

T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KOAH'LI HASTALARDA NON-İNVAZİV VENTİLASYON
BAŞARISIZLIĞI PULSE OKSİMETRE İLE
DEĞERLENDİRİLEBİLİR Mİ?**

Dr. Orbay Tutku SEREN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Bülent ALTINSOY

Zonguldak 2023

T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KOAH'LI HASTALARDA NON-İNVAZİV VENTİLASYON
BAŞARISIZLIĞI PULSE OKSİMETRE İLE
DEĞERLENDİRİLEBİLİR Mİ?**

Dr. Orbay Tutku SEREN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Bülent ALTINSOY

Zonguldak 2023

ÖNSÖZ

Bu uzmanlık tezi, bilgi denizinin derin sularında ilerlerken, birçok değerli insanın desteği ve katkılarıyla oluşturuldu. Bu süreçte beni cesaretlendiren, rehberlik eden ve bu çalışmanın gerçekleşmesine yardımcı olan herkese teşekkür etmek istiyorum.

Uzmanlık eğitimimde kılavuzum olan, eğitim sürecimde bilgi ve tecrübelerini paylaşan, tez çalışmamın her aşamasında yol gösterici olan değerli hocam Doç.Dr. Bülent ALTINSOY'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca her konuda ilgi ve desteklerini hep üzerimde hissettiğim, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan hocalarım Prof. Dr. Müge Meltem TOR'A ve Dr. Öğr. Üyesi Ayşegül TOMRUK ERDEM'e ,

Uzmanlık eğitimimin başlangıcında kısa bir süre beraber çalıştığım ama bu kısa sürede bana yol gösteren, bilgi birikimini aktaran kıdemlim Susamber DİK'e,

Kardeşim gibi gördüğüm, beraber birçok sorunun üstesinden geldiğimiz, uzmanlık eğitimim boyunca yanımda olan Dr. Gizem KARAKURT'a,

Birlikte keyifle çalıştığım ve fikir alışverişinde bulunduğum çalışma arkadaşım Dr. Mehmet TAŞKARA'ya,

Her zaman yanımda olan, her zorluğu kolaylaştıran ve sevgileriyle dolduran aileme,

İşten eve geldiğimde yüzümü güldüren kızlarım Nietzsche, Newton ve Nohut'a,

Son olarak, hayatıma anlam katan, vizyonu ile hayatımı değiştiren, geleceğe dair umutla bakmamı sağlayan, uzmanlık eğitimim boyunca bütün kahrımı çeken sevgili eşim Burcu KARPUZ SEREN'e,

Sonsuz teşekkürler...

ZONGULDAK 2023

Dr. Orbay Tutku Seren

ÖZET

Orbay Tutku Seren, KOAH'lı Hastalarda Non-invaziv Ventilasyon Başarısızlığı Pulse Oksimetre ile Değerlendirilebilir mi? Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2023

Giriş: KOAH akut alevlenmesi ile prezente olan hastalarda aşırı inspiratuar yük altında çalışan solunum kaslarında gelişen yorgunluk, zamanla solunumsal eforun azalması ve hiperkapni gelişimi ile sonuçlanır. Bu hastaların tedavisinde Non-invaziv mekanik ventilasyon (NIMV) uygulaması altın standart tedavi yöntemidir. Bununla birlikte hastaların yaklaşık beşte birinde NIMV başarısızlıkla sonuçlanır. Gecikmiş entübasyon; yoğun bakım ve/veya hastanede kalış süresini ve hastane iç ölüm riskini artırmaktadır. Bu nedenle, NIMV başarısızlığının erken tahmini önemlidir.

Amaç: Plevral basınçta solunum siklusu boyunca oluşan dalgalanmalar (respiratory swings) arteriyel nabızda da benzer dalgalanmalar oluşturur. Pleth variabılite indeksi (PVI) ise solunum dalgalanmaları esnasında nabız oksimetre dalga formunda oluşan değişkenlik olarak tanımlanır ve plevral basınç değişiminin boyutu ile ilişkilidir. Öyle ki respiratuar eforun non-invaziv göstergesi olarak gözükmemektedir. Bizim bu çalışmamızda amacımız NIMV uygulamasının 1-2 saatinde PVI'daki değişimin erken NIMV başarısızlığını tahmininde yeri olup olmadığını test etmektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Haziran 2022 ve Aralık 2022 tarihleri arasında Göğüs Hastalıkları kliniğimize, hiperkarbik solunum yetmezliği sebebi ile NIMV uygulanan toplam 56 KOAH tanılı hasta dahil edildi. Hem NIMV tedavisi başlangıcında ve hem de NIMV uygulamasından 1-2 saat sonrasında arter kan gazı, vital parametreler, Glaskow Koma Skoru ve PVI değerleri kaydedildi. NIMV başarısızlığı 24-48 içinde gelişen entübasyon ihtiyacı olarak tanımlandı.

Bulgular: PVI değişimi (NIMV uygulaması 1-2 saat sonra) ile pH değişimi arasında pozitif ($r=0,448$), pCO_2 değişimi ile de negatif bir korelasyon ($r=-0,499$) saptandı ($p<0,001$, $p<0,001$). NIMV başarısızlığını tahmin etmek için yapılan lojistik regresyon analizinde başlangıç Glasgow koma skalası düzeyi, NIMV sonrası (1-2. saat) ölçülen nabız sayısının

dakikada 100 üzerinde olması ve PVI'de NIMV sonrası bazal değere göre artış olmaması NIMV başarısızlığını Öngörmede %92 AUC değerine sahipti.

Sonuç: Bu çalışma göstermektedir ki PVI'nin, pH ve PCO₂ değişimi ile yakın ilişkili olduğunu ve NIMV başarısızlığını tahmin etmede yeri olabileceğine işaret etmektedir.

Anahtar Kelimeler: *KOAH, Non-invaziv Mekanik Ventilasyon, Perfüzyon İndeksi, Pleth Variability Index, Pulse Oksimetre*



ABSTRACT

Orbay Tutku Seren, Can Non-Invasive Ventilation Failure be Predicted with Pulse Oximetry in COPD Patients? Zonguldak Bülent Ecevit University, School of Medicine, Department of Pulmonary Medicine, Medical Thesis, 2023

Introduction: In individuals presenting with an acute exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), the excessive workload imposed on the respiratory muscles due to heightened inspiratory demand results in muscular fatigue, leading over time to a reduction in respiratory effort and the development of hypercapnia. Noninvasive Mechanical Ventilation (NIMV) stands as the cornerstone treatment modality in the management of these patients. Nevertheless, NIMV proves ineffective in approximately one-fifth of cases. Delayed initiation of endotracheal intubation exacerbates the risk of prolonged intensive care unit stays and hospitalizations, along with an increased likelihood of in-hospital mortality. Therefore, the early prediction of NIMV failure assumes critical importance.

Objective: Fluctuations in pleural pressure occurring throughout the respiratory cycle give rise to similar oscillations in arterial pulse. Pleth Variability Index (PVI) is defined as the variability in the pulse oximeter waveform during respiratory oscillations and is correlated with changes in pleural pressure. In fact, it serves as a noninvasive indicator of respiratory effort. The purpose of our study is to investigate whether the changes in PVI during the first 1-2 hours of Noninvasive Mechanical Ventilation (NIMV) application have a predictive value for early NIMV failure.

Material and Methods: Between June 2022 and December 2022, a total of 56 patients diagnosed with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and suffering from hypercapnic respiratory failure were enrolled in our study at the Pulmonology Department. These patients underwent Noninvasive Mechanical Ventilation (NIMV) therapy. Arterial blood gas analysis, vital parameters, Glasgow Coma Scale scores, and Pleth Variability Index (PVI) values were recorded both at the initiation of NIMV treatment and 1-2 hours after its commencement. NIMV failure was defined as the requirement for endotracheal intubation within 24-48 hours.

Results: A positive correlation was observed between PVI change (1-2 hours after NIMV application) and pH change ($r=0,448$), while a negative correlation was found between PVI change and pCO₂ change ($r=-0,499$) ($p<0,001$, $p<0,001$). Logistic regression analysis performed to predict NIMV failure revealed that the initial Glasgow Coma Scale score, a pulse rate exceeding 100 beats per minute measured after NIMV (1-2 hours), and the absence of an increase in PVI compared to its baseline value after NIMV were associated with a 92% Area Under the Curve (AUC) value in predicting NIMV failure.

Conclusion: This study demonstrates that PVI is closely associated with changes in pH and pCO₂, suggesting its potential relevance in predicting NIMV failure.

Keywords: *COPD, Non-Invasive Mechanical Ventilation, Perfusion Index, Pleth Variability Index, Pulse Oximeter.*

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR LİSTESİ	ix
TABLO DİZİNİ.....	x
ŞEKİL DİZİNİ.....	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	5
2.1 Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAİ)	5
2.1.1. Tanım	5
2.1.2. Epidemiyoloji.....	5
2.1.3. Risk faktörleri.....	7
2.1.4. Fizyopatoloji.....	9
2.1.5. Klinik bulgular	15
2.1.6. Tanı.....	18
2.1.7. Stabil dönemde KOAİ tedavisi	20
2.1.8. KOAİ akut alevlenmesi	25
2.1.9. Non İnvaziv Mekanik Ventilasyon Nasıl Fayda Sağlar?	28
2.1.10. Non İnvaziv Mekanik Ventilasyon KOAİ’te Ne Zaman Uygulanır?	29
2.1.11. Non İnvaziv Mekanik Ventilasyon Başarısızlık Kriterleri.....	30
2.1.12. Non İnvaziv Mekanik Ventilasyon Başarısızlık Prediktörleri	31
2.2. İntratorasik Basınç ve Solunum Yetmezliği İlişkisi	32
2.3. Pulsus Paradoksus.....	32
2.4 Nabız Oksimetre	34
2.5 Periferel Perfüzyon İndeksi	36
2.6. Pleth variability index (PVI).....	37

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	39
3.1. Periferel Perfüzyon İndeksi ve PVI Ölçümü	41
3.2. Biyokimyasal Analizler	41
3.3. Örneklem Büyüklüğü.....	42
3.4. İstatistiksel Analiz.....	42
4. BULGULAR	43
5. TARTIŞMA.....	53
5.1. Çalışmanın Kısıtlılıkları.....	57
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	59
7. KAYNAKLAR.....	60
8. EKLER	77
EK 1: Etik Kurulu Onayı	77

KISALTMALAR LİSTESİ

ATS	American Thoracic Society
BOLD	The Burden Of Obstructive Lung Diseases
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CAT	KOAH Değerlendirme Testi
DPI	Kuru Toz İnhaler
FEV1/FVC	Tiffeneau İndeksi
FEV1	Birinci Saniyedeki Zorlu Ekspiratuar Volüm
FVC	Zorlu Vital Kapasite
GOLD	Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease
HRCT	Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi
IMV	İnvaziv Mekanik Ventilasyon
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LABA	Uzun Etkili Beta 2 Agonist
LAMA	Uzun Etkili Antikolinerjik
MDI	Ölçülü Doz İnhaler
MMRC	Değiştirilmiş İngiliz Tıbbi Araştırma Konseyi Ölçeği
NIMV	Non İnvaziv Mekanik Ventilasyon
PEEP	Ekspiryum Sonu Pozitif Basınç
PCO2	Parsiyel Karbondioksit Basıncı
PI	Perfüzyon İndeksi
PM2,5	2,5 Mikron ve Daha Küçük Partikül Madde
POx	Pulse Oksimetre
PVI	Pleth Variability Index
SABA	Kısa Etkili Beta 2 Agonist
SAMA	Kısa Etkili Antikolinerjik
SaO2	Arteryal Oksijen Saturasyonu
TSLP	Timik Stromal Lenfopoietin
VA/Q	Ventilasyon Perfüzyon Oranını

TABLO DİZİNİ

Tablo 1: KOAH gelişimi ve progresyonu ile ilişkili risk faktörleri	7
Tablo 2: Akciğer parankimini etkileyen proteinazlar	13
Tablo 3: “modified Medical Research Council (mMRC)” ölçeği	16
Tablo 4: KOAH’ta hava akım kısıtlılığı evreleri	19
Tablo 5: KOAH hastalarının eğitimi ile ilgili temel konu başlıkları	21
Tablo 6: İlaç tedavisinde kullanılan ajanlar	22
Tablo 7: GOLD 2022 stabil dönemde KOAH tedavi algoritması	23
Tablo 8: KOAH Alevlenmesi için Hastane Yatışı Endikasyonları	26
Tablo 9: KOAH Alevlenmesi için Yoğun Bakım Ünitesi Kabul Endikasyonları	26
Tablo 10: Demografik Veriler	43
Tablo 11: Hastaların KOAH evrelerinin cinsiyete göre dağılımı	44
Tablo 12: NIMV Öncesi Veriler	45
Tablo 13: NIMV Sonrası Veriler (1.- 2. Saat)	46
Tablo 14: NIMV Öncesi ve Sonrası Verilerin Eşleştirilmiş T-Testi	47
Tablo 15: PVI, PI ve Solunum sayısı değişimlerinin Pearson korelasyon analizi	48
Tablo 16: 24 Saat Sonu NIMV başarısızlığına göre NIMV öncesi ve sonrası değerlerin karşılaştırılması	50
Tablo 17: 24 Saat Sonunda NIMV başarısızlığını tahmin etmek için Lojistik Regresyon Analizi	52

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1: KOAH'ta hava akım kısıtlılığı mekanizmaları	10
Şekil 2: KOAH'ta sigara kullanımı ve biomas maruziyeti sonucu inflamatuvar hücrelerin dağılımı.....	15
Şekil 3: KOAH değerlendirme anketi (CAT).....	17
Şekil 4: Pulse Oksimetre çalışma prensibi	35
Şekil 5: Masimo Mightysat pulse oksimetre cihazı.....	40
Şekil 6 : NIMV Öncesi ve Sonrası PVI Değişimi	52



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), tüm dünyada oldukça yaygın görülen yüksek morbidite ve mortalite nedeni olan önemli bir halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Dünyada ölüm nedenleri arasında üçüncü sırada yer alıp, yetişkin dünya nüfusunda her on kişiden birinde hastalığın var olduğu düşünülmektedir (1). Esas olarak kronik bir hastalık olmakla birlikte, bazı hastalarda tedavide değişiklik gerektiren, solunum semptomlarının akut kötüleşmesi olarak tanımlanan alevlenmeler görülmektedir. KOAH alevlenmeleri daha kötü sağkalım sonucuyla ilişkilidir (2). KOAH; alevlenme dönemlerinde rutin bronkodilatör tedavinin yanı sıra ek tedavi ihtiyacı gerektiren bir klinik ile karşımıza gelebilmektedir (3). Alevlenmeler genellikle bakteriyel ve/veya viral enfeksiyonlar, çevre kirliliği, sol kalp yetmezliği, pulmoner emboli ve ortam sıcaklığı/hava koşulları gibi nedenler ile tetiklenir ve bu da artan hava yolu inflamasyonu, balgam üretimi ve hava hapsine neden olur (4). Öykü ve fizik muayene bulguları ile KOAH alevlenme tanısı koyarken, laboratuvar tetkikleri ve görüntüleme yöntemleri ile de alevlenmenin şiddeti, tedavi planı ve tedaviye yanıt değerlendirilir (5). Alevlenmelerde pulse oksimetre ile oksijen saturasyonu %92'den azsa, hiperkapni öyküsü varsa, hastada konfüzyon veya uykuya eğilim mevcut ise doğrudan arteriyel kan gazı ölçümü önerilir (4, 5).

“Solunum pompası” normal akciğer ventilasyonuna izin veren anatomik ve fonksiyonel ünitelerden oluşmaktadır (6). Solunum merkezi, sinirler, kaslar, iskelet sistemi ve hava yollarının birbirleri ile etkileşimini içerir (7). Akciğer dokusunda veya dolaşımında bir sorun olması durumu hipoksemiye sebep olurken solunum pompasında bir sorun olması karbondioksiti (CO₂) ortadan kaldırmak için gerekli olan alveolar ventilasyonun sağlanamaması ile sonuçlanır ve bu da primer hiperkapni ile birlikte ventilasyon yetmezliği olarak tanımlanır (8). KOAH'lı hastalarda akciğer hiperinflasyonu nedeniyle inspiratuar kaslar üzerinde ekstra bir yük oluşur bu da solunum pompasının yükü ve kapasitesi arasında dengesizliğe neden olarak ventilasyon yetmezliğine sebep olur (9).

Non-invaziv mekanik ventilasyon (NIMV), KOAH hastalarında akut alevlenmede akut hiperkarbik solunum yetmezliği nedeniyle veya toplum kaynaklı pnömoni nedeniyle acil serviste ve yoğun bakımda yaygın olarak ilk müdahale olarak kullanılmaktadır. Çoğu durumda, NIMV'ye yanıt veren hastalarda klinik bir iyileşme gözlemlenir (10). Non-invaziv mekanik ventilasyonun (NIMV) parsiyel karbondioksit basıncını (pCO_2) azalttığı ve pH'ı artırdığı gösterilmiştir (11). NIMV, KOAH akut alevlenmesinde hastaların alveolar ventilasyonunu artırırken solunum iş yükünü azaltır (12). Çoğu durumda NIMV'ye yanıt veren hastalarda NIMV başlangıcından sonra ilk 1-4 saat içinde pH veya solunum sayısında iyileşme gözlenmektedir (13). Bu hastalarda NIMV'nin gaz değişimini düzelttiği, endotrakeal entübasyon oranını azalttığı ve sağkalımı iyileştirdiği gösterilmiştir (14-16). Bu nedenle, mekanik ventilasyona ihtiyaç duyan KOAH'a bağlı akut hiperkarbik solunum yetmezliği olan hastalarda NIMV genellikle birinci basamak tedavi seçeneğidir (5). Buna karşılık, NIMV'ye yanıt vermeyen ve dolayısıyla invaziv ventilasyona ihtiyaç duyan hastaların klinik sonuçları ise daha kötüdür (17). Bu nedenle, NIMV başlangıcından 2 saat sonra NIMV başarısızlığının değerlendirilmesi önerilir (18). Mevcut araştırmalar KOAH'ı komplike hale getiren akut solunum yetmezliği olan hastalarda %76'lık başarı oranı bildirirse de çalışmalar küçük hasta sayılarına dayanmaktadır ve bireysel çalışmalarda %40'a varan başarısızlık oranları bildirilmiştir (19).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olanlarda akut solunum yetmezliğinin tedavisinde giderek artan bir şekilde Non-invaziv mekanik ventilasyon kullanılmaktadır. Şu ana kadar, Non-invaziv mekanik ventilasyonun endotrakeal entübasyon ile karşılaştırıldığı kontrollü çalışmalar eksiktir. Endotrakeal entübasyonun alternatifi olarak Non-invaziv mekanik ventilasyonun kullanılması, NIMV başarısızlığı durumunda endotrakeal entübasyonun ertelenmesine sebep olabilmektedir (20).

Non-invaziv mekanik ventilasyon, akut solunum yetmezliğinin yönetimi için orotrakeal entübasyon ve invaziv mekanik ventilasyona alternatif haline gelmiştir. Yoğun bakım süresini azaltabilmesi, olası komplikasyonların sayısını azaltabilmesi, yaşam kalitesini artırabilmesi, enfeksiyon riskini azaltabilmesi ve hayatta kalma şansını iyileştirebilmesi bunun nedenleri olarak gösterilebilir. Konvansiyonel invaziv ventilasyona kıyasla NIMV'nin etkinliği solunum yetmezliğinin etiyolojisine göre değişmektedir. Ancak, NIMV

başarısızlığı gecikmiş entübasyona neden olmaktadır ve hastane içi ölüm riskini, yoğun bakım ve hastane kalış süresini artırmaktadır. Bu nedenle, NIMV başarısızlığının erken tahmini önemlidir. Ancak NIMV başarısızlığını erken değerlendirebilmek için klinik skorlama sistemi eksiktir. NIMV başarısızlığı entübasyonu geciktirebilmekte ve bu da mortaliteyi ve sağlık hizmeti maliyetlerini artırabilmektedir. NIMV başarısızlığının erken tahmin edilmesi için çeşitli klinik skorlama stratejileri mevcut olup. Kalp hızı, asidoz, bilinç durumu, oksijenasyon ve solunum hızı (HACOR) skorları, özellikle KOAH hastalarında NIMV başarısızlığının (<48 saat) erken tahmini için etkili olduğu bildirilmiştir (21).

Normal solunum, inspirasyon sırasında sistolik kan basıncını yaklaşık 10 mmHg azaltır. Pulsus paradoksus, inspirasyon sırasında sistolik kan basıncında 10 mmHg'den fazla düşüş olduğunda ortaya çıkar. KOAH, pnömotoraks, şiddetli astım veya perikardiyal tamponad olan hastalarda pulsus paradoksus ortaya çıkabilir. KOAH atakta, hiperinflasyon ve hava hapsi varlığı ekspirasyon esnasında pozitif bir intratorasik basınç oluşturur. KOAH hastalarında ekspirasyon, azalmış venöz dönüş ve azalmış sağ ventrikül preloadına sebep olmaktadır. Ayrıca ekspirasyonda normalden daha fazla sağ atriyum basıncının varlığı, takip eden inspiriyum esnasında vena cava kan akımında artışa ve inspirasyonda normalden daha fazla sistemik venöz dönüş sebeptir. Ekspirasyonda sistemik venöz dönüşteki azalma ile birlikte inspirasyon esnasında ise artmış bir sistemik venöz dönüş varlığı KOAH atakta pulsus paradoksus gelişimini açıklayan mekanizmalardır (22).

Günümüzde artık poliklinikte dahi kullanılan ve tamamen non-invaziv olan nabız oksimetre cihazları temel olarak cihaz tarafından, dokulara gönderilen kızıl ve kızıl ötesi ışınların absorbe edilme miktarının ölçülmesi prensibine dayanarak çalışır. Arteriyel pulsasyonu olan dokuların absorpsiyonları kan basıncına bağlı olarak değişkenlik gösterirken, pulsasyonu olmayan venöz yatak ve diğer dokulardaki absorpsiyon sabit kalır. Oksijen saturasyonunu ölçen nabız oksimetreler sadece kanın oksijenasyonunu ölçer (23). Periferik perfüzyon indeksi (PI) ise periferik dokudaki pulsatil kan akımının nonpulsatil ya da durağan dönemdeki kan akımına oranlanmasıyla hesaplanır ve bir nabız oksimetre yardımı ile kolay sürekli ve non-invaziv olarak ölçülebilir. Ayrıca respiratuar siklus boyunca perfüzyon indeksindeki (PI) dinamik değişiklikleri hesaplamak için geliştirilen pleth variability index (PVI) her bir respiratuar siklusta PI'da görülen dinamik değişiklikleri belirleyerek klinisyene

sayısal bir değer sağlamaktadır (24). Nabız oksimetrenin solunum dalga formu varyasyonunun KOAH'lı hastalarda hava hapsi derecesi ile korelasyon gösterdiği gösterilmiştir (25). Tonelli ve ark. ise NIMV başarısızlığını erken ve doğru göstermek için her bir solunum siklusunda özofagus basıncındaki değişiklikleri ölçerek sayısal değer elde etmiştir. Bu çalışmada ekspiratuar eforu değerlendirirken intratorasik basınç değişiklikleri en temel parametrelerden birisidir. Bulgular, NIMV ilk 2 saati içinde inspiratuar eforun azalmasının olmamasının, 24 saatteki NIMV başarısızlığının erken ve doğru bir göstergesi olduğunu göstermektedir (26).

