hastalarda başarısız olabileceğini öngörebilmek için çeşitli kriterler öne sürülmüştür; ancak klinik pratikte 2 saatlik NIMV denemesi sonrası; solunum iş yükünün halen hafiflememesi (solunum hızında azalmama, aksesuar solunum kaslarını kullanmaya devam etme, abdominal solunum, terleme, hasta ventilatör uyumsuzluğu, bilinç durumunda kötüleşme gibi) ve solunumsal asidozda kısmen de olsa düzelme olmaması durumunda, geciktirmeden endotrekeal entübasyon düşünülmelidir. Bu noktada dikkat edilmesi gereken konu; NIMV başarısızlığı sonrası entübasyonu geciken vakaların mortalitesi, başlangıçta IMV alan hastalara göre kötüdür (123). Bu bağlamda, erken NIMV başarısızlığının süre ve sebeplerini irdelemek önemlidir. Özyılmaz ve arkadaşlarının belirttiği gibi NIMV başarısızlıklarını süre bazında ani (1.-60.dk. arası), erken (1.-48. saat arası) ve geç (48. saat sonrası) olarak sınıflandırabiliriz. Bu sınıflamaya göre NIMV başarısızlıklarının oranı sırasıyla; % 15'i ani, % 17'si erken, % 68'i ise geç olarak görülmektedir (123). Ani başarısızlığın muhtemel nedenleri;

zayıf öksürük refleksi, aşırı sekresyon, hiperkapnik ensefalopati, intolerans, ajitasyon ve hasta-ventilatör uyumsuzluğudur. Muhtemel müdahaleler arasında solunum fizyoterapisi, erken fiberoptik bronkoskopi (havayolu muayenesi, sekresyonların temizlenmesi vb.), ventilatör ayarlarının değiştirilmesi ve yeterli sedasyon yer alır. Erken ve geç başarısızlık için Tablo 2.2.7.'deki kriterler dikkate alınmalıdır. Ayrıca hiperkapni şiddetinin bir göstergesi olan pH seviyesinin, NIMV başarısını belirlemede kritik bir faktör olduğu bilinmektedir. PH'nın alt limit değeri için bazı değerler (pH <7.25) bildirilmiş olsa da günümüzde kanıta dayalı olarak belirlenmiş bir pH alt limiti yoktur, ancak pH ne kadar düşük ise NIMV başarısızlığı riski o kadar artacağı akılda tutulmalıdır (123). Bu tür derin asidemi kliniğindeki KOAH alevlenme hastaları, sık alınan AKG ile yakın takip edilmeli, gerektiğinde acil endotrekeal entübasyona hazırlıklı olunmalıdır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız; *Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Yerel Etik Kurulu*'nun 25.02.2020 tarihli, 20/191 proje numaralı değerlendirme ve 2020/05-45 numaralı etik kurul karar onayı alındıktan sonra, 1 Ocak 2015-31 Aralık 2019 tarihleri arasında Anestezi YBÜ'ye kabul edilen ve çalışmanın dahil edilme kriterlerine uygun hastaların dosyaları incelenerek yapılmış bir retrospektif kohort çalışmasıdır. Retrospektif dosya tarama çalışması olduğu için hastalardan aydınlatılmış onam alınmamıştır.

3.1. Araştırmanın Yeri

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Anesteziyoloji Yoğun Bakım Bilim Dalı

3.2. Araştırmanın Amacı

Bu çalışma, KOAH alevlenme tanısı ile yoğun bakım ünitesinde NIMV tedavisi alan hastalarda, HFO'nun tedaviye ilave olarak kullanılmasının; entübasyon oranına, invaziv mekanik ventilasyon süresine, enteral beslenme hedeflerine ulaşabilme süresine, yoğun bakım ve hastane yatış süresine ayrıca mortaliteye etkisinin araştırılması amacıyla yapılmıştır.

3.3. Araştırma Popülasyonu

Dahil edilme kriterleri;

- 1) Daha önceden GOLD ve ulusal KOAH rehberlerine göre KOAH tanısı almış, >18 yaş olan YBÜ takibi gereken akut KOAH alevlenme hastaları;
- a) Nefes darlığı, kronik öksürük veya balgam çıkarma yakınması olan ve risk faktörlerine sahip, spirometrede bronkodilatör sonrası 1. saniyedeki zorlu ekspiratuvar hacmin zorlu vital kapasiteye oranı (FEV_1/FVC) < % 70 olan hastalar KOAH tanısı almış olarak,

- b) KOAH tanısı almış, mevcut semptomlarında ek tedavi gerektirecek şekilde akut bir kötüleşme olan hastalar; KOAH alevlenme hastaları olarak, YBÜ’de NIMV tedavisi uygulanmış ise çalışmamıza dahil edilmiştir.

Dışlanma kriterleri;

- 1) Acil servise KOAH alevlenme tanısı ile kabul edilen takibi sırasında kardiyak arrest, hemodinamik insatabilite, septik şok, GKS<8 gibi klinik durumların gelişmesi neticesinde entübe edilip YBÜ’ye kabul edilen hastalar,
- 2) NIMV uygulanmasının kontraendike olduğu hastalar (orofasial travma, yanık, aşırı balgam ve yetersiz ekspektorasyon kabiliyeti, GkS<8 olup bilinci kapalı hastalar),
- 3) NIMV’i tolere edemeyen, uyumsuz hastalar,
- 4) Pnömotoraks olan hastalar,
- 5) Trekeostomisi olan hastalar,
- 6) Son 6 ay içerisinde radyoterapi, kemoterapi almış aktif malignitesi bulunan hastalar,
- 7) Gebeler,
- 8) Dosyalarına ulaşılamayan hastalar,
- 9) Yanlışlıkla ile KOAH tanısı girilen hastalar,
- 10) 48 saatten kısa süreli YBÜ yatışı olan hastalar, çalışmamıza alınmamıştır.

3.4. Araştırma Yöntemi

1 Ocak 2015-31 Aralık 2019 tarihleri arasında Anestezi YBÜ’ye kabul edilen ICD 10’a (Uluslararası Hastalık Sınıflandırması-10) göre J44, J44.0, J44.1, J44.8, J44.9 kodlu KOAH tanısı olan hastaların dosya numaraları, hastane bilgi işlem biriminden alınarak, orijinal dosyaları arşivden temin edildikten sonra, elektronik kayıtlar da kullanılarak çalışma parametreleri kayıt edilmiştir.

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hastanesi Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi’ne kabul edilen, KOAH alevlenme hastalarında, NIMV ve HFO tedavileri hastanın klinik ve laboratuvar değerlerine göre döngü halinde, 2-2, 2-4, 2-6, 2-8, 2-10 [sırası ile NIMV/HFO süresi (saat)] olmak üzere, son birkaç yıldır rutin olarak

kullanılmaktadır. Bu çalışmada, KOAH alevlenme tanısı ile NIMV tedavisi altında izlenen hastalarda, HFO tedavisinin ilave olarak kullanılmasının; oksijenasyona, karbondioksit temizlenmesine, entübasyon oranına, invaziv mekanik ventilasyon süresine, beslenme başlanabilme süresine, yoğun bakım ve hastane yatış süresine ve mortalite oranlarına etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Retrospektif olarak planlanan bu çalışmada, yoğun bakım ünitemize KOAH alevlenme nedeniyle kabul edilen hastalar; NIMV ile birlikte standart oksijen tedavisinin (SOT) kullanıldığı hastalar (NIMV/SOT grubu) olarak ve NIMV ile birlikte HFO tedavisi alan hastalar (NIMV/HFO grubu) olarak gruplandırılmıştır.

Veriler girilirken elektronik ortamdaki; (Nucleus, Medikal Bilgi Sistemi-MONAD Yazılım,1998, ANKARA) doktor klinik seyirleri, laboratuvar sonuçları, arşiv dosyalarındaki; doktor ve hemşire gözlemleri ayrıca varsa kan gazı raporları kullanılmıştır. Nucleus sistemi verileri ile yazılı dosya verileri birlikte değerlendirilmiştir. Nucleus'tan hasta demografik verileri, tanı ve komorbidite bilgileri, konsültasyon sonuçları, laboratuvar sonuçları ve doktor klinik raporları incelenerek veriler kayıt edilmiştir. Hemşire gözlemlerinden; günlük kaç saat NIMV veya HFO aldıkları, beslenme rejim türleri, NIMV için Peep, Psupport, IPAP, FiO₂ değerleri, HFO için akım ve FiO₂ değerleri, entübasyon yapılmış ise günü ve total IMV süresi ve kullanılan medikal tedavi bilgileri elde edilmiştir.

Hastaların takibinde Dräger Evita® V300 ventilatör, Inifiniti C300 mönitör ve HI-Flow Star nasal oksijen kanülü ve NIMV maskeleri (Drägerwerk AG & Co. KGaA Moislinger Allee 53–55 23558 Lübeck, Almanya), AKG ölçümü için Radiometer ABL90 flex (Radiometer, Kopenhag, Danimarka) cihazı ve SOT için ayarlanabilir akımlı merkezi oksijen sistemi kullanılmıştır.

3.4.1. YBÜ'de Hasta Tedavisi

YBÜ'ye yatırılıp monitörize edilen hastaların, hızlı ilk bakışı, gerekli ise müdahalesi ardından; mümkünse kendilerinden, değilse yakınlarından anamnez alındıktan sonra fizik muayeneleri yapılmıştır. Daha sonra periferik damar yolu açılmış ve arter kateterizasyonu (ilk tercih radial arter) yapılmıştır. Rutin kan tetkikleri ve AKG örneği alınmıştır. Kabulde, yeni çekilmiş akciğer grafisi ve elektrokardiyoğrafi yoksa yeniden çekilmiştir. AKG, akciğer grafisi ve

elektrokardiyoğrafi değerlendirmelerinin ardından hasta komorbiditeleri açısından ilgili branşlara konsültasyon yapılmak suretiyle danışılmış, medikal ve uygulamalı tedavileri düzenlenmiştir.

KOAH alevlenmesinin tedavisi farmakolojik ve non farmakolojik tedavi olarak uygulanmıştır.

Farmakolojik Tedavi: Farmakolojik olarak temelde üç grup ilaç; bronkodilatatörler, kortikosteroidler ve antibiyotikler/antiviraller ilaveten klinik olarak ihtiyaç görüldüğünde mukolitik ajanlar gibi diğer ilaçlar da kullanılmıştır.

Bronkodilastasyon için kısa etkili inhaler β_2 -agonistlerden salbutamol, nebulizatör ile hastalara 4-6 saate bir 5mg/4ml veya kısa etkili antikolinergiklerden ipratropium bromür, 10-12 saate bir 1mg/ml inhaler olarak uygulanmıştır. Kısa etkili bronkodilatörler veya kısa etkili antikolinergik ajanlar, kardiyak ya da diğer istenmeyen etkilerden dolayı kesilmediği takdirde sürekli verilmiştir. Ekspektorasyon sağlamak için mukolitik olarak n-asetilsistenin, 12 saatte bir 300mg kullanılmıştır.

Antiinflamatuvar etkinlik açısından sistemik steroid olarak metilprednizolon; 40mg/gün olarak, oral veya intravenöz şekilde ilk 5-7 gün kullanılmış olup, yatışı uzayan, solunum yetmezliği devam eden hastalarda 2 hafta gibi daha uzun süreler de kullanılmıştır. Daha önceden inhaler kortikosteroid tedavisi almış olanlarda, inhaler kortikosteroid olarak budesonid, günde 1 ya da 2 kez 500mg şeklinde uygulanmıştır.

KOAH alevlenme etyolojisinde en sık neden solunum yolu enfeksiyonları olsa da viral ya da bakteriyel patojen ayrımı başlangıçta yapılamadığı için hastalara ampirik olarak, enfeksiyon hastalıkları bölüm önerileriyle, antibiyotik veya antiviral tedaviler uygulanmıştır. Özellikle bakteriyel enfeksiyonu düşündüren, balgam pürülansında ve miktarında artış bulguları olan hastalara, ampirik antibiyotik tedavisi başlanılmıştır. Antibiyotik başlanırken lokal bakteriyel direnç paterni göz önünde bulundurulmuştur. Antibiyotik başlanması kararı alınırken akut faz reaktanlarından faydalanılmıştır. C-reaktif protein ve bakteriyel enfeksiyonlara daha selektif olan prokalsitonin yükselişi, balgam direkt mikroskopisi, lokosit sayı ve içeriği ile birlikte değerlendirilmiştir. Sıklıkla ampisilin-sulbaktam + klaritromisin / doksisisiklin, piperalsin-tazobaktam + klaritromisin / seftriakson / doksisisiklin / florokinolon grubu antibiyotikler kullanılmıştır. Klinik takip sırasında balgam, derin trakeal aspirat, kan ve çeşitli örneklerden alınan kültür sonuçlarıyla selektif antibiyotikler verilmiştir. Semptomların

başlangıcından ilk 72 saati geçmemiş hastalarda, oseltamivir 75mg günde tek tablet başlanmış olup, alınan solunum yolu viral bakteriyel panel sonucuna göre tedaviye yön verilmiştir.

Nonfarmakolojik Tedavi: Hastalar klinik durumlarına ve AKG'lerine göre anestezi hekimleri tarafından standart oksijen tedavisi (SOT), HFO, NIMV/SOT veya NIMV/HFO ile takip edilmiştir. SOT, HFO ve NIMV belirli protokollere göre uygulanmıştır.

Oksijen Tedavisi: Alevlenme nedeniyle YBÜ'ye kabul edilen KOAH hastalarına, oksijen saturasyonu % 88-92 olacak şekilde oksijen desteği verilmiştir. Oksijen ihtiyacı; 1-5 L/dk. arasında ise nasal kanül, 5-10 L/dk. arasında ise basit maske, 10-15 L/dk. arasında ise rezarvuvarlı geri solumasız maskeler, 15lt/dk.'dan daha yüksek ise nasal kanül aracılığıyla HFO sistemi kullanılmıştır. Hastalar, AKG ile sıkça kontrol edilmiş, karbondioksit (CO₂) retansiyonu veya asidemide derinleşme olmaksızın, hastalara 60 mmHg < PaO₂ < [102-(yaş x 0,27 (yaşa göre PaO₂)] mmHg olacak şekilde hiperoksiden kaçınılarak yeterli oksijen verilmeye çalışılmıştır.

Ventilatör Desteği (HFO-NIMV-IMV): AKG değerlendirmesi ile pH ≤ 7.35, PaCO₂ > 45 mmHg ve dakikadaki solunum sayısı > 24 olan hastaların, solunum eforu da göz önünde bulundurularak öncelikle NIMV tedavisi başlanmış ve 30 dk. içerisinde AKG kontrolü ile tedavinin uygunluğu YBÜ anestezi doktorları tarafından teyit edilmiştir. Uygunluk kararı alınırken; öncelikle hastanın solunum eforunun azalması, dakikadaki solunum sayısının sebat etmesi veya azalması ile beraber vital bulgularının hastanın komorbiditelerine göre beklenen aralıkta olup bilincin açık ya da GKS >11 (minimum Görme: 3, Konuşma: 4, Motor: 5) olması ve AKG'de pH >7.20, PaO₂ >60, PaCO₂ <100 olacak şekilde kabuldeki kan gazına göre PaCO₂'nin yükselmemesi, O₂ ihtiyacının artmamış olması, metabolik veya respiratuvar asideminin derinleşmemesi dikkate alınmıştır. Eğer hasta yukarıda belirtilen kriterleri sağlamışsa, NIMV'i tolere edebilmişse yaklaşık olarak 1. ve 2. saatteki AKG'leri alınarak takip edilmiştir. Solunum yetmezliği artan, NIMV'i tolere edemeyen, asidemisi derinleşen hasta entübe edilerek IMV ile takip edilmiştir.

NIMV oronazal silikon maske ile uygulanmıştır. Başlangıçta FiO₂ % 40-60, PEEP 5 cmH₂O, Psupport 5 cmH₂O olarak ayarlanmış ancak hastanın PaO₂<60 veya SaO₂<% 90 ise PEEP 2-5 cmH₂O arttırılmıştır. Hastanın intrinsik PEEP düzeyini

yenecek düzeyde, PEEP artırılarak 8-10 cmH₂O civarında tutulmuştur. 5-10 dk. içerisinde hasta yeterli tidal (volüm 6-8 ml/kg) oluşturamaz ise Psupport 2-5 cmH₂O artırılmıştır. İnspiratuar pozitif havayolu basıncı (IPAP) 15 cmH₂O olduktan sonra, solunum sayısı <30/dk., tidal volüm 6-8 ml/kg olacak şekilde, IPAP 2-3 cmH₂O artırılarak, IPAP maximum 30-35 cmH₂O olacak şekilde ayarlama yapılmıştır. PEEP ve Psupport artırılması suretiyle istenilen oksijenasyon sağlanamamışsa FiO₂ yüzdesi artırılmıştır. FiO₂ yüzdesi, PaO₂'nin yaşa göre hesaplanan değerinin [102-(yaş x 0,27) mmHg], üstünde olmayacak şekilde, titre edilerek artırılmıştır. Ventilatör modu olarak SPN-CPAP/PS (Spontan - Sürekli Pozitif Havayolu Basıncı / Basınç Desteği) kullanılmıştır.

NIMV ile temel olarak yüksek IPAP basınçlarından kaçınılarak komplikasyon risklerini azaltıp, solunum eforunu azaltacak şekilde ventilasyon ve oksijenasyon sağlanmıştır. Tedavinin devamlılığı için, hastanın ventilatörle uyumu ve rahatlığı açısından gerek sözlü telkin gerekse uygun sedatif ilaç uygulamaları yapılmıştır.

HFO sistemi olarak, kliniğimizdeki Dräger Evita® V300 ventilatörlerinin O₂ Terapi modu kullanılmıştır. Bu modda; O₂ konsantrasyonu FiO₂ % 21-100, akım ise 2-50 L/dk. aralığında, inhalasyon sıcaklığı 37 °C olarak uygulanabilmektedir. Hastaya uygun boyuttaki (küçük, orta, büyük boy) nasal kanül aracılığıyla distile su yardımı ile nemlendirilmiş şekilde oksijen desteği sağlanmıştır. Başlangıç olarak FiO₂ % 40-60, akım 30L/dk. olarak ayarlanmıştır. HFO ile oksijen sağlanmaya başlandığında oksijen saturasyonu % 88-92 olacak şekilde FiO₂ ayarlanmış ve ilk 30 dk. içerisinde AKG kontrolü yapılmıştır. PaO₂ yaşa göre hesaplanan değerinden fazla olmayacak şekilde, hiperoksiden kaçınılarak, FiO₂ titre edilmiştir. PaCO₂'de kısmi (5 mmHg) artış, asidemi de derinleşme görüldüğü takdirde akım artırılmak suretiyle karbondioksit süpürülme mekanizması kullanılmaya çalışılmış ve 30 dakika içerisinde kontrol AKG alınarak değerlendirilmiştir. Hastanın solunum eforunda ciddi belirgileşme olmaksızın solunum sayısı<30/dk., dakika ventilasyonu yeterli, AKG da ciddi kötüleşme bulguları göstermeyen, vital bulgularının hastanın komorbiditelerine göre beklenen aralıkta olup bilincin açık ya da GKS >11 (minimum Görme: 3, Konuşma: 4, Motor: 5) olan hastalar, HFO altında takip edilmeye devam edilmiştir. Aksi durumlarda basınç destekli NIMV'e geçilmiş, daha ciddi solunum yetmezliği geliştiren durumlarda ise hasta entübe edilerek, IMV ile takip edilmiştir.

NIMV ile tedavi süreleri mümkün olduğunca kısa tutularak, hasta konforu ve toleransı artırılmıştır. Tedavide NIMV uygulanmayan zamanlarda HFO sistemi kullanılmıştır. Hastalar 2-2, 2-4, 2-6, 2-8, 2-10 (sırası ile NIMV/HFO süresi (saat)) olmak üzere döngü şeklinde takip edilmiştir.

KOAH alevlenme hastalarında her ne kadar solunum yetmezliği ön planda olsa da sistemik komorbiditelerinin agra ve olması (kardiyak arrest, hemodinamik instabilite yapan ritm bozuklukları), hastane ve YBÜ yatışı sonucundaki enfektif durumlar (sepsis, septik şok gibi), uzun süreli immobilizasyon akebinde gelişebilen tromboemboli komplikasyonları, YBÜ deliryumu gibi nörolojik dalgalanmalar, GKS'de gerileme (GKS<8), mevcut solunum yetmezliğinin NIMV ile kontrol edilememesi (pH <7.20, PaO₂ <60 veya PaCO₂ >100, solunum sayısı ≥35 olan derin solunumsal asidoz), ARDS gibi ciddi komplikasyonlar gelişebilmektedir. Bu gibi durumlarda hastalar entübe edilmiş ve hastalara IMV desteği sağlanılmıştır.

Beslenme Yönetimi: Hastalar, genellikle acil entübasyon olasılığı ve NIMV ihtiyacı düşünülerek, orali kapalı şekilde YBÜ'ye kabul edilmiştir. İlk 24 saat, hastaların mevcut kliniği takip edilmiş, NIMV ihtiyacı uzamayan, SOT / HFO ile takip edilebilen hastalar mümkün olan en kısa sürede enteral beslenmeye başlamıştır. Özellikle kusma, regurjitasyon, aspirasyon gibi komplikasyonları önlemek amacıyla NIMV sonrası, SOT ya da HFO alınan dönemlerde beslenme sağlanmıştır. Rutin olarak, bulantı/kusma için premedikasyon yapılmamış, semptomları olan hastalara ondansetron 4-8 mg veya gastrik parezi gibi mide boşalmasını geciktirecek hastalığı olanlarda da metoklopramid 10mg oral / iv uygulanmıştır. Beslenmeye başlarken genellikle püre / kıvamlı besinler, hazır mama (Rejim 2) sonrasında katı gıdalar (Rejim 3) kullanılmıştır. Rejim 2'yi tolere edebilen, pulmoner aspirasyon yaşamayan hastalara beraberinde su da (Rejim 1) verilmiştir. Yutma fonksiyonları iyi durumda olan, yatışı uzamayan hastalara rejim 1 verilerek de beslenme başlatılmıştır. Yutma güçlüğü yaşayan ya da oral alımı kısıtlı olan hastalara da nasogastrik/orogastrik beslenme tüpü takılmıştır. Beslenme tüpünün yeri (diyafram altında, mide içerisinde olmalı) postero-anterior portable akciğer grafisi ile doğrulandıktan sonra enteral beslenme sağlanmıştır.

Genel olarak, günlük 25-30 kkal/kg olarak kalori hesabı yapılmış, diyetisyen kontrolünde hastaya özel diyet (diyabetik, karbonhidrattan fakir, protein ağırlıklı,

tuzsuz vb.) sağlanarak, hastanın ventilatör desteği döngüsüne uyacak şekilde aralıklı / bolus beslenme uygulanmıştır.