KOAH alevlenme esnasında hastalarda gelişen solunum yetmezliği nedeniyle verilen pozitif basınçlı NIMV, intratorasik basınçta değişikliklere sebep olmaktadır. Plevral basınçta solunum siklusu boyunca oluşan dalgalanmalar (respiratory swings) arteryel nabızda da benzer dalgalanmalar oluşturur. Pleth variabilite indeksi (PVI) ise solunum dalgalanmaları esnasında nabız oksimetre dalga formunda oluşan değişkenlik olarak tanımlanır ve plevral basınç değişimin boyutu ile ilişkilidir. Öyle ki respiratuar eforun non-invaziv göstergesi olarak gözükmektedir. Bizim bu çalışmamızda amacımız NIMV uygulamasının 1-2 saatinde PVI'daki değişimin erken NIMV başarısızlığını tahmininde yeri olup olmadığını test etmektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH)

2.1.1. Tanım

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), zararlı partiküllere veya gazlara önemli ölçüde maruz kalmanın neden olduğu hava yolu ve/veya alveolar anormalliklere bağlı kalıcı solunum semptomları ve hava akımı kısıtlaması ile karakterize, yaygın, önlenabilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır (4). KOAH esas olarak uzun süreli oksidatif inhalasyon maruziyeti sonucu gelişen hasar ve onarım mekanizması tarafından indüklenen heterojen ve değişken şekilde ilerleyen bir akciğer patoloji spektrumudur (27, 28). KOAH hastalarda nefes darlığı, öksürük ve aşırı mukus üretimi ile sonuçlanan kronik inflamatuvar süreç ile geri dönüşümü olmayan bir hava yolu kısıtlılığına neden olur (29, 30). Hastalarda en sık nefes darlığı, kronik öksürük, artmış balgam üretimi şikayetleri bulunurken daha az sıklıkla hışıltı ve göğüste sıkışma hissi görülebilir (31).

2.1.2. Epidemiyoloji

KOAH tüm dünyada yüksek morbidite ve mortalite ile karşımıza çıkan, ülkeler için ciddi bir sosyoekonomik yüke sebep olan önemli bir halk sağlığı sorunudur (1, 32). 1990 yılında tüm dünyada ölüm nedenlerinde en sık 4.sırasında yer alan KOAH, 2010 yılında ise iskemik kalp hastalıkları, alt solunum yolu enfeksiyonlarının ardından 3.sırada yer almaktadır (1). KOAH 2019 yılında tüm dünyada 3,23 milyon insanın ölümünden sorumlu olmuştur (33). Prevalansı ülkeler arasında değişse ve yaşla birlikte artsa da 40 yaş ve üzerindeki bireylerin yaklaşık yüzde 10'unda KOAH vardır (4, 34). “The Burden of Obstructive Lung Diseases (BOLD)” raporunda erkeklerde %11,2, kadınlarda da %8,6 KOAH prevalansı bildirilmiştir (35). Avrupa'nın birçok bölgesinde KOAH prevalansına ilişkin mevcut veriler sınırlıdır; ancak son zamanlarda yapılan çalışmalarda Avrupa'daki ortalama prevalansın %12,4 kadar yüksek olduğu tahmin edilmektedir (36). Ülkemizde ise 3.5-4 milyon KOAH hastası olduğu

tahmin edilmektedir. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından yürütölen 50 bin hane halkını kapsayan 2004 yılında yayımlanan Ulusal Hastalık Yökü Maliyet Etkililik Çalışmasına göre KOAH en sık 3. ölümlü nedendir.

Töml dünyada artan yaşlı popölasyon ve KOAH risk faktörlerine maruziyetin devamı gelecekte de KOAH'ın önemli bir halk sorunu olmaya devam edeceğini öngörmektedir (37). KOAH prevalansı, morbiditesi ve mortalitesi ölkeler arasında ve ölkelerin içindeki farklı gruplar arasında dahi farklılıklar göstermektedir. İç ortam kirliliği, dış ortam kirliliği ve mesleki maruziyet KOAH prevalansı için önemli risk faktörleri olmasına rağmen halen en önemli risk faktörü sigara kullanımıdır (38, 39). Sigara kullanımında artış ve bulaşıcı hastalıklara bağlı ölümlerin azalması ile KOAH prevalansı artmaktadır. Bazı bölgelerde odun, ot ve diğer organik maddeler gibi biomas yakıtlarının yaygın kullanımı da KOAH prevalansına katkıda bulunmaktadır. COVID-19 pandemisi KOAH hastaları için özel bir risk oluşturmuştur. KOAH'lı ve COVID-19'lu hastalarda ölümlü oranı %15 iken KOAH'ı olmayanlarda %4 olarak raporlanmıştır (40). COVID-19'lu KOAH hastaları için hastaneye yatış oranları, KOAH'ı olmayanlara kıyasla iki kat daha fazlaydı. Bununla birlikte, genel olarak, COVID-19, KOAH nedeniyle hastaneye yatışlarda dünya çapında azalma ile ilişkilendirilmiştir (41).

İklim Krizi ile ilgili son zamanlarda yapılan çok sayıda çalışmalarda ise Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde sıcak hava dalgalarının bir sonucu olarak solunum yolu hastalıkları ve ölümlü nedeniyle hastaneye başvuru sayısının fazla olduğu bulunmuştur. Portekiz'deki 2006'da meydana gelen sıcak dalgası sırasında ortalama sıcaklıktaki her 1°C'lik artış için tüm nedenlere bağlı mortalite %2.7 artmış olup özellikle kadınlarda ve 75 yaş üzeri insanlarda olmak üzere KOAH morbiditesi %5.4 artmıştır (42). Günümüzde önemli bir halk sağlığı sorunu olan KOAH'ın iklim krizi ile gelecekte de büyük sosyoekonomik problemlere sebep olacağı öngörülmektedir.

2.1.3. Risk faktörleri

KOAH gelişiminde ve progresyonunda risk faktörlerinin bilinmesi hem hastalığı önlemek için hem de hastalığın yönetimi için oldukça önemlidir. KOAH, çevresel ve genetik risk faktörleri nedeniyle ortaya çıkan karmaşık bir hastalıktır. KOAH'a ait risk faktörleri tablo 1'de belirtilmiştir.

Tablo 1: KOAH gelişimi ve progresyonu ile ilişkili risk faktörleri

• Sigara Kullanımı
• İç ve dış ortam hava kirliliği
• Genetik faktörler ve ailede KOAH varlığı
• İleri yaş
• Erkek Cinsiyet
• Düşük sosyoekonomik düzey
• Mesleki maruziyet
• Gebelik veya çocukluk döneminde yetersiz akciğer gelişimi
• Astım ve havayolu hiperreaktivitesi
• Enfeksiyonlar (Şiddetli çocukluk çağı solunum yolu enfeksiyonu öyküsü, Pseudomonas aeruginosa enfeksiyonu, Tüberküloz öyküsü, HIV)

Gelişmiş ülkelerde KOAH'ın birincil nedeni tütün dumanına maruz kalmaktır (aktif sigara içimi veya pasif içicilik). Sigara tüketimi ile KOAH riski arasında bir doz-etki ilişkisi uzun zamandır bilinmektedir. Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalarda ise günlük sigara tüketimi veya paket-yıl ile hesaplanan indeks yerine sigara kullanım süresinin daha güçlü bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (43).

Sigara içmek en önemli risk faktörü olmasına rağmen tek risk faktörü değildir ve sigara içmeyenlerde de kronik hava akımı kısıtlaması gelişebileceğine dair epidemiyolojik

alışmalar mevcuttur (44). Dünya apında KOAH'lı hastaların %25 ila %45'inin hiç sigara içmediği tahmin edilmektedir (38).

Biomass maruziyetinden kaynaklanan iç ortam hava kirliliği, KOAH gelişiminde önemli bir risk faktörüdür. 70.000'den fazla katılımcıyla yapılan 35 çalışmayı içeren yakın tarihli bir meta analizde, katı biomass yakıtına maruz kalma, KOAH riskini biomass yakıtına maruz kalmayanlara kıyasla 2,7 kat artırdığı görülmüştür (45). Dünya çapında yaklaşık 3 milyar insan yemek pişirme, ısınma ve diğer ev ihtiyaçları için ana enerji kaynağı olarak biomass ve kömür kullanıyor; bu nedenle, bu topluluklarda, ev içi hava kirliliği KOAH riskinin büyük bir kısmından sorumlu tutulmaktadır.

Mesleki maruziyet KOAH gelişimine neden olmaktadır ve KOAH'ın %15-21'inin nedeni olabileceği tahmin edilmektedir (39, 46). Toz, gaz ve buharlara mesleki maruziyet sadece KOAH gelişimi ile ilişkili olmayıp aynı zamanda amfizem ve küçük veya büyük hava yolu hastalığı ile de ilişkilidir (47). Mesleki maruziyet ayrıca KOAH tanısı olan kişilerde daha fazla nefes darlığı, daha kötü yaşam kalitesi, daha kısa yürüme mesafesi ve artmış alevlenme riski ile ilişkilidir(48).

Dış ortam hava kirliliğinden özellikle Nitrik dioksit (NO₂), 2,5 mikron ve daha küçük partikül madde (PM_{2,5}) ve siyah karbon (BC)'un uzun dönem maruziyeti ile inme ve astım insidansı ve KOAH nedeniyle hastane yatışı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (49). Ayrıca hava kirliliği daha düşük akciğer fonksiyonu ve daha yüksek KOAH prevalansı ile ilişkilendirilmiştir (50).

KOAH için farklı risk faktörleri de mevcuttur. Çocukluk ağında sık tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonları, astım varlığı ve erken doğum KOAH riski ile ilişkilendirilmiştir (51-53). Ayrıca ocukluk ağı astımı olan kişilerde KOAH gelişme riskinin 10 kat arttığı gösterilmiştir (54). Astım tek başına KOAH gelişimi için risk faktörü iken sigara kullanımı ile sinerjistik etki göstermektedir. Kişinin beslenme durumunun da akciğer sağlığı ve KOAH şiddeti ile ilişkisinin olduğu çalışmalar mevcuttur (55). Ayrıca düşük gelir düzeyi ile hava akım kısıtlılığı arasında ilişki bulunmuştur (56). Düşük sosyoekonomik durum, KOAH gelişme riskinin artmasıyla ilişkili olduğu tespit edilmiştir (57, 58).

Genetik faktörlerden alfa-1 antitripsin 'in kalıtsal eksikliği KOAH riski ile ilişkilendirilmiştir (59). Matriks metalloproteinaz 12 (MMP-12) ve glutatyon S-transferazı kodlayan genlerin de akciğer fonksiyonundaki azalma (60) veya KOAH riski ile ilişkilendirilmiştir (61).

2.1.4. Fizyopatoloji

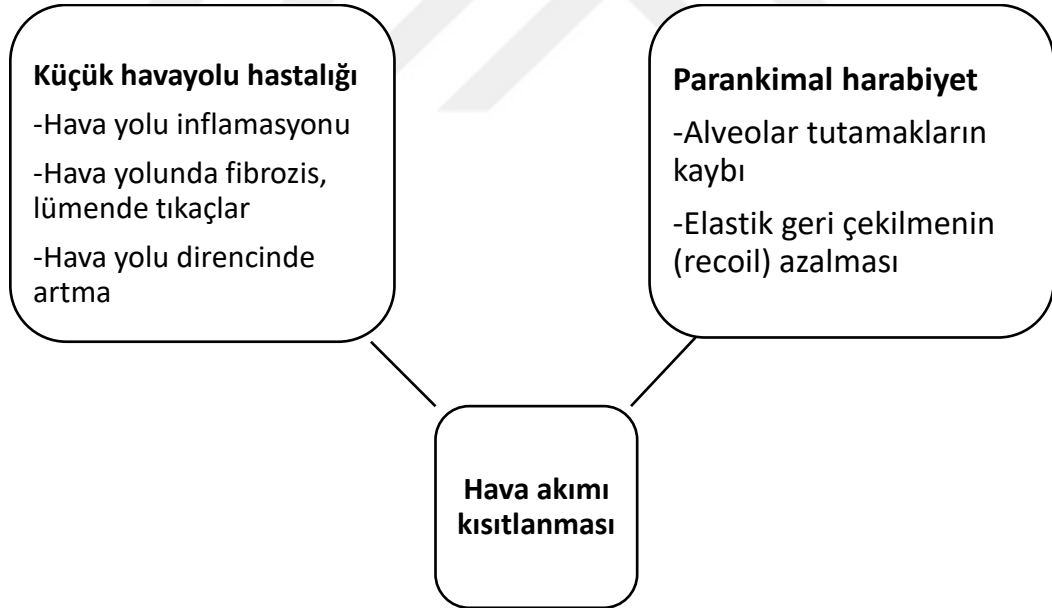
KOAH, alveolar dokunun ve küçük hava yollarının yapısı ve işlevindeki değişikliklerin klinik sonucu olarak karşımıza çıkmaktadır. Özellikle proteazlar, oksidanlar ve sitokinler başta olmak üzere çok sayıda mediatörün rol aldığı fizyopatolojik süreçtir.

KOAH'ta baskın patolojik değişiklikler hava yollarında bulunur, ancak değişiklikler akciğer parankiminde ve pulmoner vasküler yapılarda da görülür. Bir bireyde, patolojik değişikliklerin paterni, altta yatan hastalığa (örneğin, kronik bronşit, amfizem, alfa-1 antitripsin eksikliği), ve hastalığın ciddiyetine bağlıdır (4). Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (BT) ile akciğer parankimini, hava yolları ve pulmoner damarlar değerlendirebilir (62-64).

Hogg ve arkadaşları, iç çapı 2 mm veya daha az olan hava yollarının, toplam hava yolu direncinin sadece küçük bir kısmına katkıda bulunduğunu, ancak bu hava yollarının KOAH'ta artan hava yolu direncinin başlıca bölgeleri olduğunu belirtmişlerdir (65). Küçük hava yollarının kollapsı ve instabilitesi ile hava yollarını daraltan ve birden fazla anatomik anomalilere sebep olan amfizemin kombine varlığı KOAH'ta küçük hava yolu direncinin temelini oluşturur. KOAH'lı bireylerde amfizem ve küçük hava yolu patolojisi yaygın olduğundan, bunların hava akımı obstrüksiyonuna katkılarını ayırt etmek zordur. KOAH'lı kişilerde küçük hava yollarında tipik olarak goblet hücre metaplazisi, Clara hücrelerinin mukus salgılayan hücrelerle yer değiştirmesi ve solunum yolu duvarlarının inflamatuvar hücreler tarafından infiltrasyonu görülür. Hücresel değişikliklere, hava yolu duvarlarının subepitelyal ve adventisyal kompartmanlarında artan bağ dokusu eşlik eder (66). Hava yolu duvar bileşenlerindeki en belirgin artış bağ dokusundan zengin adventisyal tabakadadır. Epitel tabakası, lamina propria ve düz kas içeren tabakanın tümü, ilerlemiş hastalıkta önemli

artışlar gösterir ve küçük hava yolu mukus tıkaçı, hava akımı kısıtlılığı ile önemli ölçüde ilişkilidir (67).

“American Thoracic Society” (ATS) ve “Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease” (GOLD) kılavuzlarına göre, hava akımı obstrüksiyonu saptanması için eşik değer olarak post bronkodilatör sonrası birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volümün, zorlu vital kapasiteye oranının (FEV1/FVC'nin) 0,70'ten az olması önerilmektedir. FEV1, hava akımı için önemli bir belirteçtir ve bir FVC manevrası sırasında ekspiratuar akımı destekleyen akciğerlerin elastik recoil özelliği ile akımı sınırlandıran hava yolu direnci arasındaki dengeyi yansıtır. FEV1, egzersiz toleransı, alveolar gaz değişimi ve yaşam kalitesi arasındaki ilişkilerde KOAH'ta geniş bir farklılık vardır (31). FEV1 ile küçük hava yolu patolojisi arasındaki korelasyon oldukça güçlü olup FEV1 ve amfizem arasındaki korelasyon ne olursa olsun azalmaya katkıda bulunur. KOAH'ta hava akım kısıtlılığı mekanizmaları şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1: KOAH'ta hava akım kısıtlılığı mekanizmaları

Düzensiz inflammatuar yanıt, aşırı oksidan stresi, aşırı mukus salgısı, elastik lif bozulması ve artan kolajen döngüsü ile sonuçlanan proteinaz dengesizliği KOAH patogeneğinde önemli mekanizmalardır. Tütün içimi ve diğer solunan irritan maddeler, akciğerlerde ve hava yollarında inflammatuar hücrelerin toplanmasına, infiltrasyonuna ve aktivasyonuna yol açar; bu hücrelerin fazlalığı akciğer parankimine zarar verir ve akciğer onarım mekanizmalarını bozar (66, 68). KOAH'ta önemli olan bazı inflammatuar hücre tipleri arasında nötrofiller, makrofajlar ve eozinofiller, ayrıca dendritik hücreler ve lenfositler bulunur (69, 70). KOAH'ta hava akımı kısıtlılığının şiddeti, akciğer dokusunun nötrofiller, makrofajlar ve lenfositler tarafından ne ölçüde infiltre edildiği ile ilişkilidir (71). Aktive makrofajlar ve nötrofiller KOAH fizyopatolojisinde temel rol oynayan inflammatuar hücrelerdir (72). Monositler, enfeksiyon veya inflamasyon sonrası açığa çıkan sitokinler ve/veya bakteriyel peptitleri algılayarak akciğerlere göç ettikten sonra alveolar makrofajlara dönüşür (73). İnflammatuar ortamın homeostazını sağlamak için gerekli olan alveolar makrofajlar, hem anti-inflammatuar (M1) hem de inflammatuar (M2) fenotiplere sahiptir. KOAH hastaları, fagositoz bozukluğu, sitokin ve kemokinlerin anormal salınımı ile sonuçlanan baskın bir M2 fenotipine sahiptir (74, 75). KOAH'ta alveolar makrofajlar, akciğerin hücre dışı matrisini bozan ve akciğerlere diğer inflammatuar hücreleri toplayan, kemotaktik faktörleri serbest bırakan proteinazları serbest bırakır (76). Tütün dumanına maruz kaldıktan birkaç hafta sonra nötrofil gibi dolaşan diğer hücrelerin aksine, sigara içildikten yıllar sonra bile aktive alveolar makrofajlar bulunabilir (77). Sigara dumanı, virüsler, bakteriler ve oksidatif stres ürünleri tarafından indüklenen nötrofilik inflamasyon, KOAH'ın karakteristik bir özelliğidir ve mukus hiper sekresyonunun baskın hücresidir (78). Hava yolu epitel hücrelerinin inflammatuar peptitlere veya çevresel etkenlere maruz kalması sonucu nötrofilik mediatörler ve CXCL1, CXCL8 ve lökotrien B4 gibi kemoatraktanların üretimi aktive olur (79). Bunların hepsinin üretimi KOAH'lı hastalarda artar. Makrofajlar ve nötrofiller, KOAH'lı hastalarda temel inflammatuar hücrelerdir; bununla birlikte, eozinofillerin rolü de artık giderek daha fazla anlaşılmaktadır. KOAH'lı hastaların yaklaşık %20 ila %40'ında hava yolunda eozinofilik inflamasyon artmıştır (80). Hava yolu eozinofilisi, alevlenmelerin sıklığı ve alevlenmeler için hastaneye yatışların artmasıyla ilişkilidir (81, 82). Eozinofiller, sigara dumanı ve enfeksiyöz etkenler tarafından aktive edilir ve timik stromal lenfopoietin (TSLP) ve IL-33 sitokinlerinin üretimi ile sonuçlanır. TSLP ve IL-33 ise Th2 hücrelerinden ve tip 2

doğuştan gelen lenfoid hücrelerinden (ILC2) eozinofilik inflamasyona neden olan IL-5 salınımından sorumludur (83). Kan eozinofil sayısı, KOAH'ta inhale kortikosteroidlere yanıt için önemli bir biyobelirteçtir.

Kronik tütüne maruz kalan herkeste KOAH gelişme de KOAH gelişenlerde, sigara tüketiminin başlattığı inflamasyon süreci sigarayı bıraktıktan sonra da uzun süre devam edebilmektedir (84). KOAH'taki inflamatuvar süreçler akciğerler ve hava yollarıyla sınırlı değildir. Sistemik inflamasyonun rolü özellikle şiddetli KOAH'ta ve KOAH'ın akut alevlenmeleri sırasında belirgindir. Sistemik inflamasyon, artan lökosit sayısı, sitokinler, kemokinler, akut faz reaktanları veya dolaşımdaki hücrelerdeki anormalliklerden kendini göstermektedir (85, 86). KOAH'ta sigara kullanımı ve biomas maruziyeti sonucu inflamatuvar hücrelerin dağılımı şekil 2 de gösterilmiştir. Hücrel ve humoral bağışıklık KOAH patogeneğinde ve sigara kullanımının bırakılmasından sonra da hastalık progresyonu ile ilişkilidir. Bu immün yanıt makrofajlar ve dendritik hücreler tarafından antijen sunumu sonrası B ve T lenfosit üretimi ile karakterizedir. KOAH'lı hastalarda sitotoksik CD8+ T hücrelerinde, Th1 ve Th17 dahil çeşitli CD4+ alt gruplarında ve T düzenleyici hücrelerde (TREG) artış vardır (87). KOAH'ta CD4+ ve CD8+ T lenfositler ve B lenfositler alveolar ve hava yolu dokusunda birikir. Bu lenfositik infiltrasyon sonucu olarak akciğer lenfoid folikülleri olarak bilinen organize üçüncül lenfoid doku gelişir (66, 88). Sitokin B-hücresi aktive edici faktör, bu süreç için önemli bir tetikleyicidir (89). Akciğer lenfoid folikülleri, konak savunmasına katkıda bulunabilecek, ancak aynı zamanda akciğer patolojisini hızlandırabilecek yüksek afiniteli antikorlar üretmek için B hücreleri içeren germinal merkezler içerir. B hücreleri, bütünleştirici genomik analizlerde ve deneysel modellerde amfizem ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir (90, 91). KOAH'lı hastalarda B hücreli lenfoid foliküllerin fazlalığı ve çeşitli oto antikorların varlığı ile kanıtlandığı gibi, özellikle KOAH'ta otoimmüitenin kabul edilen bir rolü vardır (91, 92).

Proteinaz-anti proteinaz dengesizliği de KOAH patogeneğinde bir diğer önemli konudur. KOAH hastalarının akciğerlerinde, bağ dokusu bileşenlerini parçalayan proteazlar ile bu eylemi dengeleyen anti proteazlar arasında bir dengesizlik olduğuna dair önemli çalışmalar vardır (93). KOAH hastalarında inflamatuvar hücrelerden ve epitelyal hücrelerden üretilen çeşitli proteazların arttığı gözlenmiştir. Akciğer parankimini etkileyen proteinazlar tablo

2’de belirtilmiştir. Akciğer parankiminde önemli bir bağ dokusu bileşeni olan elastinin proteaz aracılığı ile yıkımının, amfizemin önemli bir özelliği olduğuna inanılır, ancak hava yolu değişikliklerinde ilişkisi net değildir (94).

Tablo 2: Akciğer parankimini etkileyen proteinazlar

Proteinaz	Salgılandığı hücre
Nötrofil elastaz	Nötrofil (monosit)
Proteinaz 3	Nötrofil (monosit)
Katepsin G	Nötrofil (monosit, mast hücre)
MMP-1a	Makrofaj, epitelyal hücre
MMP-9 (Gelatinaz B)	Makrofaj, nötrofil, eozinofil, fibroblast, epitelyal hücre
MMP-12 (Makrofaj elastaz)	Makrofaj
Katepsin L	Makrofaj
Katepsin S	Makrofaj

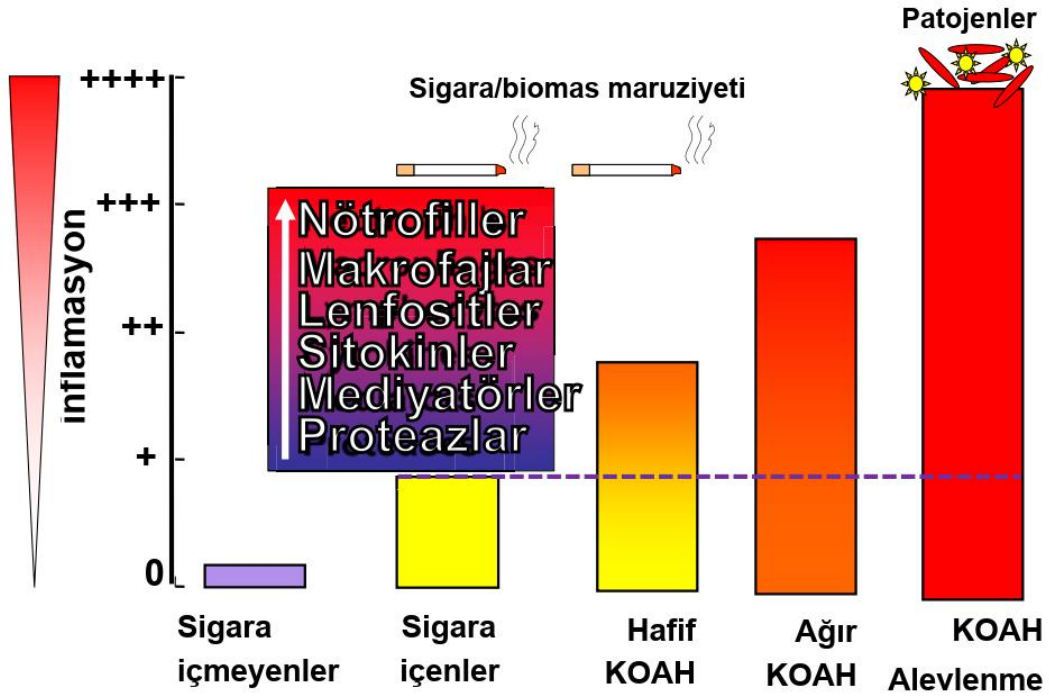
Oksidatif stres KOAH patogenezinde rol oynayan diğer bir faktördür (95). Oksidatif stres ürünlerinden hidrojen peroksit, 8-izoprostan gibi maddeler KOAH hastalarının ekshale edilen nefesinde, balgamda ve sistemik dolaşımında artar. KOAH alevlenmeleri sırasında ise oksidatif stresin daha da arttığı belirtilmiştir. Sigara dumanı veya diğer solunan partiküller tarafından üretilen oksidanlar ayrıca makrofajlar ve nötrofiller gibi aktive edilmiş inflamatuvar hücrelerden de salınmaktadır. Birçok antioksidan genini düzenleyen transkripsiyon faktörü Nrf2'nin seviyelerindeki azalmanın bir sonucu olarak KOAH hastalarında endojen antioksidanlarda da bir azalma olabilmektedir (95-97).

KOAH hastalarında ve asemptomatik sigara içenlerde peribronşiyoler fibrozis ve interstisyel opasite varlığı bazı çalışmalarda bildirilmiştir (98, 99). Sigara içenlerde ve daha önce hava yolu inflamasyonu olan KOAH hastalarında büyüme faktörünün aşırı üretimi görülebilmektedir (100). Bu küçük hava yollarında akım kısıtlılığının gelişmesine ve

amfizem gelişiminden önce gelişebilecek obliterasyona katkıda bulunan bir faktör olarak değerlendirilmektedir (101).

Tüm bu hücrel değişikliklerin sonucu olarak hava akım kısıtlılığı ve hava hapsi en önemli patofizyolojik sonuçtur. Küçük hava yollarındaki inflamasyon ve fibrozis FEV1 ve FEV1/FVC oranındaki azalmayla ve KOAH'ın özelliği olan FEV1'deki hızlanan düşüşle ilişkilidir (66). Küçük hava yollarında kısıtlılık varlığı, ekspirasyon esnasında havayı kademeli olarak hapseder ve hiperinflasyona neden olur. Statik hiperinflasyon, inspiratuar kapasiteyi azaltır ve genellikle egzersiz sırasında artan dispneye ve egzersiz kapasitesinin sınırlandırılmasına yol açan dinamik hiperinflasyon ile ilişkilidir. Hiperinflasyon hastalığın erken döneminde ortaya çıkmakta ve efor dispnesinin en önemli mekanizmasıdır (102).

Gaz değişimi anormallikleri hipoksemi ve hiperkapni ile sonuçlanır ve KOAH'ta çeşitli mekanizmalara sahiptir. Genel olarak, hastalık ilerledikçe oksijen ve karbondioksit için gaz transferi kötüleşir. Azalan ventilasyon, solunum dürtüsünün azalmasına veya artan ölü boşluk ventilasyonuna da bağlı olabilir (102). Bu durum, şiddetli hava akımı kısıtlılığı ve hiperinflasyonun yanı sıra solunum kaslarının zayıflaması nedeniyle nefes alma çabasının artması ve daha az ventilasyon, beraberinde karbondioksit retansiyonuna neden olmaktadır. Pulmoner vasküler kan akımında azalma ve alveolar ventilasyon anomali varlığı ventilasyon perfüzyon oranını (VA/Q), daha da kötüleştirir (103).



Şekil 2: KOAH'ta sigara kullanımı ve biomas maruziyeti sonucu inflamatuvar hücrelerin dağılımı

2.1.5. Klinik bulgular

KOAH'ın üç ana semptomu nefes darlığı, kronik öksürük ve balgam çıkarmadır ve en sık karşımıza gelen, erken dönemde görülebilen semptom ise efor dispnesidir. Daha az görülen semptomlar hırıltı ve göğüste sıkışma hissidir. Orta ve şiddetli KOAH'lı hastaların yaklaşık yüzde 62'si semptomlarda (örneğin, dispne, öksürük, balgam, hırıltı veya göğüste sıkışma) gün boyunca veya haftadan haftaya değişkenlik bildirmektedir; sabah genellikle günün en kötü zamanıdır (31).

KOAH'ın ana semptomu olan dispne, hastalıkla ilişkili kısıtlılık ve anksiyetenin başlıca nedenidir (104). KOAH hastaları nefes darlığını tanımlarken nefes almak için artan çaba, göğüste ağırlık hissi, hava açlığı veya nefes nefese kalma hissi gibi ifadeleri kullanmaktadırlar (105). KOAH'lı hastalar, gelişen dispnenin özellikle efor ile ilişkili olduğunu belirtirler. Bu bulgu kadınlarda daha belirgindir. Efor dispnesi şikâyeti ile

başvuran hastaların ayırıcı tanısında KOAH ön planda tutulmalıdır (106). Beş seviyeli olarak düzenlenen “modified Medical Research Council (Değiştirilmiş İngiliz Tıbbi Araştırma Konseyi) (mMRC)” ölçeği ile ölçülen dispne, GOLD klinik sınıflandırma şemasına entegre edilmiş olup yüksek dispne skorları olan hastalar daha yüksek sağlık hizmeti kaynak kullanımı ve maliyetlerine neden kalmaktadır (107) (Tablo 3).

Tablo 3: “modified Medical Research Council (mMRC)” ölçeği

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

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığına bağlı gelişen semptomların değerlendirilmesi için KOAH değerlendirme testi (CAT) de sıklıkla kullanılmakta olup, GOLD klinik sınıflandırma için mMRC’ye alternatif olarak kullanılabilir ve şekil 3 ‘te gösterilmiştir.

Adınız:	Bugünün Tarihi:
---------	-----------------


COPD Assessment Test

KOAH'ınız ne durumda? KOAH Değerlendirme Testini uygulayın

Bu anket, KOAH'ın sağlığınıza ve günlük yaşamınıza olan etkisinin değerlendirilmesinde size ve sağlık çalışanına yardımcı olacaktır. Cevaplarınız ve test puanınız, siz ve sağlık çalışanınız tarafından hastalığınızın tedavisinde gelişme sağlamak ve bundan en fazla faydayı elde etmeniz için kullanılabilir.

Aşağıdaki her madde için, şu andaki durumunuzu en iyi tanımlayan kutuya (X) işareti koyun. Her soru için sadece bir cevap seçtiğinizden emin olun.

Örnek: Çok mutluyum		0 ☒ 1 2 3 4 5	Çok kederliyim		
Hiç öksürmüyorum	0 1 2 3 4 5	Sürekli öksürüyorum		SKOR	
Akciğerlerimde hiç balgam yok	0 1 2 3 4 5	Akciğerlerim tamamen balgam dolu			
Göğsümde hiç tıkanma/daralma hissetmiyorum	0 1 2 3 4 5	Göğsümde çok daralma var			
Yokuş veya bir kat merdiven çıktığımda nefesim daralmıyor	0 1 2 3 4 5	Yokuş veya bir kat merdiven çıktığımda nefesim çok daralıyor			
Evdeki hareketlerimde hiç zorlanmıyorum	0 1 2 3 4 5	Evdeki hareketlerimde çok zorlanıyorum			
Akciğerlerimin durumuna rağmen evimden dışarı çıkmaya çekinmiyorum	0 1 2 3 4 5	Akciğerlerimin durumu nedeniyle evimden dışarı çıkmaya çekiniyorum			
Rahat uyuyorum	0 1 2 3 4 5	Akciğerlerimin durumu nedeniyle rahat uyuyamıyorum			
Kendimi çok güçlü/enerjik hissediyorum	0 1 2 3 4 5	Kendimi hiç güçlü/enerjik hissetmiyorum			
				TOPLAM SKOR	

Şekil 3: KOAH değerlendirme anketi (CAT)

Kronik öksürük varlığı KOAH'ın ilk bulgularından birisidir. Başlangıçta öksürük aralıklı olmakta olup hastalığın ilerleyen aşamalarında her gün, gün boyunca mevcut olabilir (108). KOAH'ta öksürük nonproduktif veya produktif olabilmektedir.

KOAH hastalığının patofizyolojisinde iki temel bileşenden birisi olan kronik bronşit iki yıl üst üste üç veya daha fazla ay boyunca düzenli balgam üretimi (bunu açıklayabilecek başka herhangi bir durumun olmaması halinde) olarak tanımlanmıştır (107). Enfeksiyon ve alevlenme ile ilişkili durumlarda balgam miktarında artış izlenmektedir. KOAH hastalarında balgam miktarı diğer semptomlar gibi alevlenme ve remisyon süreci ile değişiklikler göstermektedir (109).

Yorgunluk veya bitkinlik hissi KOAH'lı kişilerin yaşadığı en yaygın ve rahatsız edici semptomlardan biridir (110). KOAH'lı hastalar bu bitkinlik hissini "genel bir yorgunluk" veya "enerjilerinin tükenmesi" olarak tanımlamaktadırlar (111). Bu var olan yorgunluk hissi hastanın günlük yaşam aktivitelerini ve yaşam kalitesini önemli ölçüde etkiler.

KOAH'lı kişilerin fizik muayenelerinde karşımıza çıkan bulgular havayollarındaki kısıtlılık ile ilişkilidir. Ancak fizik muayenenin tanısız değeri oldukça düşüktür. Nedeni ise hastaların solunum fonksiyonlarında etkilenme olana kadar fizik muayene bulgularının karşımıza çıkmamasıdır. İlk değerlendirme olarak inspeksiyonda göğüs ön-arka çapındaki artma, hızlı ve yüzeysel solunum, ortopne, siyanoz, yardımcı solunum kaslarının kullanılması gibi bulgular değerlendirilmelidir. Oskültasyonda ise ral, ronküs, uzamış ekspiryum, solunum seslerinde azalma, hışıltılı solunum gibi KOAH'a spesifik olmayan ancak tanıda klinisyene yardımcı olabilecek bulgular karşımıza çıkabilmektedir.

2.1.6. Tanı

Nefes darlığı, kronik öksürük veya balgam gibi şikâyetleri olan ve/veya hastalık gelişmesi için gerekli risk faktörlerine maruz kalma öyküsü olan her hastada KOAH akla gelmelidir. Bu şikâyetlere ek olarak tanı ve doğrulama için spirometri şarttır (112). Eşlik eden semptomların yanı sıra spirometride bronkodilatör sonrası FEV1/FVC <0,70'in varlığı kalıcı hava akımı kısıtlamasının ve KOAH'ın varlığını doğrular (4).

GOLD 2022 kılavuzuna göre;

- İlerleyici, kalıcı ve egzersiz ile kötüleşen dispne varlığı
- Ara ara olabilen, balgamsız ve tekrarlayan hışıltı ile karakterize kronik öksürük varlığı
- Uzun süreli balgam varlığı
- Tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonları varlığı
- Risk faktörü öyküsü (genetik faktörler, sigara kullanımı, iç ve dış ortam kirliliği, mesleki maruziyet gibi) varlığı
- Ailede KOAH varlığı ve/veya çocukluk çağı risk faktörü varlığı (düşük doğum ağırlığı, çocukluk çağı solunum yolları enfeksiyonları gibi)

gibi parametrelerin bir veya daha fazlasına sahip 40 yaş üstü herkeste spirometri önerilmektedir. Bu parametreler tek başına KOAH tanısı için yeterli olmasa da KOAH tanısı ihtimalini artırmaktadır.

KOAH'ta hava akım kısıtlılığı spirometride bronkodilatör sonrası FEV1'e göre sınıflandırılmaktadır ve tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4: KOAH'ta hava akım kısıtlılığı evreleri

FEV 1 /FVC<0,70 olan hastalarda: Beklenen FEV 1 'e göre		
GOLD 1	Hafif	FEV 1 $\geq$ %80
GOLD 2	Orta	%50 $\leq$ FEV 1 <%80
GOLD 3	Ağır	%30 $\leq$ FEV 1 <%50
GOLD 4	Çok Ağır	FEV 1 <%30

2.1.7. Stabil dönemde KOAH tedavisi

KOAH tedavisinin temel hedefleri, hastalığın progresyonunu ve komplikasyonlarını önlemek, semptomları hafifletmek, egzersiz kapasitesini artırmak, yaşam kalitesini iyileştirmek, alevlenmeleri önlemek/ tedavi etmek ve sağkalımı iyileştirmektir. Tedavinin en önemli kısmı neden olan maruziyetin engellenmesidir. Sigara kullanımı olan kişilerde sigaranın bırakılması, mesleki maruziyeti olan kişilerin gerekli önlemleri alması gibi yaklaşımlar hastalığın progresyonunu ve tedaviye daha iyi cevap alınmasında oldukça önemlidir. KOAH hastalarının önemli bir kısmı hastalıklarının farkında olmasına rağmen sigara içmeye devam etmektedir (KOAH hastalarının yaklaşık %40'ı halen sigara içmektedir) ve bu tutum hastalığın prognozunu olumsuz etkilemektedir (113). KOAH'ta stabil dönemde farmakolojik tedavi, semptomları azaltmak, alevlenmelerin sıklığını ve şiddetini azaltmak, egzersiz toleransını ve sağlık durumunu iyileştirmek için kullanılır (114).

KOAH tanısı insanlar için yaşamı değiştiren bir olay olabilmektedir, bu nedenle hastalığın doğasını ve prognozunu anlamak, tedavinin önemli ve yeterince vurgulanmayan bir yönüdür. KOAH'a sahip olmanın sonuçları konusunda geniş bir anlayış farklılığı vardır ve birçok hasta KOAH'ın hem amfizem hem de kronik bronşit teşhislerini kapsadığını anlamamaktadır. KOAH hastalarının eğitimi oldukça önem arz etmek olup eğitim ile ilgili temel konu başlıkları Tablo 5'te belirtilmiştir.

Tablo 5: KOAH hastalarının eğitimi ile ilgili temel konu başlıkları

• KOAH için risk faktörleri	• Reçete edilen tedaviye uyum
• Sigarayı bırakma tavsiyesi ve talimatı	• Uygun inhaler ve nebulizatör kullanımı
• Çevredeki zararlı maruziyetlerin azaltılması	• Düzenli egzersiz ve sosyal etkileşimin önemi
• İnfluenza ve pnömokok için bağışıklama	• Pulmoner rehabilitasyon programları
• Solunum hijyeni ve enfeksiyonlardan kaçınma	• Alevlenmelerin tanınması ve erken tedavisi
• KOAH'ın doğası ve prognozu	• Belirtilmişse cerrahi tedavi için seçenekler
• Endikasyonlar, doz, faydalar ve yan etkiler	• Yaşam sonu bakım için ileri direktifler

Son yıllarda, KOAH'ta ilaç tedavisinin kullanımına ilişkin kanıt temeli oldukça genişlemiş olup farmakolojik tedavinin etkili olduğuna dair nesnel ve genel olarak iyimser bir tablo karşımıza çıkmaktadır. Bronkodilatörler ve anti inflamatuvar ajanlar, bronkokonstriksiyonu tersine çevirmek, akciğer fonksiyonlarını iyileştirmek, yaşam kalitesini iyileştirmek, egzersiz kapasitesini artırmak ve alevlenmeleri önlemek için kullanılır. Bununla birlikte, son kanıtlar, inhale steroidler ve uzun etkili bronkodilatörlerin bir kombinasyonunun alevlenmeleri azaltmanın yanı sıra sağkalımı iyileştirebileceğini düşündürmektedir (115, 116).

KOAH için ilaç tedavisine yönelik genel yaklaşım, en az sayıda ajan ve en uygun doz düşüncesiyle kullanarak ajanları sırayla eklemektir. Temel prensip en büyük fayda, en iyi tolerans ve en düşük maliyet olarak belirtilmektedir.

İnhale bronkodilatörler KOAH tedavisinin temelidir. Bronkodilatasyonu devamlılığını sağlamak için düzenli olarak ve semptomların giderilmesi için ise ihtiyaç duyulduğunda verilirler (117). Mevcut güncel yaklaşımda farmakolojik tedavide bronkodilatörler,

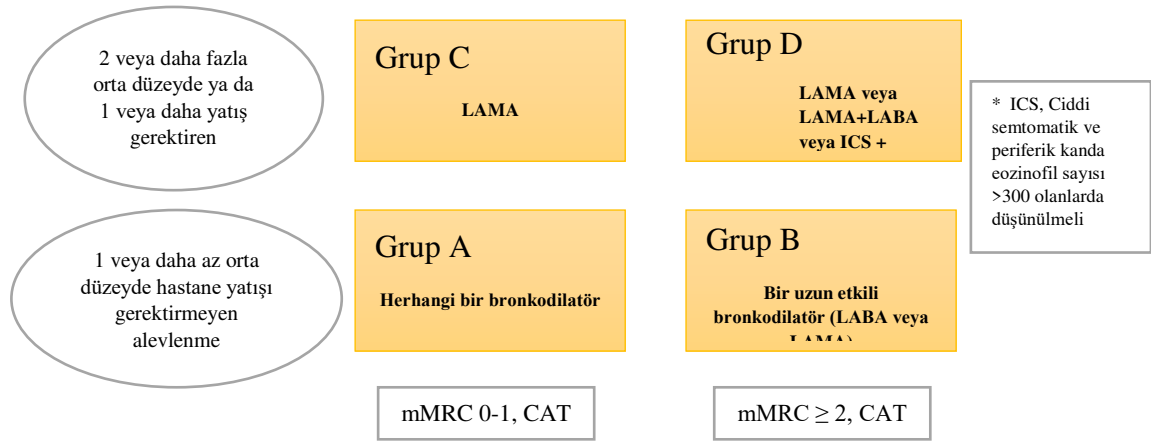
kortikosteroidler ve antibiyotikler kullanılmaktadır. Bronkodilatör olarak; antikolinergikler, beta-2 agonistler, kullanılmaktadır. Uygulama yolu olarak inhalasyon tercih edilir. Genel yaklaşım uzun etkili ve kombine tedavi içerikleri şeklindedir. Çoğu hastası, bir idame bronkodilatörünün düzenli kullanımından fayda görür. Hem β -agonist hem de antikolinergik ilaçların, kısa süreli (4–6 saat) ve uzun süreli (12–24 saat) formları mevcuttur. İlaç tedavisinde kullanılan ajanlar tablo 6’da belirtilmiştir.

Tablo 6: İlaç tedavisinde kullanılan ajanlar

Bronkodilatörler	Beta2 Agonistler	Kısa etkililer (SABA); Salbutamol, terbütaolin, fenoterol,levalbuterol
		Uzun Etkililer (LABA); Formoterol, Salmeterol
		Ultra uzun etkili LABA; İndakaterol, vilanterol,olodaterol
	Antikolinergikler	Kısa Etkililer (SAMA); İpratropiyum bromid, oksitropiyum bromid
		Uzun etkililer (LAMA); Tiotropiyum, Aklinidyum, Glikopironyum,Umeklidinyum
	Metilksantinler	Aminofilin, teofilin
Anti inflamatuvarlar	Steroidler	Oral; Prednizon, Prednizolon, Metilprednizolon
		İnhaler; Budenosid, Flutikazon, Beklametazon
	Fosfodiesteraz inhibitörü (PDE 4-I)	Roflumilast
	Makrolidler	Azitromisin, Eritromisin
SABA; Kısa etkili beta 2 agonist, LABA; Uzun etkili beta 2 agonist SAMA; Kısa etkili antikolinergik, LAMA; Uzun etkili antikolinergik		

Bronkodilatör grubu ve etki süresinin seçimi hastanın tercihinine, uygun cihaza ve maliyetine bağlıdır. GOLD kılavuzuna göre KOAH’lı hastalarda uygun tedavi seçimi sık alevlenme ve hastane yatış öyküsü varlığı ile hastaların semptomatik durumlarına göre kategorize edilerek yapılmaktadır. GOLD 2022 stabil dönemde KOAH tedavi algoritması Tablo 7’de belirtilmiştir.

Tablo 7: GOLD 2022 stabil dönemde KOAH tedavi algoritması



Farklı bronkodilatör ilaç grubunun kombinasyonu genellikle tek bir ajanın dozunu artırmaktan daha etkilidir ve uzun etkili bronkodilatörlerle kombinasyonu inhalasyon tedavi rejimlerini kolaylaştırabilir (118). Ağır KOAH'lı hastalar sıklıkla, uzun etkili idame antikolinergikler ve β -agonistler dâhil olmak üzere bronkodilatörlerin bir kombinasyonunu ve ayrıca daha kısa etkili bronkodilatörleri lüzum hali kullanmaktadırlar. Sık alevlenmeleri olan ve özellikle eozinofilisi olan hastalar, inhale kortikosteroid ve uzun etkili bronkodilatör kombinasyonundan fayda görebilmektedir (119). İn hale kortikosteroidler sigara içmeye devam eden hastalarda KOAH'ın progresyonunu değiştirmez (114). İn hale kortikosteroidler en çok astım özelliklerine sahip hastalarda ve sık alevlenmeleri olan KOAH hastalarında faydalıdır. Hemogramda eozinofili varlığı, inhale kortikosteroidlere iyi yanıtı gösteren önemli bir biyobelirteçtir (120). Bronkodilatörlerle kombine kullanılan inhale kortikosteroidler alevlenme sıklığını azaltabilmekte ve yaşam kalitesindeki düşüşü yavaşlatabilmektedir. Sık alevlenmeleri olan hastalarda, inhale kortikosteroidler pulmoner fonksiyonu iyileştirir. İn hale kortikosteroidler, zayıf bir şekilde emilip sistemik dolaşıma az miktarda geçmesine rağmen, duyarlı bireylerde muhtemelen katarakt, kapiller fragilitate ve

osteoporoz gibi steroid yan etkilerine katkıda bulunurlar. Yüksek dozlarda inhale kortikosteroidler artmış pnömoni riski ile ilişkilidir (121).