Solunum yetmezliği derinleşen, klinik olarak IMV ihtiyacı öngörülen hastalarda oral alım kapatılmıştır. Bu durumdaki hastalar entübe edildiğinde nasogastrik/orogastrik beslenme tüpü takılmıştır. Beslenme tüpünün yeri doğrulandıktan sonra sürekli infüzyon şeklinde beslenme öncelikli olarak tercih edilmiştir. 10ml/saat infüzyon hızında başlanılıp, gastrik rezüdü kontrolü yapıldıktan sonra 4-6 saatte bir, infüzyon hızı iki katına çıkarılarak, günlük bazal enerji tüketimini karşılayacak şekilde artırılmıştır. Hemodinamisi instabil olup düşük doz inotropik ajan ya da vasopressör ihtiyacı olan hastalarda, trofik beslenme (barsak bütünlüğünü ve fonksiyonlarını korumak amaçlı 10-20 ml/saat hızında) yapılmıştır.

Hastaların beslenme durumlarının değerlendirilmesinde, birçok yöntem olmasına karşın hiçbiri tam ve kusursuz kabul edilmediğinden, en etkili yöntem olarak klinik değerlendirme tercih edilmiştir. Klinik değerlendirme, antropometrik ölçümler (Vücut kitle indeksi -VKİ) ve biyokimyasal parametreler (Albümin-Prealbumin) göz önünde tutularak hastalar takip edilmiştir. YBÜ'ye kabul edildiğinde, takip sırasında ve taburcu edilmeden önce albümin ve prealbumin alınmış, beslenme yeterliliği açısından kantitatif olarak takip edilmeye çalışılmıştır.

Diğer Tedaviler: Hastalara, gerekli görüldüğünde analjezik olarak; öncelikle parasetamol ya da diğer nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar, daha şiddetli ağrıları olanlara ise narkotik ajanlar; karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri gözetilerek uygulanmıştır.

Sedatif olarak; öncelikle midazolam, remifentanil, dexmedetomidin bu ilaçlar tedarik edilemediği durumlarda ise fentanil, ketamin nadiren de propofol gibi diğer hipnosedatifler kullanılmıştır.

YBÜ'ye kabul edilen her hastaya, rutin tromboemboli profilaksisi uygulanmıştır. Kilo hesabı yapılarak profilaktik dozda düşük molekül ağırlıklı heparin (enoksoparin) kullanılmış, böbrek fonksiyon bozukluklarında glomerüler filtrasyon hızına göre doz ayarlaması yapılmıştır. Nefroloji bölüm önerileriyle bazı hastalarda standart heparin kullanılmıştır.

Her hastaya takip boyunca, yatak içi ve mümkünse yatak dışı hareketlendirme yapılmıştır. Özellikle beslenme dönemlerinde yatak başı 45-60 dereceye kadar

kaldırılmıştır. Hastalar takip edilirken, entübe hastalar haricinde ki bütün hastalara, sırt ve baş kısmı yüksekte olacak şekilde yatak içi pozisyon verilmiştir.

NSAİ ilaçlar başta olmak üzere, çoklu ilaç kullanımına bağlı, mide mukozası inflamasyonları ve stress ülserlerini önlemek için proton pompa inhibitörleri (pantoprazol, omeprazol gibi), H₂ reseptör blokerleri (ranitidin, famotidin gibi) kullanılmıştır.

Hastaların kan şekeri takibi; AKG ve rutin biyokimya tetkikleri ile direkt, parmak ucu kanı ile de glukometre aracılığıyla yapılmıştır. Hastaların kan şekerlerini 140-180 mg/dl aralığında tutmak üzere, gerekli insülin infüzyonları, nötralize mayiler ve diyabetik diyet rejimleri verilmiştir.

Hastalarda santral venöz kateter olarak; sıklıkla vena jugularis interna, acil durumlarda ve daha az sıklıkla vena femoralis nadiren ise vena subklavia kullanılmıştır. Femoral kateterler en kısa sürede (< 48 saat) çıkartılmış, santral venöz kateter ihtiyacın devamı halinde juguler kateter takılmıştır. Santral venöz kateterler endikasyonlar haricinde uzun süreli tutulmayıp, periferik venöz kateterlere geçiş yapılmıştır. Arter kateterizasyonu olarak ilk tercih radial arter, sonrasında dorsalis pedis, erişim sağlanamazsa femoral arter kullanılmıştır. Mümkün olan en kısa sürede femoral arter kateterleri çekilerek, periferik arterler kullanılmaya çalışılmıştır.

Çoklu ilaç kullanımı olası olan YBÜ hastalarında, gereksiz ilaç yükünden endikasyonlar göz önünde bulundurularak kaçınılmıştır. Hastaların klinik durumuna ve ilaç tedariğine göre, iv ilaçlar oral formlara geçilerek tedavi sürdürülmüştür. Taburculuk için; oral form ilaçlara geçiş yapılarak, ilgili branşların konsültasyonları suretiyle hastaların reçeteleri düzenlenmiştir.

Standart olarak her hastaya, genel hemşirelik bakımı sağlanmış olup; uygun yatak içi-dışı hareketlendirme ve pozisyonu, solunum fizyoterapisi ve beslenme rejimi verilmiştir.

3.4.2. Kayıt Edilen Veriler

Cinsiyet, yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), YBÜ kabuldeki APACHE 2 ve SOFA skorları, sigara paket yıl sayısı, biyokütle maruziyeti, KOAH tanı süresi, kabul öncesi oksijen konsantratörü ve BIPAP cihazı kullanım durumu, beta₂ agonist, antikolinergik, steroid, antibiyotik, antiviral tedavi süresi, komorbiditeleri; koroner arter hastalığı

(KAH), konjestif kalp yetmezliği (KKY), brain natriüretik faktör (BNP) değeri, kardiyak ejeksiyon fraksiyonu (EF), aritmi, hipertansiyon, obstüktif uyku apne sendromu (OUAS), nörolojik hastalık, renal ve hepetik yetmezlik, diyabetes mellitüs ve geçirilmiş malignite varlığı, hastane ve YBÜ; 28 ve 90 günlük mortalite durumu, taburculuk yeri, oral-enteral beslenme hedefine ulaşma günü (Oral-Enteral beslenme hedefine ulaşılabilmesi için hastanın rejim 2-3 olarak en az 48 saat beslenmesinin devamı kabul edilmiştir), prealbümin ve albümin kabul ve taburculuk değerleri, hastane ve YBU yatış süresi, NIMV/HFO grubunda döngü kullanılmış ise tipi ve adeti, entübasyon nedeni ve günü, IMV süresi (saat), taburculuk sonrası 3 ay içerisinde YBÜ tekrar yatış durumu kayıt edilmiştir.

Ayrıca aşağıda belirtilen NIMV, HFO, AKG ile ilgili diğer veriler de;

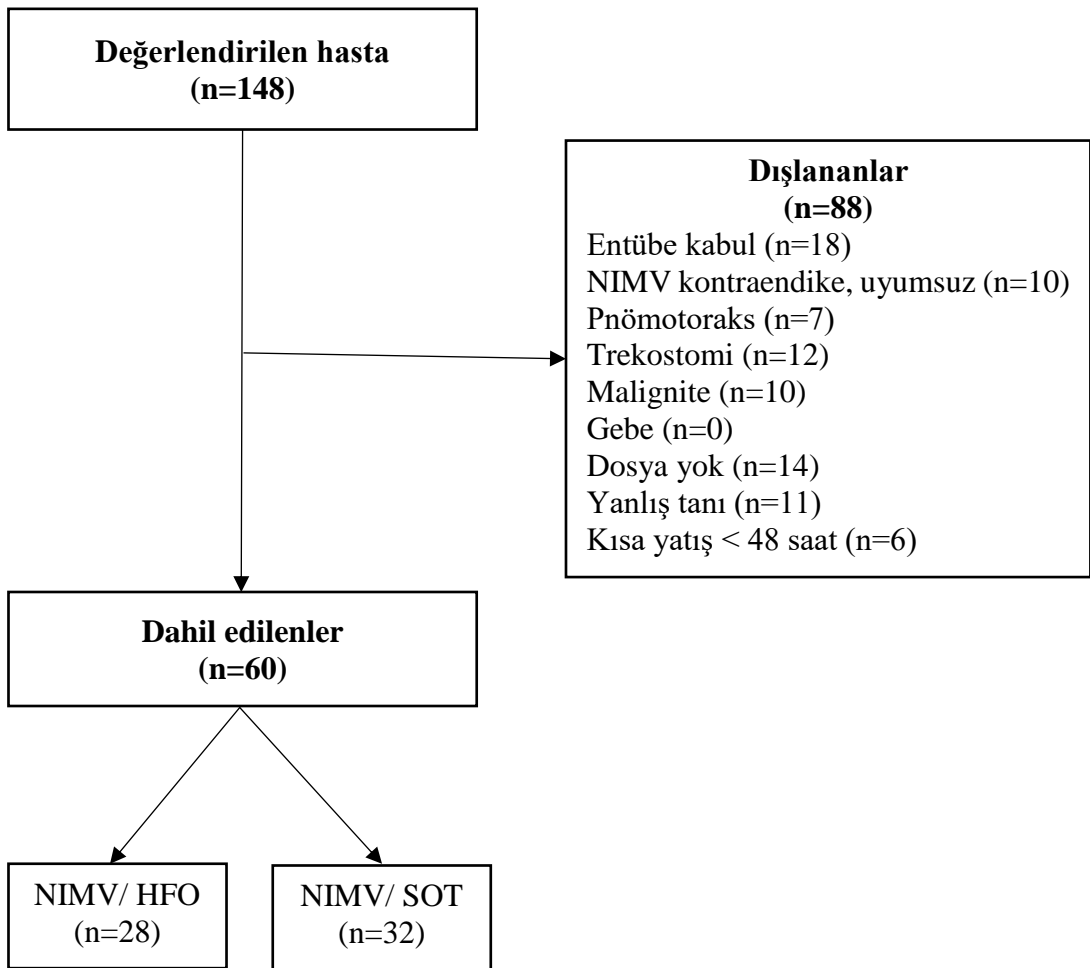
- 1) NIMV ile ilgili (FiO₂, PEEP, Psupport, IPAP, ilk 5 gün günlük ve ilk hafta sonunda toplam uygulanan saat olarak süre)
- 2) HFO ile ilgili (FiO₂, Flow, ilk 5 gün günlük ve ilk hafta sonunda toplam uygulanan saat olarak süre)
- 3) AKG'deki: pH, PaO₂, PaCO₂, laktat ve bikarbonat değerleri, (NIMV/HFO ve NIMV/SOT grupları için ölçüm zamanları; erişkin acil poliklinik kabulünde, YBÜ kabulünde, yaklaşık olarak 2. 12. ve 48. saat takiplerinde olacak şekilde, kişisel bilgisayarlar kullanılarak kayıt edilmiştir.

3.5. İstatistiksel Analiz

Araştırmada verilerin analizi SPSS (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.) ile gerçekleştirildi. Veriler SPSS veritabanına aktarıldı ve grupların ortalama değerleri ortalama \pm Standart Sapma (SS) veya ortanca \pm çeyrekler arası aralık (ÇAA) şeklinde uygun bir şekilde ifade edildi. Sayısal verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Shapiro Wilk testi ile analiz edildi. Gruplar arası karşılaştırma, non-parametrik verilerde Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Kategorik kıyaslama amacıyla ise ki-kare testi kullanılması planlandı. Zamanla tekrarlayan ölçümlerin karşılaştırılmasında varyans analizi (ANOVA) testi kullanıldı. Çoklu regresyon analizi amacıyla tek değişkenli analizde, $p < 0,1$ olan değerleri hesaba katarak çalışmaya devam edilmesi planlandı. $P < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

1 Ocak 2015-31 Aralık 2019 tarihleri arasında, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi'ne kabul edilen, 148 KOAH alevlenme hastasından 88 tanesi dışlanma kriterlerine sahip olduğu için verileri kullanılmamıştır. Geriye kalan 60 hasta, retrospektif olarak incelenmiş, 28 tanesinin NIMV/HFO, 32 tanesinin ise NIMV/ SOT, aldıkları tespit edilmiştir. Çalışmamızın akış şeması Şekil 4.1.'de gösterilmiştir.



Şekil 4.1. Çalışmanın akış şeması

4.1. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

Çalışmaya dahil olan 28 hastaya NIMV/HFO, 32 hastaya NIMV/SOT uygulanmıştır. NIMV/HFO grubundaki 28 hastadan % 36'sı kadın (n=10),

NIMV/SOT grubundaki 32 hastadan % 56'sı kadın (n=18) bireylerden oluşmaktadır.

NIMV/HFO ve NIMV/SOT gruplarındaki hastaların medyan [1.Çeyrek-3.Çeyrek] yıl KOAH tanı süreleri benzerdir ve istatistiksel anlamlı fark oluşmamıştır (sırasıyla 8 yıl [4yıl-12yıl] ve 10 yıl [3yıl-20yıl], p=0,408). Tablo 4.1.'de hastalara ait demografik ve klinik özellikler görülmektedir.

Tablo 4.1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

| Demografik ve Klinik Özellikler | NIMV/HFO (n=28) | NIMV/SOT (n=32) | p |
|--|--------------------|--------------------|-------|
| Yaş (yıl) | 79 [66-84] | 74 [66-82] | 0,402 |
| Cinsiyet (kadın), n (%) | 10 (36) | 18 (56) | 0,112 |
| Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²) | 29 [25-36] | 28 [24-35] | 0,490 |
| Sigara Kullanımı (paket yıl) | 45 [23-50] | 50 [33-68] | 0,216 |
| Biyokütle Maruziyeti, n (%) | 14 (50) | 13 (41) | 0,328 |
| Kabulde O ₂ Konsantratör Kullanımı, n (%) | 20 (71) | 21 (66) | 0,630 |
| Kabulde BIPAP Kullanımı, n (%) | 10 (36) | 11 (34) | 0,914 |

Veriler, medyan [1.çeyrek-3.çeyrek] ve frekans (%) olarak sunulmuştur. BIPAP: Bi-level positive airway pressure

Çalışmamızda, karşılaştırılan iki grup arasında sırasıyla yaş, cinsiyet ve VKİ değerlendirildiğinde anlamlı fark görülmemiştir (p=0,402, p=0,112, p=0,490).

Her iki grupta medyan [1.Çeyrek-3.Çeyrek] yıl sigara kullanım süreleri benzerdir (sırasıyla 45 yıl [23yıl-50yıl] ve 50 yıl [33yıl-68yıl], p=0,216). Biyokütle maruziyeti açısından iki grup karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı fark ortaya çıkmamıştır (sırasıyla % 58 (n=14) ve % 45 (n=13), p=0,328).

Hastaların yoğun bakım öncesi O₂ konsantratör kullanımı; NIMV/HFO grubunda % 71 (n=20), NIMV/SOT grubunda ise % 66 (n=21) olarak tespit edilmiştir ve anlamlı fark oluşturmamıştır (p=0,630). BIPAP kullanımında ise NIMV/HFO grubunda % 36 (n=10), NIMV/SOT grubunda % 34 (n=11)'lük bir oranla her iki grupta da benzerdir (p=0,914).

NIMV/HFO ve NIMV/SOT grupları arasında yoğun bakıma kabulde hesaplanan medyan SOFA ve APACHE II skorları arasında anlamlı fark

saptanmamıştır (sırasıyla SOFA skorları 5 [4-6] ve 4 [3-6], $p=0,453$; sırasıyla APACHE II skorları 14 [12-17] ve 15 [12-20], $p=0,987$).

4.2. Hastaların Eşlik Eden Hastalıkları

Kabul edilen hastalarda, her iki grupta da en sık hipertansiyon [sırasıyla % 96 (n=27) ve % 88 (n=28)] ikinci sıklıkta diabetes mellitus [sırasıyla % 64 (n=18) ve % 88 (n=28)] olduğu görülmüştür. Ayrıca sıklıkla konjestif kalp yetmezliği, akut veya kronik böbrek fonksiyon bozukluğu ve atriyal fibrilasyon eşlik etmektedir. Tablo 4.2.'de hastalara eşlik eden hastalıklar görülmektedir.

Tablo 4.2. Hastaların eşlik eden hastalıkları

| Ek Hastalıklar | NIMV/HFO (n=28) | NIMV/SOT (n=32) | p |
|---|----------------------------|----------------------------|----------|
| Hipertansiyon, n (%) | 27 (96) | 28 (88) | 0,359 |
| KKY, n (%) | 18 (64) | 16 (50) | 0,265 |
| EF (%) | 60 [51-60] | 60 [45-60] | 0,113 |
| KAH, n (%) | 7 (25) | 13 (41) | 0,200 |
| Atriyal Fibrilasyon, n (%) | 14 (52) | 14 (44) | 0,535 |
| OUAS, n (%) | 3 (12) | 3 (10) | 0,573 |
| Nörolojik bozukluk, n (%) | 8 (29) | 9 (31) | 0,839 |
| Diabetes Mellitus, n (%) | 18 (64) | 21 (66) | 0,564 |
| Malignite, n (%) | 0 (0) | 5 (16) | 0,055 |
| Böbrek Fonksiyon Bozukluğu, n (%) | 16 (57) | 18 (56) | 0,944 |
| Karaciğer Fonksiyon Bozukluğu, n (%) | 8 (29) | 4 (13) | 0,135 |

Veriler, medyan [1.çeyrek-3.çeyrek] ve frekans (%) olarak sunulmuştur. KKY: Konjestif kalp yetmezliği, KAH: Koroner arter hastalığı, EF (%): Ejeksiyon fraksiyon yüzdesi, OUAS: Obstrüktif uyku apne sendromu

Her iki grupta da konjestif kalp yetmezliği olan birçok hasta vardır. Medyan (pg/ml) BNP değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark olmadığı görülmüştür (406 [171-750] ve 452 [288-915], $p=0,281$).

4.3. Hastalara Uygulanan Farmakolojik Tedaviler

Hastalarda kullanılan başlıca ilaçlar; bronkodilatötörler, antikolinergik ajanlar, antiinflamatuvar steroidler, antibiyotik veya antivirallerdir.

Her iki grupta da medyan gün β_2 agonist (salbutamol), anti-kolinergik (ipratropium bromür), inhaler (budesonid) ve sistemik steroid (metilprednizolon) kullanım süreleri benzerdir. Antiviral ajan olarak oseltamivir NIMV/HFO grubunda % 54 (n=15), NIMV/SOT grubunda ise % 45 (n=14) olduğu tespit edilmiştir. Uygulanan medikal tedaviler ile ilgili istatistiksel sonuçlar Tablo 4.3.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Hastalara uygulanan farmakolojik tedaviler

| Farmakolojik Tedaviler | NIMV/HFO (n=28) | NIMV/SOT (n=32) | p |
|--|----------------------------|----------------------------|----------|
| B₂ agonist Kullanımı (gün) | 10 [6-12] | 12 [6-24] | 0,291 |
| Anti-kolinergik Kullanımı (gün) | 10 [6-12] | 12 [7-24] | 0,206 |
| İnhaler Steroid Kullanımı (gün) | 7 [6-13] | 5 [5-10] | 0,067 |
| Steroid Kullanımı (gün) | 6 [6-7] | 13 [10-30] | 0,316 |
| Anti-viral Tedavi, n (%) | 15 (54) | 14 (45) | 0,519 |

Veriler, medyan [1.çeyrek-3.çeyrek] ve frekans (%) olarak sunulmuştur.

Hastalarda çoklu antibiyotik kullanımı mevcut olduğu için istatistiksel karşılaştırma yapılmamıştır. Hastaların ek hastalıkları için almış olduğu ilaçlar değerlendirilmemiştir.

4.4. Hastaların Beslenme Durumu Değerlendirilmesi

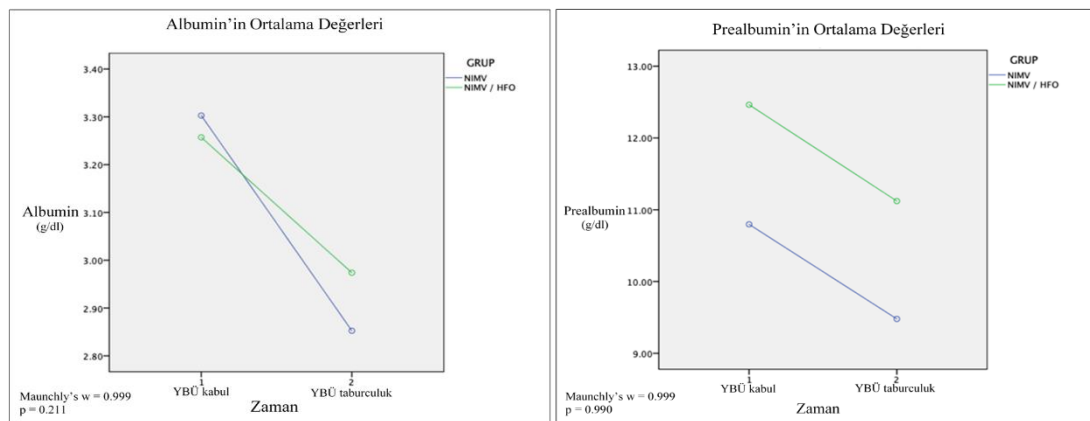
Hastalar, beslenme yönünden hem klinik olarak hem de kantitatif olarak birlikte değerlendirilmiştir. Prealbumin ve albumin, özellikle birlikte takip edilmiştir. Hastaların beslenme değerlendirilmesi Tablo 4.4.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Hastaların beslenme durumu değerlendirilmesi

| Beslenme Durumu Değerlendirilmesi | NIMV/HFO (n=28) | NIMV/SOT (n=32) | p |
|---|------------------------|------------------------|------------------|
| Albumin Kabul (g/dl) | 3,3 [2,9-3,6] α | 3,2 [2,9-3,7] α | 0,859 |
| Albumin Taburculuk (g/dl) | 3 [2,6-3,3] α | 2,8 [2,6-3,3] α | 0,568 |
| Prealbumin Kabul (mg/dl) | 12 [8-14] β | 11 [6-14] β | 0,497 |
| Prealbumin Taburculuk (mg/dl) | 11 [8-15] β | 10 [5-13] β | 0,303 |
| Oral-Enteral Beslenme Hedefi Süresi (gün) | 3 [3-4] | 5 [4-8] | <0,001 |

Veriler, medyan [1.çeyrek-3.çeyrek] olarak sunulmuştur. α : Her iki grubun kabul ve taburculuk albuminin çift yönlü ANOVA testi ile analizi birbiriyle karşılaştırılması ($p=0,211$). β : Her iki grubun kabul ve taburculuk prealbuminin çift yönlü ANOVA testi ile analizi birbiriyle karşılaştırılması ($p=0,990$).