İnhaler tedavinin yan etkileri ile bazı problemler karşımıza çıkabilmektedir. İn hale antikolinergik ajanlar mukozadan minimal oranda emildikleri için sistemik yan etkileri az görülür oldukça güvenli ilaçlar olmasına rağmen supraventriküler aritmi sıklığında artışa, mesane çıkım obstrüksiyonu olanlarda akut idrar retansiyonuna veya göze püskürtülürse akut dar açılı glokoma yol açabilirler. Hem kısa etkili hem de uzun etkili β -agonistler ise tremor, taşikardi veya hipokalemi gibi yan etkilere yol açabilir. İn hale ajanlar, ölçülü doz inhaleler (MDI), kuru toz inhaleler (DPI) veya nebulize solüsyon olarak uygulanır. Uygulama yolunun seçimi, cihazın maliyetine ve uygunluğuna göre yapılır, çünkü düzgün kullanıldıklarında hepsi benzer şekilde etkilidir.

Roflumilast, anti inflamatuvar özelliklere sahip hafif bir bronkodilatör olan fosfodiesteraz 4'ün spesifik bir inhibitörüdür. Amerika Birleşik Devletleri'nde kronik bronşitli, FEV 1 <%50 öngörülen ve artmış alevlenme olayları olan bireylerde KOAH alevlenmelerini azaltmak için kullanılmaktadır (122). Roflumilast, aşırı kilolu hastalarda kilo kaybına neden olduğu ve tip 2 diyabetiklerde glisemik kontrolü iyileştirdiği için özellikle bu kişilerde yararlıdır (123).

Oral kortikosteroidler KOAH alevlenmelerinin tedavisinde etkilidir. Kronik semptomatik hastaların yaklaşık %10 ila %20'si pulmoner fonksiyonunda kısa vadeli iyileşme gösterir, ancak bu hastaları yalnızca klinik özelliklerine göre belirlemek mümkün değildir. Sistemik kortikosteroidlerin iyi tanımlanmış uzun vadeli yan etkileri ve kötü tanımlanmış uzun vadeli faydaları nedeniyle, çoğu hasta uzun vadeli oral veya sistemik kortikosteroidlere devam etmemelidir. Kronik kortikosteroid kullanan KOAH'lı hastalar, sıklıkla dozu haftada 5 mg prednizon eşdeğer oranında azaltabilir ve kullanımlarını yalnızca alevlenmeler için ayırabilir. İn hale ajanları karşılayamayan veya tolere edemeyen ve sık alevlenmeler yaşayan hastalar tarafından bazen uzun süreli düşük doz oral kortikosteroidlere ihtiyaç duyulur. Osteoporoz açısından yüksek risk taşıyan uzun süreli sistemik steroid kullanan hastalarda bifosfonatlarla profilaktik tedavi düşünülmelidir.

Antibiyotik özelliklerinin yanı sıra immünmodülatör özelliklere de sahip olan makrolidlerin uzun süreli kullanımının, sık alevlenmelere eğilimli hastalarda alevlenme sıklığını azalttığı gösterilmiştir (124). Makrolidler, bronkodilatörler ve inhale steroidlerle idame tedavisine rağmen alevlenmeleri devam eden hastalarda kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda, azitromisinin yararının sigarayı bırakmış kişilerde mevcut olduğu ve halen sigara içenlerde alevlenmede minimum azalma olduğu görülmektedir.

2.1.8. KOAH akut alevlenmesi

Alevlenme, öksürük, nefes darlığı ve balgam üretimi gibi şikâyetlerin kötüleşmesi olarak tanımlanmaktadır. Bu alevlenmeler, alevlenme sırasında akciğer fonksiyonlarındaki akut bozulma ile ilişkilidir ve ayrıca akciğer fonksiyonlarındaki düşüşü hızlandırabilmektedir (125). Alevlenmeler ayrıca fiziksel aktivitelerde azalma (126), yaşam kalitesinin düşmesi (127) ve ölüm riskinin artması(2) ile ilişkilidir. KOAH'ın akut alevlenmeleri, KOAH'ta hastaneye yatış, sağlık bakım maliyetleri, morbidite ve mortalitenin ana nedenidir (128).

Alevlenmeler, rinovirüs, respiratuar sinsityal virüs, influenza, adenovirüs ve metapnömovirüs gibi solunum yolu viral enfeksiyonları ile ilişkilendirilmiştir. Bakteriyel enfeksiyonlar veya süper enfeksiyonlar da KOAH alevlenmeleri ile ilişkilidir. En sık görülen patojenler Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis ve Streptococcus pneumoniae'dir. Daha önce sıklıkla antibiyotik tedavisi görmüş hastalarda gram negatif bakteriler de bulunabilir. Şiddetli hava kirliliği, özellikle partiküller, kükürt dioksit, ozon ve nitrojen dioksit, KOAH nedeniyle hastaneye yatış riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Ortalama olarak, KOAH'lı hastalarda yılda iki ila üç alevlenme olur, ancak geniş bir çeşitlilik vardır ve alevlenmelerin sıklığı, hava akımı obstrüksiyonunun ciddiyeti ile sadece kabaca ilişkilidir. Gelecekteki alevlenmelerin en iyi göstergesi, geçmişte sık alevlenme öyküsüdür ve bunlar kronik öksürüğü ve balgamı olan hastalarda daha yaygındır (129). Bu alevlenmelerin yönetimi alevlenmenin şiddetine bağlıdır. Hastanede değerlendirme veya hastaneye yatış endikasyonları “Tablo 8” ve yoğun bakım yatışı gerektiren durumlar “Tablo 9” da listelenmiştir. Arteriyel kan gazı ve akciğer grafileri hastalarda etiyoloji ve alevlenme

şiddetini değerlendirmede yararlıdır. Akut alevlenme sırasında spirometri genellikle alevlenmenin şiddetini veya süresini tahmin etmede yardımcı olmaz.

Tablo 8: KOAH Alevlenmesi için Hastane Yatışı Endikasyonları

• Aniden ortaya çıkan yeni veya şiddetli semptomlar (örn. nefes darlığı)
• Dispne nedeniyle uyuyamama veya yemek yiyememe
• Altta yatan şiddetli veya çok şiddetli KOAH
• Yeni fiziksel bulguların başlaması (ör. ödem, siyanoz, mental durum değişiklikleri)
• İlk tıbbi tedaviye yanıt alınamaması
• İlişkili komorbiditeler (örn. kalp, böbrek, karaciğer yetmezliği, diyabet)
• Teşhis belirsizliği (örn. şüpheli pnömoni veya pulmoner emboli)
• Kırılabilirlik veya demans
• Yetersiz ev veya sosyal destek
• Tedaviye uyumsuzluk öyküsü

Tablo 9: KOAH Alevlenmesi için Yoğun Bakım Ünitesi Kabul Endikasyonları

• İlk tedaviye yanıt vermeyen şiddetli dispne
• Mental durumda değişiklik (örn. konfüzyon, letarji, koma)
• Kalıcı veya kötüleşen hipoksemi, hiperkapni veya solunum asidoz
• Sedasyon veya narkotik ağrı kontrolü ihtiyacı
• Mekanik ventilasyon ihtiyacı
• Hemodinamik monitörizasyon ihtiyacı

Evde tedavi edilen hastalarda inhale kısa etkili bronkodilatörlerin sıklığını ve yoğunluğunu birkaç gün artırmak hafif alevlenmelerde yeterlidir. Handihaler bir inhaler ve spacer genellikle etkilidir, ancak iyi koordine olamayan veya şiddetli nefes darlığı olan kişiler için bir nebulize ilaç gerekebilir.

Balgamın miktarında veya renginde bir değişikliğin eşlik ettiği artan nefes darlığı, genellikle bakteriyel enfeksiyonun bir göstergesidir ve antibiyotik başlanmasını gerektirmektedir. C-reaktif protein (CRP) seviyeleri antibiyotik başlangıcı konusunda yardımcı olur (130). Antibiyotik seçimi, altta yatan hastalığın ciddiyetine, olası patojenlerin direnç modellerine ve tedavi başarısızlığı olasılığına göre belirlenir. Tedaviye yanıt vermeyenler için balgam kültürlerine göre antibiyotik belirlenmelidir. Ayaktan tedavi edilen hastalarda 5 ila 10 gün boyunca 30-60 mg prednizona eş değer kortikosteroid kullanımı hastaların semptom sürelerini kısaltmaktadır (131). Hastane yatışı yapılan KOAH alevlenmelerinde ise sistemik kortikosteroid kullanımına ek olarak inhale bronkodilatör ve antibiyotik verilmektedir (132). Oksijen tedavisi, hipoksemiye tersine çevirmek ve hiperkapni riskini en aza indirmek için gereken en düşük seviyede sağlanmalıdır. Antibiyotikler ve kortikosteroidler için oral veya intravenöz yolun seçimi, hastalığın ciddiyetine ve hastanın oral ilaçları tolere edebilme becerisine göre belirlenmektedir. Dirençli bakteri suşları için balgam kültürü; pnömoni ve pnömotoraksı dışlamak için akciğer grafisi ve miyokardiyal iskemi ve aritmiyi dışlamak için elektrokardiyogram hastanede yatan tüm hastalarda KOAH alevlenme yönetimi için klinisyene yol gösterici tetkiklerdir. Bazı özel durumlarda ise kalbin ventriküler fonksiyonlarının değerlendirilmesi için ekokardiyografi ve pulmoner tromboemboli değerlendirmesi için d-dimer, alt ekstremitte venöz doppler ultrasonografisi ve toraks BT görüntülemesi yapılması gerekmektedir. Hastanede yatan hastalar için genellikle 5 ila 14 günlük bir steroid tedavisi yeterlidir.

Şiddetli alevlenmesi olan KOAH hastalarının daha yakın takip olanağı sunulan yoğun bakım ünitelerinde tedavisi yapılmalıdır (Tablo 9). Solunum yetmezliği olan hastalarda non-invaziv maske ile ventilasyonun endotrakeal entübasyonu önlemek, hastalık süresini kısaltmak ve sonuçları iyileştirmek için etkili bir strateji olduğu kanıtlanmıştır (133). Non-invaziv mekanik ventilasyonun (NIMV) pCO₂'yi azalttığı ve pH'ı artırdığı önceki çalışmalarda gösterilmiştir (11). NIMV, KOAH akut alevlenmesinde hastaların alveolar ventilasyonunu

arttırırken solunum iş yükünü azaltmaktadır (12). Daha da önemlisi, standart tedaviye ek olarak NIMV, KOAH alevlenmesi sırasında nefes darlığını iyileştirir, mortaliteyi azaltır, endotrakeal entübasyon ihtiyacını azaltır ve hastanede kalış süresini kısaltır (11, 14). Bu nedenle, mekanik ventilasyona ihtiyaç duyan KOAH'a bağlı akut hiperkarbik solunum yetmezliği olan hastalarda NIMV genellikle birinci basamak tedavi seçeneğidir (5). Non-invaziv mekanik ventilasyonda rahat ve hastanın yüzüne uygun bir maske seçilmesi, hastanın nefes alma işini ve tetikleme eforunu en aza indiren önemli bir kriterdir.

Non-invaziv mekanik ventilasyon ile ventilasyonu sürdürmek başarılı olmadığında veya hasta maskeyi kullanamayacak kadar genel durumu kötü olduğunda, solunum yetmezliğini tedavi etmek için endotrakeal entübasyon ve mekanik ventilasyon gerekebilmektedir. Mekanik ventilatör, hastayı aşırı ventile etmeyecek ve respiratuar alkalozu neden olmayacak şekilde dakika ventilasyonu sağlayacak şekilde ayarlanmalıdır. İnspiratuar akış hızları ve inspiratuar-ekspiratuar zaman oranları, dispne, koordinasyon bozukluğu ve baro travmaya yol açabilen dinamik hiperinflasyonu (oto-PEEP) en aza indirmek için daha uzun bir ekspirasyon süresi sağlayacak şekilde ayarlanmalıdır. Mekanik ventilasyondan ayrılma süreci, anksiyete, aşırı sedasyon, mukus sekresyonları, intravasküler volüm fazlalığı, miyokardiyal iskemi veya solunum kası kondisyonunun bozulması gibi birçok faktör tarafından etkilenmektedir.

2.1.9. Non İnvaziv Mekanik Ventilasyon Nasıl Fayda Sağlar?

NIMV, invaziv pozitif basınçlı ventilasyonla benzer bir dizi fizyolojik etkiye sahiptir. Başlıca etkileri dakika ventilasyonunu artırmak ve solunum kas yükünü azaltmaktır. Bu etkiler, sırasıyla hastanın ventilasyon kontrol sistemine akut ve kronik olarak etkileri olabilmektedir. NIMV, ekspiryum sonu pozitif basınç (PEEP) sayesinde alveolar rekrutmanın korunmasını sağlar ve otomatik-PEEP tarafından uygulanan tetikleme yükünü azaltabilir. NIMV (veya basit maske CPAP), obstrüktif uyku apnesi olan hastalarda uyku sırasında üst hava yolunun açıklığını koruyabilir. NIMV, kardiyak fonksiyon üzerinde de çeşitli etkilere sahip olabilir. Venöz geri dönüşü azaltarak kalp yetmezliği veya sıvı yükü olan hastalara fayda sağlamakta, ancak diğer hastalarda kardiyak debiyi olumsuz

etkileyebilmektedir. NIMV ayrıca sağ ventrikül art yükünü artırabilir, ancak sol ventrikül art yükünü azaltarak işlev gösterebilmektedir. NIMV'nin olası zararlı fizyolojik etkileri ise ventilatör kaynaklı akciğer hasarı, otomatik-PEEP gelişimi ve hasta-ventilatör etkileşiminden kaynaklanan rahatsızlık/kas yüklenmesidir. (134).

2.1.10. Non İnvaziv Mekanik Ventilasyon KOAH'ta Ne Zaman Uygulanır?

Nava ve ark. yaptığı çalışmada Bilevel NIMV'nin, KOAH akut alevlenmesi olan hastalarda üç klinik durumda kullanılabileceğini belirtmiştir (135):

1. Akut solunumsal asidozunu önlemek için,
2. Hafif ila orta düzeyde asidoz ve solunum sıkıntısı olan hastalarda endotrakeal entübasyonu ve invaziv mekanik ventilasyonu önlemek için,
3. Şiddetli asidoz ve daha ciddi solunum sıkıntısı olan hastalarda invaziv ventilasyonun alternatifi olarak.

Metabolik bir neden olmaksızın pH'sı 7.25-7.35 arasında olan hastalar genellikle entübasyon ve mekanik ventilasyon gerektirmez olarak kabul edilir. KOAH alevlenmesine bağlı olarak akut veya kronik solunumsal asidoza ($\text{pH} \leq 7.35$) yol açan akut solunum yetmezliği olan hastalarda bilevel NIMV önerilmektedir. Hastanın hemen kötüleşmediği durumlar hariç endotrakeal entübasyon ve mekanik ventilasyon gerektiren hastalarda bilevel NIMV ile deneme yapılması önerilmektedir (13).

Rochweg ve ark.'ları ERS/ATS 2017 kılavuzunda şu NIMV başlangıcı için şu kriterleri belirlemiştir;

1. Standart medikal tedaviye rağmen $\text{pH} \leq 7.35$, $\text{PaCO}_2 > 45$ mmHg ve solunum hızı $> 20-24$ nefes/dk olduğunda,
2. Hastanede yatış sırasında akut solunumsal asidoz gelişen KOAH hastalarında kullanımı önerilmektedir.

NIMV'nin uygun olmadığı belirli bir pH alt sınırı bulunmamaktadır; ancak pH ne kadar düşükse, başarısızlık riski o kadar artar ve eğer hastalarda klinik iyileşme görülmez ise klinisyen hızlı bir şekilde endotrakeal entübasyon ve invaziv ventilasyona erişime sahip olmalıdır (13).

2.1.11. Non İnvaziv Mekanik Ventilasyon Başarısızlık Kriterleri

Amerikan Toraks Derneği (ATS) kılavuzuna göre NIMV başarısızlığı endotrakeal entübasyon olarak tanımlanmıştır. Endotrakeal entübasyon için önceden belirlenmiş kriterler arasında şunlar bulunmaktadır;

- 1) NIMV uygulamasına rağmen arteriyel kan pH değerinin ve parsiyel karbondioksit basıncının (PCO₂) kötüleşmesi ($\text{pH} \leq 7,35$ ve $\text{PCO}_2 \geq 6$ mmHg);
- 2) Hava yollarını koruma ihtiyacı (koma veya nöbet) veya sekresyon miktarında ciddi artış
- 3) Hemodinamik instabilite (kalp hızı <50 atım/dakika ve/veya sistolik kan basıncının <70 mmHg)
- 4) Ajitasyon ve maskeyi tolere edememe durumu olarak belirlenmiştir (136).

Celli ve ark.'ları ise endotrakeal entübasyon için şu kriterleri belirlemiştir;

- 1) NIMV başarısızlığı: arter kan gazında pH'nin 1-2 saat içinde kötüleşmesi veya arter kan gazında pH'nin 4 saat sonra düzelmemesi,
- 2) Şiddetli asidoz ($\text{pH} < 7,35$) ve hiperkapni ($\text{PCO}_2 > 60$ mmHg) varlığı
- 3) Hayati tehlike oluşturan hipoksemi (arteriyel parsiyel oksijen basıncı/fraksiyonel oksijen < 200 mmHg).
- 4) Solunum hızı > 35 solunum/dakika olması olarak belirlenmiştir (137).

NIMV başarısızlığının hastaya bağlı faktörler arasında, randomize kontrollü çalışma verilerine dayanarak üç zaman noktası belirlenmiştir:

- 1) Hemen başarısızlık (dakikalar içinde < 1 saat),
- 2) Erken başarısızlık (1-48 saat) ve
- 3) Geç başarısızlık (48 saatten sonra); bu üç başarısızlık türü sırasıyla başarısızlıkların %15, %68 ve %17'si ile ilişkilendirilmiştir (138).

Başlangıç pH'sı $<7,25$ olan hastaların yaklaşık %50-60'ında NIMV başarılı olmamıştır. Başlangıç düzeylerine ek olarak, NIMV uygulamasından 1 saat sonra pH değerleri, yüksek hassasiyet ve iyi özgüllük ile NIMV'nin başarısının güçlü bir öngörücüsü olarak gösterilmiştir (138). Confalonieri ve ark., NIMV kullanımından 1 saat sonra pH'nin 7,25 altında olmasının başarısızlık riskini artırdığını ve pH düzeylerinin başlangıçta 7,25 altında olduğunda bile başarısızlık riskinin daha da büyük olduğunu belirtmiştir (136).

2.1.12. Non İnvaziv Mekanik Ventilasyon Başarısızlık Prediktörleri

NIMV başarısızlığı gecikmiş entübasyona neden olmaktadır ve hastane içi ölüm riskini, yoğun bakım ve hastane kalış süresini artırmaktadır. Bu nedenle, NIMV başarısızlığının erken tahmini önemlidir. Amrosino ve ark.'ları NIMV başarısızlığını başlangıç asidoz düzeyi, pnömoni varlığı, kötü nörolojik durum ve azalmış komplians ile ilişkilendirmiştir (20). HACOR skoru, özellikle erken NIMV başarısızlığı (<48 saat) için KOAH hastalarında iyi bir tahmin gücüne sahiptir. Yüksek riskli hastalarda erken entübasyon, hastane mortalitesinde azalmaya neden olmuştur (139). Gemert ve ark. ise yaptığı çalışmada 65 yaşın üzerinde olmak ve Glasgow Koma Skoru'nun 15'ten düşük olması NIMV başarısızlığı ile ilişkilendirmiştir (140). NIMV tedavisi öncesi taşikardi ve şiddetli asidozun varlığı, NIMV tedavisi sonrası 1 saat boyunca taşikardinin ve şiddetli asidozun devam etmesi erken NIMV başarısızlığıyla ilişkilidir (141). Eşlik eden hastalıkların varlığı, Basitleştirilmiş Akut Fizyoloji Skoru (SAPS II), pH, başlangıç PaO_2/FiO_2 oranı, ve özellikle NIMV'den 1 saat sonra pH artışının olmaması, hastane mortalitesiyle yakından ilişkilidir (142). NIMV başlangıcından 1 saat sonra asidoz ($pH <7,30$) ve ciddi hipoksemi ($PaO_2/FiO_2 <200$ mm Hg) varlığı NIMV başarısızlığı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (143). Hiperkarbik KOAH alevlenmeleri sırasında mikst asit-baz ve laktat bozuklukları, NIMV ihtiyacını ve daha uzun süreli NIMV kullanımını öngörmektedir (144).

NIMV başlangıcında dakikadaki solunum sayısının 30 üzerinde olması NIMV başarısızlığına yol açtığı gösterilmiştir. Solunum hızının 2 saat sonunda da 30 üzerinde devam etmesi ise NIMV başarısızlık oranını daha fazla etkilediği bulunmuştur. İleri yaş, NIMV sonuçlarını belirlemede 'olumsuz' bir değişken olduğu gösterilmemiş ve hiperkarbik

akut solunum yetmezliği olan yaşlı hastaların, gençlere göre NIMV'ye daha iyi yanıt verebileceği belirtilmiştir (138).

Akut hiperkarbik solunum yetmezliği olan KOAH hastalarında, NIMV'ye başlangıçta iyi bir bilinç düzeyi ve 1 saatlik NIMV sonrası pH, PaCO₂ ve bilinç düzeyindeki iyileşmeler, NIMV'ye başarılı yanıtla ilişkilendirilmiştir (145).

2.2. İntratorasik Basınç ve Solunum Yetmezliği İlişkisi

İnspiratuar çabanın akut solunum yetmezliğinde NIMV başarısızlığını değerlendirmede potansiyel bir gösterge olduğu Tonelli ve ark.'ları tarafından belirtilmiştir. Çalışmada, ilk iki saat içinde özofagus basınç değişiklikleri ile değerlendirilen inspiratuar çabanın azalıp azalmamasının 24 saat sonunda NIMV başarısızlığının erken ve doğru bir göstergesi olduğunu göstermektedir. Çalışma, özofageal basıncın izlenmesinin, NIMV uygulanan akut solunum yetmezliği olan hastalarda entübasyon zamanlamasında klinisyenlere yardımcı olabileceğini göstermektedir (26).

İntratorasik basınç değerlendirmesi, kalp-akciğer etkileşimlerinin anlaşılmasının temelidir, ancak yatak başı kolayca uygulanması kolay değildir. Özofageal basınç (Pes), intratorasik basınç değerlendirmesi için iyi bir gösterge olduğu ve küçük bir özofageal kateter kullanılarak kolayca ölçülebildiği gösterilmiştir, ancak rutin olarak kullanılmamaktadır. Hem kontrollü hem de spontan ventilasyonda kalp-akciğer etkileşimlerinin incelenmesinde önemli bilgiler sağlayabilmektedir (146).

Pleth variability index (PVI) dinamiğinde bir artış olması pnömotoraks, şilotoraks gibi intratorasik basınç artışına sebep oluşturan süreçlerin tanı ve tedavisinde önemli bir göstergedir (147).

2.3. Pulsus Paradoksus

Normal bireylerde inspirasyon sırasında sistolik kan basıncı düşer. Pulsus paradoksus, inspirasyon evresinde sistolik kan basıncının 10 mmHg veya daha fazla düşmesi olarak tanımlanmaktadır. Pulsus paradoksus, kardiyak tamponat ve intratorasik basınç

değişikliklerinin fazla olduğu veya sağ ventrikülün genişlediği durumlarda gözlemlenebilir. Buna örnek olarak şiddetli akut astım atağı veya kronik obstrüktif akciğer hastalığı alevlenmeleri gösterilebilir. Sol ventriküler atım hacminin inspiratuar fazda azalması ve inspiratuar fazda intratorasik basınçta azalmanın olması, pulsus paradoksusun ortaya çıkmasına katkıda bulunur. KOAH atakta, hiperinflasyon ve hava hapsi varlığı ekspirasyon esnasında pozitif bir intratorasik basınç oluşturur. KOAH hastalarında ekspirasyon, azalmış venöz dönüş ve azalmış sağ ventrikül preloadına sebep olmaktadır. Ayrıca ekspirasyonda normalden daha fazla sağ atriyum basıncının varlığı, takip eden inspiriyum esnasında vena cava kan akımında artışa ve inspirasyonda normalden daha fazla sistemik venöz dönüş sebeptir. Ekspirasyonda sistemik venöz dönüşteki azalma ile inspirasyon esnasında ise artmış bir sistemik venöz dönüş varlığı KOAH atakta pulsus paradoksus gelişimini açıklayan mekanizmalardır. Acil serviste pulsus paradoksusun erken tanınması, kardiyak tamponadın hızlı teşhisine yardımcı olabilir. Pulsus paradoksus ölçümü, akut astımın şiddetini ve tedaviye yanıtını değerlendirmek için de faydalıdır. Son zamanlarda, arteriyel basınç değişikliğinin otomatik hesaplanması ve görüntülenmesini yapabilen Non-invaziv cihazların geliştirilmesi, pulsus paradoksusun yatak başı değerlendirilmesine katkı sağlamaktadır (22).

Plevral basınç değişiklikleri ile pulse oksimetre dalgalarının da boyutlarında değişiklikler meydana gelmektedir. İnspirasyon sırasında yüksek negatif intraplevral basınç, sol ventrikül atım hacmini azaltır. Bu nedenle de pulse oksimetrede bu volüm değişikliği grafiğe yansımaktadır. Yoğun bakım ünitelerinde ve acil servislerde yaygın olarak kullanılan pulse oksimetre cihazları, obstrüktif hava yolu hastalığı olanlarda pulsus paradoksus ve hava hapsi şiddetini sürekli olarak değerlendirmek için kullanışlı ve invaziv olmayan bir yöntemdir (25).

Son çalışmalar, astım atağı şiddetinin pulsus paradoksus derecesiyle ilişkili olduğunu göstermiştir. Astım gibi hava yolu obstrüksiyonuna sebep olan hastalıklarda, akciğerlerde hiperinflasyon nedeniyle sol kalbe dönen kan akışı azalır ve sistolik kan basıncı inspirasyon sırasında düşer. Artmış pulsus paradoksus, artmış astım solunum skorları ve astım kliniği şiddeti ile ilişkilidir. 15 mmHg'den büyük bir pulsus paradoksusun şiddetli astım atağı ile

ilişkili olduğu gösterilmiştir (148). Astım atağı esnasında belirginleşen pulsus paroksus astım atak şiddeti ile ilişkilidir (149).

Michard ve ark.'ları arteriyel nabızdaki solunumsal siklus ile oluşan değişikliklerin, nabız oksimetre dalga formunda da yansıdığını belirtmektedir. Nabız oksimetre dalga formundaki değişiklikler (Pleth Variability Index [PVI] olarak da bilinir) solunum siklusundaki değişikliklerin hacim durumuna bağlı olduğunun ve cerrahi kanama sırasında önemli ölçüde artabildiği bilinmektedir. Bununla birlikte, akut solunum yetmezliği olan hastalarda PVI sadece plevral basınçtaki değişikliklerin büyüklüğüne (yani solunum çabasına) bağlıdır. Bu nedenle, PVI, hava yolu tıkanıklığı olan hastalarda ekspiratuvar çabayı değerlendirmek için önerilmiştir (149).

2.4 Nabız Oksimetre

Nabız oksimetresi, arteriyel kandaki hemoglobinin fonksiyonel oksijen doygunluğunu (SaO₂) sürekli ve trans kutanöz olarak izleme yeteneğiyle modern tıpta devrim yaratan bir cihazdır. Nabız oksimetresi, hasta takibinde o kadar yaygındır ki, genellikle beşinci vital bulgu olarak kabul edilir (150). Pulse oksimetrenin yoğun bakım ünitelerinde ve ameliyathanelerde kullanımı, invaziv olmayan ve sürekli bir şekilde kan oksijenasyon verilerinin elde edilmesi için standart bir yöntem haline gelmiştir (25). Nabız oksimetre cihazları temel olarak cihaz tarafından, dokulara gönderilen kızıl ve kızıl ötesi ışınların absorbe edilme miktarının ölçülmesi prensibine dayanarak çalışır. Nabız oksimetresi, hemoglobinin absorpsiyon spektrumundaki farka dayalı olarak oksijen doygunluğunu hesaplar. Non-invaziv teknikte, kırmızı ve kızılötesi olmak üzere iki led kullanır. Deoksihemoglobin 660nm'de daha fazla ışık emer ve oksijenli hemoglobin ise 940nm'de daha fazla ışık emer. Kırmızı ve kızılötesi led ile aydınlatılan ışık parmak ucundan geçer ve iletilen ışık gözlenerek oksijen doygunluğu hesaplanabilir (151). Arteriyel pulsasyonu olan dokuların absorpsiyonları kan basıncına bağlı olarak değişkenlik gösterirken, pulsasyonu olmayan venöz yatak ve diğer dokulardaki absorpsiyon sabit kalır (Şekil 4) (25). Oksijen saturasyonunu ölçen pulse oksimetreler sadece kanın oksijenizasyonunu ölçer. Kandaki asit baz dengesi, ventilasyon ve hemodinami hakkında bilgi vermez.



Şekil 4: Pulse Oksimetre çalışma prensibi

Pulse oksimetre, oksijen saturasyonunu ölçmek için kullanılan bir cihazdır. Ancak, bazı durumlarda pulse oksimetre yanlış okumalar yapabilir. Pulse oksimetre ile yapılan yanlış okumalarının bazı sebepleri aşağıda sıralanmıştır.

- Hareket: Hasta veya cihazın bulunduğu ortamda hareket, pulse oksimetre değerini etkileyebilir. Hareketli bir hasta veya cihazın bulunduğu titreşimli bir ortam, okumanın doğruluğunu etkileyebilir.
- Soğuk: Soğuk, periferik kan akışını azaltarak pulse oksimetre okumasını etkileyebilir. Bu nedenle, eller veya ayaklar soğuk olduğunda pulse oksimetre değeri yanlış olabilir.
- Parlak ışık: Parlak ışık, pulse oksimetre sensörlerini etkileyebilir ve okumanın doğruluğunu azaltabilir.
- Renk pigmentasyonu: Cilt pigmentasyonu, özellikle koyu cilt tonları, pulse oksimetre değerini etkileyebilir.
- Kirli sensör: Kirli veya nemli bir pulse oksimetre sensörü, doğru okuma yapamayabilir.
- Düşük kan basıncı: Düşük kan basıncı, periferik kan akışını azaltarak pulse oksimetre değerini etkileyebilir.

- Karbon monoksit zehirlenmesi: Karbon monoksit zehirlenmesi, pulse oksimetre okumasını etkileyerek yanlış bir yüksek oksijen saturasyonu olarak değerlendirilmesine neden olabilir.

2.5 Periferal Perfüzyon İndeksi

Periferal perfüzyon indeksi (PI) periferik dokuda bulunan pulsatil kan akışının nonpulsatil kan akışına oranlaması ile elde edilen bir parametredir. Periferik kan akışındaki gerçek zamanlı değişiklikleri yansıttığı bildirilen PI non-invaziv olarak kullanılmakta olup hastaların takibinde de klinisyene kolaylık sağlamaktadır (152). Akut hemodinamik bozukluklarda gelişen değişiklikleri saptamada yararlı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (153).

Normal aralık kişiye ve koşullara bağlı olarak değişebileceğinden, nabız oksimetresinde perfüzyon indeksi için belirli bir sınır değeri yoktur. Genel olarak, 0,2 ile 1,0 arasındaki bir perfüzyon indeksi değeri normal kan akışını gösterirken, 0,2'nin altındaki bir değer izlenen alana zayıf kan akışını gösterebilir. Perfüzyon indeksinin sınır değerini belirtmek üzere birçok çalışma yapılmıştır. Yoğun bakımdaki kritik hasta grubunda yapılan bir çalışmada sepsiste olan hastalarda PI değerinin 0,3 olmasının vazokonstrüktif ilaç tedavisi ve resüsitasyon kararının erken verilmesinde önemli bir kritik değer olabileceği gösterilmiştir (154). Perfüzyon indeksi (PI), nabızın gücünün ve nabız oksimetre sensörünün yerleştirildiği alana giden kan akışının bir ölçüsüdür. PI, sensörün konumu, cilt rengi ve sıcaklık dahil olmak üzere bir dizi faktöre bağlı olarak değişebilir.

2.6. Pleth variability index (PVI)

Kan dolaşımı ve solunum sistemi arasındaki bağlantı son derece hayati önem arz etmektedir. İnspirasyon esnasında venöz sistem basıncında azalma, venöz dönüşte artış ve sağ ventrikül atım hacminde artış gözlenir. Akciğerde göllenene kan miktarı artar ve sol ventrikül atım hacmi ve sistolik kan basıncı azalır. Ekspirasyonla ise kalbin soluna kan akışı artar, sol ventrikül atım hacmi ve kan basıncı artar. Pozitif basınçlı ventilasyon ile solunum siklusu boyunca oluşan bu etkilerin tam tersi oluşur (155). Pleth variability index (PVI) bir ya da daha fazla tam bir respiratuar siklus sırasında belirli bir zaman aralığındaki perfüzyon indeksi değişikliklerinin hesaplanması ile yapılmaktadır ve respiratuar siklus boyunca meydana gelen dinamik değişiklikler hakkında bilgi verir. PVI, invaziv olmayan ve en az bir solunum döngüsü sırasında ventilasyonla meydana gelen perfüzyon indeksi değişikliklerinin hesaplanmasıdır. Son çalışmalar, PVI'nın pulsus paradoksus ölçümünde invaziv olmayan ve doğru bir yöntem olduğunu göstermiştir. Bu çalışmalar, PVI değerinin yüksek olması durumunda pulsus paradoksus düzeyinin de yüksek olduğunu önermektedir. Bu durumda, PVI ölçümü astım veya reaktif hava yolu hastalığı ataklarında hastalığın şiddetini belirlemede bir rehber olabileceği belirtilmiştir (148). Cannesson ve ark. yoğun bakımda mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda sıvı yanıtının değerlendirilmesi için Non-invaziv bir yöntem olan PVI ile çalışma yapmış sonucunda ise hastaların sıvı yanıtının değerlendirilmesinde anlamlı sonuç elde etmiştir (156).

PI ve PVI pletismografik nicel veri olarak Non-invaziv ve sürekli ölçülebilen parametrelerdir. PI kızılötesi ışınların pulsatil kısmının pulsatil olmayana yüzdesini ifade eder ve formülü şu şekildedir: $PI: (AC/DC) \times 100 \%$. PVI ise solunum döngüsü esnasında PI de oluşan dinamik değişikliklerin otomatik ve sürekli ölçümüdür ve formülü $PVI: ((PI_{max} - PI_{min}) / PI_{max}) \times 100 \%$ şeklindedir (156). PVI'nin hedefi sürekli olarak pulse oksimetre pletismografik dalga boyu büyüklüğündeki solunumsal değişikliklerin değerini saptamak ve klinisyene numerik bir değer sağlamaktır. Tonelli ve ark. hastaların inspiratuar çabalarını değerlendirdikleri çalışmada inspiratuar çaba, her bir solunum siklusunda özofagus basıncındaki (ΔP_{es}) değişim ölçülerek nicelleştirildi (26). Bulgular, non-invaziv ventilasyonun (NIMV) ilk 2 saati içinde inspiratuar eforun azalmasının olmamasının, 24 saatteki NIMV başarısızlığının erken ve doğru bir göstergesi olduğunu göstermektedir.

Pratikte, NIMV başladıktan sonra Δ Pes 'leri >10 cm H₂O azalmayan hastalarda son olarak trakeal entübasyon gerekir. Akut solunum yetmezliği olan hastalarda, PVI plevralsal basınçtaki değışikliklerin büyüklüğüne (yani, solunum çabasına) bağıdır. Tonelli ve ark. yaptığı çalışma ile hava yolu obstrüksiyonu olan hastalarda ekspiratuvar eforu değerlendirmek için PVI takibi, Δ Pes 'lerin nicelleştirilmesine zarif ve pratik bir alternatif oluşturabilir ve trakeal entübasyonun zamanlaması konusunda klinisyenlere yardımcı olabileceğı belirtilmiştir (26).

PI ölçüldüğü bölgedeki kanın miktarından yani perfüzyonundan etkilenmektedir. Bu sebeple vazokonstriksiyon, hipotermi, düşük kardiyak debi ve vazoaaktif ilaç gibi perfüzyonu etkileyen faktörler PI ölçümünü de etkilemektedir. Aynı şekilde ağırlı uyaran da vazomotor tonus değışikliğine sebep olarak pulsatil absorpsiyon içeriğı sebebiyle PI ölçümlerini etkileyebilmektedir. PI ölçümü PVI değerlendirmesi için esas teşkil ettiğinden, PVI'nin değışik PI değerlerine göre değışkenliği ve bağımlılığı mevcuttur (157). Düşük perfüzyon durumlarında PVI'nin sıvı yanıtına cevabı öngörme kapasitesinin kısıtlandığı, $PI > \%4$ ile belirtilen yüksek perfüzyon durumlarında ise sıvıya yanıt vermek konusunda daha değeri olduğu gösterilmiştir (157). Genel anestezi altında mekanik ventilatöre bağı hastalarda düşük sempatik tonus sebebiyle PVI değerleri daha stabil seyretmektedir (156).

Daha önce yapılan çalışmalarda PVI için birden çok eşik değeri bulunmuştur ancak PVI değerinin $\%13$ ve üstü olması sıvı yanıtılığı açısından sınır olarak görülmektedir (158). Normal değeri, bireye ve klinik duruma bağı olarak değışebileceğinden, PVI için evrensel olarak uygulanabilecek belirlenmiş bir kesme değeri yoktur. Bununla birlikte, $\%10$ 'dan düşük bir PVI değerinin genellikle düşük sıvı yanıtının göstergesi olduğu düşünülürken, $\%14$ 'ün üzerindeki bir değeri sıvı yanıtının yüksek olasılığını gösterir. Demir ve ark.'ları yaptığı çalışmada PVI'nin pulsus paradoksus ile ilişkili olduğunu ve sadece mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda değil, aynı zamanda spontan solunum yapan hastalarda da kullanılabileceğini vurgulamaktadır (148).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 11.05.2022 tarih ve 09 sayılı onayı ile 01.06.2022-31.12.2022 tarihleri arasında Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Göğüs Hastalıkları servisi ve yoğun bakım ünitesine kabul edilen Non-invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı olan KOAH tanılı hastalar üzerinde yapıldı. Hastalardan ve/veya yakınlarından alınan gönüllü onam formunu onaylayan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya;

- 18 yaş altı olanlar,
- Periferik vasküler hastalığı olanlar,
- Çomak parmağı bulunanlar,
- Tırnaklarında oje, kına vs. gibi eksternal kimyasalları bulunanlar,
- Ekstübasyondan hemen sonra profilaktik Non-invaziv mekanik ventilasyon kullanımı olanlar
- Non-invaziv mekanik ventilasyon kullanımı öncesi yüksek akım nazal kanül kullanım varlığı olanlar dahil edilmedi.

Bu çalışma prospektif gözlemsel olarak yapıldı.

Hastalar GOLD 2022 kılavuzunda belirtilen KOAH alevlenme tanımına uyan (balgam pürülansında artış, kronik öksürükte artış, nefes darlığı semptomlarını içeren ve ek tedaviye ihtiyaç duyulan) ve solunum fonksiyon testi ile KOAH tanısı doğrulanan hastalar arasından seçildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşı, cinsiyeti, mesleği, tüberküloz ve COVID pnömoni öyküsü, son 1 yılda KOAH atak sayısı ve KOAH nedeniyle yatış öyküsü, GOLD 2022 kılavuzuna göre KOAH kategorisi-evresi ve ek hastalıkları kayıt altına alındı.

Non-invaziv mekanik ventilasyon başlangıcında Glaskow koma skalası skoru, sistolik ve diyastolik kan basıncı, ortalama arter basıncı, alınan kan gazında; pH, parsiyel karbondioksit basıncı (PCO₂), parsiyel oksijen basıncı (PO₂), oksijen saturasyon yüzdesi (SO₂), Bikarbonat (HCO₃) parametreleri, PO₂/FiO₂ oranı, “Masimo Mightysat pulse oksimetre cihazı” (Şekil 5) ile ölçülen SPO₂, Kalp atım hızı, Solunum sayısı, PI ve PVI değerleri kayıt

altına alındı. NIMV başlangıcında hastalarda hipotansiyon izlenmemiş olup hipovolemiye ait fizik muayene bulgusu bulunmamaktadır.



Şekil 5: Masimo Mightysat pulse oksimetre cihazı

NIMV (BiPAP Vision veya V60; Philips Respironics, Carlsbad, CA) başlangıç kararı, hastayı yöneten hekimler tarafından aşağıdaki kriterlere göre verilmiştir: istirahat halindeyken solunum sıkıntısının klinik olarak ortaya çıkması (aksesuar inspiratuar kasların aktif kasılması veya paradoksal karın hareket) ve alınan kan gazında kısmi arteriyel karbondioksit basıncı (PaCO_2) > 45 mmHg olması üzerine daha önce yayınlanmış yöntemlere göre doktorlar ve hemşireler tarafından yönetildi. NIMV tedavisi için oronazal maske ilk tercih oldu. Maske seçimi hastanın yüz tipine göre ve hastane şartlarına uygun şekilde yapıldı. Maskenin askıları hasta için rahat kalırken mümkün olduğunca sıkı tutuldu kaçak en aza indirildi. Aspirasyondan kaçınmak için hastalar yarı yatar pozisyonda kontrendikasyon olmadığı varsayılarak yerleştirildi. Hastaya uygulanacak inspiratuar ve ekspiratuar pozitif basınç ayarları takip eden hekimi tarafından ayarlandı. NIMV başarısızlığını değerlendirmek üzere yöneten hekimin inisiyatifine göre hastalarda alınan 1. veya 2.saat kan gazı esnasında glaskow koma skalası skoru, sistolik ve diyastolik kan basıncı, ortalama arter basıncı, alınan kan gazında; pH, PCO_2 , PO_2 , SO_2 , HCO_3 parametreleri, PO_2/FiO_2 oranı, “Masimo Mightysat pulse oksimetre cihazı” ile ölçülen SPO_2 , Kalp atım hızı, Solunum sayısı, PI ve PVI değerleri kayıt altına alındı. Çalışmanın

sonlanım noktası NIMV başarısızlığı 24-48 içinde gelişen entübasyon ihtiyacı olarak tanımlandı.

3.1. Periferel Perfüzyon İndeksi ve PVI Ölçümü

‘Periferel perfüzyon indeksi’ ve ‘Pleth variability index/pletismografik değışkenlik indeksi’ Non-invaziv mekanik ventilasyon başlangıcında vital bulgularının değerdendirilmesiyle eş zamanlı olarak “Masimo MightySat® Rx Fingertip Pulse Oximeter “cihazının pulse oksimetre sensörü aracılığıyla ölçüldü. Hasta yatağında 45° arkaya yaslanarak oturur pozisyonda, dinlendikten sonra sağ el ikinci parmağından oda ısısında ölçüm yapılarak değerdendirildi. Ölçüm yapılırken NIMV başlanmış olup klinisyenin ayarladığı optimal cihaz ayarları ile tedavi almakta iken ölçüm yapılmıştır. NIMV başlangıcında hastalarda hipotansiyon izlenmemiş olup hipovolemiye ait fizik muayene bulgusu bulunmamaktadır. Ayrıca Non-invaziv mekanik ventilasyona yanıt değerdendirmek üzere non-invaziv mekanik ventilasyonun 1. veya 2.saatinde alınan kan gazı ile eş zamanlı olarak “Masimo MightySat® Rx Fingertip Pulse Oximeter “cihazının pulse oksimetre sensörü aracılığıyla ‘Periferel perfüzyon indeksi’ ve ‘Pleth variability index/pletismografik değışkenlik indeksi’ ölçümü yapıldı. NIMV öncesi elde edilen verilerden NIMV 1. veya 2.saatte elde edilen veriler çıkartılarak pH değışimi, pCO₂ değışimi, HCO₃ değışimi, PO₂/FiO₂ değışimi, Mightysat pleth variability index değışimi, Mightysat perfüzyon indeksi değışimi, Mightysat Solunum sayısı değışimi, Sistolik Kan Basıncı değışimi verileri elde edilmiştir.

3.2. Biyokimyasal Analizler

Arter kan gazı için Heparin ile yıkanmış enjektörler kullanılmış olup, ABL-800 (Radiometer) cihazı kullanılarak analiz edildi. Analiz edilen test parametrelerinin referans aralıkları, pH:7.35-7.45, pCO₂:32-45 mmHg, pO₂:83-108 mmHg, SO₂:%95-99 , HCO₃:22-26 mmol/L idi.

3.3. Örneklem Büyüklüğü

G Power 3.1 programı ile yapılan güç analizinde daha önce benzer bir çalışma bulunmadığı için multiple regresyon modelinde etki gücü 0,15 ve $\alpha = 0,05$ olarak alındığında %80 güç elde edebilmek için toplamda 55 kişi alınması gerektiği hesaplanmıştır. Etik kurulda belirtilen süre boyunca çalışmaya 56 hasta dahil edilmiştir.

3.4. İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin istatistiksel veri analizi Jamovi 2.3.21 versiyonu (Jamovi projesi, 2020, <https://www.jamovi.org>, Sidney, Avustralya) ve SPSS v.26 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanılarak yapılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ve histogram ile değerlendirildi. Normal dağılıma sahip verilerde ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılıma sahip olmayan verilerde ise ortanca (minimum, maksimum) değerleri analiz edildi. Kategorik olmayan değişkenler için lineer regresyon, kategorik değişkenler için ise lojistik regresyon analizi yapıldı. Veriler ortalama $\pm$ standart sapma veya sayı (%) olarak sunulmuştur. Sürekli değişkenler ve kategorik değişkenler bağımsız grup t testi kullanılarak karşılaştırıldı ve gruplar Pearson ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldı. NIMV öncesi ve sonrası elde edilen veriler için eşleştirilmiş T-testi analizi yapıldı. Ayrıca NIMV öncesi ve sonrası elde edilen verilerin farklı ile korelasyon analizi yapıldı; $p < 0,05$ tüm testler için istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. $P < 0,05$ anlamlılık düzeyine ulaşan değerler anlamlı kabul edildi. Çoklu Lojistik regresyon modeli, çalışmanın önemli değişkenleri arasındaki ilişkiyi analiz etmek ve bir regresyon modeli hesaplamak için kullanıldı. Geriye doğru adım adım yöntemi, log-likelihood oran istatistiklerini bir seçim kriteri olarak kullanarak, iki taraflı t testi ve anlamlılık düzeyinin 0,1 olarak belirlendiği (değişkenleri çıkarmak için bir kriter olarak 0.05 yerine daha düşük bir hata olasılığını kullanarak, bu nedenle değişkenleri çıkarma konusunda koruyucu bir kriter) kullanıldı ve son model oluşturuldu.