Her iki gruptaki hastalarda da YBÜ kabulünden, taburculuğuna kadar albümin ve prealbümin değerlerinde düşüş olduğu göze çarpmaktadır (Bkz. Şekil 4.2.). Tek yönlü ANOVA testi ile analiz edildiğinde; albumin her iki grupta da istatistiksel anlamlı olarak azalmışken (sırasıyla $p=0,001$ ve $p<0,001$), prealbumin ise anlamlı düşmemiştir ($p=0,409$ ve $p=0,239$). Ancak her iki grup birbiriyle karşılaştırıldığında albümin ve prealbümin değerlerindeki azalma istatistiksel olarak anlamsızdır (sırasıyla $p=0,211$ ve $p=0,990$).

**Şekil:4.2.** Her iki grubun birbiriyle ANOVA testi ile karşılaştırılması

Çalışmamızda, araştırmış olduğumuz oral-enteral beslenme hedefine ulaşma süresi gün olarak karşılaştırıldığında; NIMV/HFO grubunda medyan sürenin 3 gün, NIMV/SOT grubunda ise medyan sürenin 5 gün olduğu saptanmıştır. NIMV/HFO grubu istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha hızlı rejim 2- 3 (katı, sıvı, kıvamlı gıdalar) alabilmiştir (sırasıyla 3 [3-4] gün ve 5 [4-8] gün, $p<0,001$).

4.5. Hastaların Acil Servis Ünitesi'ne ve YBÜ'ye Kabul Kan Gazları

Çalışmamıza dahil olup değerlendirdiğimiz tüm hastalar, acil servise başvurduklarında hiperkapnik ve asidemiktir. Ayrıca kronik solunum yetmezliğinin kompanse edilebilir bileşeni olan HCO_3 (bikarbonat) yüksekliği de saptanmıştır.

Hastalara uygulanan acil müdahale ve solunumsal destek tedavileri sonrası bazı hastaların asidemisinin düzeldiği ancak tüm hastaların hiperkarbisinin devam ettiği görülmüştür.

Tablo 4.5. Hastaların kabuldeki arter kan gazı analizleri

| | NIMV/HFO (n=28) | NIMV/SOT (n=32) | P |
|--------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------|
| Acil Servis Kabul AKG | | | |
| pH | 7,28 [7,25-7,36] | 7,27 [7,25-7,33] | 0,931 |
| PaO₂ (mmHg) | 69 [58-80] | 62 [52-67] | 0,083 |
| PaCO₂ (mmHg) | 68 [55-77] | 66 [54-81] | 0,801 |
| HCO₃ (mEq/L) | 31 [26-37] | 32 [26-35] | 0,639 |
| Laktat (mmol/L) | 1,4 [1-2] | 1,3 [1-1,9] | 0,876 |
| YBÜ Kabul AKG | | | |
| pH | 7,32 [7,28-7,38] | 7,32 [7,30-7,36] | 0,905 |
| PaO₂ (mmHg) | 68 [57-75] | 72 [64-84] | 0,108 |
| PaCO₂ (mmHg) | 59 [54-69] | 60 [53-71] | 0,767 |
| HCO₃ (mEq/L) | 33 [26-36] | 29 [26-34] | 0,155 |
| Laktat (mmol/L) | 1,2 [0,9-1,6] | 1,4 [1,1-2] | 0,126 |

Veriler, medyan [1.çeyrek-3.çeyrek] olarak sunulmuştur. PaO₂: Parsiyel arteriyel oksijen basıncı, PaCO₂: Parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı, HCO₃: Bikarbonat

4.6. Hastalara Uygulanan NIMV ve HFO Ayarları

NIMV sırasında FiO_2 % 40-100, PEEP (expiryum sonu pozitif basınç) 0-10 cmH₂O, Psupport (basınç desteği) 0-15 cmH₂O, IPAP (inspratuvar pozitif havayolu basıncı) 10-30 cmH₂O aralığındaki değişen değerlerde uygulanmıştır. Ancak sıklıkla FiO_2 % 40-60, PEEP 0-5 cmH₂O, Psupp 5-10 cmH₂O, IPAP 10-20 cmH₂O olarak her iki gruba da uygulandığı tespit edilmiştir. Her iki hasta grubunda da istatistiksel fark oluşturmayacak şekilde benzer değerlerde NIMV ayarları uygulanmıştır.

NIMV/HFO grubunda ise HFO akımlarının 30-50 L/dk., FiO_2 'ninse % 40-100 arasında kullanıldığı görülmüştür. Hastaların sıklıkla, 40 L/dk. ve üzerinde akım ile % 40-60 FiO_2 desteği aldığı saptanmıştır. NIMV ve HFO ayarları Tablo 4.6.'da gösterilmiştir.

Tablo 4.6. Uygulanan NIMV ve HFO Ayarları

| Cihaz Ayarları | NIMV/HFO (n=28) | NIMV/SOT (n=32) | p |
|--|-----------------------|-----------------------|-------|
| NIMV FiO_2 (%) | 40-60 [40-60 / 40-60] | 40-60 [40-60 / 60-80] | 0,352 |
| NIMV PEEP (cmH ₂ O) | 0-5 [0-5 / 5-10] | 0-5 [0-5 / 5-10] | 0,869 |
| NIMV P _{support} (cmH ₂ O) | 5-10 [0-5 / 5-10] | 5-10 [0-5 / 5-10] | 0,907 |
| NIMV IPAP (cmH ₂ O) | 10-20 [10-20 / 10-20] | 10-20 [10-20 / 20-30] | 0,188 |
| HFO FiO_2 (%) | 40-60 [40-60 / 60-80] | - | - |
| HFO Akım (L/dk.) | 40-50 [30-40 / 40-50] | - | - |

Veriler, medyan [1.çeyrek-3.çeyrek] olarak sunulmuştur. FiO_2 : Fraksiyonel inspire edilen oksijen oranı, PEEP: Positive End Expiratory Pressure (Ekspiryum sonu pozitif basınç), Psupport: Basınç desteği, IPAP: Inspiratory Positive Airway Pressure (İnspratuvar Pozitif Havayolu Basıncı)

4.7. Hastalara Uygulanan NIMV ve HFO Süreleri

NIMV/HFO grubundaki hastalara, solunum desteği verilirken NIMV ve HFO dönüşümlü olarak kullanılmıştır. İki saat süreyle NIMV'e bağlı kalabilen hastalar HFO ile döngü halinde takip edilmiştir. Yirmi üç hastaya (2sa.-4sa.), 2 hastaya (2sa.-8sa.), 1 hastaya (2sa.-2sa.) olacak şekilde günlük 2-4 defa döngü uygulandığı görülmüştür. İki hastada ise döngü kullanılmamıştır.

Hastaların, yatıştan itibaren ilk 5 gündeki günlük ve ilk hafta sonundaki toplam NIMV ve HFO uygulanma süreleri saat olarak Tablo 4.7.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.7. NIMV ve HFO Uygulanma Süreleri

| | NIMV/HFO (n=28) | NIMV/SOT (n=32) | p |
|-------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------|
| NIMV Uygulanma Süresi | | | |
| 1. Gün (saat) | 8 [4-12] | 8 [4-16] | 0,840 |
| 2. Gün (saat) | 6 [4-10] | 8 [4-12] | 0,281 |
| 3. Gün (saat) | 5 [4-8] | 6 [4-12] | 0,494 |
| 4. Gün (saat) | 4 [4-6] | 4 [2-8] | 0,732 |
| 5. Gün (saat) | 4 [2-6] | 3 [0-6] | 0,623 |
| 1. Hafta Toplam (saat) | 32 [24-48] | 39 [26-50] | 0,333 |
| HFO Uygulanma Süresi | | | |
| 1. Gün (saat) | 11 [8-14] | - | - |
| 2. Gün (saat) | 12 [8-16] | - | - |
| 3. Gün (saat) | 8 [8-16] | - | - |
| 4. Gün (saat) | 8 [8-16] | - | - |
| 5. Gün (saat) | 8 [4-12] | - | - |
| 1. Hafta Toplam (saat) | 59 [44-83] | - | - |

Veriler, medyan [1.çeyrek-3.çeyrek] olarak sunulmuştur.

Birinci haftanın sonunda, NIMV/HFO grubundaki hastalara daha kısa süreli ventilatör desteği verildiği görülmektedir ancak bu durum istatistiksel olarak kabul edilebilir belirgin bir fark oluşturmamıştır. (Sırasıyla 32 [24-48] sa./hafta ve 39 [26-50] sa./hafta, p=0,333).

4.8. Hastaların YBÜ'ye Kabulündeki ve 2., 12., 48. Saatteki Kan Gazları

YBÜ'ye kabul edilen hastalar, solunum desteği alırken tedavilerinin gidişatı arter kan gazı (AKG) ile de takip edilmiştir. Her iki gruptaki hastaların yaklaşık olarak 2. 12. ve 48. saatteki AKG'leri Tablo 4.8.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.8. YBÜ Kabulündeki ve 2., 12., 48. Saatteki Arter Kan Gazı Analizleri

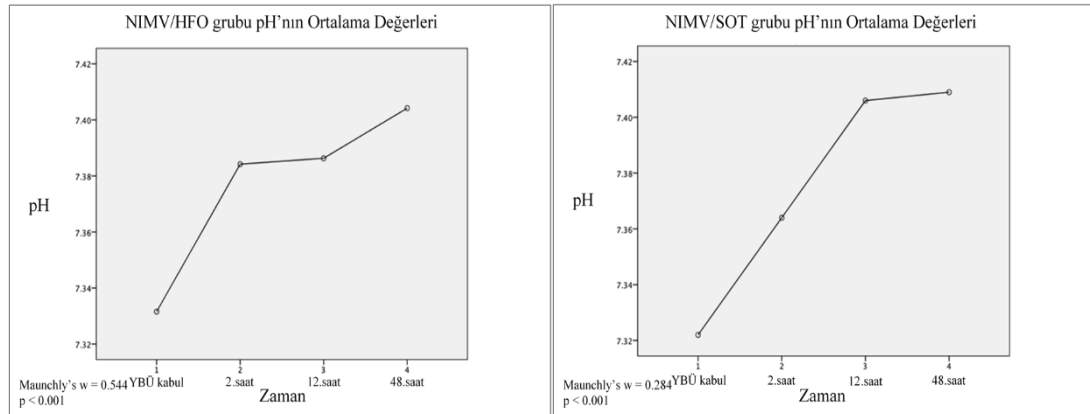
| | NIMV/HFO (n=28) | NIMV/SOT (n=32) | P |
|--------------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------|
| YBÜ Kabul | | | |
| pH | 7,32 [7,28-7,38]δ | 7,32 [7,30-7,36]δ | 0,905 |
| PaO₂ (mmHg) | 68 [57-75]¶ | 72 [64-84]¶ | 0,108 |
| PaCO₂ (mmHg) | 59 [54-69]¥ | 60 [53-71]¥ | 0,767 |
| HCO₃ (mEq/L) | 33 [26-36]Ü | 29 [26-34]Ü | 0,155 |
| Laktat (mmol/L) | 1,2 [0,9-1,6]ø | 1,4 [1,1-2]ø | 0,126 |
| 2. Saat | | | |
| pH | 7,38 [7,32-7,41]δ | 7,38 [7,32-7,41]δ | 0,982 |
| PaO₂ (mmHg) | 78 [68-87]¶ | 79 [67-88]¶ | 0,700 |
| PaCO₂ (mmHg) | 57 [47-64]¥ | 54 [48-60]¥ | 0,407 |
| HCO₃ (mEq/L) | 31 [27-35]Ü | 31 [25-35]Ü | 0,689 |
| Laktat (mmol/L) | 1,3 [0,9-1,5]ø | 1,1 [0,9-1,7]ø | 0,999 |
| 12. Saat | | | |
| pH | 7,41 [7,33-7,44]δ | 7,40 [7,36-7,44]δ | 0,925 |
| PaO₂ (mmHg) | 83 [71-100]¶ | 80 [71-92]¶ | 0,223 |
| PaCO₂ (mmHg) | 55 [50-61]¥ | 54 [45-64]¥ | 0,595 |
| HCO₃ (mEq/L) | 35 [29-37]Ü | 31 [28-37]Ü | 0,202 |
| Laktat (mmol/L) | 1 [0,7-1,3]ø | 1 [0,8-1,4]ø | 0,838 |
| 48. Saat | | | |
| pH | 7,34 [7,32-7,41]δ | 7,44 [7,32-7,41]δ | 0,055 |
| PaO₂ (mmHg) | 89 [88-100]¶ | 79 [71-83]¶ | 0,019 |
| PCO₂ (mmHg) | 68 [54-71]¥ | 53 [49-64]¥ | 0,043 |
| HCO₃ (mEq/L) | 35 [27-37]Ü | 37 [32-38]Ü | 0,172 |
| Laktat (mmol/L) | 0,8 [0,7-0,9]ø | 1 [0,8-1,4]ø | 0,161 |

Veriler, medyan [1.çeyrek-3.çeyrek] olarak sunulmuştur. PaO₂: Parsiyel arteriyel oksijen basıncı, PaCO₂: Parsiyel arteriyel karbondiyoksit basıncı, HCO₃: Bikarbonat, δ: Grup içinde zamanla tekrarlayan ölçümler ANOVA testi ile ($p < 0,001$), ¶: Grup içinde zamanla tekrarlayan ölçümler ANOVA testi ile (sırasıyla $p < 0,001$ ve $p = 0,697$), ¥: Grup içinde zamanla tekrarlayan ölçümler ANOVA testi ile (sırasıyla $p = 0,089$ ve $p = 0,025$), Ü: Grup içinde zamanla tekrarlayan ölçümler ANOVA testi ile (sırasıyla $p = 0,003$ ve $p = 0,014$), ø: Grup içinde zamanla tekrarlayan ölçümler ANOVA testi ile (sırasıyla $p = 0,003$ ve $p = 0,127$).

Her iki gruptaki hastaların, kabul sonrası ilk 12 saatte almış oldukları solunum destek tedavisine iyi yanıt verdikleri görülmektedir. Her iki grupta da benzer şekilde 2. ve 12. saatte alınan kan gazlarında; YBÜ kabulüne göre hastaların oksijenasyonlarının iyileştiği, CO₂ retansiyonlarının gerilediği, pH değerlerinin asidemiden normale doğru kaydığı tespit edilmiştir. (Bkz. Tablo 4.8. ve Şekil 4.2., 4.3., 4.4.)

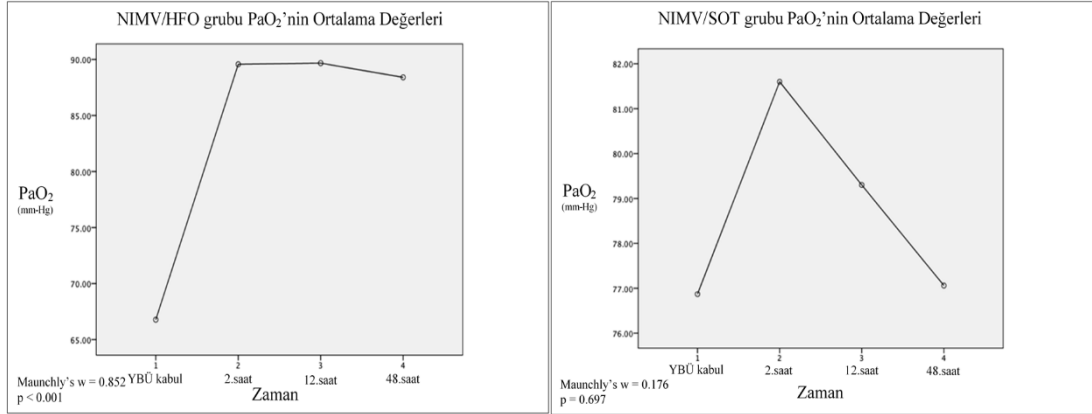
İlk 48 saatlik solunum tedavisi sonunda, kaydedilen kan gazı parametrelerinin ortalamaları baz alınarak, zamanla tekrarlayan ölçümlerin kendi içerisinde değerlendirilmesi amacıyla her iki grup ANOVA testi ile analiz edilmiştir.

Her iki grupta da zamanla tekrarlayan ölçümlerde pH, grup içinde istatistiksel anlamlı şekilde yükselmiştir (**p<0,001**). (Bkz. Şekil 4.3.)



Şekil 4.3. Her iki grupta ANOVA testi ile pH'daki değişimler

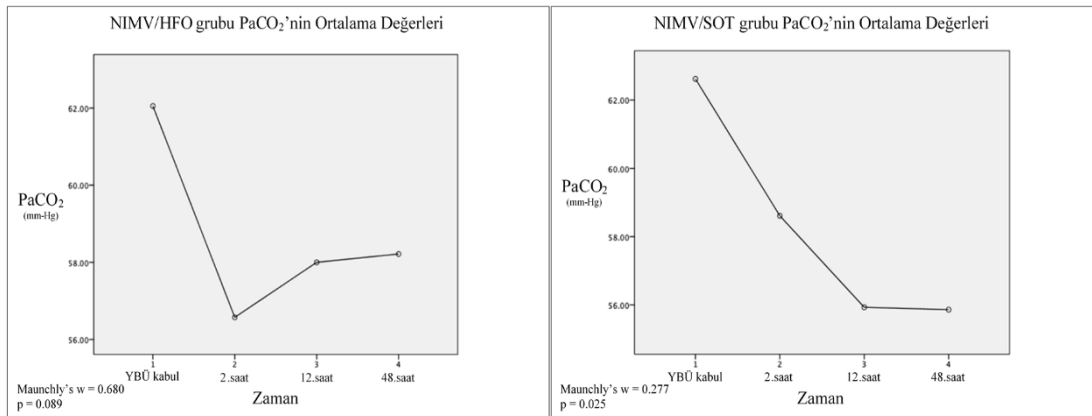
NIMV/HFO grubunun oksijenasyonu; kabulden 48. saate doğru istatistiksel anlamlı şekilde iyileşirken, NIMV/SOT grubunda ise kabul sonrası 2. Saate kadar PaO₂ yükselmiş fakat zamanla azalarak normal sınırlar içerisinde kalmıştır. (sırasıyla **p<0,001** ve **p=0,697**). (Bkz. Şekil 4.4.) Kırksekizinci saatte ise oksijenasyonun NIMV/HFO grubunda istatistiksel anlamlı şekilde, NIMV/SOT grubuna göre daha iyi olduğu dikkat çekmektedir (**sırasıyla 89 [88-100] mmHg ve 79 [71-83] mmHg, p=0,019**).



PaO₂: Parsiyel arteriyel oksijen basıncı

Şekil 4.4. Her iki grupta ANOVA testi ile PaO₂'deki değişimler

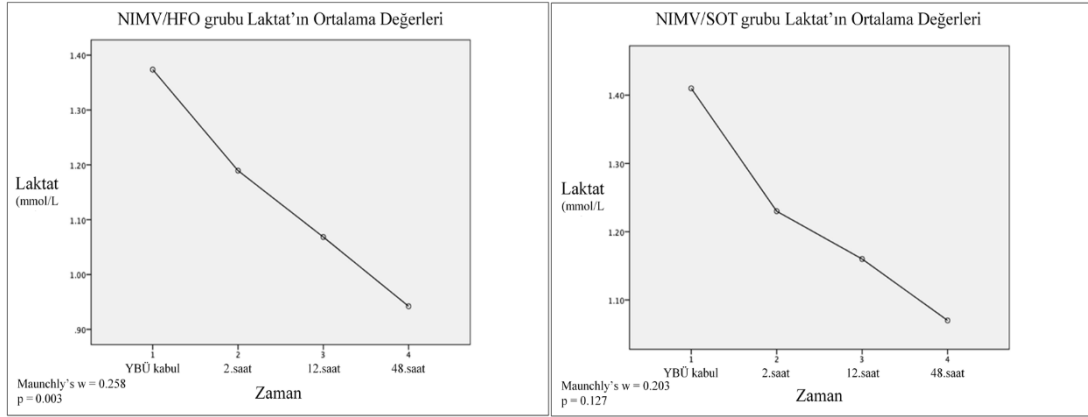
Ancak hiperkarbinin, zamanla NIMV/HFO grubunda derinleştiği, NIMV/SOT grubunda ise istatistiksel anlamlı olacak şekilde, KOAH alevlenme hastaları için kabul edilebilir sınırlarda olduğu tespit edilmiştir (sırasıyla $p=0,089$ ve $p=0,025$). (Bkz. Şekil 4.5.) Bununla birlikte 48. saatte ise NIMV/HFO grubunda CO₂ temizlenmesinin istatistiksel anlamlı şekilde NIMV/SOT grubuna göre geride kaldığı saptanmıştır (Sırasıyla kan 48.saat PaCO₂ değerleri 68 [54-71] mmHg ve 53 [49-64] mmHg, $p=0,043$).



PaCO₂: Parsiyel arteriyel karbondiyoksit basıncı

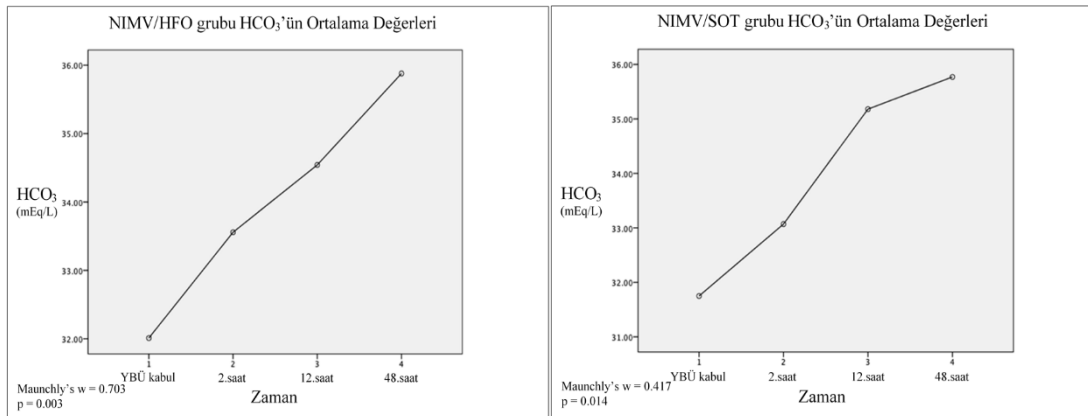
Şekil 4.5. Her iki grupta ANOVA testi ile PaCO₂'deki değişimler

Her iki grupta da zamanla tekrarlayan ölçümlerde laktat düşme eğiliminde olsa da NIMV/HFO grubunda istatistiksel anlamlı şekilde belirgin azalma olmuştur (sırasıyla $p=0,003$ ve $p=0,127$).