4. BULGULAR

Çalışmaya 51 ile 93 yaş arasında değişen (ortalama yaş: $71,5 \pm 9,21$ yıl), 39 (%69,6) erkek, 17 (%14,2) kadın olmak üzere toplam 56 hasta dahil edildi (Tablo 10). Hastaların demografik verileri Tablo 10’da özetlendi.

Tablo 10: Demografik Veriler

N=56	
Yaş	71,52±9,21
Cinsiyet	
Kadın	17 (%14,2)
Erkek	39 (%85,8)
Ek hastalık	
Hipertansiyon	33 (%58)
Diyabet	16 (%28)
Malignite	10 (%17)
Kalp Yetmezliği	8 (%14)
Koroner Arter Hastalığı	7 (%12)
Kardiyak Aritmi	6 (%10)
Tüberküloz öyküsü varlığı N (%)	8 (%14,3)
COVID-19 Pnömoni öyküsü varlığı N (%)	17(%30,4)
Sigara Öyküsü (paket yıl) *	30 (0-120)
Son bir yılda KOAH Alevlenme Sayısı	2,07±1,55
Son bir yılda KOAH nedeniyle yatış öyküsü	1,77±1,49

**Normal dağılıma sahip verilerde Ortalama ve standart sapma (SD) belirtilmiş olup, normal dağılıma sahip olmayan verilerde ise ortanca değer ve minimum/maksimum değerler belirtilmiştir*

Çalışmaya dahil edilen hastaların 17’sinde (%30,4) COVID-19 pnömonisi öyküsü mevcuttu. Hastaların meslek öyküleri sorgulandığında 18 (%34,0) ’inin kömür madeni işçisi olduğu görüldü. En sık karşılaşılan komorbidite ise esansiyel hipertansiyonundu (%58). Son bir yılda KOAH alevlenme öyküsüne bakıldığında ise ortalama değer $2,07 \pm 1,55$ olduğu

görüldü. Postbronkodilatör sonrası FEV1 yüzdesi ile GOLD kılavuzuna göre evrelendirilen hastaların 30 (%53,6)'sı ağır KOAH olarak evrelendi (Tablo 11).

Tablo 11: Hastaların KOAH evrelerinin cinsiyete göre dağılımı

KOAH evresi	Cinsiyet	N	%
Orta	Erkek	8	14,3 %
	Kadın	8	14,3 %
Ağır	Erkek	23	41,1 %
	Kadın	7	12,5 %
Çok Ağır	Erkek	8	14,3 %
	Kadın	2	3,6 %

Tablo 11, KOAH evresi ve cinsiyete göre hasta sayısının yüzdesini göstermektedir. Orta düzeyde KOAH'ı olan 8 erkek (%14,3) ve 8 kadın (%14,3) hasta, ağır düzeyde 23 erkek (%41,1) ve 7 kadın (%12,5) hasta, çok ağır düzeyde ise 8 erkek (%14,3) ve 2 kadın (%3,6) hasta vardır.

Tüm hasta grubuna ait NIMV öncesi ve NIMV uygulaması sonrası kaydedilen arter kan gazı, pulse oksimetre kayıtları ve vital bulgular Tablo 12 ve 13 'de özetlendi.

Tablo 12: NIMV Öncesi Veriler

	Ortalama($\pm$ SD)	SD ($\pm$)
Arter kan gazı verileri		
pH	7,29	0,057
PCO ₂	66,68	8,81
PO ₂	78,30	15,71
SO ₂	94,11	3,52
HCO ₃	27,63	4,89
PO ₂ /FiO ₂	231,95	68,64
Pulse Oksimetre Ölçümleri		
POx SPO ₂	94,71	2,99
POx Nabız(/dk)	92,77	15,53
POx Solunum sayısı	24,82	3,88
POx perfüzyon indeksi	3,64	2,90
POx pleth variability index	20,63	6,84
Hastane Vital Kayıtları		
Nabız(/dk)	93,25	15,75
Solunum Sayısı	25,18	4,53
Glaskow Koma Skalası*	15 (10-15)	
Sistolik Kan Basıncı	126,59	24,36
Diastolik Kan Basıncı	70,52	13,42
Ortalama Arter Basıncı	89,18	15,95
<i>*Normal dağılıma sahip verilerde Ortalama ve standart sapma (SD) belirtilmiş olup, normal dağılıma sahip olmayan verilerde ise ortanca değer ve minimum/maksimum değerler belirtilmiştir</i>		

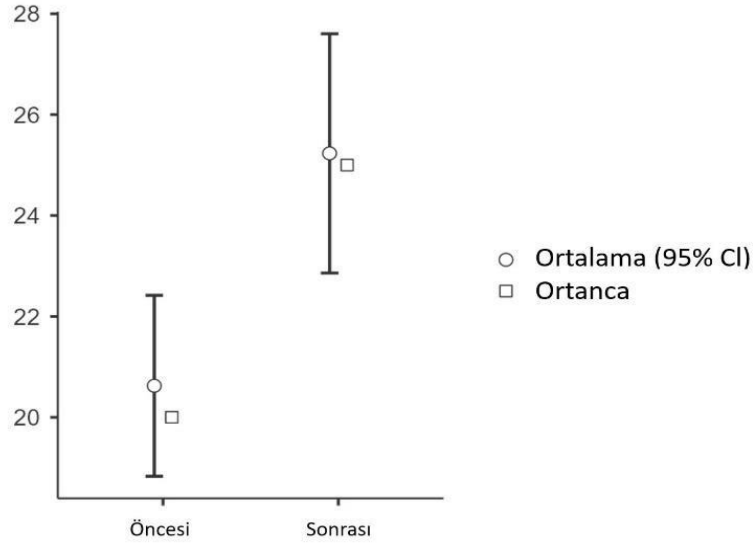
Tablo 13: NIMV Sonrası Veriler (1.- 2. Saat)

	Ortalama	SD (±)
Arter kan gazı verileri		
pH	7,33	0,063
PCO ₂	60,34	11,74
PO ₂	77,13	15,01
SO ₂	94,57	2,99
HCO ₃	28,43	4,75
PO ₂ /FiO ₂	216,32	49,63
Pulse Oksimetre Ölçümleri		
POx SPO ₂	95,05	2,79
POx Nabız(/dk)	91,71	15,89
POx Solunum sayısı	19,04	3,69
POx perfüzyon indeksi	4,01	2,55
POx pleth variability index	25,23	9,05
Hastane Vital Kayıtları		
Nabız(/dk)	91,84	15,39
Solunum Sayısı	18,96	3,60
Glaskow Koma Skalası*	15(12-15)	
Sistolik Kan Basıncı	120,09	19,36
Diastolik Kan Basıncı	69,84	10,60
Ortalama Arter Basıncı	86,59	12,15
HACOR Skoru	2,98	2,51
<i>*Normal dağılıma sahip verilerde Ortalama ve standart sapma (SD) belirtilmiş olup, normal dağılıma sahip olmayan verilerde ise ortanca değer ve minimum/maksimum değerler belirtilmiştir</i>		

Tüm hasta grubunda uygulama öncesi ve sonrası analiz edilen değişkenlerin değişimi eşleştirilmiş t-testi ile değerlendirildi (Tablo 14). Yapılan istatistik analiz sonuçları gösterdi ki pH ($p<0,001$), pCO₂ ($p<0,001$), PVI ($p<0,001$), solunum sayısı ($p<0,001$) ve SKB değerlerinde ($p=0,004$) istatistiki anlamlı fark saptandı. Şekil 7’de PVI değişimleri arasındaki fark güven aralıkları birlikte ilüstre edildi ($p<0,001$).

Tablo 14: NIMV Öncesi ve Sonrası Verilerin Eşleştirilmiş T-Testi

NIMV Öncesi	Ortalama($\pm$ SD)	NIMV Sonrası	Ortalama($\pm$ SD)	Ortalama farkları	p
pH	7,29 $\pm$ 0,057	pH	7,33 $\pm$ 0,063	-0,04	<,001*
PCO2	66,68 $\pm$ 8,81	PCO2	60,34 $\pm$ 11,7	6,33	<,001*
PO2	78,30 $\pm$ 15,71	PO2	77,13 $\pm$ 15,0	1,17	0,584
SO2	94,11 $\pm$ 3,52	SO2	94,57 $\pm$ 2,99	-0,46	0,351
HCO3	27,63 $\pm$ 4,89	HCO3	28,43 $\pm$ 4,75	-0,80	0,001*
PO2/FiO2	231,95 $\pm$ 68,64	PO2/FiO2	216,32 $\pm$ 49,63	15,62	0,109
POx SPO2	94,71 $\pm$ 2,99	POx SPO2	95,05 $\pm$ 2,79	-0,12	0,788
POx Nabız(/dk)	92,77 $\pm$ 15,53	POx Nabız(/dk)	91,71 $\pm$ 15,89	1,05	0,660
Pox Solunum sayısı	24,82 $\pm$ 3,88	POx Solunum sayısı	19,04 $\pm$ 3,69	5,78	<,001*
PI	3,64 $\pm$ 2,90	PI	4,01 $\pm$ 2,55	-0,36	0,217
PVI	20,63 $\pm$ 6,84	PVI	25,23 $\pm$ 9,05	-4,60	<,001*
Nabız(/dk)	93,25 $\pm$ 15,75	Nabız(/dk)	91,84 $\pm$ 15,39	1,41	0,514
Solunum Sayısı	25,18 $\pm$ 4,53	Solunum Sayısı	18,96 $\pm$ 3,60	6,21	<,001*
Sistolik Kan Basıncı	126,59 $\pm$ 24,36	Sistolik Kan Basıncı	120,09 $\pm$ 19,36	6,50	0,004*
Diastolik Kan Basıncı	70,52 $\pm$ 13,42	Diastolik Kan Basıncı	69,84 $\pm$ 10,60	0,67	0,680
Ortalama Arter Basıncı	89,18 $\pm$ 15,95	Ortalama Arter Basıncı	86,59 $\pm$ 12,15	2,58	0,131

**Şekil 7: NIMV Öncesi ve Sonrası PVI Değişimi**

Tablo 15: PVI, PI ve Solunum sayısı değişimlerinin Pearson korelasyon analizi

	pH	pCO ₂	HCO ₃	PO ₂ /FiO ₂	SKB
PVI	r=0.448*	r=-0.499*	r=0.003	r= 0.216	r=0.174
PI	r= 0.034	r= 0.126	r=0.140	r= 0.225	r=0.087
SS	r=-0.501*	r=0.441*	r=0.195	r= 0.102	r=0.159
r= Pearson Korelasyon Katsayısı * p <,001					

Yukarıdaki tabloda Mightysat pleth variability index (PVI), perfüzyon indeksi (PI) ve solunum sayısı değişimleri ile pH, pCO₂, HCO₃, PO₂/FiO₂ ve sistolik kan basıncı değişimleri arasındaki korelasyonları göstermektedir. PVI değişimleri ile pH değişimi arasında yüksek derecede pozitif bir korelasyon (r=0,448, p<0,001) ve pCO₂ değişimi arasında yüksek derecede negatif bir korelasyon (r=-0,499, p<0,001) bulunmuştur. Ayrıca PVI değişimleri ile diğer değişkenler arasında anlamlı bir korelasyon olmadığı görülmüştür. PI değişimleri ile pH, pCO₂ ve HCO₃ arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilmemiştir. Mightysat ile ölçülen solunum sayısı değişimleri ile pH değişimi arasında yüksek derecede negatif bir korelasyon (r=-0,501, p<0,001) bulunmuştur. Solunum sayısı değişimleri ile pCO₂ değişimi arasında yüksek derecede pozitif bir korelasyon (r=0,441, p<0,001) bulunmuştur. HCO₃ değişimleri, PO₂/FiO₂ değişimleri ve sistolik kan basıncı değişimleri ile diğer değişkenler arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilmemiştir. PVI değişimi ile hem PCO₂ hem de pH 'da değişim arasında lineer bir ilişki olup olmadığı test edildi. Lineer regresyon analizinde her iki parametre ile de anlamlı lineer bir ilişki saptandı (p<0,001, p<0,001).

Çalışma grubumuzda NIMV başarısızlığı 24 saat sonunda IMV ihtiyacı olarak tanımlandı. Hastaların 8 (%14,3)'ünde 24 saat sonrasında invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı diğer bir deyişle NIMV başarısızlığı gelişti. NIMV başarısızlığı izlenmiş hastalarda HACOR skor ortalaması 6,88 ±2,8 olarak bulundu. NIMV başarısızlığı gelişmiş ve gelişmemiş grupların HACOR skorları arasındaki fark anlamlı idi (p<0,001).

Tablo 16’te 24 saat sonunda entübasyon ihtiyacı gelişmesi durumuna göre hastaları NIMV başarısız olanlar ve NIMV başarılı olanlar olarak iki gruba ayırdık. Her iki grup için yaş ve sigara öyküsü gibi demografik özellikler incelendi. Ayrıca NIMV öncesi ve sonrası değerler arasındaki farklar da analiz edildi.

NIMV başarısız olanlar grubunda yaş ortalaması $70,38 \pm 11,3$, NIMV başarılı olanlar grubunda ise $71,71 \pm 8,9$ olarak bulundu. Sigara öyküsü açısından ise NIMV başarısız olanlar grubunda ortalama $40,00 \pm 37$, NIMV başarılı olanlar grubunda ise $36,49 \pm 38,8$ değeri elde edildi. İstatistiksel analiz sonucunda, yaş ve sigara öyküsü açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$).

NIMV öncesi değerlere göre incelendiğinde, pH değeri NIMV başarısız olanlar grubunda $7,24 \pm 0,06$, NIMV başarılı olanlar grubunda ise $7,29 \pm 0,05$ olarak saptandı. PCO₂ değeri ise NIMV başarısız olanlar grubunda $63,75 \pm 6,9$, NIMV başarılı olanlar grubunda ise $67,17 \pm 9,05$ olarak bulundu. Bu sonuçlara göre, pH değeri açısından iki grup arasında anlamlı fark saptandı ($p = 0,02$), ancak PCO₂ değeri açısından anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$).

Nabız, solunum sayısı, Mightysat pleth variability index, Glaskow Koma Skalası, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı ve ortalama arter basıncı gibi diğer ölçümler de karşılaştırıldı. Bu ölçümlerin çoğunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$), ancak solunum sayısı ($p = 0,04$) ve Glaskow Koma Skalası ($p < 0,001$) açısından iki grup arasında anlamlı farklar tespit edildi.

NIMV sonrası değerler incelendiğinde, pH değeri NIMV başarısız olanlar grubunda $7,25 \pm 0,04$, NIMV başarılı olanlar grubunda ise $7,34 \pm 0,05$ olarak belirlendi. PCO₂ değeri ise NIMV başarısız olanlar grubunda $65,88 \pm 14,9$, NIMV başarılı olanlar grubunda ise $59,42 \pm 11,03$ olarak bulundu. İstatistiksel analiz sonucunda, pH değeri ($p < 0,01$), nabız ($p < 0,01$), solunum sayısı ($p = 0,04$) ve Glaskow Koma Skalası ($p < 0,01$) açısından iki grup arasında anlamlı farklar tespit edildi. Diğer ölçümler açısından ise anlamlı farklar bulunmadı ($p > 0,05$).

Tablo 16: 24 Saat Sonu NIMV başarısızlığına göre NIMV öncesi ve sonrası değerlerin karşılaştırılması

	NIMV Başarısız Olanlar	NIMV Başarılı Olanlar	p değeri
	(Ortalama±Standart Sapma)	(Ortalama±Standart Sapma)	
N	8	48	
Yaş	70,38 ± 11,3	71,71±8,9	0,7
Sigara Öyküsü	40,00 ±37	36,49±38,8	0,8
NIMV öncesi			
pH	7,24±0,06	7,29±0,05	0,02
PCO2	63,75±6,9	67,17±9,05	0,3
Nabız(/dk)	101,00±24,6	91,40±13,3	0,25
Solunum Sayısı(/dk)	27,38±4,4	24,40±3,6	0,04
POx pleth variability index	18,88±3,9	20,92±7,2	0,44
Glaskow Koma Skalası	12,75±2,1	14,54±0,8	<0,001
Sistolik Kan Basıncı	136,38±18,1	124,96±25,0	0,22
Diyastolik Kan Basıncı	77,13±13,3	69,42±13,2	0,13
Ortalama Arter Basıncı	96,75±14,2	87,92±16,0	0,14
NIMV sonrası			
pH	7,25±0,04	7,34±0,05	<0,01
PCO2	65,88±14,9	59,42±11,03	0,15
Nabız(/dk)	107,88±16,6	89,02±14,2	<0,01
Solunum Sayısı(/dk)	21,50±5,7	18,63±3,1	0,04
POx pleth variability index	20,50±7,7	26,02±9,0	0,1
Glaskow Koma Skalası	13,88±1,1	14,96±0,2	<0,01
Sistolik Kan Basıncı	124,1±20,2	119,4 ± 19,3	0,52
Diyastolik Kan Basıncı	72,5±14,4	69,4 ±9,9	0,44
Ortalama Arter Basıncı	89,6±14,3	86,0 ±11,8	0,45

Bu çalışmamızda primer odağımız non-invaziv parametreler ile NIMV başarısızlığını tahmin edebilmektir. Bu sebeple daha önceki çalışmalarda belirtilmiş NIMV başarısızlığını prediktörü olan NDS, SS ve GKS gibi non-invaziv parametreler kategorik olarak

değerlendirildi. PVI değeri ise artış olup olmamasına göre gruplandı. Hipotezimize göre başarısız olan hastalarda PVI değerlerinin başlangıca göre değişmemesi ya da azalacağını öngördük.

NIMV başarısız ve başarılı olan gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında NIMV öncesi nabız (> 100/dk), SS (> 25/dk) ve GKS (<15) açısından gruplar arasında fark olmadığı ama NIMV 1. saatinden sonra bahsedilen değişkenler yanında PVI değerinin NIMV başarısızlığını tahmin etmede istatistiki anlamlı olduğu görüldü (Tablo 15).

Tablo 15: NIMV başarısızlığı ile ilişkili non-invaziv verilerin kategorik veriler ile karşılaştırılması					
NIMV öncesi	NIMV Başarısız Olanlar		NIMV Başarılı Olanlar		P değeri
	8		48		
	N	%	N	%	
	Nabız (>100/dk)	4	%50	14	%29
Solunum Sayısı(25/dk)	5	%63	22	%46	0.382
Glaskow Koma Skalası (<15)	5	%63	17	%35	0.241
NIMV sonrası 1.veya 2.saat					
Nabız(>100/dk)	6	%75	11	%23	0.003
Solunum Sayısı(>25/dk)	2	%25	2	%4	0.034
Glaskow Koma Skalası (<15)	5	%63	2	%96	<0,001
PVI*	3	%38	37	%77	0.022

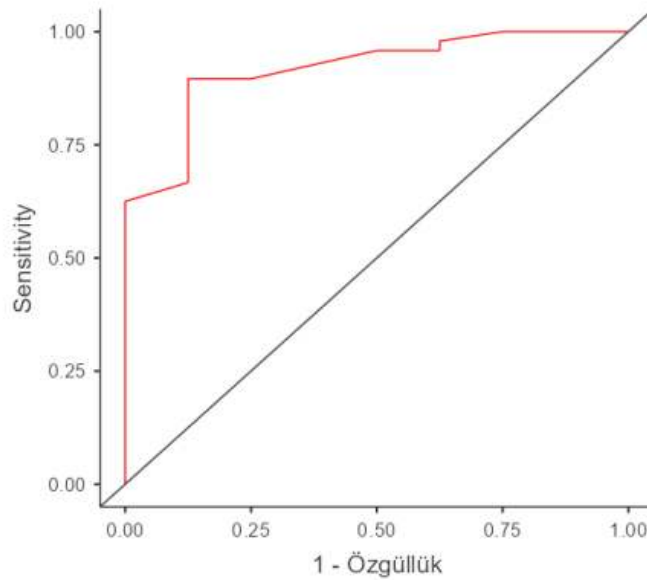
* Bazal değere göre artış olması

Yukarda bahsedilen tek değişkenli analizlere dayanarak NIMV başarısızlığını tahmini için yapılan lojistik regresyon analizinde; kesim noktası (intercept) değeri 9,59 olarak bulundu (p=0,038). PVI artışı faktörü -2,23 olarak hesaplanmış ve NIMV başarısızlığını olumsuz

yönde etkilediği gözlenmiştir ($p=0,049$, OR 9,3). NIMV öncesi GKS faktörü -0,82 olarak hesaplanmış ve düşük GKS değerlerinin NIMV başarısızlığını artırdığı belirlenmiştir ($p=0,012$). Toplam model istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$, OR 2.27). Modelin accuracy değeri (0.88), sensitivite (0.96), spesifite (0.38), AUC değeri ise 0,92 olarak hesaplandı (Tablo 17 ve Şekil 6).

Tablo 17: 24 Saat Sonunda NIMV başarısızlığını tahmin etmek için Lojistik Regresyon Analizi

Tahmin Ettirici Faktör	p değeri OR				
Kesim Noktası (Intercept)	9,59	4,62	2,08	0,038	
PVI Artışı	-2,23	1,13	-1,97	0,049	9,30
NIMV öncesi GKS	-0,82	0,33	-2,52	0,012	2,27
NIMV sonrası 1. saatte Nabız 100 üzeri olması	2,19	1,12	1,96	0,050	0,11
Toplam Model	<0,001				



Şekil 6 : NIMV Öncesi ve Sonrası PVI Değişimi

5. TARTIŞMA

NIMV akut hiperkapnik solunum yetmezliği (AHSY) ile prezente olan hastaların tedavisinde primer tedavi modalitesidir. NIMV, hastane içerisinde kalış süresini, olası komplikasyon sayısını, enfeksiyon riskini azaltması hem yaşam kalitesini hem de hayatta kalım süresini artırabilmesi nedeniyle akut hiperkapnik solunum yetmezliğinin (AHSY) yönetiminde invaziv mekanik ventilasyona bir alternatif haline gelmiştir. NIMV tedavisi, dakika ventilasyonunu artırıp, artmış kas yükünü azaltarak gaz değişimini düzeltir ve endotrakeal entübasyon ihtiyacını azaltır. Bizim çalışmamızda tüm grup hesaba katıldığında pH, pCO₂, HCO₃, SS, SKB değerlerinde NIMV uygulaması sonrası anlamlı değişiklik saptandı. Bu durum literatür ile uyumlu idi (11, 159).

NIMV başarısızlığı tipik olarak bir hastanın non-invaziv ventilasyon desteği alırken yeterli gaz değişimini (oksijenasyon ve ventilasyon) veya klinik stabiliteyi sürdürememesi nedeni ile invaziv mekanik ventilasyon desteği ihtiyacı olarak tanımlanır. Mevcut çalışmalar NIMV uygulanan hastaların yaklaşık beşte birinin başarısızlıkla sonuçlandığını göstermektedir. Gecikmiş entübasyon, yoğun bakım ve/veya hastanede kalış süresini ve hastane içi ölüm riskini artırmaktadır. Bu nedenle, NIMV başarısızlığının erken tahmini önemlidir. NIMV başarısızlığında üç zamansal dönem tanımlanmıştır. Eğer başarısızlık 0-1 saat arasında olmuşsa "ani başarısızlık", 1-48 saat arasında olmuşsa "erken başarısızlık" ve 48 saatten sonra gelişmiş ise "geç başarısızlık" olarak tanımlanmıştır (138). Bu başarısızlık tipleri sırası ile %17, %68, %17 NIMV başarısızlık oranları ile ilişkilendirilmiştir (138). Biz çalışmamızda NIMV başarısızlığını erken dönem başarısızlık olarak tanımladık. Öyle ki çalışmamızda hastaların %14 (n=5)'inde NIMV başarısızlığı saptandı ve bu oran literatür ile uyumlu idi (20, 142, 160). Günümüze kadar NIMV başarısızlığını tahmin etmek için birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların sonunda NIMV başarısızlığını tahmin etmek için çeşitli prediktörler ve modeller geliştirilmiştir (20, 140, 141).

Klasik olarak NIMV uygulamasının başarılı olduğu hastalarda pH'ta artma, pCO₂ ve solunum sayısında azalma beklenir. Bizim çalışmamızda da hem tüm grup hem de NIMV başarısı görülen grupta benzer değişiklikler görüldü. NIMV başarısı görülen grupta uygulama öncesi pCO₂ değerleri ile karşılaştırıldığında 8 mmHg azalma görülürken NIMV

başarısızlığı görülen grupta ise uygulama sonrası yaklaşık pCO₂ değerlerinde 2 mmHg artış saptandı. NIMV başarısı ve başarısızlığı saptanan gruplar karşılaştırıldığında ise gruplar arasında yaklaşık pCO₂'de 6 mmHg'lik fark olmasına karşın istatistiki anlamlı değere ulaşmadı. Bu durumdan küçük hasta grubu ve geniş standart sapma değerlerinin sorumlu olduğu düşünüyoruz.

Hiperkapnik solunum yetmezliği ventilatuar pompa yetmezliği olarak da adlandırılır. Bu durumdan başlıca 3 mekanizma sorumludur (161). Bu mekanizmalar sırası ile solunum merkezi çıkışında yetersizlik, göğüs kafesinde mekanik defekt ve aşırı inspiratuar yük altında çalışan solunum kaslarındaki gelişen yorgunluk olarak sıralanır. KOAH alevlenmesinde hem rezistif (havayolu obstrüksiyonu) hem de elastik (híperinflasyon) yükte artış, inspiratuar eforun artışı ve de dolayısı ile inspiratuar kaslar üzerindeki yükün artışı ile sonuçlanır. Zamanla gelişen yorgunluk sonucu solunum kasları yeterli solunumsal uyarı ve normal göğüs duvarı varlığına rağmen yeterli plevral basıncı oluşturma kabiliyetini kaybeder. Sonuç olarak hiperkapni ile karakterize ventilatuar pompa yetersizliği gelişir.

Plevral basıncın değerlendirilmesi solunum yetmezliğinin yönetiminde fizyolojik açıdan çok önemli bir yere sahiptir. Özofageal basınç monitörizasyonu günlük pratikte invaziv mekanik ventilasyon desteği altında olan hastalarda indirekt olarak plevral ya da intratorasik basıncı tahmin etmek için kullanılır. Öyle ki bu yöntem transpulmoner basıncı (alveolar basınç ile plevral basınç arasındaki fark), solunum işini ve akciğer kompliansını yani diğer bir deyişle solunum mekaniklerinin değerlendirilmesine fırsat verir. Bu yöntem solunum yetmezliği olan kritik hastaların yönetiminde yol gösterici role sahiptir. Bizim bilgimize göre sadece birkaç çalışmada NIMV başarısızlığını tahmin etmek için özofageal basınç ölçümü kullanılmıştır (26, 162). Tonelli ve ark. yapmış olduğu bu çalışmada özofageal basınç ölçümü monitörizasyonunun hipoksemik solunum yetmezliği olan hastalarda NIMV başarısını tahmin etmede oldukça belirleyici olduğunu rapor etmişlerdir. Bu çalışmada ilk 2 saat sonunda hala yüksek inspiratuar eforun varlığı NIMV başarısızlığı ile ilişkili bulunmuştur (26). Steriade ve ark. ise yaptıkları güvenlik çalışmasında KOAH alevlenmesi nedeni AKSY olan ve NIMV uygulanan 15 kişiyi içeren çalışmalarında özofageal basınç ölçümünün güvenli olduğunu rapor etmişlerdir (163). Bununla birlikte özofageal basınç

ölçümü teknik olarak zor, zaman tüketici ve kısmen invaziv bir işlem olması ayrıca yorumlanması teknik uzmanlık gerektirmesi nedeniyle nadiren kullanılır (164).

Plevral basınç ile ilişkili önemli bir fizik muayene bulgusu ise pulsus paradoksus (PP)'dur. Plevral basınçtaki solunumsal (inspiratuar- expiratuar) dalgalanmalar, arteriyel nabızda benzer dalgalanmalara neden olur. Şiddetli akut astım ve KOAH alevlenmeleri gibi intratorasik basınç dalgalanmalarının aşırı olduğu ya da sağ ventrikülde gerilimin arttığı kardiyak tamponad gibi durumlarda kardiyak atım hacminin azalmasının sonucu olarak solunumun inspiratuar fazında kan basıncında 10 mmHg dan fazla düşme olarak tanımlanır. Hem sol ventrikül stroke hacmindeki inspiratuar azalma hem de intratorasik basınçtaki azalmanın arter ağacına pasif iletimi PP oluşumuna katkıda bulunur. Biventriküler karşılıklı bağımlılığında inspiratuar basınç azalmasının da (seri ve paralel) önemli katkısı vardır (22). Pulsus paradoksunun ölçümü, obstrüktif akciğer hastalığının şiddetini ve tedaviye yanıtını değerlendirmek için yararlı olduğu bildirilmiştir (22). Öyle ki National Institutes of Health (NIH) uzman paneli kılavuzu, pediatrik hastalar için akut astım alevlenmeleri sırasında astım şiddetini değerlendirmede PP Ölçümü yapılmasını önermektedir (165). Pulsus paradoksus geleneksel olarak bir tansiyon aleti kullanılarak ölçülür. Genel olarak, doğruluğu artırmak için prosedür iki veya üç kez tekrarlanır. Ancak bu yöntem hantal ve zaman alıcıdır. Ayrıca bazı hastalarda takipne ve gürültülü bir klinik ortam (acil servis gibi) nedeniyle seslerin duyulabilirliği zordur (22). Öyle ki çoğu vakada, deneyimli doktorların bile pulsus paradoks genliğini güvenilir bir şekilde ölçemediği gösterilmiştir (22, 166).

Plevral basınçta solunum siklusu boyunca oluşan dalgalanmalar (respiratory swings) arteriyel nabız dalga formunda da benzer dalgalanmalar oluşturur. Hartert ve arkadaşları KOAH'lı hastalarda manuel olarak ölçtükleri solunumsal dalga formundaki (SDF) değişikliğin KOAH'lı hastalarda hava hapsi ve havayolu obstrüksiyonu ile yakın ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir (25). Arnol ve ark. ise nabız oksimetresi SDF varyasyonundan türetilmiş bir değişken ile akut astımlı hastalarda hava akımı obstrüksiyon indeksleri ile ilişkili olduğu göstermişlerdir (167). Diğer taraftan manuel ölçüm klinik ortamda pratik değildir. Hem PP'nin hem de SDF'nin yukarıda bahsedilen bu dezavantajları nedeniyle, arteriyel basınç değişiminin veya türetilmiş indekslerin otomatik olarak hesaplayabilen ve görüntüleyebilen invaziv olmayan cihazlar geliştirilmiştir (168). Pleth variabilite indeksi (PVI) ise solunum

dalgalanmaları esnasında nabız oksimetresi dalga formunda oluşan değişkenlik olarak tanımlanır ve yapılan çalışmalar göstermiştir ki PVI PP'yı ölçmenin non-invaziv ve kesin bir metodudur (148). PVI literatürde çoğunlukla mekanik olarak ventile edilen hastalarda sıvı yanıtının değerlendirilmesinde araştırılmıştır. Bununla birlikte akut solunum yetmezliği olan hastalarda PVI nerdeyse tamamıyla plevral basınçtaki değişikliklerin boyutu ile ilişkilidir (149). Spontan soluyan hastalarda PVI ile akciğer hastalığı arasında ilişkiyi araştıran sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda gösterilmiştir ki spontan soluyan obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda PVI'nin havayolu obstruksiyonu boyutu ile koreledir (148, 169, 170). Solunum mekaniği açısından bakınca solunumsal efor arttıkça plevral basınçtaki dalgalanma da artışa sekonder PVI da artmaktadır.

Bizim bu çalışmada ana amacımız non-invaziv olarak elde edilebilen PVI değerlerinin NIMV başarısızlığı tahmin etmede yeri olup olmadığını test etmektir. Tüm grup değerlendirildiğinde 1-2 saat NIMV uygulaması sonrasında PVI değerlerinde anlamlı değişiklik saptandı (Şekil 7, $p < 0,001$). PVI hem pH ($r=0,45$) hem de pCO_2 ($r=0,50$) ile güçlü korelasyona sahipti ($p < 0,001$, $p < 0,001$). Bu sonuçlar PVI'nin solunum mekanikleri ile yakın ilişkili olduğunu işaret etmektedir. NIMV başarısızlığı açısından gruplar nümerik olarak karşılaştırıldığında PVI değerlerinde artış olmasına karşın değişim istatistikî anlamlı değere ulaşmadı. Bu durumdan yukarıda pCO_2 benzer şekilde küçük hasta grubu ve geniş standart sapma değerlerinin sorumlu olduğu düşünüyoruz. Bununla birlikte PVI'ı 1-2 saatlik NIMV uygulaması sonrasında bazal değere göre artış olup olmamasına göre kategorik olarak sınıflandırdığımızda başarısız grupta hastaların %38'inde, başarılı grupta ise hastaların %78'inde PVI değerlerinde bazal değere göre artış gördük ve durum istatistikî olarak anlamlı idi ($p=0.02$). Bu durum NIMV başarısızlığı ile ilişkili grupta gelişen kas yorgunluğu nedeni ile bu gruptaki hastaların efektif solunumsal eforunu artıramaması hatta azalması ile ilişkilendirdik.

PVI dinamiğindeki artış, intratorasik basınçta değişimin azalmasıyla ilişkilendirilebilir (147, 148). Golstein ve arkadaşları pediatrik bir olguda plevral sıvının 8 saatlik intervallerle drenajı sırasında ölçülen PVI Ölçümlerindeki artışın intratorasik basınçta düşme ile ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir. Tonelli ve ark yaptıkları çalışmada persistan efor varlığı yani yüksek plevral basınç dalgalanmaları NIMV başarısızlığı ile ilişkilendirilmiştir (26). Bu

durum bizim çalışmamız ile tezat oluşturuyor gibi gözükmemektedir. Halbuki bu çalışma ile bizim çalışmamız aramızdaki en büyük fark bizim çalışmamızda hiperkarbik onların çalışmalarında ise hipoksemik solunum yetmezliği olan hastaları içermesidir. Öyle ki PVI değerleri obstrüktif akciğer hastalarında hastalığın ağırlığı ile artışı gözlenirken kas yorgunluğuna bağlı gelişen Tip 2 solunum yetmezliğinde PVI değerlerinin azalması beklenir (148).

NIMV başarısızlığını non-invaziv olarak tahmin edecek bir model üretmek amacı ile lojistik regresyon analizi kullanıldı. Modele tek değişkenli analizde anlamlı olan nabız (>100 ldk), solunum sayısı (<25 /dak), glaskow koma skoru (<15) ve PVI dahil edildi. Modelin tanısal doğruluk değeri %88, sensitivite değeri % 0.96, spesifite değeri %0.38, AUC değeri ise %.92 olarak hesaplandı (Tablo 17 ve Şekil 6). Bu yüksek sensitivite değerleri modelin tarama testi olarak kullanılabileceğine işaret ediyordu.

Sonuç olarak:

PVI'nin hem pCO_2 ve pH korele olması hem de NIMV başarısızlığı olan grupla başarılı grup karşılaştırıldığında yaklaşık 2 katlık (%38 vs %77) fark göstermektedir ki PVI solunum mekanikleri ile dolayısı ile de NIMV başarısızlığı ilişkili olduğu gözükmemektedir. Bizim bu çalışmamız pilot bir çalışmadır. Halen NIMV yönetiminde arter kan gazı takibi altın standart olmaya devam edecektir. Diğer taraftan PVI, KOAH akut atağı olan hastalarda hiperkapnik solunum yetmezliği gelişimini non-invaziv olarak erken öngörülmesinde yeri olabilir. Ayrıca NIMV uygulanan hastalarda kan gazının ne zaman alınacağı konusunda faydası olabilir. Son olarak NIMV uygulanan hastalarda solunum desteğinin titrasyonu konusunda non-invaziv bir belirteç olabilir.

5.1. Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın en önemli kısıtlayıcı faktörü dahil edilen NIMV başarısız hasta sayısının az olmasıdır. Çalışmaya dahil edilen ve prospektif olarak verileri toplanan 56 hastanın sadece 8'i klinik olarak kötüleşmiş ve IMV ihtiyacı gelişmiştir. Çalışmanın tek merkezli olması, sonuçların genelleştirilmesini daha da sınırlı hale getirmektedir. Hastalarda eşlik eden kalp yetmezliği varlığı çalışmamızın temel hedefi olan intratorasik basınç değişikliklerinde karıştırıcı bir faktör olarak değerlendirilebilir. Bizim bu pilot çalışmamızda elde ettiğimiz

veriler plevral basıncı tahmin etmede PVI ölçümünün özofageal basınç ölçümüne non-invaziv bir alternatifi olabileceğine işaret etmektedir. Sonuçların genellenebilirliği için daha fazla sayıda hastayı içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.



6.SONUÇ VE ÖNERİLER

1. NIMV tedavisi sonrasında, pH ve PCO₂ düzeyleri önemli ölçüde iyileşirken, PVI düzeyinin kan gazı parametreleri iyileşen hastalarda belirgin olarak arttığı gözlemlenmiştir.
2. PI değerlerinde NIMV öncesi ve sonrası belirgin fark izlenmemiştir. Mightysat ile ölçümü yapılan solunum sayısı ve sistolik kan basıncı da NIMV öncesi ve sonrası istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değişiklik göstermiştir.
3. PVI değişimleri ile pH değişimi arasında yüksek derecede pozitif bir korelasyon ve pCO₂ değişimi arasında yüksek derecede negatif bir korelasyon bulunmuştur. PVI NIMV tedavisi alan hastaların takibinde klinisyene kan gazı parametreleri hakkında bilgi verebilecek önemli bir parametre olabilir.
4. Mightysat ile ölçülen solunum sayısı değişimleri ile pH değişimi arasında yüksek derecede negatif bir korelasyon bulunmuştur. Solunum sayısı değişimleri ile pCO₂ değişimi arasında ise yüksek derecede pozitif bir korelasyon bulunmuştur. Solunum sayısı takibi için de yine pulse oksimetre cihazları klinisyene kolaylık sağlayabilecek bir cihaz olabilir.
5. NIMV başarısız olan ve başarılı olan hastalar arasında yaş ve sigara öyküsü açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. NIMV başarısız olan hastaların NIMV öncesi pH değerlerinin daha düşük olduğu tespit edilmiştir.
6. NIMV öncesi Glaskow Koma skalası da NIMV başarısız olan grup ile başarılı grup arasında anlamlı bir fark mevcuttur. Başlangıç Glaskow koma skalasının düşüklüğü NIMV başarısızlığını artıran önemli bir risk faktörü olabileceğini göstermiştir.
7. NIMV sonrası, NIMV başarısız olan hastalarda daha yüksek nabız ve solunum sayısı, düşük Glaskow Koma Skalası değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.
8. NIMV başarısızlığını tahmin etmek için yapılan lojistik regresyon analizinde başlangıç glaskow koma skalası düzeyi, NIMV sonrası 1.veya 2.saatte ölçülen nabız sayısının dakikada 100 üzerinde olması ve PVI’da NIMV sonrası değişmeme veya azalma olması NIMV başarısızlığı için önemli tahmin ettirici model olarak dikkat çekmiştir.

7.KAYNAKLAR

1. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2095-128.
2. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60(11):925-31.
3. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(5 Pt 2):S77-121.
4. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2022.
5. Wedzicha JAEC-C, Miravittles M, Hurst JR, Calverley PM, Albert RK, Anzueto A, et al. Management of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J*. 2017;49(3).
6. Pfeifer M. [Respiratory pump failure. Clinical symptoms, diagnostics and therapy]. *Internist (Berl)*. 2012;53(5):534-44.
7. Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE, Hanania NA, Criner G, van der Molen T, et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann Intern Med*. 2011;155(3):179-91.
8. Calverley PM. Respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J Suppl*. 2003;47:26s-30s.
9. Gea J, Pascual S, Casadevall C, Orozco-Levi M, Barreiro E. Muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: update on causes and biological findings. *J Thorac Dis*. 2015;7(10):E418-38.

10. Cammarota G, Sguazzotti I, Zanoni M, Messina A, Colombo D, Vignazia GL, et al. Diaphragmatic Ultrasound Assessment in Subjects With Acute Hypercapnic Respiratory Failure Admitted to the Emergency Department. *Respir Care*. 2019;64(12):1469-77.
11. Bott J, Carroll MP, Conway JH, Keilty SE, Ward EM, Brown AM, et al. Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *Lancet*. 1993;341(8860):1555-7.
12. Appendini L, Patessio A, Zanaboni S, Carone M, Gukov B, Donner CF, et al. Physiologic effects of positive end-expiratory pressure and mask pressure support during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(5):1069-76.
13. Rochwerg B, Brochard L, Elliott MW, Hess D, Hill NS, Nava S, et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J*. 2017;50(2).
14. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, Lofaso F, Conti G, Rauss A, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 1995;333(13):817-22.
15. Ambrosino N, Vaghegini G. Noninvasive positive pressure ventilation in the acute care setting: where are we? *Eur Respir J*. 2008;31(4):874-86.
16. Vitacca M, Ambrosino N, Clini E, Porta R, Rampulla C, Lanini B, et al. Physiological response to pressure support ventilation delivered before and after extubation in patients not capable of totally spontaneous autonomous breathing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(4):638-41.
17. Chandra D, Stamm JA, Taylor B, Ramos RM, Satterwhite L, Krishnan JA, et al. 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;185(2):152-9.

18. Vaschetto R, Pecere A, Perkins GD, Mistry D, Cammarota G, Longhini F, et al. Effects of early extubation followed by noninvasive ventilation versus standard extubation on the duration of invasive mechanical ventilation in hypoxemic non-hypercapnic patients: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care*. 2021;25(1):189.
19. Gupta D, Agarwal R, Aggarwal AN, Maturu VN, Dhooria S, Prasad KT, et al. Guidelines for diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease: Joint ICS/NCCP (I) recommendations. *Lung India*. 2013;30(3):228-67.
20. Ambrosino N, Foglio K, Rubini F, Clini E, Nava S, Vitacca M. Non-invasive mechanical ventilation in acute respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease: correlates for success. *Thorax*. 1995;50(7):755-7.
21. Liengswangwong W, Yuksen C, Thepkong T, Nakasint P, Jenpanitpong C. Early detection of non-invasive ventilation failure among acute respiratory failure patients in the emergency department. *BMC Emerg Med*. 2020;20(1):80.
22. Hamzaoui O, Monnet X, Teboul JL. Pulsus paradoxus. *Eur Respir J*. 2013;42(6):1696-705.
23. Cohn JN, Pinkerson AL, Tristani FE. Mechanism of pulsus paradoxus in clinical shock. *J Clin Invest*. 1967;46(11):1744-55.
24. Cannesson M, Delannoy B, Morand A, Rosamel P, Attouf Y, Bastien O, et al. Does the Pleth variability index indicate the respiratory-induced variation in the plethysmogram and arterial pressure waveforms? *Anesth Analg*. 2008;106(4):1189-94, table of contents.
25. Hartert TV, Wheeler AP, Sheller JR. Use of pulse oximetry to recognize severity of airflow obstruction in obstructive airway disease: correlation with pulsus paradoxus. *Chest*. 1999;115(2):475-81.
26. Tonelli R, Fantini R, Tabbi L, Castaniere I, Pisani L, Pellegrino MR, et al. Early Inspiratory Effort Assessment by Esophageal Manometry Predicts Noninvasive Ventilation Outcome in De Novo Respiratory Failure. A Pilot Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(4):558-67.
27. Tudor RM, Petrache I. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Invest*. 2012;122(8):2749-55.

28. Hogg JC, Timens W. The pathology of chronic obstructive pulmonary disease. *Annu Rev Pathol.* 2009;4:435-59.
29. Andreou G, Vlachos F, Mekanikas K. Effects of chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea on cognitive functions: evidence for a common nature. *Sleep Disord.* 2014;2014:768210.
30. Calverley PM, Walker P. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet.* 2003;362(9389):1053-61.
31. Kessler R, Partridge MR, Miravittles M, Cazzola M, Vogelmeier C, Leynaud D, et al. Symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European cross-sectional study. *Eur Respir J.* 2011;37(2):264-72.
32. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012;380(9859):2163-96.
33. Centers for Disease Control and Prevention: National Center for Health Statistics: Leading Causes of Death.
34. Sullivan J, Pravosud V, Mannino DM, Siegel K, Choate R, Sullivan T. National and State Estimates of COPD Morbidity and Mortality - United States, 2014-2015. *Chronic Obstr Pulm Dis.* 2018;5(4):324-33.
35. Burney P, Patel J, Minelli C, Gnatiuc L, Amaral AFS, Kocabaş A, et al. Prevalence and Population-Attributable Risk for Chronic Airflow Obstruction in a Large Multinational Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(11):1353-65.
36. Blanco I, Diego I, Bueno P, Fernández E, Casas-Maldonado F, Esquinas C, et al. Geographical distribution of COPD prevalence in Europe, estimated by an inverse distance weighting interpolation technique. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13:57-67.
37. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* 2006;3(11):e442.
38. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet.* 2009;374(9691):733-43.

39. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, Kuenzli N, Perez-Padilla R, Postma D, et al. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(5):693-718.
40. Meza D, Khuder B, Bailey JJ, Rosenberg SR, Kalhan R, Reyfman PA. Mortality from COVID-19 in Patients with COPD: A US Study in the N3C Data Enclave. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021;16:2323-6.
41. Alqahtani JS, Oyelade T, Aldhahir AM, Mendes RG, Alghamdi SM, Miravitlles M, et al. Reduction in hospitalised COPD exacerbations during COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(8):e0255659.
42. Monteiro A, Carvalho V, Oliveira T, Sousa C. Excess mortality and morbidity during the July 2006 heat wave in Porto, Portugal. *Int J Biometeorol*. 2013;57(1):155-67.
43. Bhatt SP, Kim YI, Harrington KF, Hokanson JE, Lutz SM, Cho MH, et al. Smoking duration alone provides stronger risk estimates of chronic obstructive pulmonary disease than pack-years. *Thorax*. 2018;73(5):414-21.
44. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, Gudmundsson G, Welte T, Nizankowska-Mogilnicka E, et al. COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest*. 2011;139(4):752-63.
45. Pathak U, Gupta NC, Suri JC. Risk of COPD due to indoor air pollution from biomass cooking fuel: a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Health Res*. 2020;30(1):75-88.
46. Balmes J, Becklake M, Blanc P, Henneberger P, Kreiss K, Mapp C, et al. American Thoracic Society Statement: Occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(5):787-97.
47. Paulin LM, Smith BM, Koch A, Han M, Hoffman EA, Martinez C, et al. Occupational Exposures and Computed Tomographic Imaging Characteristics in the SPIROMICS Cohort. *Ann Am Thorac Soc*. 2018;15(12):1411-9.
48. Paulin LM, Diette GB, Blanc PD, Putcha N, Eisner MD, Kanner RE, et al. Occupational exposures are associated with worse morbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(5):557-65.