Şekil 4.6. Her iki grupta ANOVA testi ile Laktat'taki değişimler

Her iki grupta da ilk 48 saat süresince istatistiksel anlamlı şekilde HCO_3^- (bikarbonat) artışı gözlenmiştir (sırasıyla $p=0,003$ ve $p=0,014$).

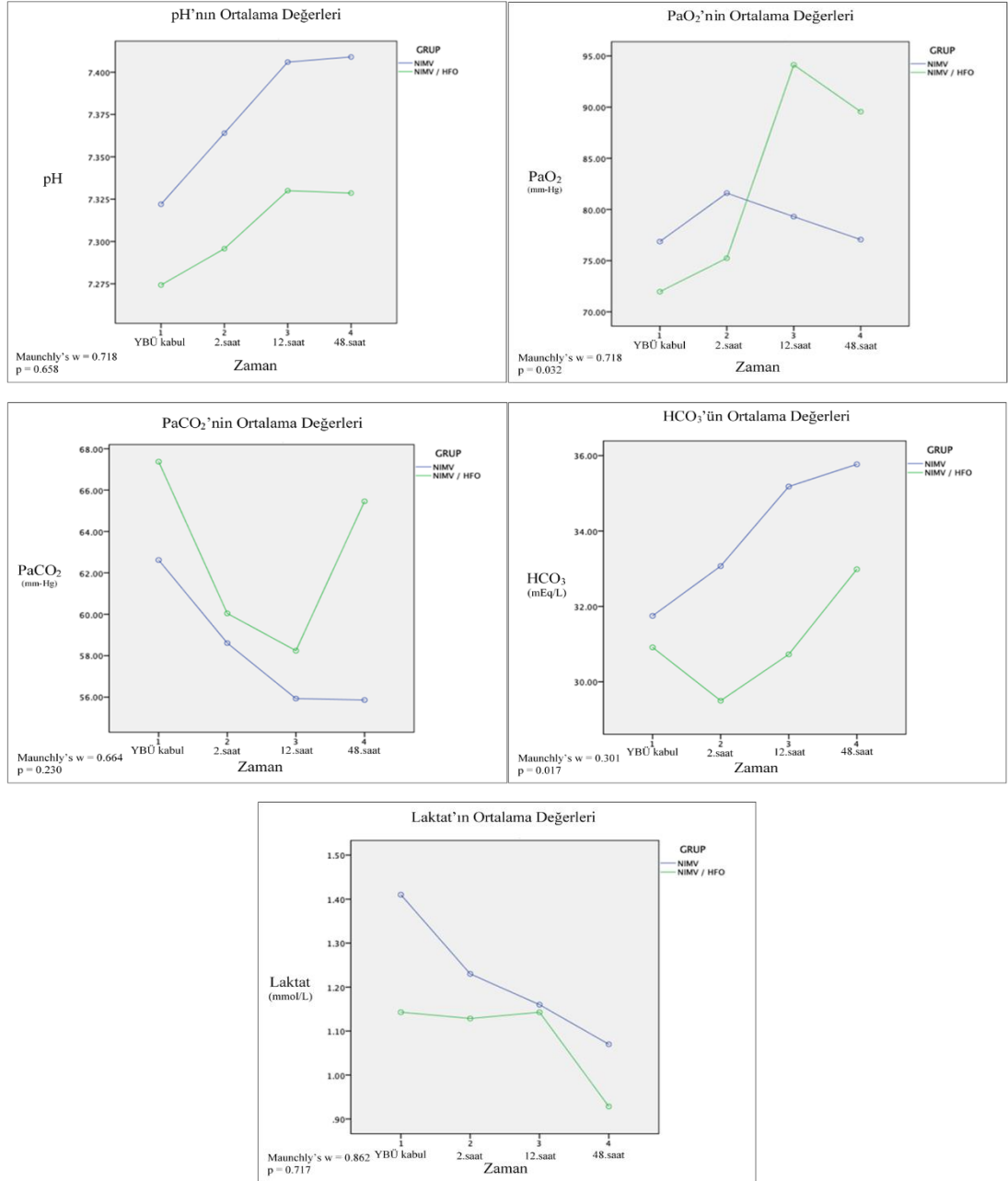


HCO_3 : Bikarbonat

Şekil 4.7. Her iki grupta ANOVA testi ile HCO_3 'teki değişimler

Her iki grup ilk 48 saatlik solunum tedavisi sonunda, ortalama değerler baz alınarak zamanla tekrarlayan ölçümlü çift yönlü karışık ANOVA testi ile birbiriyle karşılaştırıldığında ise; pH'da, PaCO_2 'de ve laktat'ta (sırasıyla $p=0,658$ ve $p=0,230$ ve

$p=0,717$) anlamlı fark olmaz iken PaO_2 'de ve HCO_3 'de NIMV/HFO grubunda NIMV/SOT grubuna göre istatistiksel anlamlı fark olduğu ($p=0,032$ ve $p=0,017$) görülmüştür. (Bkz. Şekil 4.8.)



PaO_2 : Parsiyel arteriyel oksijen basıncı, $PaCO_2$: Parsiyel arteriyel karbondiyoksit basıncı,
 HCO_3 : Bikarbonat

Şekil 4.8. Her iki grubun birbiriyle ANOVA testi ile karşılaştırılması

4.9. IMV alan Hastalarla İlgili Veriler

NIMV/HFO grubundaki hastaların; % 21'i (n=6) [% 7'si (n=2) sepsis, % 7'si (n=2) bilinçte gerileme (GKS <8), % 3'ü (n=1) tip 2 solunum yetmezliği, % 3'ü (n=1) pnömoni], NIMV/SOT grubundaki hastaların ise % 41'i (n=13) [% 16'sı (n=5) sepsis, % 9'u (n=3) tip 2 solunum yetmezliği, % 9'u (n=3) şok, % 6'sı (n=2) ARDS] takipleri sırasında, belirtilen sebeplerden dolayı entübe edilmişlerdir. Tablo 4.9.'da entübasyon oranları, günleri ve IMV süreleri gösterilmiştir.

Entübasyon günleri karşılaştırıldığında, NIMV/HFO grubunda entübasyona daha geç ihtiyaç olduğu görülse de istatistiksel anlamlı fark oluşturmamıştır (p=0,07).

Tablo 4.9. Entübasyon Oranları, Günleri ve IMV Süreleri

| IMV Verileri | NIMV/HFO (n=28) | NIMV/SOT (n=32) | p |
|-------------------------|--------------------|--------------------|-------|
| Entübasyon Oranı, n (%) | 6 (21) | 13 (41) | 0,111 |
| Entübasyon Günü | 12 [5-20] | 4 [3-7] | 0,070 |
| IMV Süresi (saat) | 486 [216-576] | 600 [204-732] | 0,693 |

Veriler, medyan [1.çeyrek-3.çeyrek] ve frekans (%) olarak sunulmuştur.

4.10. YBÜ ve Hastane Yatış Süreleri, Taburculuk ve Tekrar Kabul Oranları

NIMV/HFO grubunda medyan gün YBÜ yatış süresi 11 gün iken, NIMV/SOT grubunda 13 gündür. Hastanede yatış süresi YBÜ'den daha fazla olmakla birlikte her iki grupta da benzerdir (p=0,353).

Kabul edilen hastalar, NIMV/HFO grubunda % 65'lik (n=15), NIMV/SOT grubunda % 55'lik (n=11) oranla eve taburcu edilmiştir. Bu oranlara bakıldığında, eve taburculuk NIMV/HFO grubunda daha yüksektir ancak anlamlı fark oluşturmamıştır (p=0,494).

Taburculuk sonrası, 3 ay içerisinde tekrar yatış NIMV/HFO grubunda % 30 (n=7), NIMV/SOT grubunda % 45 (n=9) olup anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,392). Yatış süreleri, taburculuk ve tekrar kabul oranları Tablo 4.10.'da gösterilmiştir.

Tablo 4.10. YBÜ ve Hastane Yatış Süreleri, Taburculuk ve Tekrar Kabul Oranları

| | NIMV/HFO (n=28) | NIMV/SOT (n=32) | p |
|-------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------|
| YBÜ'de Yatış Süresi (gün) | 11 [6-16] | 13 [7-32] | 0,199 |
| Hastanede Yatış Süresi (gün) | 14 [12-21] | 16 [11-35] | 0,353 |
| Servise Taburculuk, n (%) | 8 (35) | 9 (45) | 0,494 |
| Eve Taburculuk, n (%) | 15 (65) | 11 (55) | 0,494 |
| Tekrar YBÜ Yatışı, n (%) | 7 (30) | 9 (45) | 0,392 |

Veriler, medyan [1.çeyrek-3.çeyrek] ve frekans (%) olarak sunulmuştur.

4.11. YBÜ ve Hastane Mortalite Oranları

NIMV/HFO grubunda, özellikle 90 günlük mortalite oranları düşük olsa da her iki grupta da 28 ve 90 günlük mortalite oranları, istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmayacak şekilde benzerdir (28 günlük, $p=0,598$; 90 günlük, $p=0,092$).

Taburcu olan hastalardan YBÜ'ye tekrar yatışı olanlar da dahil olmak üzere, vefat eden tüm hastalar, YBÜ takiplerinde kaybedilmiştir. Bu bağlamda hastane ve YBÜ mortalite oranları aynıdır. Tablo 4.11.'de mortalite oranları gösterilmiştir.

Tablo 4.11. YBÜ ve Hastane Mortalite Oranları

| Mortalite | NIMV/HFO (n=28) | NIMV/SOT (n=32) | p |
|---------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------|
| YBÜ-28 Günlük, n (%) | 3 (11) | 3 (9) | 0,598 |
| YBÜ-90 Günlük, n (%) | 5 (18) | 12 (38) | 0,092 |
| Hastane-28 Günlük, n (%) | 3 (11) | 3 (9) | 0,598 |
| Hastane-90 günlük, n (%) | 5 (18) | 12 (38) | 0,092 |

Veriler, frekans (%) olarak sunulmuştur.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, incelenen beş yıllık süreçte (2015-2019) tarihleri arasında, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi'ne kabul edilen, 148 KOAH alevlenme hastasından kriterlerimize uyan 60 tanesini çalışmaya dahil edebildik.

KOAH alevleme hastalarının YBÜ takibinde, pozitif basınçlı NIMV ile HFO'nun birlikte kullanılmasının etkilerini sadece NIMV kullanılmasının etkileriyle karşılaştırdığımız çalışmamızda, birincil sonlanım noktaları olan; YBÜ ve hastane yatış süreleri, entübasyon oranı, IMV süresi, YBÜ ve hastane mortalitesi, NIMV ve HFO birlikte kullanılan hastalarda NIMV/SOT uygulanan hastalardan istatistiksel olarak farksızken, oral-enteral beslenme hedefine ulaşma süresi ise anlamlı şekilde daha kısa bulunmuştur.

Çalışmamızın sonuçlarına bakıldığında ise; her iki gruptaki hastaların, kabul sonrası ilk 12 saatte almış oldukları solunum destek tedavisine iyi yanıt verdiklerini, solunumsal asidemilerinin kırıldığını, oksijenasyonlarının iyileştiğini ve CO₂ retansiyonlarının gerilediğini tespit ettik. IMV ihtiyacının her iki grupta da en sık sepsis kaynaklı olduğunu gördük. Her iki grubunda % 60'ın üzerinde YBÜ'den taburcu olduğunu, NIMV/HFO grubunun yaklaşık üçte birinin, NIMV/SOT grubunun ise yaklaşık yarısının 3 ay içerisinde tekrar yatışı olduğunu tespit ettik. Ayrıca beslenme değerlendirilmesi yaptığımız hastalarımızda, taburculukta her iki grupta da albuminin istatistiksel anlamlı şekilde azaldığını, prealbuminin ise anlamlı olmasa da azalmış olduğunu gördük.

NIMV/HFO grubunda istatistiksel anlamlı olarak, kabul sonrası ilk 48 saatte; oksijenasyonun daha iyi olduğunu fakat 48. saatte ise CO₂ atılımının yetersiz kaldığını tespit ettik. Ayrıca oral-enteral beslenme hedefine ulaşma süresinin, daha kısa olduğunu istatistiksel olarak anlamlı bulduk. Beraberinde NIMV/HFO grubunda; haftalık NIMV süresinin daha az olduğunu, entübasyona kadar geçen sürenin daha uzun olduğunu, entübasyon oranının neredeyse diğer grubun oranının yarısı kadar olduğunu da tespit ettik ancak hasta sayısının azlığı sebebiyle istatistiksel anlamlı fark saptayamadık.

NIMV/SOT grubunda ise ilk 48 saate; oksijenasyonunun yeterli olduğunu, CO₂ atılımının ise daha iyi olduğunu (özellikle 48. saat itibarıyla istatistiksel anlamlı fark oluşturduğunu) ve buna sekonder pH'nın normal aralıkta sebat ettiğini tespit ettik. Sepsis kaynaklı entübe olan hasta sayısının ve oranının, diğer grubun 2 katından daha fazla olduğunu, 28 günlük mortalite oranlarının benzer olmasına karşın 90 günlük mortalite oranının, diğer grubun 2 katından fazla olduğunu ayrıca bu grubun kendi içerisindeki 90 günlük mortalite oranının, 28 günlük mortalite oranının 4 katından fazla olduğunu tespit ettik ancak hasta sayısının azlığı sebebiyle istatistiksel anlamlı fark saptayamadık.

Sonuçlarımızın tartışmasına, hasta popülasyonumuzu tanımlayarak başlamak istiyoruz. Öncelikle literatürdeki diğer KOAH akut alevlenme hastalarıyla karşılaştırma yapacağız.

80 yaş ve üzerindeki KOAH tanılı bireyler alevlenme için ciddi risk altındadır. Özellikle komorbidite fazlalığı, artmış kırılabilirlik hali ve kronik inflamasyonun yıkıcı etkileri, yüksek yaş ortalamasının KOAH alevlenmelerinde kötü prognoz olarak gösterilmesinin sebeplerindedir (125). İspanya'da yapılan bir çalışmada ise 75 yaş ve üzerinin, KOAH alevlenmelerinde olumsuz bir prognostik faktör olarak olduğu belirtilmiştir (126). Jiayan Sun ve arkadaşlarının 82 KOAH alevlenme hastasında yapmış oldukları retrospektif bir çalışmada ortalama yaş $71,8 \pm 8,2$ iken hastaların % 65,9'u erkektir (127). McKinstry ve arkadaşlarının 24 stabil KOAH hastasını değerlendirdiği, prospektif randomize kontrollü çalışmada ise ortalama yaş 68 ± 9 ve medyan yaş 70'iken hastaların % 54,2'si erkektir (128). Longhini ve arkadaşlarının 30 KOAH alevlenme hastasında, NIMV ve HFO'nun birlikte kullanılmasının değerlendirildiği çalışmasında ise ortalama yaş $72,5 \pm 8,2$ iken katılımcıların % 57'si erkektir (129). Bizim çalışmamızda ise tüm hastalarda medyan yaş 74 [66-82] (min. yaş: 39, max. yaş: 88) ve hastalarımızın % 53'ü (n=32) erkektir. Bu bağlamda 66 yaş üzeri hastalarımızın çoğunlukta olması, alevlenme için risk ve kötü prognoz teşkil etmekteyken, yaşa bağlı gruplar arasında anlamlı farklılık oluşmamıştır.

İskoçya'da 3342 KOAH hastasının uzun süreli (medyan süre 1,9 yıl) takip edildiği büyük bir çalışmada, artan yaş ve düşük VKİ'nin alevlenmede kötü sonuçlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (130). Hunter ve arkadaşları tarafından yürütülen retrospektif bir kohort çalışmasında, KOAH tanısı sonrası alevlenme ile hastaneye ilk

başvuru riskinin, yaşla ve düşük VKİ ile arttığı belirtilmiştir (131). Bir başka çalışmada ise VKİ'si 18,5'in altında olan KOAH hastalarının hastaneye yatma riski, zayıf olmayan hastalara göre 3,6 kat daha fazla bulunmuştur (132). Şaşırtıcı bir şekilde, KOAH ile bağlantılı olarak obezitenin varlığı, koruyucu bir rol üstlenmektedir. Çalışmamızdaki tüm hastaların medyan VKİ skoru 27,5 [24-34,8] (min:20, max:46) iken gruplar arasında farklılık yoktur. Dikkat edilirse hastalarımızın çoğunluğunun şişman ve obez olduğu görülmektedir. Bu durum beraberinde pozitif basınçlı NIMV etkinliğini azaltmakta ve NIMV yönetimini zorlaştırmaktadır. Etkin ventilasyon için daha yüksek basınç desteği gerekmektedir. Yüksek IPAP basınçlarında barotravma, mide distansiyonu ve aspirasyon gibi komplikasyonların riski daha da artmaktadır. Bununla birlikte yüksek basınca bağlı maske kaçakları arttıkça maske bağları da sıkıştırılmaktadır. Böylece hasta toleransı düşerken beraberinde solunum desteği etkinliği de düşmektedir. İster istemez NIMV süreleri de uzamaktadır. Uzayan NIMV süreleri ile basıya bağlı cilt lezyonlarını oluşabilmektedir. Belirttiğimiz sebeplerden dolayı çalışmamızdaki NIMV/HFO grubunda da obeziteye bağlı yüksek IPAP ihtiyacı, NIMV'e olan gerekliliği artırmış ve uygulanan HFO süresini ve etkinliğini düşürmüş olabilir. Tüm bunların dışında, gelişmekte olan ülkemizde yaşlı nüfusun ve birçok sekonder patolojiye sebep olan obezitenin giderek artması, irdelenmesi gereken bir konudur.

KOAH hastalarının öyküsünde genellikle 20 paket yıldan daha fazla sigara ve tütünlu mamül kullanımı olduğu görülmektedir. Sigara içenlerde içmeyenlere göre KOAH gelişme riskinin 30 kata kadar arttığı bilinmektedir (133). McKinstry ve arkadaşlarının çalışmasında medyan sigara paket-yıl kullanımı 41,5 [26-50] paket yıl iken, bizim çalışmamızda medyan sigara paket-yıl kullanımı sırasıyla 45 [23-50] ve 50 [33-68] paket yıl olarak bulunmuştur. Çalışmamızda her iki grubunda uzun süreli sigara kullanımlarının olduğu görülmektedir. Bu durum hastalarımızın alevlenme sıklığı açısından, artmış risk altında olduklarını göstermektedir (134) (135).

Yakıt olarak biyokütle kullanılması veya doğrudan kirli hava teneffüsü, artan solunum semptomları ve KOAH alevlenmesi riski ile ilişkilidir. Hansel ve arkadaşları, iç ortamda partiküler madde konsantrasyonundaki $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 'lük bir artışın, KOAH alevlenme geçirme olasılığını % 38 oranında artırdığını göstermiştir (136). Literatüre bakıldığında biyokütle maruziyeti, özellikle kırsal yerleşimde yaşayan kadın

hastalarda KOAH etiyojisinde önemli yer tutmaktadır (137) (138). Ancak KOAH etiyojisinde; 21.yüzyıl başlarından itibaren, cinsiyet gözetmeksizin, sigara kullanımı daha ağır basmaktadır. Brezilya’da yakın zamanda yapılan bir çalışma, tütünün neden olduğu KOAH’ın, biyokütle nedenli olandan daha şiddetli amfizem ve bronşit oluşturduğunu, ancak benzer spirometri ölçümlerine sahip KOAH hastalarında, biyokütle dumanının, tütüne kıyasla daha fazla hipoksemiye ve dispneye neden olduğunu da göstermiştir. Aynı çalışmada her iki grubun da % 60 dan fazlası kadın hastalardan oluşmaktaydı ve sigara içmeyen KOAH grubu 133.3 ± 86 saat-yıl biyokütle dumanı maruziyetine sahipken, sigara içen KOAH grubunda ise sigara içme öyküsü $48,5 \pm 27,4$ paket-yıl idi (139). Bizim çalışmamızda biyokütle temas öyküsü, kadın cinsiyet yoğunluğunun fazla olduğu NIMV/SOT grubunda, oransal olarak daha az saptanmıştır (Sırasıyla % 50’ye, % 41). Ayrıca sigara kullanımının da bu grupta daha fazla olması, Türkiye’de de gelişmiş ülkelerdeki gibi kadınların tütün ürünü kullanımının arttığını gösterebilir. Ayrıca hastanemize başvuran hastalarımızın, yaşamlarının bir döneminde, biyokütle teması olsa da artık şehir hayatına uyum sağlayarak, kapalı ortamlardaki ısınma ve pişirme ihtiyaçları için biyokütle kullanmıyor olmaları da etkili olmuş olabilir.

KOAH sistemik tutulum ve çoklu komorbiditelerle karakterizedir. Bu komorbiditelerin insidansı, yaşamın ilerleyen dönemlerinde artmaktadır. Bu sebeple, özellikle geriyatrik hastaların yaşam kalitesi belirgin düşmektedir ve hastalığın yönetimi de zorlaşmaktadır. KOAH hastalarının % 80’inin, muhtemelen en az bir komorbiditeye sahip olduğu tahmin edilmektedir (140) (141). Bizim çalışmamızda ise hastaların tamamının, en az bir tane ek hastalığı vardır. Ancak bu durum, ayrı bir veri analizi olarak belirtilmemiştir. Dal Negro ve arkadaşlarının 1.216 KOAH hastasını içeren çalışmasında, hastaların % 78,6’sında bir, % 68,8’inde en az iki ve deneklerin % 47,9’unda üç veya daha fazla komorbidite saptandığını bildirmiştir (142).

Çalışmamıza dahil olan hastalarımızda, sıklıkla kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve böbrek yetmezliği görülmektedir. Hipertansiyon her iki grupta da en sık iken, diyabet ikinci sıklıkta olan komorbiditedir. Her iki grupta da hastalarımızın neredeyse yarısında, atriyal fibrilasyon ve yaklaşık üçte birinde ise geçici iskemik atak-inme sprekturumunda nörolojik hastalık öyküsü vardır. NIMV/HFO grubunun, yaklaşık üçte birinde karaciğer fonksiyon testlerinde akut yükselme var iken,

NIMV/SOT grubunda daha az sıklıkla (% 13) karaciğer fonksiyon bozukluğu vardır. Ayrıca iki grupta da hastalarımızın yaklaşık % 10'unda OUAS eşlik etmektedir. NIMV/HFO grubunda geçirilmiş malignite yokken, diğer grubun % 16'sında daha önceden kür sağlanmış kanser öyküsü vardır.

İsviçre'nin Cenevre kentinde, Flattet ve arkadaşlarının KOAH alevlenmesinin prognozu üzerine yaptıkları 359 hastanın dahil edilip, hastaların 5 yıllık takiplerinin değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada; hastaların % 56'sının hipertansiyon, % 21'inin KAH, % 15'inin atriyal fibrilasyon, % 18'inin kalp yetmezliği, % 18'inin diyabet, % 21'inin böbrek yetmezliği, % 5'inin inmeye bağlı nörolojik defisiti, % 13'ünün osteoporozu, % 5'inin akciğer kanseri, % 7'sinin diğer kanser hastalığı ve % 46'sının aktif sigara içicisi olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada, yaşlanma ve mevcut komorbiditelerin prognozu bariz şekilde kötü etkilediği, özellikle başvuru sırasındaki PaCO₂ ve kreatinin yüksekliğinin yeniden başvuru veya ölümle ilişkili olduğu ancak anlamlı şekilde kötü prognozla ilişkisi olan tek parametrenin solunum hızı olduğu belirtilmiştir (143).

Kardiyovasküler hastalıklar, KOAH hastalarında yaygın görülen komorbiditelerdendir. Genellikle koroner arter hastalığı (KAH), aritmiler, kalp yetmezliği ve hipertansiyon ile ilişkilendirirler. KOAH hastalarında kardiyovasküler patolojilerin varlığı, artan mortalite olasılığı, olumsuz sonuçlar, daha yüksek hastaneye yatış oranı ve düşük yaşam kalitesi ile ilişkilidir (144) (145). Hipertansiyon KOAH hastalarında en sık görülen komorbiditedir. Kalp yetmezliği; özellikle diyastolik disfonksiyon, akut alevlenmeyi taklit edebilir ve mortalitenin bağımsız bir öngördürücüsüdür. Atriyal fibrilasyon ise akut alevlenmenin sonucu veya tetikleyicisi olabilir (2)

Andrijevic ve arkadaşlarının, sistolik fonksiyonun korunmasının mortalite oranını 3 kat azalttığını gösterdiği çalışmasında ise hipertansiyon (% 77,8), sistolik disfonksiyon (% 24,2) ve KAH (% 14,9) oranında saptanmıştır (146). Jiayan Sun ve arkadaşları hastalarının % 56'sının hipertansiyon, % 44'ünün KAH olduğunu, McKinstry ve arkadaşları ise hastaların % 13'ünde aritmi olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise çoğunlukla sistolik fonksiyonları korunan hastalarımızda [medyan ejeksiyon fraksiyonu (%) 60 [45-60]]; her iki grupta da en sık komorbidite hipertansiyon (sırasıyla % 96 ve % 88) iken, konjestif kalp yetmezliği (sırasıyla % 64

ve % 50), KAH (sırasıyla % 25 ve % 41), atriyal fibrilasyon (sırasıyla % 50 ve % 44) gibi kardiyovasküler ek hastalıklar vardır. Dikkat edilirse hastalarımızın kardiyovasküler hastalık yükü, bildirilere göre daha fazladır. Daha önce de bahsettiğimiz üzere, muhtemelen obezite ve metabolik sendrom (diyabet) gibi predispozan faktörler ve kronik inflamasyon birlikteliği sonucu hastalarımızda kardiyak hastalıklar fazladır. Bu bağlamda KOAH alevlenmesinin yönetilmesi klinik olarak daha da zorlaşmaktadır.

KOAH hastalarında diyabet geliştirme riski nispeten yüksektir. Çalışmalara göre diyabet prevalansı % 22,5 civarındadır (147). Bizim çalışmamızdaki hastalarda her iki grupta da ikinci sıklıkta diabetes mellitus (sırasıyla % 64 ve % 66) olduğu görülmüştür. Hastalarımızdaki yüksek diyabet prevalansına bağlı olarak, gelişebilen mikro ve makro vasküler düzeydeki komplikasyonlar; KAH, hipertansiyon ve böbrek yetmezliği gibi ek hastalıkların, literatüre göre fazla olmasında etkili olmuş olabilir. Diyabet; hastaneye yatış gerektirecek alevlenme atağına kadar geçen süreyi kısaltarak, hastanede kalış süresini artırarak ve alevlenmeler sırasında ölüm riskini artırarak KOAH prognozu üzerine olumsuz etki eder (148). Ayrıca akut alevlenme için erken yeniden yatışın (taburculuktan 30 gün sonra) öngördürücülerini tanımlayan, yakın tarihli bir İspanyol prospektif çalışması, 125 KOAH alevlenme hastasını değerlendirmiş; diyabet prevalansı daha yüksek olan hastaların, hastaneye yeniden kabul riskinin yüksek olduğunu bulmuştur (149). Aynı çalışmada, hastaneden taburcu olan hastaların % 23'nün tekrar yatışı olduğu bildirilmiştir. YBÜ'ye yatırılan, KOAH alevlenme hastalarının değerlendirildiği bizim çalışmamızda ise NIMV/HFO grubunda % 30, NIMV/SOT grubunda ise % 45 oranda yeniden yatış olmuştur. Diyabet sıklığı benzer olan gruplarda, NIMV/HFO grubunda daha az yeniden yatış olduğu görülmektedir.

KOAH ve kronik böbrek hastalığı birlikteliği yaşlılarda daha sık görülür. Kronik böbrek hastalığı, KOAH hastalarında mortalite için bir risk faktörüdür. Ayrıca diyalize başlayan KOAH hastalarında mortalite riski daha yüksek ve böbrek nakli oranları daha düşüktür (150). Bizim hastalarımızın yarısından fazlasında kronik veya akut böbrek yetmezliği vardır. Flattet ve arkadaşları, KOAH alevlenme hastalarında, özellikle başvuru sırasındaki kreatinin yüksekliğinin yeniden başvuru veya ölümle yüksek ilişkili olduğunu vurgulamışlardır. Tekrarlayan KOAH

alevlenme ile hastane yatışlarının, KOAH'ın prognozunu etkileyen en önemli faktörlerden biri olduğu gerçeğinden yola çıkarsak, böbrek yetmezliğinin tanı ve tedavisi önem arz etmektedir.

KOAH hastalarında yapılan Rotterdam çalışmasında, inme riskinin genel popülasyondan daha yüksek olduğu saptanmıştır (151). Bazı çalışmalar, KOAH'ta tüm nedenlere bağlı inme riskinin yaklaşık % 20 arttığını öne sürüyor, ancak bu riskin daha da yüksek olabileceğini gösteren veriler de vardır (152). Son zamanlarda özellikle genç yaştaki, hemorajik inme vakalarında, tek başına KOAH'taki sistemik inflamasyonun etkili olduğu öne süren çalışmalar artmaktadır. Hastalarımızın yaklaşık üçte birinin öyküsünde, geçici iskemik atak-inme aralığında nörolojik defisitler yaşanmıştır. Yaş ortalaması yüksek olan hastalarımızda, sıklıkla yüksek tansiyon, diyabet, atriyal fibrilasyon ve uzun süreli sigara kullanımı gibi major predispozan faktörlerin ve KOAH'a bağlı kronik sistemik inflamasyonun olması, yaşamlarının bir döneminde çeşitli derecelerdeki nörolojik patolojilerin yaşanmasına neden olmuş olabilir.

OUAS ve KOAH, tek tek düşünüldüğünde, genel popülasyonda sıklıkları nadir olmayıp yaklaşık % 10 kadardır (153). Daha önce inanılan aksine OUAS prevalansı, KOAH'ta genel popülasyondan daha yüksek değildir. Ancak bu durum, daha sık alevlenmeler nedeniyle KOAH hastaları arasında artan ölüm riski ile ilişkilidir. Genel popülasyonda OUAS ve KOAH birlikteliği prevalansının % 1-3,6 olduğu tahmin edilmektedir (154). Bizim çalışmamızda ise yaklaşık % 10 hastamızda OUAS ve KOAH birlikteliği vardır. Yapılan çalışmalarda, VKİ'deki artışın OUAS görülme riskini artırdığı bilinmektedir. Bu bağlamda hastalarımızda obeziteye bağlı OUAS gelişme ihtimali artmış olabilir. Ayrıca OUAS, kronik dönemde pulmoner hipertansiyon veya sağ kalp yetmezliği gibi kardiyovasküler hastalık gelişme riskini barındırdığı için alevlenme dönemlerini daha da zorlaştırabilir.

Çalışmamıza aktif maligniteli hasta dahil edilmemiştir. NIMV/HFO grubunda geçirilmiş malignite yokken, diğer grubun % 16'sında daha önceden kür sağlanmış kanser öyküsü vardır. Özellikle sigara içimi ile ilişkisi yadsınamaz bir gerçek olan akciğer kanseri, KOAH hastalarında önemli mortalite sebepleri arasındadır. Dünyada ve ülkemizde ölüm sebepleri arasında kardiyovasküler hastalıklardan sonra kanserler gelmektedir. Flattet ve arkadaşlarının çalışmasında, hastaların % 5'inin akciğer kanseri, % 7'sinin diğer malign hastalıkları varken, Dal Negro ve arkadaşlarının

çalışmasında, hastalarda % 7,6'lık oranla maligniteler en sık beşinci komorbiditedir. Günümüzde erkeklerdeki en sık kanser olan akciğer kanseri, kadınlarda da cinsiyetle ilişkili kanserlerden sonra, üst sıralarda yerini almaktadır (142). Muhtemeldir ki sigara ve tütün ürünleri kullanımı ile bu yükseliş daha da hızlanacaktır.

SOFA ve APACHE II gibi skorlama sistemleri sayesinde, hekimler hastalarının kabul sırasındaki ciddiyetini değerlendirebilmektedir. Bu sayede hastaları uygun bakım düzeyine göre öncelik sırasına koyarken, öngörülebilir sonuçlarla ilgili olarak aile ve bakıcılara daha doğru bilgiler verebilmektedirler. Akhter ve arkadaşlarının 95 KOAH alevlenme hastasında yaptığı çalışmada APACHE II prognostik skorlama sisteminin, kritik hastalarda hastane mortalite riskini tahmin etmede başarılı olduğu rapor edilmiştir. SOFA skorlama sistemi ise mortaliteyi ön görmeye daha az etkili bulunmuştur. Aynı çalışmada APACHE II skoru; yaşayanlarda $11,7 \pm 6,3$ iken, ölenlerde $19,5 \pm 9$ ve SOFA skoru ise yaşayanlarda $2,5 \pm 1,8$ iken ölenlerde $4,6 \pm 3,5$ olarak bulunmuştur (sırasıyla $p=0,000$ ve $p=0,004$) (155). APACHE II, yoğun bakım ünitesine kabul edilen KOAH hastalarında, yatış süresini ve uzun süreli sağkalımı tahmin etmek için de kullanılmaktadır. Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesinde, Öcal ve arkadaşlarının akut solunum yetmezliği ile YBÜ'ye kabul edilip taburcu olan 147 KOAH hastasının prognozu ile ilgili yaptığı bir çalışmada, APACHE II puanı 20 üzeri olan hastalar, daha kısa süre sağkalırken, bu sınır değer istatistiksel anlamlı bulunmuştur. Aynı çalışmada, sağkalım süresi; ileri yaş, yüksek APACHE II skoru, komorbidite ve IMV ihtiyacı ile bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada, akut solunum yetmezliğindeki KOAH hastalarının % 70'inin YBÜ'den taburcu olabileceği, ancak ilerki 6 ay içinde bu hastaların yarısının kaybedilebileceği öngörülmüştür. Mevcut çalışmada, kümülatif mortalite YBÜ için % 27 iken hastane için % 31 olarak bulunmuştur (156). Bizim çalışmamızda da gruplar arasında yoğun bakıma kabulde hesaplanan medyan SOFA ve APACHE II skorları açısından anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla SOFA skorları 5 [4-6] ve 4 [3-6], sırasıyla APACHE II skorları 14 [12-17] ve 15 [12-20]). Ancak her iki grupta APACHE II ve SOFA skorları birbirine yakın olan hastalarımızda, hastane ve YBÜ yatış süreleri birbirine yakın iken NIMV/SOT grubunda 3 aylık mortalite oranı (28 günlük mortalite oranları benzer iken) istatistiksel anlamlı olmasa da diğer grubun 2 katından fazla çıkmıştır (sırasıyla 3 aylık mortalite % 18 ve % 38). Ayrıca NIMV/SOT grubunun 3 aylık mortalitesi, 28

günlük mortalitesinin yaklaşık 4 katı olduğunu da vurgulamak gerekir. Öcal ve arkadaşlarının da belirttiği gibi sağkalım süresi üzerine etki eden yaş, komorbidite ve prognostik skorlama sistemleri iki grup arasında benzer görünmektedir. Fakat invaziv mekanik ventilasyon süresi açısından değerlendirme yaptığımızda, her ne kadar verilerimize göre anlamlı fark oluşmasa da entübasyon oranları (sırasıyla % 21 ve % 41) NIMV/SOT grubunda fazla iken, entübasyona kadar geçen süre ise daha kısadır (sırasıyla medyan 12 [5-20] gün ve 4 [3-7] gün, $p=0,070$). Bu bağlamda NIMV/SOT grubu nominal değerlerde daha fazla IMV almış olabilir beraberinde mortalite oranı da artmış olabilir. Bizim çalışmamızla benzer tasarımı olan Spoletini ve arkadaşlarının çalışmasında ise APACHE II skorları NIMV/HFO grubunda $15,9 \pm 5,2$ iken NIMV/SOT grubunda $16,5 \pm 8,4$ bulunmuş ve fark saptanmamıştır (157). Bu çalışmada mortalite gibi uzun dönem etkilere dair veri bulunmamaktadır.

KOAH hastaları klinik olarak geniş bir spektrumda karşımıza çıkmaktadır. Normal yaşamlarını oksijen desteksiz sürdürebilen hastalar olduğu gibi, uzun süreli oksijen tedavisi veya sürekli / iki seviyeli pozitif havayolu basıncı (CPAP/BIPAP) oluşturan, mekanik ventilasyon desteği almak zorunda olan hastalar da vardır. Sürekli (yani, uzun süreli) oksijen tedavisi (USOT), KOAH yönetiminin sağkalımı iyileştiren birkaç bileşeninden birisidir ve yalnızca şiddetli gündüz hipoksemisi olan hastalarda endikedir. Amerikan Torakas Cemiyeti, ağır kronik dinlenme odası hava hipoksemisi olan KOAH'lı erişkinlerde, en az 15 saat/gün USOT reçete edilmesini önermektedir. Alevlenmeler sonrası persistan hiperkapnisi devam eden hastalarda, evde oksijen tedavisine evde NIMV tedavisi eklenmesinin, hastane yatışı olmadan sağkalımı daha da artırdığı kanıtlanmıştır (158). McKinstry ve arkadaşlarının çalışmasında, dahil edilen 24 hastanın % 33'ü USOT, % 21'i HFO, % 38'i ise NIMV kullanmaktadır (128). Spoletini ve arkadaşlarının çalışmasında ise dahil edilen 54 hastanın % 34'ü USOT, % 28'i NIMV kullanmaktadır (157). Bizim çalışmamızda ise alevlenme öncesi dönemde, her iki grupta ki hastaların da çoğunlukla gündüz hipoksemisinin olduğu ve oksijen konsantratörü bağımlı oldukları gözlenmiştir (NIMV/HFO: % 71, NIMV/SOT: % 66). Ayrıca her iki grubun da yaklaşık üçte birinin, bu alevlenme öncesi dönemde evde BIPAP cihazı kullandığı görülmektedir. (NIMV/HFO: % 36, NIMV/SOT: % 34).

Çalışmamızdaki hastaların; alevlenme öncesi KOAH'a özgü solunum problemleri ve mevcut ek hastalıkları birlikte düşünüldüğünde, literatür verilerine göre daha ağır klinik durumları olduğu görülmektedir.

Daha önce de bahsettiğimiz üzere KOAH hastaları çok çeşitli solunum destek tedavileri almaktadır. Son dekatta ise farklı bir solunum stratejisi olarak HFO uygulaması ile KOAH hastalarının solunum yetmezliği tedavi edilmeye başlanmıştır. Fakat HFO'nun etkinliği halen netleşmemiştir. Bundan dolayı yakın dönemde fazlaca klinik çalışma yapılmıştır ve yapılmasına da ihtiyaç vardır. Halihazırdaki çalışmalarda NIMV'e alternatif olarak HFO kullanımı üzerinde daha çok durulmaktadır (159) (160) (161). NIMV hiperkapnik solunum yetmezliğinde altın standart tedavidir. Morbiditeyi, mortaliteyi, hastane kalış süresini ve IMV ihtiyacını azalttığı kanıtlanmıştır (120). Ancak NIMV uygulanması o kadar basit olmayan, toleransın zor olduğu bir yöntemdir. Uzayan kullanımlarda, maskeye bağlı oluşan bası yaraları gibi komplikasyonların yanında trakeabronşiyal aspirasyon, barotravma gibi ciddi komplikasyonları da olabilen bir tekniktir. Bu bağlamda bilim dünyası; toleransın daha kolay, konforun daha iyi olduğu, en az NIMV kadar etkin olabilecek alternatif bir solunum terapisi arayışıyla HFO üzerinde durmaktadır.

Nagata ve arkadaşlarının 2016'da yapmış olduğu çok merkezli, çapraz geçişli randomize kontrollü çalışmada, 32 stabil hiperkapnik KOAH hastası, 6 haftalık süreler boyunca evlerinde sırasıyla USOT/HFO ardından USOT ve USOT ardından HFO/USOT tedavileri alarak karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada HFO; $SaO_2 > \% 88$ olacak FiO_2 şekilde titre edilerek, gece başına en az 4 saat olacak şekilde 30-40L/dk. akımla uygulanmaya çalışılmıştır. Çoğunlukla GOLD evre 4 olan hastalarda HFO'nun yaşam kalitesinde (Saint George Solunum Anketi'ne göre) ve semptomlarda belirgin iyileşme sağladığı, pH'da (0,02) ve $PaCO_2$ 'de (4,1mmHg) ise istatistiksel anlamlı şekilde azalma sağladığı gösterilmiştir (162). Nagata ve arkadaşlarının çalışması; HFO'nun, stabil dönemdeki KOAH hastalarının, uzun dönem tedavisinde önemli ölçüde fayda sağladığını göstermektedir.

2019 yılında, stabil veya alevlenme geçiren KOAH hastalarının, HFO ile tedavilerinin değerlendirildiği sistematik derlemede 26 çalışma incelenmiş olup; stabil KOAH hastalarında HFO'nun, SOT'a kıyasla gaz değişimini daha iyi sağladığı, yaşam kalitesini ve nefes darlığını iyileştirdiği saptanmıştır. KOAH alevlenme hastalarında

ise HFO'nun, NIMV'e tolerans durumunda, ekstübasyon sonrası veya NIMV'in kesilmesinde SOT'a bir alternatif olabileceği belirtilmiştir (111).

Bizim çalışmamızda HFO, KOAH akut alevlenmelerinde NIMV'e ek olarak kullanılmıştır. Literatürde HFO kullanımını daha çok uzun dönem stabil KOAH hastalarında tartışılmıştır. Biz ise KOAH akut alevlenme hastalarında HFO ile NIMV'in birlikte, rotasyon halinde kullanılmasının, NIMV ile SOT'un birlikte kullanılmasına göre kısa süreli (fizyolojik) ve uzun süreli (klinik) etkilerini değerlendirebilmek adına bu araştırmayı yaptık. Bildiğimiz kadarıyla, akut solunum yetmezliklerinde NIMV ve HFO'nun kombine kullanılmasının araştırıldığı 2 tane çalışma bulunmaktadır (157) (129). Mevcut çalışmalar, 24 saatten fazla NIMV tedavisi almış ya da alması olası hastaların değerlendirildiği, prospektif randomize kontrollü çalışmalardır. Bu çalışmalardan Spoletini ve arkadaşlarının çalışmasında hipoksik veya hiperkarbik solunum yetmezliğinde olan 47 hasta değerlendirilirken bunlardan sadece % 34'ü KOAH alevlenme hastasıdır. Longhini ve arkadaşlarının çalışmasında ise sadece KOAH alevlenmesi olan 30 hasta değerlendirilmiştir. Longhini ve arkadaşlarının çalışması, iyileşme dönemindeki KOAH alevlenme hastalarında NIMV'e tamamlayıcı olarak kullanılan HFO ile SOT'un kıyaslanması ve NIMV'den weaning denemesinin değerlendirilmesi amacıyla yapılmış, kısa süreli etkileri (<3 saat) araştıran fizyolojik çalışmadır. Spoletini ve arkadaşlarının çalışması ise solunum yetmezlikli hastalarda NIMV ile kombine edilen HFO ve SOT'u karşılaştırmak üzere dizayn edilip nispeten daha uzun süreli (>24 saat) etkileri değerlendiren bir çalışmadır. Bu bağlamda bizim çalışmamızla, temelde ortak yönleri olan bir çalışma olduğunu açıkça söyleyebiliriz. Diğer bir çalışma ise stabil KOAH hastalarında prospektif çapraz geçişli olarak dizayn edilen NIMV ve HFO'nun birlikte kullanımının pH, PaCO₂, solunum sayısı, uyum ve konfor durumu yönünden kısa süreli (<3saat) olarak değerlendirildiği McKinstry ve arkadaşlarının çalışmasıdır (128). Ancak bu çalışmada sonlanım NIMV ve HFO'nun birbiriyle kıyaslanmasıdır.

Spoletini ve arkadaşları çalışmasında; NIMV/HFO grubunda NIMV için IPAP: 12,0 ± 2,9 / EPAP: 5,5 ± 0,9 cmH₂O, HFO içinse 38,5 ± 6,6 L/dk. akım ayarlarını, NIMV/SOT grubunda ise grubunda NIMV için IPAP: 13,7 ± 2,7 / EPAP: 6,2 ± 2,7 cmH₂O, SOT içinse 4,8 ± 3,3 L/dk. akım ayarlarını ve her iki grupta farklılık oluşturmayacak şekilde, tüm uygulamalarda % 21 ile % 60 arasında değişen FiO₂

konsantrasyonlarını kullanmıştır. McKinstry ve arkadaşları çalışmasında, SaO₂'leri % 88-92 arasında tutulacak şekilde FiO₂'yi titre ederek NIMV için IPAP:15 / EPAP:4 cmH₂O ayarlarını, HFO içinse 45L/dk. akım ayarlarını kullanmıştır. Longhini ve arkadaşları ise NIMV için FiO₂ % 30 (30-40) ve IPAP: 10,5 ± 2,1/EPAP: 5,4 ± 1,6 cmH₂O ayarlarını, SaO₂ % 90-94 olacak şekilde ayarlanan sabit FiO₂ ile HFO için 50 L/dk. akım, SOT içinse ventüri maske ile bildirilmeyen düşük akım ayarlarını kullanmıştır. NIMV ve HFO'nun karşılaştırıldığı başka bir çalışmada, Jiayan Sun ve arkadaşları ise NIMV grubunda medyan % FiO₂ 40 (30-60), IPAP 10 (8-12) cmH₂O, EPAP 4 (4-5) cmH₂O ve HFO grubunda medyan % FiO₂ 30 (20-40), gaz akış hızı 50 (40-50) L/dk. akım kullanmıştır (127).

Retrospektif olarak planladığımız bizim çalışmamızda, her iki gruba da klinik gereklilik halinde NIMV için FiO₂, PEEP, Psupport ve HFO için FiO₂ ve akım değişikliği yapıldığı bilinmelidir. Bundan dolayı biz, yapılan değişiklikleri belirli bir aralığa standardize ederek kayıt ettik. NIMV sırasında FiO₂ % 40-100, PEEP 0-10 cmH₂O, Psupport 0-15 cmH₂O, IPAP 10-30 cmH₂O aralığındaki değerlerde uygulanmıştır. Ancak verilerimize göre, sıklıkla FiO₂ % 40-60, PEEP 0-5 cmH₂O, Psupport 5-10 cmH₂O, IPAP 10-20 cmH₂O olarak uygulandığı tespit edilmiştir. Beraberinde her iki hasta grubunda da istatistiksel fark oluşturmayacak şekilde benzer değerlerde NIMV ayarları uygulandığı görülmüştür. Ayrıca her iki grupta da benzer ayarlarda (Sıklıkla 10-15 L/dk. akım arasında ve tahmini FiO₂>% 60) SOT kullanılmıştır. Bu bağlamda iki grubun birbiriyle karşılaştırılabilme imkânı doğmuştur. NIMV/HFO grubunda ise HFO akımlarının 30-50 L/dk., FiO₂'ninse % 40-100 aralığındaki değerlerde kullanıldığı fakat hastaların sıklıkla, 40 L/dk. ve üzerindeki akımlar ile % 40-60 FiO₂ desteği aldığı saptanmıştır.

Yüksek akışlı nazal kanül özellikle yüksek akım hızlarında (>35L/dk.) istenilen FiO₂ düzeyini ve düşükte olsa PEEP etkisini sağlayabilmektedir (105) (109). Dikkat edilirse, yukarıda bahsettiğimiz çalışmalarda, HFO akımları genellikle 35L/dk. üzerindedir. Çalışmamızda tespit ettiğimiz, NIMV için kullanılan ayarlar ve HFO akımları diğer çalışmalarla benzerdir. Bu durum, retrospektif planlanan çalışmamızın sonuçlarını önemli kılmaktadır.

Spoletini ve arkadaşları HFO'nun NIMV ile tamamlayıcı bir şekilde kullanıldığında, NIMV'de harcanan zamanı azaltmadığını veya mola süresini

uzatmadığını göstermiştir. Bu çalışmada NIMV’de harcanan toplam süre ve molalardaki toplam süre HFO ve SOT grupları arasında benzer bulunmuştur. Bununla birlikte, HFO önemli ölçüde olmasa da SOT’a kıyasla her mola süresini uzatma eğilimindedir. Ayrıca HFO, NIMV molaları sırasında ek oksijenasyon sağlamanın olağan yolu olan SOT ile karşılaştırıldığında daha fazla konfor ve yeme kolaylığı sağlarken, göz tahrişi gibi tolere edilebilirlik endekslerini de iyileştirir şeklinde görüş bildirmişlerdir (157).

Bizim çalışmamızda ise kombinasyon halinde, NIMV’e eklenen HFO ile birinci haftanın sonunda, NIMV/HFO grubundaki hastalara daha kısa süreli (saat olarak) ventilatör desteği verildiği görülmektedir ancak bu durum istatistiksel olarak belirgin bir fark oluşturmamıştır. Bu süre zarfında günlük ortalama 8-12 saat HFO kullanılmış olup, 1. haftanın sonunda medyan [1.çeyrek-3.çeyrek] HFO kullanım süresi 59 [44-83] saattir. Bu bağlamda biz de HFO’nun NIMV mola sürelerini uzatma eğiliminde olduğu kanısındayız. HFO, hasta bazlı olmakla beraber, özellikle uygun rotasyon süreleri oluşturulabilirse NIMV mola süresini uzatılabilir. Çalışmamızda tespit ettiğimiz kadarıyla; (2 saat NIMV/4 saat HFO) en çok kullanılan rotasyon şekli olup, tolere edilebilirliğinin en uygun olduğunu düşündüğümüz rotasyon şeklidir. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda akut hiperkapnik solunum yetmezliğinde ilk 24 saatlik kullanımda HFO’nun NIMV’den aşağı kalmadığı, NIMV’e tolerans durumunda kullanılabileceği belirtilmektedir (127) (161). Seksen KOAH alevlenme hastasında yapılan, HFO’nun NIMV’den geri kalmadığını gösteren, ilk çok merkezli randomize kontrollü prospektif çalışma, ilk 2 saatlik süre sonunda PaCO₂ azaltmada HFO’nun NIMV’den istatistiksel olarak geri olmadığını ancak HFO alan (n=40) hastaların % 32’sinin 6. saatte NIMV’e gerek duyduğunu bildirmiştir (161). Ancak HFO’un KOAH alevlenme hastalarında, uzun süreli kullanımlarda ne şekilde etki edeceğini bilmek için iyi dizayn edilmiş, prospektif randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

KOAH alevlenme hastalarında, invaziv mekanik ventilasyon gerekliliği YBÜ yatış süresini ve mortalite oranını artırmaktadır. Geçmişten günümüze altın standart tedavi halini alan, NIMV kullanımının artması ile IMV ihtiyacı azalmıştır (163). Ancak uzayan NIMV kullanımları ile hasta toleransı düştüğü gibi, tedavi başarısı da azalmaktadır ve nihayetinde IMV kaçınılmaz olmaktadır. Çalışmamızda NIMV ile

birlikte HFO'nun kullanılması, entübasyona kadar geçen süreyi uzatma eğilimindedir (sırasıyla medyan 12 [5-20] gün ve 4 [3-7] gün, $p=0,070$). Ayrıca NIMV ile HFO'nun birlikte kullanılması entübasyon oranlarını anlamlı olmasa da azaltmıştır (NIMV/HFO: % 21 ve NIMV/SOT: % 41). Bu sonuçlarla birlikte, NIMV/HFO grubunun anlamlı olmasa da daha kısa YBÜ yatışı olmuştur. Kullanılan HFO nasal kanül fiyatı, standart nasal kanüllere kıyasla çok daha pahalı olsa bile daha kısa YBÜ yatış süresi düşünüldüğünde, karlı çıkmaktadır. Bu açıdan NIMV ile birlikte HFO kullanımı, maliyeti de düşürme potansiyeline sahiptir.

Akut solunum yetmezliğinde entübe olmayan bir hastada beslenmeye başlama kararı, akut solunum yetmezliğinin ciddiyeti, bilinç durumu, uygulanacak oksijen verme yöntemi (HFO ve NIMV veya IMV) ve hastanın beslenme riski göz önünde bulundurularak alınmalıdır (164). Dikkate alınması gereken en önemli faktör, akut solunum yetmezliğinin şiddeti ve potansiyel endotrakeal entübasyon ihtiyacıdır. Entübasyon ihtiyacı öngörülen hastaların trakeal aspirasyon riskini en aza indirmek için oralinin kapalı izlenmesi makul bir yaklaşımdır. KOAH alevlenmesi hastalarında beslenmede bilinç durumu ve uyanıklık düzeyi de önemlidir. Hiperkapnik solunum yetmezliği olan hastalar uyuklu olma eğilimindedir. Uyanıklık düzeyi genellikle solunum destek tedavisi ile iyileşir ancak tedaviye yeni başlanmış, mental durumu bozulmuş bir hastada, hastayı yutma açısından değerlendirmeden önce tedaviye cevabını beklemek ihtiyatlıdır.

YBÜ hastalarının yatış sebebi ne olursa olsun, beslenme desteğini geç alması ya da alamaması hastaların iyileşme ve taburcu olma sürelerini uzatmakta, beraberinde komplikasyonlara yol açmaktadır (164). Yetersiz beslenen bir hasta ne kadar çok kalori açığı geliştirirse, klinik sonuçlar o kadar kötü olmaktadır. Ancak kritik hastalık içerisindeki hastaların, YBÜ'deki ilk 7 günde kalori ihtiyacının normale göre daha az olduğunu idda eden çalışmalar da vardır. Yararlı olma riski göz önüne alındığında, özellikle malnütrisyonlu hastalar erken uygun beslenmeden fayda görürler (165). Ayrıca Avrupa Yoğun Bakım Tıbbi Derneği önerilerine göre, etkili ve erken enteral beslenmenin hem gecikmiş enteral nütrisyon hem de erken parenteral nütrisyonu kıyasla enfeksiyon komplikasyonlarını azaltmada bariz bir üstünlüğü vardır (166). Bu bağlamda YBÜ'ye kabul edilen KOAH alevlenmeli hastalarda etkili ve erken enteral beslenmeye ulaşmak için ne kadar beklemeliyiz sorusu önem arz etmektedir.

KOAH alevlenmesinde NIMV'in kullanımının mortaliteyi azalttığı kanıtlanmıştır (167). Öte yandan NIMV uygulama başarısızlığı ise mortaliteyi artırmaktadır (168). NIMV ile destek alan hastalarda temelde aspirasyon endişesi ile beslenmeye geç başlanmaktadır veya beslenme yetersiz kalmaktadır. Ayrıca NIMV desteğinin, endotrakeal entübasyon gereksinimini önlemede her zaman başarılı olamaması ve hangi hastaların kötüleşeceğinin tahminindeki zorluklardan dolayı, hekimler NIMV sırasında yeterli beslenme desteği sağlama konusunda ihtiyatlı kalmaktadırlar (169). Genel olarak kabul edilen bir kural, NIMV uygulanan hastaların ventilasyon süresi boyunca oral diyet almamasıdır. Nazal maskeler kullanılarak yapılan pozitif basınçlı ventilasyon (PBV) altında, hastalar yemek esnasında solunum açlığı çekebilir ve mekanik ventilatör tetiklemesi ile yutma sırasında aspirasyon kaçınılmaz olabilir. Ancak mekanik ventilatöre yutma sırasında PBV'nin otomatik tetiklenmesini engelleyen kapatma fonksiyonu eklenerek, KOAH hastalarında oral beslemenin yapıldığı küçük örneklemli bir çalışma da vardır (170). NIMV sırasında nasogastrik tüp takılarak enteral beslenme de yapılabilir fakat bu durum daha da komplike bir hal oluşturmaktadır. Maske kaçağı ile NIMV etkinliğinin azalması ve gastrik distansiyon ile mide içeriğinin trakeobronşiyal aspirasyonu gibi sebeplerden ötürü beslenme için NIMV'e ara vermek daha güvenli kabul edilmektedir. 48 saatten fazla süreyle NIMV uygulanan 107 hasta üzerinde yapılan bir retrospektif bir gözlemsel çalışmada, hastaların % 56'sı enteral beslenme almıştır. Bu çalışma, NIMV sırasında enteral beslenme yapılmasının, önemli ölçüde daha yüksek hava yolu komplikasyon oranı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (% 53'e karşı % 32, $p=0.03$) ve enteral beslenme almayan hastalara kıyasla daha uzun NIMV süresi (16'ya karşı 8 gün, $p=0.02$) olduğunu belirtmiştir. Ayrıca NIMV sırasındaki enteral beslenmenin mortalite oranlarının yüksek olduğunu da vurgulamıştır (171). Kırk sekiz saatten fazla NIMV alması gereken 1075 hasta üzerinde yapılan, retrospektif gözlemsel bir Fransız çalışması; NIMV alan hastalarda ilk 48 saatlik beslenme desteği ile ilgili olarak, hastaların yaklaşık % 58'inin tedavinin ilk 2 günü boyunca aç kaldığını ve sadece % 2,6'sının enteral beslenme, % 6,9'unun sadece parenteral beslenme ve % 32,7'sinin sadece oral beslenme aldığını göstermiştir. Aynı çalışma enteral beslenmenin (hiç beslenmemeye kıyasla) 28 günlük mortalite riskinde iki kat artış, invaziv mekanik ventilasyon riskinde 2 kat artış ve daha uzun ventilatör desteği gerektirdiğini

göstermiştir (172). Ne yazık ki bu bulgular akut solunum yetmezliğindeki hastaların aç bırakılmasının sebeplerindedir. Oysa ki akut solunum yetmezliğinde solunum işi, toplam enerji harcamasının büyük bir bölümünü (% 50'ye kadar olabilir) teşkil eder. Ayrıca negatif enerji dengesi ve bitkinlik, solunum yetmezliğini artırabilir. Bu bağlamda alternatif solunum destek cihazları ve solunum stratejileri uygulayarak, beslenmeyi güvenli şekilde erken ve etkili yapmak akla getirilmelidir.

Akut solunum yetmezliğinde faydalı fizyolojik etkileriyle beraber HFO yutma üzerinde de etkili olabilir. Sağlıklı gönüllülerde yapılan yutma çalışmalarında farklı sonuçlar alınmıştır. Videofloroskopi ile yutma değerlendirmenin yapıldığı bir çalışmada HFO akış hızlarındaki artışla (10-60 L/dk.) yutmanın fizyolojisinin değişmediği, herhangi bir aspirasyon gözlenmediği ancak yüksek akış hızlarında bazı gönüllülerin subjektif yutma güçlüğü çektikleri bildirilmiştir (173). Başka bir çalışmada ise 40 L/dk. akış hızlarından sonra yutma fonksiyonunun azaldığı bildirilmiştir (174). Diğer bir çalışmada ise akış hızı ile yutmanın oral fazı etkilenirken faringeal fazının etkilenmediği belirtilmiştir (175). Ancak sağlıklı gönüllülerde yapılan bu çalışmaların sonuçlarının, kritik hastalardaki bilinçteki gerileme ve solunum sıkıntısı gibi majör olumsuz durumlarda ne ölçüde geçerli olacağını bilmek zordur. Elli yetişkin kritik hastayı içeren prospektif bir çalışmada, oral alımı başlatma kararına yardımcı olmak için yüksek akışlı nazal kanül ile beslenme denenmiştir. Hastaların % 78'i oral beslenmeye başlarken % 22'sinin ciddi solunum sıkıntısı olduğu için orali kapalı tutulmuştur (176). Yüksek akışlı nazal kanül kullanan bir hasta popülasyonunda oral beslenme başlangıcını inceleyen retrospektif bir çalışmada, kognisyon ve mental durum diyet toleransı için önemli faktörler olarak bulunmuştur. Çalışmadaki tüm katılımcılar oral diyete başlayabilmiş, ancak sessiz aspirasyonların olduğu kanıtlanmış ve yüksek oranlarda diyetle değişikliğe gidilmiştir. İlk haftanın sonunda, hastaların % 75'i oral diyeti tolere etmiş, solunumları ise stabil kalmıştır. Bu çalışmadaki kısıtlayıcı nokta ise orali tolere edebilen hastaların kendi başlarına veya gözetimle mental durumlarının iyi olmasıdır (177). YBÜ'ye solunum sıkıntısı ile yatırılıp, HFO ile tedavi verilen 40 hasta üzerinde yapılan gözlemsel bir çalışmada hastaların % 52'si enteral beslenme almıştır. Tüm hastaların yetersiz beslendiği ancak paradoksal olarak enteral beslenme alan hastaların, oral diyet alan hastalara kıyasla daha az kalori (365 kcal/gün'e karşı 600 kcal/gün) ve protein (18.5 g/gün'e karşı 22

g/gün) aldığı belirtilmiştir. Enteral beslenme alan hastalar, oral beslenme alan hastalara kıyasla daha uzun süre YBÜ'de yatmıştır (14 gün ve 4 gün; $p<0.03$). Enteral beslenme alan hastalarda da sayısal olarak daha yüksek entübasyon ve ölüm oranı varken, istatistiksel olarak anlamlı bir fark çıkmamıştır. Örneklem sayısı az olan bu çalışmanın, muhtemelen bazı sonuçlardaki farklılıkları tespit edecek gücü yoktur. Ayrıca enteral beslenme alan hastaların, oral diyet alanlara kıyasla daha yüksek APACHE II ve SOFA skorları vardır. Bu hastaların başlangıçtaki daha yüksek hastalık şiddeti, beslenme yolu olarak enteral nütrisyon seçiminin ve klinik olarak daha kötü sonuçların görülmesinin sebebi olabilir (178).

NIMV tedavisine hasta toleransının zor olduğu kanıtlanmıştır. Tedavi süresi uzadıkça hastanın kooperasyonu zayıflamakta, psikolojik olarak tedaviyi reddetme hali gerçekleşmektedir. Uyumsuz hastanın kliniği daha da kötüleşmekte iken oral-ental beslenmesi hem çok riskli hem de neredeyse imkansızdır. Ayrıca NIMV oral ve enteral beslenmeyi teknik olarak zorlaştırmaktadır. Bu bağlamda hastaların rotasyon halinde (NIMV-HFO döngüsü) solunum desteği almaları, tedaviye olan uyumu artırdığı gibi tedavide ara verilen süreleri de kısaltarak akut dönemdeki solunum terapisinin başarısını artırmaktadır görüşünderiz. Çalışmamızda, en sık kullanılan rotasyon şekli 2 saat NIMV/ 4 saat HFO olarak tespit edilmiş olup, NIMV/HFO grubunun % 82'sinde ($n=23$) uygulanmıştır. Ayrıca bu strateji hastalara kısa sürede oral-ental beslenme imkânı da sağlayabilir.

Çalışmamızda hastalar beslenme yönünden iki şekilde değerlendirilmiştir. İlki beslenmeye başladıktan sonra minimum devam edilen süre ve beslenmenin içeriği baz alınarak beslenme hedef süresi, ikincisi ise yeterli subsratların alımı açısından albuminin ve prealbuminin değerlendirilmesidir. Çalışmamızın pirimer sonlanım noktalarından olan, oral-ental beslenme hedefine ulaşma süresi (Rejim 2-3 olarak 48 saatlik beslenmenin devamı) NIMV/HFO grubunda gün olarak anlamlı kısadır ($p<0,001$). Bu farkın oluşmasında NIMV/HFO grubundaki NIMV'e rotasyon halinde eklenen HFO dönemlerinde hastaların oral yahut enteral beslenmelerinin daha erken sağlanmış olabileceği görüşünderiz. Bu konuda HFO sırasında hem hasta kaynaklı yeme içme tercihi (kendini iyi hissetme, solunum açıklığı çekmeme gibi) olabileceken hem de hekimlerin kendini daha güvende hissedip, yemek orderlarını rahatça erken dönemde vermeleri ve de hastalarını teşvik etmeleri söz konusu olabilir. KOAH

alevlenme hastalarında, erken ve etkili beslenme stratejileri açısından HFO kombinasyonu düşünülmeli veya hastanın oral-enteral beslenmesi için çaba gösterilmelidir. Sonuç olarak, tercih nefes almak ya da yemek yemek olmamalı; bunun yerine beslenme tedavisi için solunum destek cihazlarının uygun rotasyonu ile kombinasyonunun etkin bir şekilde kullanılması olmalıdır.

Diğer yandan beslenmenin yeterliliği değerlendirildiğinde ise her iki gruptaki hastalarda da YBÜ kabulünden, taburculuğuna kadarki dönemde albümin ve prealbümin değerlerinde düşüş olduğu göze çarpmaktadır. Tek yönlü ANOVA testi ile analiz edildiğinde; albümin her iki grupta da istatistiksel anlamlı olarak azalmıştır, prealbümin ise azalmış olsa da istatistiksel anlamlı değildir. Ancak her iki grup birbiriyle karşılaştırıldığında albümin ve prealbümin değerlerindeki azalma istatistiksel olarak anlamsızdır. Serum albümini ve prealbümindeki düşüşün özellikle yetersiz beslenmeden kaynaklanmadığı giderek daha fazla kabul görmektedir. Bu belirteçlerin negatif akut faz reaktanı olması sebebiyle; azalan seviyelerinin inflamasyonun varlığını gösterdiği dolayısıyla artan beslenme riskini ve daha kötü klinik sonuçları gösterebileceği ancak bunların mutlaka azalmış kas kütleini temsil etmediği şeklindeki görüşler vardır (179). Bu belirteçler negatif akut faz reaktanı olsalar da özellikle prealbuminin dolaşımdaki yarı ömrü yaklaşık 12 saat olup, sentez hızı karaciğerin sentez kapasitesi ve gerekli substratların diyetle alımı ile orantılı olduğu için prealbuminin vücudun beslenme durumunu gösterebilen belirteçlerden birisi olduğu şeklindeki görüşler de vardır (180). Bu bağlamda her iki grupta da yüksek oranda taburcu olan (Sırasıyla % 82 ve % 63) hastalarda; iki parametrenin de azalması (Akut alevlenmeye bağlı artan inflamasyonun, taburculukta azalması buna bağlı olarak da negatif akut faz reaktanlarının yükselme eğiliminde olmasını beklenir.) beslenme yetersizliği olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar vardır. Hastalar medikal kayıt sisteminden ICD (Uluslararası Hastalık Sınıflandırması) kodlamasına göre seçilmiştir. Tahmin edilenden daha az hasta olmasıyla birlikte, KOAH alevlenme ile izlenen hastaların da ancak yarısından azı çalışmaya dahil olabilmıştır. Bu da istatistiksel karşılaştırma ve tespit gücünü zayıflatmıştır. Bu nedenle sonuçlar tüm KOAH alevlenme hastalarına genellenemez.

VKI>35 olan, OUAS veya obeziteyle ilişkili hipopne hastaları hiperkapnik solunum yetmezliği yanında enfeksiyonla alevlenme semptomları gösterebildiği için yanlışlıkla KOAH alevlenme tanısı almış olabilir. Hastaların tanısı, klinik geçmişi göre de değerlendirilmiştir. Ancak bazı hastaları, istemediğimiz şekilde verilerimize dahil etmiş olabiliriz.

NIMV veya HFO kullanımını sonrası değerlendirme yapılırken, kan gazı parametrelerinin yanında, kantitatif solunum sayısı değişimleri de kayıt edilseydi verilerimizin kümülatif gücü artardı. Ayrıca çalışmamızda, PaO₂/FiO₂ oranı hesaplanmadığı için, miks solunum yetmezliği olan KOAH hastaları da dahil edilmiş olabilir.

Üç aylık mortalitenin ve taburculuk sonrası 3 ay içerisinde yeniden yatışın değerlendirildiği çalışmamızda, KOAH alevlenme hastalarının prongnozunda önemli olan, sonraki alevlenmelerin öngördürücüsü olan, daha önceki yılda geçirdiği alevlenme sayısına ise ulaşamamıştır.

Beslenme hedefine ulaşma süresi araştırılırken, yalnızca oral-enteral beslenmenin içeriği ve süresi itibariyle değerlendirme yapılmıştır. Ancak beslenmenin yeterliliği açısından; negatif akut faz reaktanı olan albumin ve prealbumin ile beraber CRP gibi rutin ve kolay bakılabilir pozitif akut faz reaktanının veri kayıtlarına dahil edilmemesi ve beraberinde günlük / haftalık kalori hesabına ulaşamaması, beslenme hedefine ulaşma süresinin değerlendirilmesine kısıtlılık katmıştır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

KOAH alevlenmeleri KOAH hastalığının seyrinde görülebilen, hastanın prognozunu ciddi anlamda etkilemekle kalmayıp sağlık personeli meşguliyetini ve sağlık harcamalarını da belirgin şekilde artıran önemli bir tıbbi sorundur (30). KOAH alevlenmeleri en iyi şekilde tedavi edildiği takdirde hem hasta hem de diğer kaynaklar pozitif anlamda fayda görmüş olacaktır. Alevlenmelerde ilaç tedavileri ile birlikte en önemli tedavi solunum desteğidir. Solunum desteği verilirken, tedavi başarısının ve hasta konforunun artırılması pozitif tıp biliminin en temel gayelerinden birisidir.

Sonuç olarak, KOAH alevlenme hastalarının YBÜ takibinde NIMV tedavisine ek olarak standart oksijen tedavisi yerine HFO kullanılması; ikinci gündeki oksijenasyonu iyileştirmektedir ve hastaların daha erken beslenebilmesi sağlanabilmektedir. NIMV tedavisine ek olarak HFO kullanımı; entübasyon oranlarını, invaziv mekanik ventilasyon süresini, yatış sürelerini ve mortalite oranlarını değiştirmemektedir. Ayrıca örnek büyüklüğümüzün yetersiz olmasından dolayı, istatistiksel anlamlı olmasa da entübasyon oranlarını düşürerek, invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacını azaltarak, uzun dönem mortaliteyi muhtemelen pozitif yönde etkileyebilecektir. Burada unutulmaması gereken nokta, hasta bazlı uygun rotasyon süreleri bulabilmek ve invaziv mekanik ventilasyon kararını, klavuzlar ışığında geciktirmeden almayı bilmektir.

7. KAYNAKLAR

1. Türk Toraks Derneği. <https://www.toraks.org.tr>. [Çevrimiçi] [Alıntı Tarihi: 24 02 2021.] <https://www.toraks.org.tr/site/resources/aegrotationes/p/2>.
2. *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary. Am J Respir Crit Care Med. 2017 Mar 1;195(5):557-582.* Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, Celli BR, Chen R, Decramer M, Fabbri LM, Frith P, Halpin DM, López Varela MV, Nishimura M, Roche N, Rodriguez-Roisin R, Sin DD, Singh D, Stockley R, Vestbo J, Wedzicha JA, Agustí A.
3. *Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. J Allergy Clin Immunol. 2016 Jul;138(1):16-27.* PJ., Barnes.
4. World Health Organization. <https://www.who.int>. [Çevrimiçi] [Alıntı Tarihi: 18 01 2021.] <https://www.who.int/respiratory/copd/burden/en/>.
5. Health., Republic of Turkey Ministry of Health Refik Saydam Hygiene Center Presidency School of Public. *Turkey National Burden of Disease and Cost Effectiveness Study: National Household Survey 2003. Basic Findings.* Ankara, Turkey : yazarı bilinmiyor, 2006.
6. *Turkey Burden of Disease Study 2004.* Republic of Turkey Ministry of Health Refik Saydam Hygiene Center Presidency School of Public Health. Ankara, Turkey : yazarı bilinmiyor, 2006.
7. *Ölüm Nedeni İstatistikleri, 2010, 2011, 2012. TÜİK Haber Bülteni 2013; Sayı: 15847.*
8. *TÜİK, Türkiye Sağlık Araştırması 2012.*
9. *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2020-REPORT. https://goldcopd.org.* [Çevrimiçi] [Alıntı Tarihi: 20 10 2020.] <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/11/GOLD-2020-REPORT-ver1.0wms.pdf>.
10. *Chronic obstructive pulmonary disease . 6: The aetiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 2003 Jan;58(1):73-80.* White AJ, Gompertz S, Stockley RA.
11. *Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Ann Intern Med. 1987 Feb;106(2):196-204.* Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CPW, Hershfield ES, Harding GKM, Nelson NA.
12. *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.* Celli BR, MacNee W ve Force., ATS/ERS Task.
13. *Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. Eur Respir J. 2017 Aug 31;50(2):1602426.* Rochweg B, Brochard L, Elliott MW, Hess D, Hill NS, Nava S, Navalesi P Members Of The Steering Committee, Antonelli M, Brozek J, Conti G, Ferrer M, Guntupalli K, Jaber S, Keenan S, Mancebo J, Mehta S, Raof S Members Of The Task Force.
14. *Update: non-invasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease. J Thorac Dis. 2018 Jan;10(Suppl 1):S71-S79.* Shah NM, D'Cruz RF, Murphy PB.
15. *Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. Lancet. 2009 Jul 18;374(9685):250-9. . Nava S, Hill N.*

16. *A chart of failure risk for noninvasive ventilation in patients with COPD exacerbation. Eur Respir J. 2005 Feb;25(2):348-55.* Confalonieri M, Garuti G, Cattaruzza MS, Osborn JF, Antonelli M, Conti G, Kodric M, Resta O, Marchese S, Gregoretti C, Rossi A ve group., Italian noninvasive positive pressure ventilation (NPPV) study.
17. *Noninvasive vs invasive ventilation in COPD patients with severe acute respiratory failure deemed to require ventilatory assistance. Intensive Care Med. 2004 Jul;30(7):1303-10.* Squadrone E, Frigerio P, Fogliati C, Gregoretti C, Conti G, Antonelli M, Costa R, Baiardi P, Navalesi P.
18. *Nasal highflow improves ventilation in patients with COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2016 May 25;11:1077-85 doi:10.2147/COPD.S104616.* Braunlich J, Kohler M, Wirtz H.
19. *Change in pulmonary mechanics and the effect on breathing pattern of high flow oxygen therapy in stable hypercapnic COPD. Thorax. 2017 Apr;72(4):373-375.* Pisani L, Fasano L, Corcione N, Comellini V, Musti MA, Brandao M, Bottone D, Calderini E, Navalesi P, Nava S.
20. *Nasal high-flow therapy for type II respiratory failure in COPD: A report of four cases. Respir Med Case Rep. 2017 Jan 1;20:87-88.* Pavlov I, Plamondon P, Delisle S.
21. *Initial Noninvasive Oxygenation Strategies in Subjects With De Novo Acute Hypoxemic Respiratory Failure. Respir Care. 2019 Nov;64(11):1433-1444.* Zayed Y, Barbarawi M, Kheiri B, Haykal T, Chahine A, Rashdan L, Dhillon H, Khaneki S, Bachuwa G, Seedahmed E.
22. *Use High-Flow Nasal Cannula for Acute Respiratory Failure Patients in the Emergency Department: A Meta-Analysis Study. Emerg Med Int. 2019 Oct 13;2019:2130935.* Huang CC, Lan HM, Li CJ, Lee TH, Chen WL, Lei WY, Hsieh PY, Yang MC, Chou CC, Wu HP, Syue YJ.
23. *Clinical Significance of Symptoms in Smokers with Preserved Pulmonary Function. N Engl J Med. 2016 May 12;374(19):1811-21.* Woodruff PG, Barr RG, Bleecker E, Christenson SA, Couper D, Curtis JL, Gouskova NA, Hansel NN, Hoffman EA, Kanner RE, Kleerup E, Lazarus SC, Martinez FJ, Paine R 3rd, Rennard S, Tashkin DP, Han MK ve Group., SPIROMICS Research.
24. T., Özlü. Hava yolu hastalıkları. [kitap yaz.] Metintaş M, Karadağ M, Kaya A Özlü T. *Solunum Sistemi Hastalıkları Temel Başvuru Kitabı.* İstanbul : İstanbul Tıp Kitabevi, 2010, Cilt 1., s. 663-73.
25. Burden of Obstructive Lung Disease. <https://www.boldstudy.org/>. [Çevrimiçi]
26. Health Statistics and Information Systems. [Çevrimiçi] [Alıntı Tarihi: 18 01 2021.] https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/projections/en/.
27. *European Lung White Book: Huddersfield, European Respiratory Society Journals, Ltd;2003.* Society., European Respiratory.
28. *The clinical and economic burden of chronic obstructive pulmonary disease in the USA. Clinicoecon Outcomes Res. 2013 Jun 17;5:235-45.* Guarascio AJ, Ray SM, Finch CK, Self TH.
29. *The SCOPE study: health-care consumption related to patients with chronic obstructive pulmonary disease in France. Value Health. 2004 Mar-Apr;7(2):168-74.* Detournay B, Pribil C, Fournier M, Housset B, Huchon G, Huas D, Godard P, Voinet C, Chanal I, Jourdanne C, Durand-Zaleski I ve Group., SCOPE.

30. *The global economic burden of non-communicable diseases: a report by the World Economic Forum and the Harvard School of Public Health, September 2011.* Bloom D, Cafiero ET, Abrahams-Gessel S, Bloom LR, Fathima S, Feigl AB et al.
31. **KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI (KOAİ) KORUMA, TANI VE TEDAVİ RAPORU** *Türk Toraks Derg* 2014; 15 (EK 2):S3-5. Kocabaş A, Atış S, Çöplü L, Erdinç E, Ergan B, Gürgün A, Köktürk N, Polatlı M, Şen E, Yıldırım N.
32. *Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 909, Ankara, 2013.*
33. *Türkiye’de göğüs hastalıkları pratiğinde KOAH hastalarının evrelere göre dağılımı ve tedavi yaklaşımları: Çok merkezli gerçek yaşam çalışması. Türk Toraks Derneği 17. Yıllık Kongresi 2014; Antalya: SS:115.* Şen E, Güçlü SZ, Kibar I ve ark.
34. *Clinical factors and comorbidities affecting the cost of hospital-treated COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016 Dec 2;11:3023-3030. Deniz S, Şengül A, Aydemir Y, Çeldir Emre J, Özhan MH.
35. *Increased prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in a general population. Respir Med.* 2013 Jul;107(7):1037-45. Waatevik M, Skorge TD, Omenaas E, Bakke PS, Gulsvik A, Johannessen A.
36. *COPD: the dangerous underestimate of 15%. Lancet.* 2006 Apr 15;367(9518):1216-9. Rennard SI, Vestbo J.
37. *Prevalence of COPD in Adana, Turkey (BOLD-Turkey Study). Proceedings of the American Thoracic Society, 2006;3(Suppl):A543.* Kocabas A, Hancioglu A, Turkyilmaz S, Unalan T, Umut S, Cakir B, et al.
38. *Chronic bronchitis before age 50 years predicts incident airflow limitation and mortality risk. Thorax.* 2009 Oct;64(10):894-900. Guerra S, Sherrill DL, Venker C, Ceccato CM, Halonen M, Martinez FD.
39. *The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. Am J Respir Crit Care Med.* 2009 Jul 1;180(1):3-10. Kohansal R, Martinez-Camblor P, Agustí A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JB.
40. *Koah Risk Faktörleri. [kitap yaz.] Dennis L. Kasper, Dan L. Longo, Eugene Braunwald, Stephen L. Hauser, J. Larry Jameson, Joseph Loscalzo Anthony S. Fauci. [dü.] Çeviri Editörü: Prof. Dr. Kadir Biberoglu. Harrison’s Principles of Internal Medicine Seventeenth Edition, HARRISON’S PRINCIPLES OF INTERNAL MEDICINE TÜRKÇE ISBN: 978-975-420-971-6. İZMİR : Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti, 2013, 10, s. 1636.*
41. *Associations of ambient air pollution with chronic obstructive pulmonary disease hospitalization and mortality. Am J Respir Crit Care Med.* 2013 Apr 1;187(7):721-7. Gan WQ, FitzGerald JM, Carlsten C, Sadatsafavi M, Brauer M.
42. *DM., Mannino. COPD: epidemiology, prevalence, morbidity and mortality, and disease heterogeneity. Chest.* 2002 May;121(5 Suppl):121S-126S.
43. *Genes and chronic obstructive pulmonary disease. Med Clin North Am.* 2012 Jul;96(4):699-711. Foreman MG, Campos M, Celedón JC.
44. *The pharmacoepidemiology of COPD: recent advances and methodological discussion. Eur Respir J Suppl.* 2003 Sep;43:1s-44s. Burney P, Suissa S, Soriano

- JB, Vollmer WM, Viegi G, Sullivan SD, Fabbri LM, Sin DD, Ernst P, Coultas D, Bourbeau J, Mapel DW, Weiss K, McLaughlin T, Price D, Sturkenboom MC, Taylor R, Hagan GW.
45. *Continuing to Confront COPD International Patient Survey: methods, COPD prevalence, and disease burden in 2012-2013. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2014 Jun 6;9:597-611.* Landis SH, Muellerova H, Mannino DM, Menezes AM, Han MK, van der Molen T, Ichinose M, Aisanov Z, Oh YM, Davis KJ.
46. *Continuing to Confront COPD International Patient Survey: Economic Impact of COPD in 12 Countries. PLoS One. 2016 Apr 19;11(4):e0152618.* Foo J, Landis SH, Maskell J, Oh YM, van der Molen T, Han MK, Mannino DM, Ichinose M, Punekar Y.
47. *Risk factors and pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). J Assoc Physicians India. 2012 Feb;60 Suppl:17-21.* Brashier BB, Kodgule R.
48. T., Özlü. Hava yolu hastalıkları. [kitap yaz.] Metintaş M, Karadağ M, Kaya A. Özlü T. *Solunum Sistemi Hastalıkları Temel Başvuru Kitabı.* İstanbul : İstanbul Tıp Kitabevi, 2010, Cilt 1., s. 813-7.
49. *Clinical and Radiologic Disease in Smokers With Normal Spirometry. JAMA Intern Med. 2015 Sep;175(9):1539-49.* Regan EA, Lynch DA, Curran-Everett D, et al., Genetic Epidemiology of COPD Investigators.
50. *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.* de Marco R, Accordini S, Marcon A, Cerveri I, Antó JM, Gislason T, Heinrich J, Janson C, Jarvis D, Kuenzli N, Leynaert B, Sunyer J, Svanes C, Wjst M, Burney P ve (ECRHS), European Community Respiratory Health Survey.
51. *Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberi. Toraks Dergisi. 2000;1:1-25.*
52. *Patogenez ve inflamasyon. In Saryal S, Acıcan T. ed. Güncel bilgiler ışığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı; 2003: 21-33.* Gülbay BE, Acıcan T.
53. *The pathology of chronic obstructive pulmonary disease. Annu Rev Pathol. 2009;4:435-59.* Hogg JC, Timens W.
54. *Chronic obstructive pulmonary disease. Lancet. 2012 Apr 7;379(9823):1341-51.* Decramer M, Janssen W, Miravitlis M.
55. *Pulmonary and systemic oxidant/antioxidant imbalance in chronic obstructive pulmonary disease. Proc Am Thorac Soc. 2005;2(1):50-60.* W., MacNee.
56. *The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. J Clin Invest. 2008 Nov;118(11):3546-56.* PJ., Barnes.
57. Kocabaş A, Atış S, Çöplü L, Erdinç E, Ergan B, Gürgün A, Köktürk N, Polatlı M, Şen E, Yıldırım N. **KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI (KOA) KORUMA, TANI VE TEDAVİ RAPORU** Türk Toraks Dergisi 2014; 15 (EK 2): S7-9.
58. *Beyond corticosteroids: future prospects in the management of inflammation in COPD. Eur Respir Rev. 2011 Sep 1;20(121):175-82.* Roche N, Marthan R, Berger P, Chambellan A, Chanez P, Aguilaniu B, Brillet PY, Burgel PR, Chaouat A, Devillier P, Escamilla R, Louis R, Mal H, Muir JF, Pérez T, Similowski T, Wallaert B, Aubier M.
59. *From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? Lancet. 2007 Sep 1;370(9589):797-9.* Fabbri LM, Rabe KF.

60. *International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. Lancet. 2007 Sep 1;370(9589):741-50.* Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, Menezes AM, Sullivan SD, Lee TA, Weiss KB, Jensen RL, Marks GB, Gulsvik A, Nizankowska-Mogilnicka E ve Group., BOLD Collaborative Research.
61. *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOA) Koruma, Tanı ve Tedavi Raporu. Turk Toraks Derg. 2014;15:1-11.* Kocabaş A, Atış S, Çöplü L, Erdinç E, Ergan B, Gürgün A, Köktürk N, Polatlı M, Şen E, Yıldırım N.
62. *Standardisation of spirometry. Eur Respir J. 2005 Aug;26(2):319-38.* Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, Enright P, van der Grinten CP, Gustafsson P, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Viegi G, Wanger J ve Force., ATS/ERS Task.
63. *KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI (KOA) KORUMA, TANI VE TEDAVİ RAPORU Türk Toraks Dergisi 2014; 15 (EK 2): S20-21.* Kocabaş A, Atış S, Çöplü L, Erdinç E, Ergan B, Gürgün A, Köktürk N, Polatlı M, Şen E, Yıldırım N.
64. *GOLD 2011 disease severity classification in COPD Gene: a prospective cohort study. Lancet Respir Med. 2013 Mar;1(1):43-50.* Han MK, Muellerova H, Curran-Everett D, Dransfield MT, Washko GR, Regan EA, Bowler RP, Beaty TH, Hokanson JE, Lynch DA, Jones PW, Anzueto A, Martinez FJ, Crapo JD, Silverman EK, Make BJ.
65. *Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. Chest. 2002 May;121(5):1434-40.* Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T.
66. *Creating scenarios of the impact of COPD and their relationship to COPD Assessment Test (CAT™) scores. BMC Pulm Med. 2011 Aug 11;11:42.* Jones PW, Tabberer M, Chen WH.
67. *Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 2005 Nov;60(11):925-31.* Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R.
68. *Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2010 Sep 16;363(12):1128-38.* Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, Miller B, Lomas DA, Agustí A, Macnee W, Calverley P, Rennard S, Wouters EF, Wedzicha JA ve Investigators., Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints.
69. *Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2013 Apr 1;187(7):728-35.* Vanfleteren LE, Spruit MA, Groenen M, Gaffron S, van Empel VP, Bruijnzeel PL, Rutten EP, Op 't Roodt J, Wouters EF, Franssen FM.
70. *Türk Toraks Derneği. <https://www.toraks.org.tr>. [Çevrimiçi] [Alıntı Tarihi: 14 01 2021.] <https://www.toraks.org.tr/site/community/downloads/1690>.*
71. *Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study. Chest. 2011 Aug;140(2):331-342.* Waschki B, Kirsten A, Holz O, Müller KC, Meyer T, Watz H, Magnussen H.

72. *Türk Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Uzlaşma Raporu. Türk Toraks Dergisi 2010;11:Ek 1.*
73. *Incidence of sleep-disordered breathing in an urban adult population: the relative importance of risk factors in the development of sleep-disordered breathing. JAMA. 2003 May 7;289(17):2230-7.* Tishler PV, Larkin EK, Schluchter MD, Redline S.
74. *Gastro-esophageal reflux disease and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. Respirology. 2015 Jan;20(1):101-7.* Ingebrigtsen TS, Marott JL, Vestbo J, Nordestgaard BG, Hallas J, Lange P.
75. *Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. Respir Res. 2010 Sep 10;11(1):122.* Agusti A, Calverley PM, Celli B, Coxson HO, Edwards LD, Lomas DA, MacNee W, Miller BE, Rennard S, Silverman EK, Tal-Singer R, Wouters E, Yates JC, Vestbo J.
76. *Prevalence and progression of osteoporosis in patients with COPD: results from the TOWARDS a Revolution in COPD Health study. Chest. 2009 Dec;136(6):1456-1465.* Ferguson GT, Calverley PMA, Anderson JA, Jenkins CR, Jones PW, Willits LR, Yates JC, Vestbo J, Celli B.
77. *The Prevalence of Metabolic Syndrome In Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. COPD. 2016 Jun;13(3):399-406.* Cebron Lipovec N, Beijers RJ, van den Borst B, Doehner W, Lainscak M, Schols AM.
78. *Sykes A, Mallia P, Johnston SL. Diagnosis of pathogens in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Proc Am Thorac Soc. 2007 Dec;4(8):642-6.*
79. *Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. Eur Respir J. 2005 Dec;26(6):1138-80.* Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Huchon G, Ieven M, Ortqvist A, Schaberg T, Torres A, van der Heijden G, Verheij TJ, Society, European Respiratory ve Diseases., European Society of Clinical Microbiology and Infectious.
80. *Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J. 2007 Jun;29(6):1224-38.* Celli BR, Barnes PJ.
81. *Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2000 May;161(5):1608-13.* Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA.
82. *Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in emergency departments: predictors of outcome. Curr Opin Pulm Med. 2010 Mar;16(2):112-7.* Roche N, Rabbat A, Zureik M, Huchon G.
83. *Pulmonary arterial enlargement and acute exacerbations of COPD. N Engl J Med. 2012 Sep 6;367(10):913-21.* Wells JM, Washko GR, Han MK, Abbas N, Nath H, Mamary AJ, Regan E, Bailey WC, Martinez FJ, Westfall E, Beaty TH, Curran-Everett D, Curtis JL, Hokanson JE, Lynch DA, Make BJ, Crapo JD, Silverman EK, Bowler RP, Dransfield MT.
84. *Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in the COPD Gene study: associated radiologic phenotypes. Radiology. 2011 Oct;261(1):274-82.* Han MK, Kazerooni EA, Lynch DA, Liu LX, Murray S, Curtis JL, Criner GJ, Kim V, Bowler RP, Hanania NA, Anzueto AR, Make BJ, Hokanson JE, Crapo JD, Silverman EK, Martinez FJ, Washko GR ve Investigators., COPD Gene.
85. *The chronic bronchitic phenotype of COPD: an analysis of the COPD Gene Study. Chest. 2011 Sep;140(3):626-633.* Kim V, Han MK, Vance GB, Make BJ,

Newell JD, Hokanson JE, Hersh CP, Stinson D, Silverman EK, Criner GJ ve Investigators., COPDGene.

86. *COPD in Biomass exposed nonsmokers: a different phenotype. Expert Rev Respir Med.* 2021 Jan;15(1):51-58. Jindal S, Jindal A.

87. *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 Jul 1;186(1):48-55. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, Mistry V, Pancholi M, Venge P, Lomas DA, Barer MR, Johnston SL, Pavord ID, Brightling CE.

88. Excellence., National Institute for Health and Care. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management. 2018. [Çevrimiçi] [Alıntı Tarihi: 14 October 2019.] <https://www.nice.org.uk/guidance/NG115>.

89. *Bronchodilators delivered by nebuliser versus pMDI with spacer or DPI for exacerbations of COPD. Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Aug

29;2016(8):CD011826. van Geffen WH, Douma WR, Slebos DJ, Kerstjens HA.

90. *Methylxanthines for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: meta-analysis of randomised trials. BMJ.* 2003 Sep 20;327(7416):643. Barr RG, Rowe BH, Camargo CA, Jr.

91. *Oral or IV prednisolone in the treatment of COPD exacerbations: a randomized, controlled, double-blind study. Chest.* 2007 Dec;132(6):1741-7. de Jong YP, Uil SM, Grotjohan HP, Postma DS, Kerstjens HA, van den Berg JW.

92. *Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. Lancet.* 1999 Aug 7;354(9177):456-60.

Davies L, Angus RM, Calverley PM.

93. *Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. N Engl J Med.* 1999 Jun 24;340(25):1941-7. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, Collins D, Gross NJ, Light RW, Anderson P, Morgan NA.

94. *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. Alía I, de la Cal MA, Esteban A, Abella A, Ferrer R, Molina FJ, Torres A, Gordo F, Elizalde JJ, de Pablo R, Huete A, Anzueto A.

95. *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. Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R, Bodmer M, Briel M, Drescher T, Duerring U, Henzen C, Leibbrandt Y, Maier S, Miedinger D, Müller B, Scherr A, Schindler C, Stoekli R, Viatte S, von Garnier C, Tamm M, Rutishauser J.

96. *The role of nebulised budesonide in the treatment of exacerbations of COPD. Eur Respir J.* 2007 Apr;29(4):660-7. Gunen H, Hacievliyagil SS, Yetkin O, Gulbas G, Mutlu LC, In E.

97. *Eosinophil-guided corticosteroid therapy in patients admitted to hospital with COPD exacerbation (CORTICO-COP): a multicentre, randomised, controlled, open-label, non-inferiority trial. Lancet Respir Med.* 2019 Aug;7(8):699-709.

Sivapalan P, Lapperre TS, Janner J, Laub RR, Moberg M, Bech CS, Eklöf J, Holm FS, Armbruster K, Sivapalan P, Mosbech C, Ali AKM, Seersholm N,

Wilcke JT, Brøndum E, Sonne TP, Rønholt F, Andreassen HF, Ulrik CS, Vestbo J, Jensen JS.

98. *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.* Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M, Müller B.

99. *Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Apr 19;(2):CD004403.* Ram FS, Rodriguez-Roisin R, Granados-Navarrete A, Garcia-Aymerich J, Barnes NC.

100. *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.* Masterton RG, Burley CJ.

101. *Venous thromboemboli and exacerbations of COPD. Eur Respir J. 2010 Jun;35(6):1243-8.* Gunen H, Gulbas G, In E, Yetkin O, Hacievliyagil SS.

102. *Emergency oxygen therapy for the COPD patient. Emerg Med J. 2001 Sep;18(5):333-9.* Murphy R, Driscoll P, O'Driscoll R.

103. *The risk of serious adverse outcomes associated with hypoxaemia and hyperoxaemia in acute exacerbations of COPD. Postgrad Med J. 2012 Dec;88(1046):684-9.* Cameron L, Pilcher j, Weatherall M, Beasley R, Perrin K.

104. *Effect of high flow oxygen on mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients in prehospital setting: randomised controlled trial. BMJ. 2010 Oct 18;341:c5462.* Austin MA, Wills KE, Blizzard L, Walters EH, Wood-Baker R.

105. *Solunum Yetmezliğinde Oksijen Uygulama Sistemleri. Yoğun Bakım Derg 2016; 7: 99-105.* Ersoy EO, Topeli A.

106. *The story of oxygen. Respir Care. 2013 Jan;58(1):18-31.* JE., Heffner.

107. *Oksijen Uygulama Sistemleri Yoğun Bakım Dergisi 2016; 7: 99-105.* Ortaç Ersoy E, Topeli A.

108. *Research in high flow therapy: mechanisms of action. Respir Med. 2009 Oct;103(10):1400-5.* Dysart K, Miller TL, Wolfson MR, Shaffer TH.

109. *Nasal high-flow therapy delivers low level positive airway pressure. Br J Anaesth. 2009 Dec;103(6):886-90.* Parke R, McGuinness S, Eccleston M.

110. *Oxygen delivery through high-flow nasal cannulae Oxygen delivery through high-flow nasal cannulae increase end-expiratory lung volume and reduce respiratory rate in post-cardiac surgical patients. Br J Anaesth. 2011*

Dec;107(6):998-1004. Corley A, Caruana LR, Barnett AG, Tronstad O, Fraser JF.

111. *High Flow Through Nasal Cannula in Stable and Exacerbated Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. Rev Recent Clin Trials. 2019; 14(4):247-260.* Bruni A, Garofalo E, Cammarota G, Murabito P, Astuto M, Navalesi P, Luzzza F, Abenavoli L, Longhini F.

112. *High-flow oxygen therapy in acute respiratory failure. Respir Care. 2010 Apr;55(4):408-13.* Roca O, Riera J, Torres F, Masclans JR.

113. *Mechanical ventilation: past lessons and the near future. Crit Care. 2013;17 Suppl 1(Suppl 1):S1.* JJ., Marini.

114. *Noninvasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure. Ann Intern Med. 1994 May 1;120(9):760-70.* Meyer TJ, Hill NS.

115. *Outcomes of noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the United States, 1998-2008. Am J Respir Crit*

- Care Med.* 2012 Jan 15;185(2):152-9. Chandra D, Stamm JA, Taylor B, Ramos RM, Satterwhite L, Krishnan JA, Mannino D, Scieurba FC, Holguín F.
116. *Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation--a consensus conference report.* *Chest.* 1999 Aug;116(2):521-34. Committee, Consensus development conference.
117. *Hospital Volume and Outcomes of Noninvasive Ventilation in Patients Hospitalized With an Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* *Crit Care Med.* 2017 Jan;45(1):20-27. Stefan MS, Pekow PS, Shieh MS, Hill NS, Rothberg MB, Fisher KA, Lindenauer PK.
118. *Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis.* *BMJ.* 2003 Jan 25;326(7382):185. Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW, Ram FS.
119. *Noninvasive ventilation by helmet or face mask in immunocompromised patients: a case-control study.* *Chest.* 2004 Nov;126(5):1508-15. Rocco M, Dell'Utri D, Morelli A, Spadetta G, Conti G, Antonelli M, Pietropaoli P.
120. *Non-invasive ventilation for the management of acute hypercapnic respiratory failure due to exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease.* *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Jul 13;7(7):CD004104. Osadnik CR, Tee VS, Carson-Chahhoud KV, Picot J, Wedzicha JA, Smith BJ.
121. *International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: noninvasive positive pressure ventilation in acute Respiratory failure.* *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Jan;163(1):283-91. Organized jointly by the American Thoracic Society, the European Respiratory Society, the European Society of Intensive Care Medicine, and the Société de Réanimation de Langue Française, and approved by ATS Board of Directors, December 2000.
122. *Solunum Yetmezliği ve Mekanik Ventilasyon.* *Türk Toraks Derneği Yayınları.* 2010;S:162-77. GrG., Çelikel T.
123. *Timing of noninvasive ventilation failure: causes, risk factors, and potential remedies.* *BMC Pulm Med.* 2014 Feb 13;14:19. Ozyilmaz E, Ugurlu AO, Nava S.
124. *Noninvasive ventilation for critical care.* *Chest.* 2007 Aug;132(2):711-20. Garpestad E, Brennan J, Hill NS.
125. *Managing patients with COPD exacerbation: does age matter? Age Ageing.* 2012 Jul;41(4):461-8. Stone RA, Lowe D, Potter JM, Buckingham RJ, Roberts CM, Pursey NJ.
126. *Mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: the burden of clinical features.* *Am J Emerg Med.* 2007 Jun;25(5):515-22. Bustamante-Formosel A, De Miguel Yanes JM, Duffort-Falco M, Munoz J.
127. *High flow nasal cannula oxygen therapy versus non-invasive ventilation for COPD with acute-moderate hypercapnic respiratory failure: an observational cohort study.* *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019 Jun 5; 14:1229-1237. Sun J, Li Y, Ling B, Zhu Q, Hu Y, Tan D, Geng P, Xu J.
128. *Nasal high-flow therapy compared with non-invasive ventilation in COPD patients with chronic respiratory failure: A randomized controlled cross-over trial.* *Respirology.* 2019 Nov; 24(11):1081-1087. McKinstry S, Singer J, Baarsma JP, Weatherall M, Beasley R, Fingleton J.

129. *High-Flow Oxygen Therapy After Noninvasive Ventilation Interruption in Patients Recovering From Hypercapnic Acute Respiratory Failure: A Physiological Crossover Trial. Crit Care Med. 2019 Jun;47(6):e506-e511.* Longhini F, Pisani L, Lungu R, Comellini V, Bruni A, Garofalo E, Laura Vega M, Cammarota G, Nava S, Navalesi P.
130. *A predictive model of hospitalisation and death from chronic obstructive pulmonary disease. Respir Med. 2009 Oct; 103(10):1461-7.* Schembri S, Anderson W, Morant S, Winter J, Thompson P, Pettitt D, MacDonald TM, Winter JH.
131. *Patient characteristics associated with risk of first hospital admission and readmission for acute exacerbation of COPD following primary care COPD diagnosis: a cohort study using linked electronic patient records. BMJ Open. 2016 Jan 22;6(1):e009121 .* Hunter LC, Lee RJ, Butcher I, Weir CJ, Fischbacher CM, McAllister D, Wild SH, Hewitt N, Hardie RM.
132. *Resource use and risk factors in high-cost exacerbations of COPD. Respir Med. 2004 Sep; 98(9):883-91.* Oostenbrink JB, Rutten-van Mólken MP.
133. *Prevalence of COPD: first epidemiological study of a large region in Turkey. Eur J Intern Med. 2008 Nov;19(7):499-504.* Gunen H, Hacievliyagil SS, Yetkin O, Gulbas G, Mutlu LC, Pehlivan E.
134. *The main rhinovirus respiratory tract adhesion site (ICAM-1) is upregulated in smokers and patients with chronic airflow limitation (CAL). Respir Res. 2017 Jan 5; 18(1):6.* Shukla SD, Mahmood MQ, Weston S, Latham R, Muller HK, Sohal SS, Walters EH.
135. *Active smoking and COPD phenotype: distribution and impact on prognostic factors. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2017 Jul 6; 12:1989-1999.* Riesco JA, Alcázar B, Trigueros JA, Campuzano A, Pérez J, Lorenzo JL.
136. *In-home air pollution is linked to respiratory morbidity in former smokers with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2013 May 15;187(10):1085-90.* Hansel NN, McCormack MC, Belli AJ, Matsui EC, Peng RD, Aloe C, Paulin L, Williams DL, Diette GB, Breyse PN.
137. *COPD in Biomass exposed nonsmokers: a different phenotype. Expert Rev Respir Med. 2021 Jan;15(1):51-58.* indal S, Jindal A.
138. *Airway obstruction in never smokers: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Am J Med. 2005 Dec; 118(12):1364-72.* Celli BR, Halbert RJ, Nordyke RJ, Schau B.
139. *Biomass smoke COPD has less tomographic abnormalities but worse hypoxemia compared with tobacco COPD. Braz J Med Biol Res. 2019;52(5):e8233.* Meneghini AC, Koenigkam-Santos M, Pereira MC, Tonidandel PR, Terra-Filho J, Cunha FQ, Menezes MB, Vianna EO.
140. *INDACO project: COPD and link between comorbidities, lung function and inhalation therapy. Multidiscip Respir Med. 2015 Jan 27;10(1):4.* Fumagalli G, Fabiani F, Forte S, Napolitano M, Balzano G, Bonini M, De Simone G, Fuschillo S, Pentassuglia A, Pasqua F, Alimonti P, Carlone S, Sanguinetti CM.
141. *Multimorbidity and COPD Medication Receipt Among Medicaid Beneficiaries With Newly Diagnosed COPD. Respir Care. 2015 Nov;60(11):1592-602.* Ajmera M, Sambamoorthi U, Metzger A, Dwibedi N, Rust G, Tworek C.
142. *Prevalence of different comorbidities in COPD patients by gender and GOLD stage. Multidiscip Respir Med. 2015 Aug 5;10(1):24.* Dal Negro RW, Bonadiman L, Turco P.

143. *Determining prognosis in acute exacerbation of COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2017 Jan 31; 12:467-475.* Flattet Y, Garin N, Serratrice J, Perrier A, Stirnemann J, Carballo S.
144. *Risk factors for acute exacerbations of COPD in a primary care population: a retrospective observational cohort study. BMJ Open. 2014 Dec 18;4(12):e006171.* Müllerová H, Shukla A, Hawkins A, Quint J.
145. *Defining the relationship between COPD and CVD: what are the implications for clinical practice? Ther Adv Respir Dis. 2018 Jan-Dec;12:1753465817750524.* Morgan AD, Zakeri R, Quint JK.
146. *Association Between the Inflammatory Biomarkers and Left Ventricular Systolic Dysfunction in Patients with Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Balkan Med J. 2017 May 5;34(3):226-231.* Andrijevic L, Milutinov S, Andrijevic I, Jokic D, Vukoja M.
147. *Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. Eur Respir J. 2008 Oct;32(4):962-9.* Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F.
148. *Managing comorbidities in COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2015 Jan 7;10:95-109.* Hillas G, Perlikos F, Tsiligianni I, Tzanakis N.
149. *C-Reactive Protein at Discharge, Diabetes Mellitus and ≥ 1 Hospitalization During Previous Year Predict Early Readmission in Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. COPD. 2015 Jun;12(3):306-14.* Crisafulli E, Torres A, Huerta A, Méndez R, Guerrero M, Martínez R, Liapikou A, Soler N, Sethi S, Menéndez R.
150. *Chronic kidney disease: a likely unChronic kidney disease: A likely underestimated component of multimorbidity in older patients with chronic obstructive pulmonary disease. Geriatr Gerontol Int. 2017 Nov;17(11):1770-1788.* Corsonello A, Aucella F, Pedone C, Antonelli-Incalzi R.
151. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease and the Risk of Stroke. The Rotterdam Study. Am J Respir Crit Care Med. 2016 Feb 1; 193(3):251-8.* Portegies ML, Lahousse L, Joos GF, Hofman A, Koudstaal PJ, Stricker BH, Brusselle GG, Ikram MA.
152. *Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: a comprehensive analysis using data from primary care. Thorax. 2010 Nov; 65(11):956-62.* Feary JR, Rodrigues LC, Smith CJ, Hubbard RB, Gibson JE.
153. *Cardiovascular Disease in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Obstructive Sleep Apnoea Syndrome and Overlap Syndrome. Curr Vasc Pharmacol. 2021;19(3):285-300.* Voulgaris A, Archontogeorgis K, Steiropoulos P, Papanas N.
154. *Current evidence on prevalence and clinical outcomes of co-morbid obstructive sleep apnea and chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review. Sleep Med Rev. 2017 Apr;32:58-68.* Shawon MS, Perret JL, Senaratna CV, Lodge C, Hamilton GS, Dharmage SC.
155. *Assessment and comparison of APACHE II, SOFA score and CURB 65, for prediction of inpatient mortality in Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. J Pak Med Assoc. 2019 Feb;69(2):211-215.* Akhter S, Warraich UA, Ghazal S, Rizvi N.

156. *Long-term outcome of chronic obstructive pulmonary disease patients with acute respiratory failure following intensive care unit discharge in Turkey.* *Clin Respir J.* 2017 Nov;11(6):975-982. Ocal S, Ortac Ersoy E, Ozturk O, Hayran M, Topeli A, Coplu L.
157. *High-flow nasal therapy vs standard oxygen during breaks off noninvasive ventilation for acute respiratory failure: A pilot randomized controlled trial.* *J Crit Care.* 2018 Dec;48:418-425. Spoletini G, Mega C, Pisani L, Alotaibi M, Khoja A, Price LL, Blasi F, Nava S, Hill NS.
158. *COPD Home Oxygen Therapy and Home Mechanical Ventilation: Improving Admission-Free Survival in Persistent Hypercapnic COPD.* *Chest.* 2018 Jun;153(6):1499-1500. Criner GJ, Dreher M, Hart N, Murphy P.
159. *Nasal high-flow versus noninvasive ventilation in patients with chronic hypercapnic COPD.* *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019 Jul 5;14:1411-1421. Bräunlich J, Dellweg D, Bastian A, Budweiser S, Randerath W, Triché D, Bachmann M, Kähler C, Bayarassou AH, Mäder I, Geiseler J, Köhler N, Petroff D, Wirtz H.
160. *The efficacy and safety of high-flow nasal cannula therapy in patients with COPD and type II respiratory failure: a meta-analysis and systematic review.* *Eur J Med Res.* 2021 Oct 14;26(1):122. Xu Z, Zhu L, Zhan J, Liu L.
161. *High flow nasal therapy versus noninvasive ventilation as initial ventilatory strategy in COPD exacerbation: a multicenter non-inferiority randomized trial.* *Crit Care.* 2020 Dec 14;24(1):692. Cortegiani A, Longhini F, Madotto F, Groff P, Scala R, Crimi C, Carlucci A, Bruni A, Garofalo E, Raineri SM, Tonelli R, Comellini V, Lupia E, Vetrugno L, Clini E, Giarratano A, Nava S, Navalesi P, Gregoretti C ve investigators., H. F.-AECOPD study.
162. *Domiciliary High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy for Patients with Stable Hypercapnic Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Multicenter Randomized Crossover Trial.* *Ann Am Thorac Soc.* 2018 Apr;15(4):432-439. Nagata K, Kikuchi T, Horie T, Shiraki A, Kitajima T, Kadowaki T, Tokioka F, Chohnabayashi N, Watanabe A, Sato S, Tomii K.
163. *Trends in the Use and Outcomes of Mechanical Ventilation among Patients Hospitalized with Acute Exacerbations of COPD in Spain, 2001 to 2015.* *J Clin Med.* 2019 Oct 4;8(10):1621. de Miguel-Diez J, Jiménez-García R, Hernández-Barrera V, Puente-Maestu L, Girón-Matute WI, de Miguel-Yanes JM, Méndez-Bailón M, Villanueva-Orbaiz R, Albaladejo-Vicente R, López-de-Andrés A.
164. *Nutrition Therapy in Non-intubated Patients with Acute Respiratory Failure.* *Curr Nutr Rep.* 2021 Dec; 10(4):307-316. Sbaih N, Hawthorne K, Lutes J, Cavallazzi R.
165. *Association Between Malnutrition and Clinical Outcomes in the Intensive Care Unit: A Systematic Review [Formula: see text].* *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2017 Jul;41(5):744-758. Lew CCH, Yandell R, Fraser RJL, Chua AP, Chong MFF, Miller M.
166. *Early enteral nutrition in critically ill patients: ESICM clinical practice guidelines.* *Intensive Care Med.* 2017 Mar;43(3):380-398. Reintam Blaser A, Starkopf J, Alhazzani W, et al., ESICM Working Group on Gastrointestinal Function.
167. *Changing use of noninvasive ventilation in critically ill patients: trends over 15 years in francophone countries.* *Intensive Care Med.* 2016 Jan;42(1):82-92.

- Demoule A, Chevret S, Carlucci A, Kouatchet A, Jaber S, Meziani F, Schmidt M, Schnell D, Clergue C, Aboab J, Rabbat A, Eon B, Guérin C, Georges H, Zuber B, Dellamonica J, Das V, Cousson J, Perez D, Brochard L, Azoulay E, Group, oVNI Study ve Network., REVA.
168. *Evolution of mortality over time in patients receiving mechanical ventilation. Am J Respir Crit Care Med.* 2013 Jul 15;188(2):220-30. Esteban A, Frutos-Vivar F, Muriel A, et al.
169. *To eat or to breathe? The answer is both! Nutritional management during noninvasive ventilation. Crit Care.* 2018 Feb 6; 22(1):27. Singer P, Rattanachaiwong S.
170. *Noninvasive ventilation and breathing-swallowing interplay in chronic obstructive pulmonary disease*. Crit Care Med.* 2014 Mar; 42(3):565-73. Terzi N, Normand H, Dumanowski E, Ramakers M, Seguin A, Daubin C, Valette X, Masson R, Sauneuf B, Charbonneau P, du Cheyron D, Lofaso F.
171. *Enteral Nutrition Is a Risk Factor for Airway Complications in Enteral Nutrition Is a Risk Factor for Airway Complications in Subjects Undergoing Noninvasive Ventilation for Acute Respiratory Failure. Respir Care.* 2017 Apr;62(4):459-467. Kogo M, Nagata K, Morimoto T, Ito J, Sato Y, Teraoka S, Fujimoto D, Nakagawa A, Otsuka K, Tomii K.
172. *Initial nutritional management during noninvasive ventilation and outcomes: a retrospective cohort study. Crit Care.* 2017 Nov 29; 21(1):293. Terzi N, Darmon M, Reignier J, Ruckly S, Garrouste-Orgeas M, Lautrette A, Azoulay E, Mourvillier B, Argaud L, Papazian L, Gannier M, Goldgran-Toledano D, Jamali S, Dumenil AS, Schwebel C, Timsit JF, OUTCOMEREA study group.
173. *The Influence of Airflow Via High-Flow Nasal Cannula on Duration of Laryngeal Vestibule Closure. Dysphagia.* 2021 Aug;36(4):729-735. Allen K, Galek K.
174. *Swallowing function during high-flow nasal cannula therapy. Eur Respir J* 2015;46(Suppl 59):PA4199. Oomagari M, Fujishima I, Katagiri N, Arizono S, Watanabe K, Ohno T, Maeda H, Moriwaki M, Fujimori M, Ohgi S.
175. *Evaluation of swallow function on healthy adults while using high-flow nasal cannula. Perspectives of the ASHA Special Interest Groups.* 2019 Nov;4(6):1516–1524. Eng K, Flores MJ, Gerrity E, Sinha N, Imbeau K, Erbele L, Yeh C.
176. *Oral Alimentation in Neonatal and Adult Populations Requiring High-Flow Oxygen via Nasal Cannula. Dysphagia.* 2016 Apr;31(2):154-9. Leder SB, Siner JM, Bizzarro MJ, McGinley BM, Lefton-Greif MA.
177. *Initiation of oral intake in patients using high-flow nasal cannula: a retrospective analysis. Perspectives of the ASHA Special Interest Groups.* 2019 Jun;4(3):522–531. Flores MJ, Eng K, Gerrity E, Sinha N.
178. *Energy and protein intake in critically ill people with respiratory failure treated by high-flow nasal-cannula oxygenation: An observational study. Nutrition.* 2021 Apr;84:111117. Zerbib O, Rattanachaiwong S, Palti N, Kagan I, Singer P.
179. *The Use of Visceral Proteins as Nutrition Markers: An ASPEN Position Paper. Nutr Clin Pract.* 2021 Feb;36(1):22-28. Evans DC, Corkins MR, Malone A, Miller S, Mogensen KM, Guenter P, Jensen GL ve Committee., ASPEN Malnutrition.

180. *Nutritional Laboratory Markers in Malnutrition. J Clin Med. 2019 May 31;8(6):775. U., Keller.*