49. Bert B, Maciej S, Jie C, Zorana JA, Richard A, Mariska B, et al. Mortality and Morbidity Effects of Long-Term Exposure to Low-Level PM(2.5), BC, NO(2), and O(3): An Analysis of European Cohorts in the ELAPSE Project. *Res Rep Health Eff Inst.* 2021(208):1-127.
50. Doiron D, de Hoogh K, Probst-Hensch N, Fortier I, Cai Y, De Matteis S, et al. Air pollution, lung function and COPD: results from the population-based UK Biobank study. *Eur Respir J.* 2019;54(1).
51. McGrath-Morrow SA, Collaco JM. Bronchopulmonary dysplasia: what are its links to COPD? *Ther Adv Respir Dis.* 2019;13:1753466619892492.
52. Sears MR. Lung function decline in asthma. *Eur Respir J.* 2007;30(3):411-3.
53. de Marco R, Accordini S, Marcon A, Cerveri I, Antó JM, Gislason T, et al. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(7):891-7.
54. Svanes C, Sunyer J, Plana E, Dharmage S, Heinrich J, Jarvis D, et al. Early life origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2010;65(1):14-20.
55. Kim T, Choi H, Kim J. Association Between Dietary Nutrient Intake and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Severity: A Nationwide Population-Based Representative Sample. *Copd.* 2020;17(1):49-58.
56. Townend J, Minelli C, Mortimer K, Obaseki DO, Al Ghobain M, Cherkaski H, et al. The association between chronic airflow obstruction and poverty in 12 sites of the multinational BOLD study. *Eur Respir J.* 2017;49(6).
57. Gershon AS, Warner L, Cascagnette P, Victor JC, To T. Lifetime risk of developing chronic obstructive pulmonary disease: a longitudinal population study. *Lancet.* 2011;378(9795):991-6.
58. Safiri S, Carson-Chahhoud K, Noori M, Nejadghaderi SA, Sullman MJM, Ahmadian Heris J, et al. Burden of chronic obstructive pulmonary disease and its attributable risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019. *BMJ.* 2022;378:e069679.
59. Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet.* 2005;365(9478):2225-36.

60. Hunninghake GM, Cho MH, Tesfaigzi Y, Soto-Quiros ME, Avila L, Lasky-Su J, et al. MMP12, lung function, and COPD in high-risk populations. *N Engl J Med*. 2009;361(27):2599-608.
61. Ding Z, Wang K, Li J, Tan Q, Tan W, Guo G. Association between glutathione S-transferase gene M1 and T1 polymorphisms and chronic obstructive pulmonary disease risk: A meta-analysis. *Clin Genet*. 2019;95(1):53-62.
62. Hersh CP, Washko GR, Estépar RS, Lutz S, Friedman PJ, Han MK, et al. Paired inspiratory-expiratory chest CT scans to assess for small airways disease in COPD. *Respir Res*. 2013;14(1):42.
63. Castaldi PJ, San José Estépar R, Mendoza CS, Hersh CP, Laird N, Crapo JD, et al. Distinct quantitative computed tomography emphysema patterns are associated with physiology and function in smokers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(9):1083-90.
64. Estépar RS, Kinney GL, Black-Shinn JL, Bowler RP, Kindlmann GL, Ross JC, et al. Computed tomographic measures of pulmonary vascular morphology in smokers and their clinical implications. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(2):231-9.
65. Hogg JC, Macklem PT, Thurlbeck WM. Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med*. 1968;278(25):1355-60.
66. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004;350(26):2645-53.
67. Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2004;364(9435):709-21.
68. Kuwano K, Bosken CH, Paré PD, Bai TR, Wiggs BR, Hogg JC. Small airways dimensions in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1993;148(5):1220-5.
69. Sethi S, Maloney J, Grove L, Wrona C, Berenson CS. Airway inflammation and bronchial bacterial colonization in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(9):991-8.

70. Röpcke S, Holz O, Lauer G, Müller M, Rittinghausen S, Ernst P, et al. Repeatability of and relationship between potential COPD biomarkers in bronchoalveolar lavage, bronchial biopsies, serum, and induced sputum. *PLoS One*. 2012;7(10):e46207.
71. Agustí A, Hogg JC. Update on the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2019;381(13):1248-56.
72. Barnes PJ. Cellular and molecular mechanisms of asthma and COPD. *Clin Sci (Lond)*. 2017;131(13):1541-58.
73. Traves SL, Smith SJ, Barnes PJ, Donnelly LE. Specific CXC but not CC chemokines cause elevated monocyte migration in COPD: a role for CXCR2. *J Leukoc Biol*. 2004;76(2):441-50.
74. Barnawi J, Tran H, Jersmann H, Pitson S, Roscioli E, Hodge G, et al. Potential Link between the Sphingosine-1-Phosphate (S1P) System and Defective Alveolar Macrophage Phagocytic Function in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *PLoS One*. 2015;10(10):e0122771.
75. Nishita M, Park SY, Nishio T, Kamizaki K, Wang Z, Tamada K, et al. Ror2 signaling regulates Golgi structure and transport through IFT20 for tumor invasiveness. *Sci Rep*. 2017;7(1):1.
76. Finlay GA, O'Driscoll LR, Russell KJ, D'Arcy EM, Masterson JB, FitzGerald MX, et al. Matrix metalloproteinase expression and production by alveolar macrophages in emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156(1):240-7.
77. Asthana A, Johnson HM, Piper ME, Fiore MC, Baker TB, Stein JH. Effects of smoking intensity and cessation on inflammatory markers in a large cohort of active smokers. *Am Heart J*. 2010;160(3):458-63.
78. Quint JK, Wedzicha JA. The neutrophil in chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(5):1065-71.
79. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(1):16-27.
80. Saha S, Brightling CE. Eosinophilic airway inflammation in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2006;1(1):39-47.
81. Couillard S, Larivée P, Courteau J, Vanasse A. Eosinophils in COPD Exacerbations Are Associated With Increased Readmissions. *Chest*. 2017;151(2):366-73.

82. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, Mistry V, Pancholi M, Venge P, et al. Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(1):48-55.
83. Barnes PJ. Inflammatory endotypes in COPD. *Allergy*. 2019;74(7):1249-56.
84. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax*. 2004;59(7):574-80.
85. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J*. 2009;33(5):1165-85.
86. Fontes JD, Yamamoto JF, Larson MG, Wang N, Dallmeier D, Rienstra M, et al. Clinical correlates of change in inflammatory biomarkers: The Framingham Heart Study. *Atherosclerosis*. 2013;228(1):217-23.
87. Barnes PJ. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(3):183-92.
88. Ruddle NH. Lymphatic vessels and tertiary lymphoid organs. *J Clin Invest*. 2014;124(3):953-9.
89. Seys LJ, Verhamme FM, Schinwald A, Hammad H, Cunoosamy DM, Bantsimba-Malanda C, et al. Role of B Cell-Activating Factor in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(6):706-18.
90. Hu JY, Liu BB, Du YP, Zhang Y, Zhang YW, Zhang YY, et al. Increased circulating $\beta(2)$ -adrenergic receptor autoantibodies are associated with smoking-related emphysema. *Sci Rep*. 2017;7:43962.
91. Polverino F, Cosio BG, Pons J, Laucho-Contreras M, Tejera P, Iglesias A, et al. B Cell-Activating Factor. An Orchestrator of Lymphoid Follicles in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(6):695-705.
92. Brusselle GG, Demoor T, Bracke KR, Brandsma CA, Timens W. Lymphoid follicles in (very) severe COPD: beneficial or harmful? *Eur Respir J*. 2009;34(1):219-30.
93. Stockley RA. Neutrophils and protease/antiprotease imbalance. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(5 Pt 2):S49-52.

94. Johnson SR. Untangling the protease web in COPD: metalloproteinases in the silent zone. *Thorax*. 2016;71(2):105-6.
95. Domej W, Oettl K, Renner W. Oxidative stress and free radicals in COPD--implications and relevance for treatment. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:1207-24.
96. Malhotra D, Thimmulappa R, Vij N, Navas-Acien A, Sussan T, Merali S, et al. Heightened endoplasmic reticulum stress in the lungs of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the role of Nrf2-regulated proteasomal activity. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(12):1196-207.
97. Lee SH, Goswami S, Grudo A, Song LZ, Bandi V, Goodnight-White S, et al. Antielastin autoimmunity in tobacco smoking-induced emphysema. *Nat Med*. 2007;13(5):567-9.
98. Katzenstein AL, Mukhopadhyay S, Myers JL. Diagnosis of usual interstitial pneumonia and distinction from other fibrosing interstitial lung diseases. *Hum Pathol*. 2008;39(9):1275-94.
99. Washko GR, Hunninghake GM, Fernandez IE, Nishino M, Okajima Y, Yamashiro T, et al. Lung volumes and emphysema in smokers with interstitial lung abnormalities. *N Engl J Med*. 2011;364(10):897-906.
100. Churg A, Tai H, Coulthard T, Wang R, Wright JL. Cigarette smoke drives small airway remodeling by induction of growth factors in the airway wall. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(12):1327-34.
101. Hogg JC, McDonough JE, Gosselink JV, Hayashi S. What drives the peripheral lung-remodeling process in chronic obstructive pulmonary disease? *Proc Am Thorac Soc*. 2009;6(8):668-72.
102. Elbehairy AF, Ciavaglia CE, Webb KA, Guenette JA, Jensen D, Mourad SM, et al. Pulmonary Gas Exchange Abnormalities in Mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Implications for Dyspnea and Exercise Intolerance. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(12):1384-94.
103. Rodríguez-Roisin R, Drakulovic M, Rodríguez DA, Roca J, Barberà JA, Wagner PD. Ventilation-perfusion imbalance and chronic obstructive pulmonary disease staging severity. *J Appl Physiol (1985)*. 2009;106(6):1902-8.

104. Miravittles M, Worth H, Soler Cataluña JJ, Price D, De Benedetto F, Roche N, et al. Observational study to characterise 24-hour COPD symptoms and their relationship with patient-reported outcomes: results from the ASSESS study. *Respir Res.* 2014;15(1):122.
105. Elliott MW, Adams L, Cockcroft A, MacRae KD, Murphy K, Guz A. The language of breathlessness. Use of verbal descriptors by patients with cardiopulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1991;144(4):826-32.
106. Cherian M, Jensen D, Tan WC, Mursleen S, Goodall EC, Nadeau GA, et al. Dyspnoea and symptom burden in mild-moderate COPD: the Canadian Cohort Obstructive Lung Disease Study. *ERJ Open Res.* 2021;7(2).
107. Definition and classification of chronic bronchitis for clinical and epidemiological purposes. A report to the Medical Research Council by their Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis. *Lancet.* 1965;1(7389):775-9.
108. Cho SH, Lin HC, Ghoshal AG, Bin Abdul Muttalif AR, Thanaviratananich S, Bagga S, et al. Respiratory disease in the Asia-Pacific region: Cough as a key symptom. *Allergy Asthma Proc.* 2016;37(2):131-40.
109. Parr DG. Patient phenotyping and early disease detection in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2011;8(4):338-49.
110. Goërtz YMJ, Looijmans M, Prins JB, Janssen DJA, Thong MSY, Peters JB, et al. Fatigue in patients with chronic obstructive pulmonary disease: protocol of the Dutch multicentre, longitudinal, observational FANTASTIGUE study. *BMJ Open.* 2018;8(4):e021745.
111. Ream E, Richardson A. Fatigue in patients with cancer and chronic obstructive airways disease: a phenomenological enquiry. *Int J Nurs Stud.* 1997;34(1):44-53.
112. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet.* 2007;370(9589):741-50.
113. Montes de Oca M. Smoking Cessation/Vaccinations. *Clin Chest Med.* 2020;41(3):495-512.

114. Pauwels RA, Löfdahl CG, Laitinen LA, Schouten JP, Postma DS, Pride NB, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 1999;340(25):1948-53.
115. Decramer M, Celli B, Kesten S, Lystig T, Mehra S, Tashkin DP. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374(9696):1171-8.
116. Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, Wang C, Singh D, Wedzicha JA, et al. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. *N Engl J Med*. 2020;383(1):35-48.
117. Ram FS, Sestini P. Regular inhaled short acting beta2 agonists for the management of stable chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2003;58(7):580-4.
118. Oba Y, Keeney E, Ghatehorde N, Dias S. Dual combination therapy versus long-acting bronchodilators alone for chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;12(12):Cd012620.
119. Nici L, Mammen MJ, Charbek E, Alexander PE, Au DH, Boyd CM, et al. Pharmacologic Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(9):e56-e69.
120. Pascoe S, Barnes N, Brusselle G, Compton C, Criner GJ, Dransfield MT, et al. Blood eosinophils and treatment response with triple and dual combination therapy in chronic obstructive pulmonary disease: analysis of the IMPACT trial. *Lancet Respir Med*. 2019;7(9):745-56.
121. Drummond MB, Dasenbrook EC, Pitz MW, Murphy DJ, Fan E. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Jama*. 2008;300(20):2407-16.

122. Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, Kristiansen S, Fabbri LM, Martinez FJ. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet*. 2009;374(9691):685-94.
123. Wouters EF, Bredenbröker D, Teichmann P, Brose M, Rabe KF, Fabbri LM, et al. Effect of the phosphodiesterase 4 inhibitor roflumilast on glucose metabolism in patients with treatment-naïve, newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(9):E1720-5.
124. Albert RK, Connett J, Bailey WC, Casaburi R, Cooper JA, Jr., Criner GJ, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2011;365(8):689-98.
125. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2002;57(10):847-52.
126. Donaldson GC, Wilkinson TM, Hurst JR, Perera WR, Wedzicha JA. Exacerbations and time spent outdoors in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(5):446-52.
127. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(5 Pt 1):1418-22.
128. Sullivan SD, Ramsey SD, Lee TA. The economic burden of COPD. *Chest*. 2000;117(2 Suppl):5s-9s.
129. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2010;363(12):1128-38.
130. Butler CC, Gillespie D, White P, Bates J, Lowe R, Thomas-Jones E, et al. C-Reactive Protein Testing to Guide Antibiotic Prescribing for COPD Exacerbations. *N Engl J Med*. 2019;381(2):111-20.
131. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, Collins D, Gross NJ, Light RW, et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med*. 1999;340(25):1941-7.

132. Wedzicha JAEC-C, Miravittles M, Hurst JR, Calverley PM, Albert RK, Anzueto A, et al. Management of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J*. 2017;49(3).
133. Osadnik CR, Tee VS, Carson-Chahhoud KV, Picot J, Wedzicha JA, Smith BJ. Non-invasive ventilation for the management of acute hypercapnic respiratory failure due to exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;7(7):Cd004104.
134. MacIntyre NR. Physiologic Effects of Noninvasive Ventilation. *Respir Care*. 2019;64(6):617-28.
135. Nava S, Navalesi P, Conti G. Time of non-invasive ventilation. *Intensive Care Med*. 2006;32(3):361-70.
136. Confalonieri M, Garuti G, Cattaruzza MS, Osborn JF, Antonelli M, Conti G, et al. A chart of failure risk for noninvasive ventilation in patients with COPD exacerbation. *Eur Respir J*. 2005;25(2):348-55.
137. Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J*. 2004;23(6):932-46.
138. Baydar O, Ozyilmaz E. Noninvasive Mechanical Ventilation in Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Key Determinants of Early and Late Failure. In: Esquinas AM, editor. *Noninvasive Mechanical Ventilation: Theory, Equipment, and Clinical Applications*. Cham: Springer International Publishing; 2016. p. 249-57.
139. Duan J, Han X, Bai L, Zhou L, Huang S. Assessment of heart rate, acidosis, consciousness, oxygenation, and respiratory rate to predict noninvasive ventilation failure in hypoxemic patients. *Intensive Care Med*. 2017;43(2):192-9.
140. van Gemert JP, Brijker F, Witten MA, Leenen LP. Intubation after noninvasive ventilation failure in chronic obstructive pulmonary disease: associated factors at emergency department presentation. *Eur J Emerg Med*. 2015;22(1):49-54.
141. Ko BS, Ahn S, Lim KS, Kim WY, Lee YS, Lee JH. Early failure of noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease with acute hypercapnic respiratory failure. *Intern Emerg Med*. 2015;10(7):855-60.

142. Nicolini A, Ferrera L, Santo M, Ferrari-Bravo M, Del Forno M, Scifò F. Noninvasive ventilation for hypercapnic exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: factors related to noninvasive ventilation failure. *Pol Arch Med Wewn.* 2014;124(10):525-31.
143. Contou D, Fragnoli C, Córdoba-Izquierdo A, Boissier F, Brun-Buisson C, Thille AW. Noninvasive Ventilation for Acute Hypercapnic Respiratory Failure: Intubation Rate in an Experienced Unit. *Respiratory Care.* 2013;58(12):2045-52.
144. Terzano C, Di Stefano F, Conti V, Di Nicola M, Paone G, Petroianni A, et al. Mixed acid-base disorders, hydroelectrolyte imbalance and lactate production in hypercapnic respiratory failure: the role of noninvasive ventilation. *PLoS One.* 2012;7(4):e35245.
145. Antón A, Güell R, Gómez J, Serrano J, Castellano A, Carrasco JL, et al. Predicting the result of noninvasive ventilation in severe acute exacerbations of patients with chronic airflow limitation. *Chest.* 2000;117(3):828-33.
146. Repessé X, Vieillard-Baron A, Geri G. Value of measuring esophageal pressure to evaluate heart-lung interactions-applications for invasive hemodynamic monitoring. *Ann Transl Med.* 2018;6(18):351.
147. Goldstein M. LM, Saesim D., Peverini R., editor Use of Pleth Variability Index (PVI) to Detect Changes in Intrathoracic Pressure. *Proceedings of the 2007 Annual Meeting of the American Association for Respiratory Care; 2007 2007.*
148. Demir G, Berksoy E, Bardak Ş, Elibol P, Çiçek A, Özön A, et al. Use of the pleth variability index in children with obstructive respiratory disease. *Am J Emerg Med.* 2022;56:28-32.
149. Michard F, Shelley K. Should We Monitor Pulsus Paradoxus via Pulse Oximetry in Patients with COVID-19 and Acute Respiratory Failure? *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(5):770-1.
150. Neff TA. Routine oximetry. A fifth vital sign? *Chest.* 1988;94(2):227.
151. Chan ED, Chan MM, Chan MM. Pulse oximetry: understanding its basic principles facilitates appreciation of its limitations. *Respir Med.* 2013;107(6):789-99.
152. Lima AP, Beelen P, Bakker J. Use of a peripheral perfusion index derived from the pulse oximetry signal as a noninvasive indicator of perfusion. *Crit Care Med.* 2002;30(6):1210-3.

153. Cresi F, Pelle E, Calabrese R, Costa L, Farinasso D, Silvestro L. Perfusion index variations in clinically and hemodynamically stable preterm newborns in the first week of life. *Ital J Pediatr.* 2010;36:6.
154. Rasmy I, Mohamed H, Nabil N, Abdalah S, Hasanin A, Eladawy A, et al. Evaluation of Perfusion Index as a Predictor of Vasopressor Requirement in Patients with Severe Sepsis. *Shock.* 2015;44(6):554-9.
155. Nilsson LM. Respiration signals from photoplethysmography. *Anesth Analg.* 2013;117(4):859-65.
156. Cannesson M, Desebbe O, Rosamel P, Delannoy B, Robin J, Bastien O, et al. Pleth variability index to monitor the respiratory variations in the pulse oximeter plethysmographic waveform amplitude and predict fluid responsiveness in the operating theatre. *Br J Anaesth.* 2008;101(2):200-6.
157. Broch O, Bein B, Gruenewald M, Höcker J, Schöttler J, Meybohm P, et al. Accuracy of the pleth variability index to predict fluid responsiveness depends on the perfusion index. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2011;55(6):686-93.
158. Yu Y, Dong J, Xu Z, Shen H, Zheng J. Pleth variability index-directed fluid management in abdominal surgery under combined general and epidural anesthesia. *J Clin Monit Comput.* 2015;29(1):47-52.
159. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2006;28(3):523-32.
160. Phua J, Kong K, Lee KH, Shen L, Lim TK. Noninvasive ventilation in hypercapnic acute respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease vs. other conditions: effectiveness and predictors of failure. *Intensive Care Med.* 2005;31(4):533-9.
161. Roussos C, Koutsoukou A. Respiratory failure. *Eur Respir J Suppl.* 2003;47:3s-14s.
162. Mortamet G, Khirani S, Amaddeo A, Emeriaud G, Renolleau S, Fauroux B. Esogastric pressure measurement to assist noninvasive ventilation indication and settings in infants with hypercapnic respiratory failure: A pilot study. *Pediatr Pulmonol.* 2017;52(9):1187-93.

163. Steriade AT, Gologanu M, Bumbacea RS, Bogdan SN, Bumbacea D. Esophageal Pressure Measurement in Acute Hypercapnic Respiratory Failure Due to Severe COPD Exacerbation Requiring NIV-A Pilot Safety Study. *J Clin Med*. 2022;11(22).
164. Grasso S, Stripoli T. Transpulmonary Pressure-based Mechanical Ventilation in Acute Respiratory Distress Syndrome. From Theory to Practice? *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(8):977-8.
165. Pologe JA, Wolley KL, Arnold DH. Respiratory waveform variation can prevent pulsus paradoxus measurement by sphygmomanometry. *J Asthma*. 2019;56(7):687-92.
166. Jay GD, Onuma K, Davis R, Chen MH, Mansell A, Steele D. Analysis of physician ability in the measurement of pulsus paradoxus by sphygmomanometry. *Chest*. 2000;118(2):348-52.
167. Arnold DH, Jenkins CA, Hartert TV. Noninvasive assessment of asthma severity using pulse oximeter plethysmograph estimate of pulsus paradoxus physiology. *BMC Pulm Med*. 2010;10:17.
168. MightySat® Rx Fingertip Pulse Oximeter.
169. Zaremba ML, Redford A, Elliott K, Ali SV, Shah NJ, Reddy SP. Pleth Variability Index Derived From Pulse Oximetry May Reflect The Degree Of Airway Obstruction In Patients With Lung Disease. *CHEST*. 2009;136(4):122S.
170. Brandwein A, Patel K, Kline M, Silver P, Gangadharan S. Using Pleth Variability as a Triage Tool for Children With Obstructive Airway Disease in a Pediatric Emergency Department. *Pediatr Emerg Care*. 2018;34(10):702-5.

8.EKLER

EK 1: Etik Kurulu Onayı



T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanlığı

TOPLANTI TARİHİ : 11/05/2022
TOPLANTI NO : 2022/09

KARARLAR :

- 4- Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Bülent ALTINSOY'un sorumluluğunda yürütülecek olan "KOAH'lı Hastalarda Non-invaziv Ventilasyon Başarısızlığı Pulse Oksimetre İle Değerlendirilebilir mi ?" konulu çalışmanın Etik Kurul İlkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

A S L I / G İ B İ D İ R

Prof. Dr. Günnur ÖZBAKİŞ DENGİZ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı