

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**NON-İNVAZİV MEKANİK VENTİLASYON GEREKTİREN KRONİK
OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI ATAĞINDA PSV VE PAV
UYGULAMALARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr.Aysun ŞENGÜL

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

2010

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**NON-İNVAZİV MEKANİK VENTİLASYON GEREKTİREN KRONİK
OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI ATAĞINDA PSV VE PAV
UYGULAMALARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr.Aysun ŞENGÜL

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TEZ DANIŞMANI: Doç. Dr. İlknur BAŞYİĞİT
ANABİLİM DALI BAŞKANI: Prof. Dr. Füsun YILDIZ

2010

Etik Kurul Onay Tarihi: 17.06.2008

Sayısı: İAEK 11/4

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca her alanda desteklerini hissettiğim değerli hocalarım; bizleri şefkatle kucaklayan, tıp eğitiminin yanında insani anlamda da bizlere örnek olan Anabilim Dalı Başkanımız, değerli hocam Sayın Prof. Dr.Füsun Yıldız'a, ilgi ve emeğini esirgemeyen değerli hocam Sayın Prof. Dr. Ahmet Ilgazlı'ya, her konuda desteğini hissettiğimiz değerli hocam Sayın Doç.Dr. Haşim Boyacı'ya, her sıkıntımızda yanımızda olan, hem insani hem bilimsel açıdan desteğini esirgemeyen tez danışmanım, sevgili hocam Sayın Doç. Dr. İlknur Başyiğit'e,

İhtisasım süresince desteklerini hissettiğim sevgili çalışma arkadaşlarım Dr. Olcay Bulut Bildirici'ye, Dr.Ayşe Pala'ya, Dr. Meryem Bakır Özkan'a, Dr. Serap Argun Barış'a, Dr. Kübra Gacar'a, Dr.Sibel Arslan'a, Dr. Aysel Karğı'ya, Dr. Aslı Balaban'a, Dr. Gonca Doğru'ya, Dr. Esra Uçar'a, Dr. Nesrin Turhan, Dr. Taha Güllü'ye, Dr. Tuba Aşlı'ya, servis hemşire ve personel ekibine, SFT teknisyenimiz Songül Kurt'a,

Emeklerinin karşılığını asla ödeyemeyeceğim anneme, babama ve kardeşlerime,

Hayatı daha anlamlı, daha tatlı kılan sevgili çocuklarım Murat ve Mert'e, desteğini, sevgisini, anlayışını esirgemeyen sevgili eşim Erkan Şengül'e sonsuz teşekkürler...

Dr.Aysun ŞENGÜL

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

	Sayfa
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	II
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	IV
TABLolar DİZİNİ.....	V
AMAÇ VE KAPSAM.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
GEREÇ VE YÖNTEM.....	52
BULGULAR.....	57
TARTIŞMA.....	66
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	73
ÖZET	74
ABSTRACT.....	75
KAYNAKLAR.....	76

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

KOAH: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı

IMV: İnvaziv Mekanik Ventilasyon

NIMV: Non-invaziv Mekanik Ventilasyon

PSV: Pressure Support Ventilation (Basınç Destekli Ventilasyon)

GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (Kronik Obstruktif akciğer hastalığına Karşı Küresel girişim)

PAV: Proportional Assist Ventilation (Orantılı Destek Ventilasyonu)

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

BOLD: Burden of Lung Disease Initiative (Akciğer Hastalığı Yükü Girişimi)

DALY: Hastalığa bağlı erken ölümler ve sakatlıklar nedeniyle kaybedilen yılların toplamı

AAT: Alfa-1 antitripsin

TNF-alfa: Tümör nekroz faktör-alfa

FEV1: Zorlu ekspiratuar volüm 1.saniye

CO2: Karbondioksit

IL-8: İnterlökin-8

LTB4: Lökotrien B4

MMP: Matriks metalloprotein

NF-κB: Nükleer faktör-κB

ECP: Eozinofilik katyonik protein

EPO: Eozinofilik peroksidaz

GM-CSF: Granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör

TGF-β: Transforming growth faktör-β

BAL: Bronkoalveoler lavaj

SLPI: Sekretuar lökoproteinaz inhibitör

H₂O₂: Hidrojen peroksit

FVC: Zorlu vital kapasite

AKG: Arter kan gazları

YÇBT: Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi

ATS: American Thoracic Society (Amerikan Toraks Derneği)

ERS: European Respiratory Society (Avrupa Toraks Derneği)

CPAP: Sürekli pozitif hava yolu basıncı

BİPAP: Bi-level pozitif hava yolu basıncı

V/Q: Ventilasyon-perfüzyon

PEEP: Ekspirium sonu pozitif basınç

YBÜ: Yoğun bakım nitesi

FRC: Fonksiyonel rezidüel kapasite

PCV: Basınç kontrollü ventilasyon

FA: Flow asist

VA: Volüm asist

DSS: Dakika solunum sayısı

SD: Standart sapma

BTS: British Thoracic Society (İngiliz Toraks Derneği)

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1 : KOAH inflamatuvar yanıtta yer alan hücre ve mediyatörler	13
Şekil 2 : Sigara dumanına uzun süre maruziyet sonucu hava yolunda gelişen değişiklikler	15
Şekil 3 : KOAH patogeneğinde makrofaj-nötrofil etkileşimi	16
Şekil 4 : KOAH'ta hücrel mekanizmlar	20
Şekil 5 : KOAH'ta fizyopatolojik değişimler	23
Şekil 6 : KOAH alevlenmelerinin değerlendirilmesi	35
Şekil 7 : NIMV uygulaması	53
Şekil 8 : Vizüel analog tahmin skalası	55
Şekil 9 : Vizüel analog tahmin skalası değerlendirilmesinde kullanılan ölçek	55
Şekil 10: PaO ₂ değerleri	59
Şekil 11: PaCO ₂ değerleri	60
Şekil 12: pH değerleri	61
Şekil 13. PaO ₂ /FiO ₂ değerleri	62
Şekil 14: Dakika solunum sayısı değerleri	63
Şekil 15: Vizüel analog skala değerleri	64
Şekil 16: Hastanede yatış süreleri	65

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 1 : KOAH'ta risk faktörleri	6
Tablo 2 : AAT incelenmesi gereken durumlar	7
Tablo 3 : KOAH' taki inflamatuvar hücreler	17
Tablo 4 : Patogeneizde rolü olan olayların sonucunda meydana gelen değişiklikler	22
Tablo 5 : GOLD 2009 rehberine göre KOAH evrelemesi	27
Tablo 6 : KOAH ile astım arasındaki farklar	29
Tablo 7 : GOLD 2009 rehberine göre stabil KOAH tedavi şeması	32
Tablo 8 : KOAH atak nedenleri	33
Tablo 9 : NIMV başlanmasında önerilen protokol	50
Tablo 10: Hastaların demografik özellikleri	57
Tablo 11: Bazal AKG ve DSS değerleri	58
Tablo12 : PaO ₂ değerleri	58
Tablo 13: PaCO ₂ değerleri	59
Tablo14 : pH değerleri	60
Tablo15 : PaO ₂ /FiO ₂ değerleri	61
Tablo 16: Dakika solunum sayısı değerleri	62

NON-İNVAZİV MEKANİK VENTİLASYON GEREKTİREN KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI ATAĞINDA PSV VE PAV UYGULAMALARININ KARŞILAŞTIRILMASI

1.AMAÇ VE KAPSAM

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAİ), tam olarak geri dönüşü olmayan hava akımı sınırlaması ile karakterize bir hastalıktır. Hava akımı kısıtlanması genellikle ilerleyicidir ve zararlı partikül ve gazlara karşı akciğerlerde gelişen anormal inflamatuvar yanıtla ilişkilidir (1).

KOAİ, global bir halk sağlığı sorunudur ve önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni ataklardır. Ciddi ataklar, en sık solunumsal acil servis başvuru nedenleridir. KOAİ ataklarının %25'inde, tıbbi tedavi ve kontrollü oksijen tedavisine rağmen mekanik ventilasyon gereği doğmaktadır. Mekanik ventilasyonun amacı, atağa yol açan neden tedavi edilene kadar solunum işini ventilatöre yükleyerek solunum kaslarını dinlendirmek, gaz değişimini düzeltmek ve asit- baz dengesini devam ettirmektir (2).

KOAİ'li hastalarda entübasyon ve invaziv mekanik ventilasyonun (İMV) morbidite ve mortalitesinin yüksek ve 'weaning'in güç olması, entübasyon olmaksızın yüz ve burun maskesi ile uygulanan non-invaziv mekanik ventilasyona (NİMV) ilgiyi arttırmıştır (2,3). Non-invaziv mekanik ventilasyon uygulaması, üst solunum yollarının savunma mekanizmalarını korur, sedasyona ihtiyaç göstermez ve daha konforludur.

Birçok çalışma göstermiştir ki, non-invaziv basınç destekli ventilasyon (Pressure Support Ventilation-PSV) uygulaması solunum yetmezlikli hastalarda gaz değişimini düzeltmede, entübasyondan kaçınmada tek başına konvansiyonel tedaviye göre etkin bir moddur (4-7). KOAİ tanı ve tedavisi ile ilgili olarak yayımlanan ve 2009 yılında güncellenen Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)

rehberinde A düzeyi kanıt ile KOAH atakta NIMV modu olarak PSV kullanımı önerilmektedir (1). NIMV'un maske ile uygulanması, sabit basınç uygulanması gibi nedenlerle konfor ve uyum sorunları ortaya çıkabilmektedir.

Orantılı destek ventilasyonu (Proportional assist ventilation-PAV) ise yakın zamanda araştırılmaya başlanan yeni bir moddur. PAV bugüne kadar hasta ventilatör uyumsuzluğu sorununun ventilatör tarafından çözüldüğü tek mod olarak kabul edilmektedir (8). Birçok çalışmada etkinlik bakımından değerlendirildiğinde PAV ve PSV'nin benzer etkinliğe sahip olduğu belirtilmekle birlikte, her iki modun karşılaştırıldığı daha fazla sayıda çalışmaya gereksinim vardır (9-11).

Çalışmamızın amacı, NIMV gerektiren KOAH atakta PSV ve PAV modlarını arter kan gazı değerlerinde düzelmeye, hasta konforu, yatış süresi, entübasyon gerekliliği ve mortalite bakımından karşılaştırmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI

2.1.TANIM

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), tam olarak geri dönüşlü olmayan hava akımı kısıtlanması ile karakterize bir hastalık durumudur. Hava akımı sınırlanması genellikle ilerleyicidir ve zararlı partikül ve gazlara karşı akciğerlerde gelişen anormal inflamatuvar yanıtla ilişkilidir. KOAH tanısı ve tedavisi ile ilgili olarak yayımlanan ve 2009 yılında güncellenen Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) rehberinde, KOAH'ın önlenebilir ve tedavi edilebilir olması vurgulanmakta ve sistemik etkilere dikkat çekilmektedir (1).

Daha önceki tanımlamalar 'KOAH'ın kronik bronşit ve amfizeme bağlı olarak gelişen hava akımı obstrüksiyonu' olduğunu vurgulamakta idi. Kronik bronşitin tanımı klinik tabloyu, amfizeminki ise histopatolojik görünümü içermektedir. Ancak amfizem tanımı klinik ve radyolojik tabloyu tanımlamak için de kullanılmaktadır.

Kronik bronşit bu yakınmalara neden olacak başka bir hastalık yoksa, ardı ardına iki yıl, yılda en az üç ay boyunca öksürük, balgam çıkarma yakınmalarının varlığı olarak tanımlanır. Amfizem ise, terminal bronşiolün distalinde kalan anatomik yapıların destrüksiyon nedeniyle kalıcı olarak genişlemesi halidir. Bu alan akciğerde gaz değişiminin sağlandığı bölge olduğundan tabloya farklı semptom ve bulguların eklenmesine neden olur. Ancak ne kronik bronşitteki semptomlar, ne de amfizemde bozulan işlevler KOAH'ı tek başına açıklayamaz. KOAH, kronik bronşit ve amfizemin hem semptomlarını hem de fonksiyonel değişiklikleri iç içe yansıtan hastalık olarak karşımıza çıkar (12).

KOAH'ı beraberinde anormal bir inflamatuvar yanıtın bulunduğu, ilerleyici karaktere sahip kronik bir hava akımı sınırlanması olarak tanımlamak mümkündür. Hava akımı kısıtlanması bütünüyle değil ancak kısmen düzelebilmektedir. KOAH'ta

inflamasyonun etkisi son yıllarda ortaya konulmuştur fakat, inflamasyonla ilgili hala açıklanamamış noktalar vardır (12).

KOAH'taki hava akımı obstrüksiyonu hem küçük hava yollarında hem de parankimdeki patolojiden kaynaklanmaktadır. Bu anatomik bölümlerin hastalığın patogenezinine ne oranda katılacağı kişiden kişiye değişmektedir. Bazı hastalarda küçük hava yollarındaki respiratuar bronşiolit ön planda iken bazı hastalarda parankim destrüksiyonu ve bunun klinik- radyolojik ifadesi olarak amfizem ön plandadır. Bu noktada genetik faktörlerin belirleyici olduğu sanılmaktadır (12).

2.2.EPIDEMİYOLOJİ

KOAH, tüm dünyada önemli ve giderek artan bir morbidite ve mortalite nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) tahminlerine göre 2002 yılında dünyada 5. ölüm nedeni olan KOAH, 2030 yılında 4.ölüm nedeni haline gelecektir (13). Hastalığın gelişmiş ülkelerden çok gelişmekte olan ülkelerde giderek artacağı öngörülmektedir. KOAH sadece önemli bir mortalite nedeni değil, giderek artan oranlarda kronik sakatlık nedenidir. Yine DSÖ tahminlerine göre en önemli kronik sakatlık nedenleri sıralamasında KOAH 2002 yılında 11. sırada iken, 2030 yılında 7. sıraya çıkması beklenmektedir. Günümüzde 80 milyon orta- ağır şiddette KOAH'lı hastanın bulunduğu, 2005 yılında 3 milyondan fazla kişinin KOAH'tan öldüğü ve bu ölümlerin dünyadaki toplam ölümlerin % 5'ini oluşturduğu bildirilmiştir.

DSÖ tarafından KOAH'tan ölümlerin %90'dan fazlasının düşük ve orta gelirli ülkelerde gerçekleştiği, altta yatan risk faktörlerine, özellikle tütün kullanımına karşı acil önlemler alınmadığı takdirde önümüzdeki 10 yılda hastalıktan ölümlerin % 30 artacağı öngörülmektedir. Buna ek olarak KOAH önemli ve giderek artan ekonomik ve sosyal yük oluşturmaktadır.

Hastalığın tüm dünyada giderek artmasının en önemli iki nedeni sigara içme salgınının ve toplumlarda yaşlı nüfusun artmasıdır (13). KOAH yeterince bilinmeyen, tanı konulmayan, yanlış tanı konulan ve yeterince tedavi edilmeyen bir hastalıktır. Bunun temel nedenleri, hekim, diğer sağlık personeli ve kamuoyunda KOAH bilinci eksikliği, tanı ve hastalığın şiddetini değerlendirmede standart kriter

yokluğu, spirometrinin tanısal test olarak yetersiz kullanımı ve erken dönemde semptom yokluğudur.

2003 yılında GOLD tarafından KOAH'ın tanısı ve şiddeti konusunda önerilen spirometrik eşiğin yaygın kabul görmesi, 2002 yılında uluslararası düzeyde KOAH'ın yükünü araştırmada standart yöntem geliştirilen Akciğer Hastalığı Yükü Girişimi (Burden of Lung Disease Initiative- BOLD)'nin kurulmuş olması, KOAH'ın doğal seyrini daha iyi tanımlamaya yönelik kohort çalışmalarının planlanması ve GOLD'un 70'den fazla ülkede KOAH'ın önemi konusunda bilinç yaratma ve hastalık ile ilgili daha pozitif mesaj verme çabaları bu konuda önemli değişiklikler yaratmıştır (14).

Bununla birlikte halen sigara içme alışkanlığı ve iç ortam hava kirliliği gibi risk faktörlerinin oldukça yaygın olduğu ülkemizde, KOAH'ın yüküne yönelik yeterli çalışma bulunmamaktadır (15).

Son 5 yılda yapılan iki çalışma, ülkemizde KOAH'ın yüküne yönelik önemli verilerin elde edilmesini sağlamıştır. Bunlardan ilki olan Sağlık Bakanlığınca Küresel Hastalık Yükü metodu kullanılarak Türkiye'de ölüm nedenlerini tahmin etmeyi hedefleyen çalışmada, en sık görülen ölüm nedenleri arasında KOAH'ın üçüncü ölüm nedeni olduğu bildirilmiştir (16). Bu çalışmada KOAH, önde gelen hastalık yükü (DALY) nedenleri içinde 8. sırada yer almaktadır. Yine aynı çalışmada tütün kullanımının KOAH'a ikincil ölümlerin %51.4'ünden sorumlu olduğu bulunmuştur (17).

Ülkemizde BOLD metodolojisi kullanılarak Adana ilinde 2004 Ocak ayı içinde yapılan prevalans çalışmasında ise, bu ildeki 40 yaş üstü yetişkinlerde KOAH prevalansının %19.1 olduğu saptanmıştır (18).

2.3.KOAH'TA RİSK FAKTÖRLERİ

KOAH genellikle sigara dumanı ve diğer risk faktörlerine duyarlılıkta büyük farklılığa neden olan genetik faktörlerle çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkmaktadır. KOAH gelişiminde rol oynayan risk faktörleri karmaşık bir şekilde birbirleri ile ilişkilidir ve bu ilişkilerin anlaşılabilmesi için daha çok çalışmaya

gereksinim bulunmaktadır (1). KOAH gelişimi ile ilgili risk faktörleri Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. KOAH’ta risk faktörleri

Genler
Partiküllere maruziyet
-Tütün dumanı
-Mesleki tozlar(organik-inorganik)
-İç ortam hava kirliliği
-Dış ortam hava kirliliği
Akciğerin büyümesi ve gelişmesi
Oksidatif stres
Cinsiyet
Yaş
Solunumsal enfeksiyonlar
Sosyoekonomik durum
Beslenme
Ek hastalıklar

2.3.1.Genler:

Genetik epidemiyoloji çalışmaları, KOAH’ın bir poligenik hastalık olduğunu ve gen-çevre etkileşiminin klasik bir örneği olduğunu göstermektedir (1,19). Son zamanlarda değişik genetik faktörlerin KOAH gelişimi ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir.

En iyi belgelenen risk faktörü alfa-1 antitripsin (AAT) eksikliğidir. Alfa-1 antitripsin eksikliği yaygın değildir. Tüm KOAH’lıların %1-3’ünde bulunmaktadır. AAT eksikliği tanısı AAT düzeyinin ölçülmesi ile konulur ve Pi tiplendirmesiyle doğrulanır. Bu testlerin yapılmasını gerektiren durumlar Tablo 2’de gösterilmiştir.

Değişik çalışmalarda vitamin D bağlayan protein geni, kistik fibrosis transmembran düzenleyici gen, ABO kan grubu, alfa-1 antiketotripsin, mikrozomal epoksid hidrolaz, tümör nekroz faktör-alfa (TNF-alfa), matriks metalloproteinaz genlerindeki polimorfik değişikliklerin KOAH'la ilişkili olduğu bildirilmiştir. Fakat değişik çalışmalarda elde edilen sonuçlar arasında çelişkiler bulunmaktadır ve KOAH gelişimini etkileyen fonksiyonel genetik değişiklikler AAT dışında tam olarak belirlenememiştir.

Tablo 2. AAT incelenmesi gereken durumlar

Sigara içmeyen bir kişide KOAH varlığı
Risk faktörü olmaksızın bronşektazi varlığı
KOAH'ın 50 yaşından önce gelişmiş olması
Akciğer tabanlarında belirgin amfizem varlığında
Özellikle 50 yaş altında tedaviye yanıt vermeyen astım
Ailede AAT eksikliği ya da 50 yaşından önce gelişmiş KOAH varlığı
Risk faktörü bulunmaksızın siroz varlığı

2.3.2. Aktif ve Çevresel Tütün Dumanı:

Sigara içimi KOAH gelişiminde en önemli çevresel risk faktörüdür. Sigara içicilerin %20'ye yakın kısmında klinik olarak anlamlı KOAH gelişmektedir. Sigara içicilerde, içmeyenlere göre solunumsal semptomlar ve akciğer fonksiyon anormallikleri daha yaygındır, FEV1 (Zorlu ekspiratuar volüm 1.saniye)'deki yıllık azalma hızı daha büyüktür, KOAH mortalite hızı daha fazladır (20). Pipo ve puro içenlerde de içmeyenlere göre KOAH mortalite ve morbiditesi oranları daha yüksektir, ancak bu oranlar sigara içicilere göre daha düşüktür. Sigara içmeyenlerin çevresel tütün dumanı ile karşılaşmasının KOAH riskini artırdığını gösteren çalışmalar yayınlanmıştır. Bu etkinin akciğerin inhale edilen toplam partikül ve gaz yükünü artırarak gerçekleştiğine inanılmaktadır. Gebelik döneminde sigara içimi

intrauterin akciğer büyümesini ve gelişmesini ve muhtemelen immun sistemin gelişimini etkileyerek fetüs için risk oluşturabilir (17).

2.3.3.Mesleki Toz ve Kimyasallar:

KOAH gelişiminde temel risk faktörü sigara içimi olmakla birlikte, sigara içicilerdeki KOAH'ın %15-19'u mesleki maruziyete bağlanabilir (21). Yaşam boyu sigara içmeyenlerde bu oran % 30'lara yükselmektedir (1). Genellikle toz ve dumana maruziyetin bulunduğu birçok iş kolunun (kömür tozu, silika, kadmiyum, hayvan yemi, ve toz, duman veya eriticilere maruziyetin bulunduğu diğer meslekler) KOAH gelişimi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (17).

2.3.4.İç ve Dış Ortam Hava Kirliliği:

Isınmak veya yemek pişirmek amacıyla iyi havalanmamış evlerde odun, tezek, kurutulmuş bitki atıkları ve kömürün açık ateş şeklinde veya iyi çalışmayan sobalarda kullanılması çok yüksek düzeylerde iç ortam kirliliğine neden olabilir (1,22). İç ortam kirliliğinin özellikle gelişmekte olan ülkelerdeki kadınlarda KOAH için önemli risk faktörü olduğuna dair kanıtlar giderek artmaktadır. Tüm dünyada yaklaşık 3 milyar kişi evlerinde biyomass yakıt ve kömür kullanmaktadır. Bu toplumlarda iç ortam hava kirliliği, kalabalık şehirlerde araba egzozlarından salınan partikül ve karbondioksit (CO₂) göre KOAH gelişimi için daha büyük risk oluşturur. Ortadoğu, Afrika ve Asya'da sigara içmeyen kadınlarda gözlenen yüksek KOAH prevalansından yemek pişirme amacıyla kadınlar tarafından kullanılan biyomass yakıtlar sorumludur. Odun ve diğer biyomass yakıtların kullanımına bağlı oluşan iç ortam hava kirliliğinin her yıl 2 milyon kadın ve çocuğun ölümünden sorumlu olduğu tahmin edilmektedir (1). Buna karşın kentlerdeki yüksek düzeydeki dış ortam hava kirliliği kalp-akciğer hastalığına sahip kişiler için zararlı olmakla birlikte, dış ortam hava kirliliğinin KOAH gelişimindeki rolü belirgin değildir. Fakat şehirlerde araba egzozlarından salınan gazların solunum fonksiyonlarında bozulma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (17).

2.3.5.Akciğer Büyüme ve Gelişimi:

Akciğer büyümesi, gebelik, doğum ve çocukluk dönemi ile ilişkili bir süreçtir. Bu süreci etkileyen olaylar, akciğerlerin maksimal büyümesini olumsuz yönde etkiler ve ulaşılması gereken maksimal akciğer fonksiyonu düzeyine ulaşamayan bireyler KOAH gelişimi için artmış riske sahiptirler (19). Annenin sigara içimi, beslenme, genetik eğilim, doğum ağırlığı, aktif ve pasif sigara içimi, bronşial hiperreaktivite, atopi, eozinofili ve yoksulluk gibi faktörler akciğer gelişimini etkileyebilir (17).

2.3.6.Cinsiyet:

Cinsiyetin KOAH gelişimindeki rolü konusunda çelişkili bilgiler bulunmaktadır (23). Geçmişte KOAH prevalansı ve mortalitesinin erkeklerde daha yüksek olduğu bildirilmesine karşın, son çalışmalarda gelişmiş ülkelerde KOAH mortalite verileri kadın ve erkeklerde eşitlenmiştir. Yüksek gelirli ülkelerde kadınlar arasında sigara içenlerin oranının artması, düşük gelirli ülkelerde ise kadınların iç ortam kirliliğine maruziyette daha büyük risk altında olmaları hastalığın erkek ve kadınları benzer oranlarda etkilemesinde sorumlu görünmektedir. Sigara dumanı ve diğer çevresel risk faktörlerine kadınların daha duyarlı olduğunu bildiren çalışmalar bulunmakla birlikte, bu konuda yayınlanan çalışmalarda tutarlılık bulunmamaktadır (17).

2.3.7.Enfeksiyonlar:

Henüz akciğer gelişiminin tamamlanmadığı çocukluk döneminde geçirilen solunum sistemi enfeksiyonları, akciğerin gelişimini etkileyerek daha ileri yaşlarda KOAH riskini artırabilir. Yapılan çalışmalarda çocukluk çağında geçirilen bronşiolit, krup ve pnömoninin ileri yaşlarda akciğer fonksiyonlarında bozukluğa yol açtığı görülmüştür. Latent adenovirüs enfeksiyonu, hava yollarının Haemophilus influenza, Moraxella catarrhalis ya da Chlamydia pneumoniae ile kolonize olmasının KOAH patogeneğinde rolü olabilir. Solunumsal enfeksiyonlar da KOAH'ın etyolojisinde, patogeneğinde ve doğal seyrinde önemli etkilere sahiptir (24).

2.3.8.Sosyoekonomik Durum:

Sosyoekonomik durumun KOAH gelişimine etkisini araştırmada güçlük bulunmaktadır. Çünkü düşük sosyoekonomik düzeyle KOAH'ın diğer risk faktörleri, özellikle sigara içimi, beslenme, mesleki faktörler ve iç-dış ortam kirliliği yakından ilişkilidir. Fakat sosyoekonomik durumun diğer risk faktörlerine göre düzeltilmiş etkisini araştıran çalışmalar genellikle toplam gelirle ölçülen düşük sosyoekonomik durumun bağımsız olarak KOAH için risk faktörü olduğu ve düşük sosyoekonomik gruplarda akciğer fonksiyonlarının düşük olmaya eğilimli olduğu bildirilmiştir (25).

2.3.9.Beslenme:

Beslenmenin KOAH gelişimindeki rolü konusunda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir (1). Buna karşın malnutrisyon ve kilo kaybının solunum kas kitlesinde ve gücünde azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda açlığın ve anabolik/katabolik durumun amfizem gelişimi ile ilişkili olduğu raporlanmıştır (17).

2.4.KOAH PATOLOJİSİ

KOAH'taki patolojik tabloyu, büyük hava yolları, küçük hava yolları ve akciğer parankiminde görülen inflamatuvar değişiklikler oluşturur. Buna ek olarak hastalık ilerlediğinde pulmoner vasküler sistem, kalp, diyafragma ve diğer solunum kasları da etkilenmektedir (26).

2.4.1.Büyük Hava Yolları:

Kronik bronşitin temel özelliği olan aşırı mukus salgılanması büyük hava yollarından kaynaklanmaktadır. Sigara dumanı, sık geçirilen bakteriyel infeksiyonlar ve diğer iritanlara kronik olarak maruziyet, submukozal bez kitlesinde (bez hücrelerinin sayı ve büyüklüğünde), kas dokusunda ve yüzey epitelinde birçok değişikliğe yol açmaktadır. Epitelyal değişiklikler arasında; yerel skuamöz metaplazi,

atrofi, siliyer hücrelerin sayısında ve ortalama siliyer uzunlukta azalma görülür. Yüzey epitelinde mukus salgılayan goblet hücrelerinin sayısında artış meydana gelir. Böylece aşırı mukus salgısına, mukosiliyer fonksiyon bozukluğu da eklenerek hava akımı kısıtlanmasına katkıda bulunur (1,26,27). Yapılan son çalışmalarda, hava yolu epiteli ve submukozal bezlerde T lenfosit ve nötrofillerin, submukozada ise T lenfositlerin ve makrofajların yoğun olduğu bir inflamasyon varlığı bildirilmiştir. CD8 + T lenfositlerin hakim olduğu inflamasyonda, hava yolu inflamasyonu ile hava yolu obstrüksiyonu arasında yakın bir ilişki bulunduğu gösterilmiştir. Kronik inflamasyon, bronş duvarında fibroblast birikimi ve fibrotik değişiklikler ile sonlanabilir, hava yolu duvarında kalınlaşmaya ve lümende ilerleyici daralmaya yol açabilir (1,26).

2.4.2.Küçük Hava Yolları:

Çapı 2 mm'den küçük bronş ve bronşiyollerden oluşan periferik hava yollarında histopatolojik olarak başlıca; bronş lümeninde mukus artışı ve tıkaçları, goblet hücre metaplazisi, bronş duvarında inflamasyon, peribronşiyal fibrozis, düz kas hipertrofisi, daralma ve bükülme gibi bulgular görülür (1, 28).

2.4.3.Akciğer Parankimi:

Terminal bronşiyollerin distalindeki hava yollarında belirgin fibrozis olmaksızın, duvar hasarı ile birlikte anormal ve kalıcı genişleme olarak tanımlanan amfizem KOAH'ta akciğer parankiminde gözlenen temel değişikliktir. Destruktif süreç hava boşluklarında genişleme olmadan yani amfizematöz değişiklikler başlamadan önce mikroskopik olarak belirlenebilir (1).

2.4.4.Diğer Değişiklikler:

KOAH'ta uzun süreli hipoksemi sonucunda pulmoner arterlerde intimal kalınlaşma başlar. Buna ek olarak amfizem nedeniyle pulmoner damar yatağında kayıp gelişir. Oluşan pulmoner hipertansiyon, sağ ventrikülde dilatasyon ve

hipertrofi gelişimine (kor pulmonale) yol açabilir. Bazı vakalarda diyafragma atrofisi de görülebilir (29).

2.5.KOAH'TA PATOGENEZ

2.5.1. KOAH Patogenez'inde İnflamasyon:

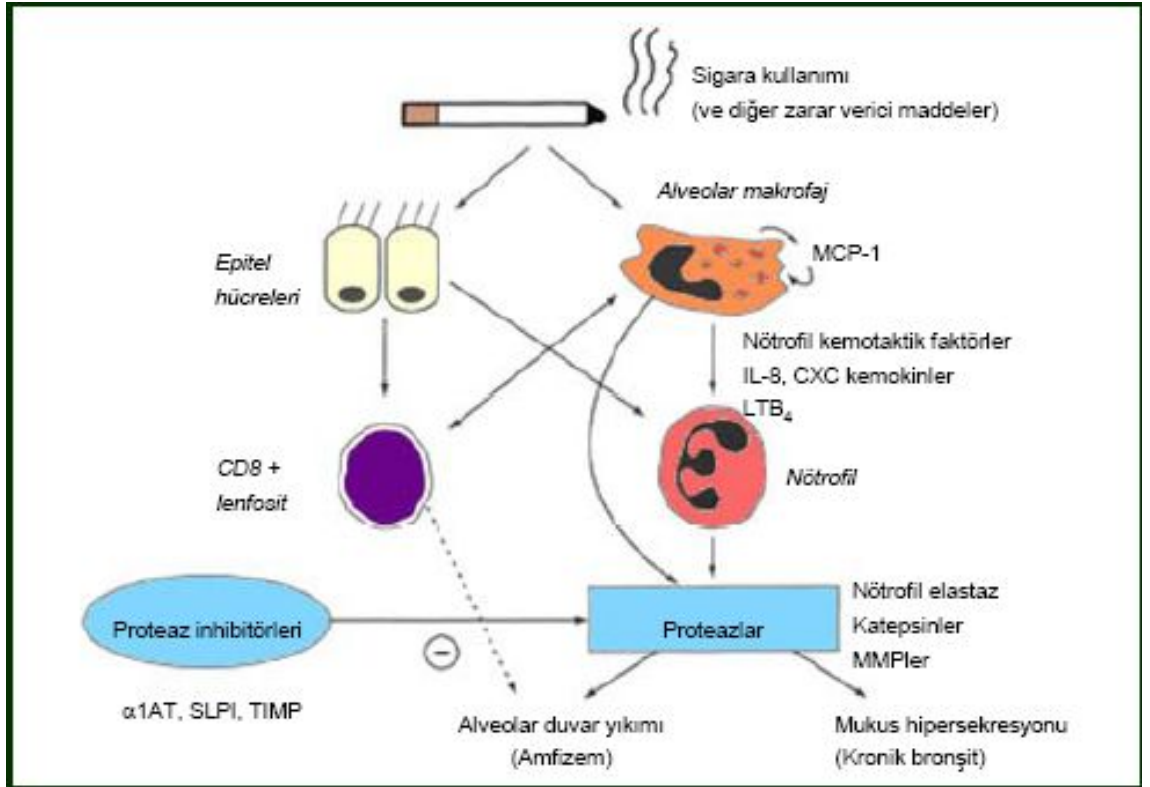
Sigara dumanı ve solunum yolu ile alınan iritan maddeler, hava yollarında ve akciğer parankiminde inflamatuvar bir yanıt gelişimine yol açabilmektedir. Bu inflamasyon, akciğerlerin koruyucu ve tamir mekanizmaları ile ortadan kaldırılamazsa, doku hasarına neden olmaktadır. Sonuçta, mukus sekresyonunun artması, hava yolu daralması ve fibrozis, parankim harabiyeti (amfizem) ve damarsal değişiklikler oluşmaktadır. Bu patolojik değişiklikler KOAH'a özgü kronik hava akımı obstrüksiyonu ve diğer fizyolojik anormalliklere neden olmaktadır. KOAH'taki inflamasyonun mekanizmaları henüz çok iyi bilinmemektedir. İnflamasyona katılan değişik hücreler (makrofajlar, başta CD8 olmak üzere T lenfositler, nötrofiller) ve bunlardan salınan değişik mediyatörler (proteazlar, oksidanlar ve toksik peptitler) akciğerlerde hasar gelişimine neden olmaktadır.

Zararlı toz ve partiküllerin (özellikle sigara dumanı) inhalasyonu, hava yolu epitel hücrelerini ve makrofajları uyarmaktadır. Bu durum, büyük olasılıkla aktive makrofajlardan, epiteloid hücrelerden ve CD8 T lenfositlerden hava yollarına nötrofil kemotaktik faktörler salınmasına yol açmaktadır. KOAH'lı hastaların bronkoalveolar lavajlarında makrofaj sayısı 5-10 kat artmış bulunmaktadır. Ayrıca alveol duvarında bulunan makrofaj ve T lenfosit sayısı, parankim hasarının boyutları ile yakından ilişkilidir. Makrofajların, gerek nötrofil kemotaktik faktörler, gerekse proteolitik enzimler (matriks metalloproteinazlar) üreterek, KOAH'taki inflamatuvar süreci yönlendirdiği düşünülmektedir. İnterlökin (IL)-8; makrofaj, nötrofil ve hava yolu epitel hücrelerinden salınabilir. KOAH'lı hastaların balgamlarında yüksek konsantrasyonlarda bulunan Tümör nekroz faktör- α (TNF- α)'nın IL-8 yapımını arttırdığı düşünülmektedir. Hava yollarındaki nötrofiller için diğer güçlü kemoatraktan özellikteki sitokin Lökotrien (LT) B4 olup, balgamda yüksek düzeylerde saptanmaktadır. AAT eksikliği bulunan hastalardaki alveolar

makrofajların büyük miktarlarda LTB₄ ürettikleri bilinmektedir. Kemotaktik faktörlerce hava yollarına çekilen nötrofiller, nötrofil elastaz ve diğer proteazları salgılayarak parankim harabiyetine katkıda bulunmakta, çeşitli sitokinlerin salınımını artırmakta ve mukus sekresyonunda artışa neden olmaktadır. T lenfositlerin inflamatuvar sürece katkıları ise çok iyi bilinmemektedir.

Havayolu inflamasyonu proteaz-antiproteaz ve oksidan-antioksidan dengesini bozarak da KOAH patogenezine katkıda bulunmaktadır (30).

2.5.1.1. Patogenezde Rolü Olan İnflamatuvar Hücreler



Şekil 1. KOAH'ta inflamatuvar yanıtta yer alan hücre ve mediyatörler (1)

a.Nötrofiller:

Nötrofiller, kronik bronşit ve amfizemin patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır. Araştırmalar nötrofil kaynaklı birçok enzimin sigara ile ilişkili

KOAH'ın pek çok özelliğini doğrudan ortaya çıkarabildiğini göstermiştir. Örneğin; nötrofil elastaz, proteinaz ve katepsin B ve G deney hayvanlarında amfizematöz lezyonlar ve bronşiyal hastalık oluşturmaktadır. Bunlardan özellikle nötrofil elastaz önemlidir. Kronik bronşitte aşırı miktarda mukus üretimi, siliyer epitelde yamalı tarzda kayıp ve azalmış mukosiliyer hareket kapasitesi bulunmaktadır. Çalışmalar, nötrofil elastazın epitel hasarı, müköz bez hiperplazisi, azalmış siliyer hareket ve artmış mukus salgısına neden olduğunu doğrulamıştır.

Çalışmalar KOAH tanısı almış olan hastaların nötrofillerinin standart bir kimyasal uyarıcıya karşı artmış bir kemotaktik yanıt gösterdiğini ve her hücrenin hem bazal durumda hem de uyarıldığında bağ dokusunu sindirime uğratma yeteneğinin daha fazla olduğunu ve bu değişikliklerin artmış reseptör ekspresyonu ile ilgili olduğunu göstermiştir. Bu yıkım AAT tarafından azaltılabilir, ancak önlenemez. Normal AAT düzeyine sahip bireylerde hastalığın gelişimi büyük ölçüde hücreler göç ettiğinde oluşan normal bağ dokusu yıkım sürecindeyken, AAT eksikliğinde gerçek bir proteaz/antiproteaz dengesizliği mevcuttur (Şekil 1 ve 2) (31).

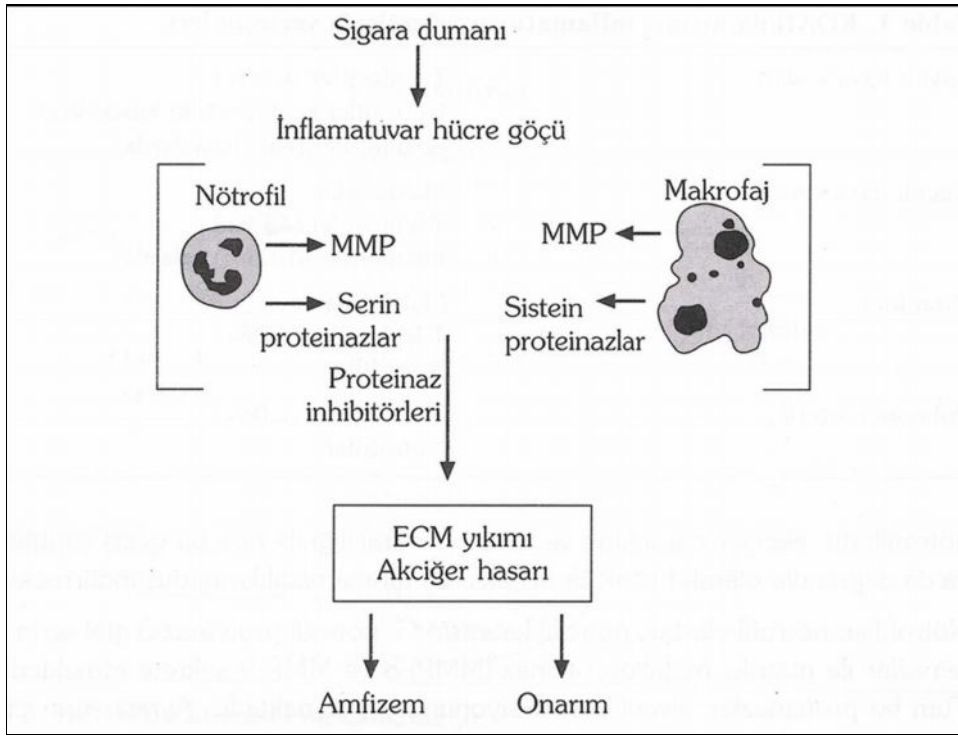
Bronş biyopsilerinde ve balgamda saptanan nötrofil sayısı ile hastalığın ciddiyeti ve FEV₁'deki düşüş hızı arasında da korelasyon bulunmaktadır. Farklı çalışmaların sonuçlarına göre KOAH'ın ciddiyeti arttıkça, bronşiyal inflamasyonun paterni değişmekte ve nötrofillerin daha baskın olduğu bir görünüm kazanmaktadır (32).

b.Makrofajlar:

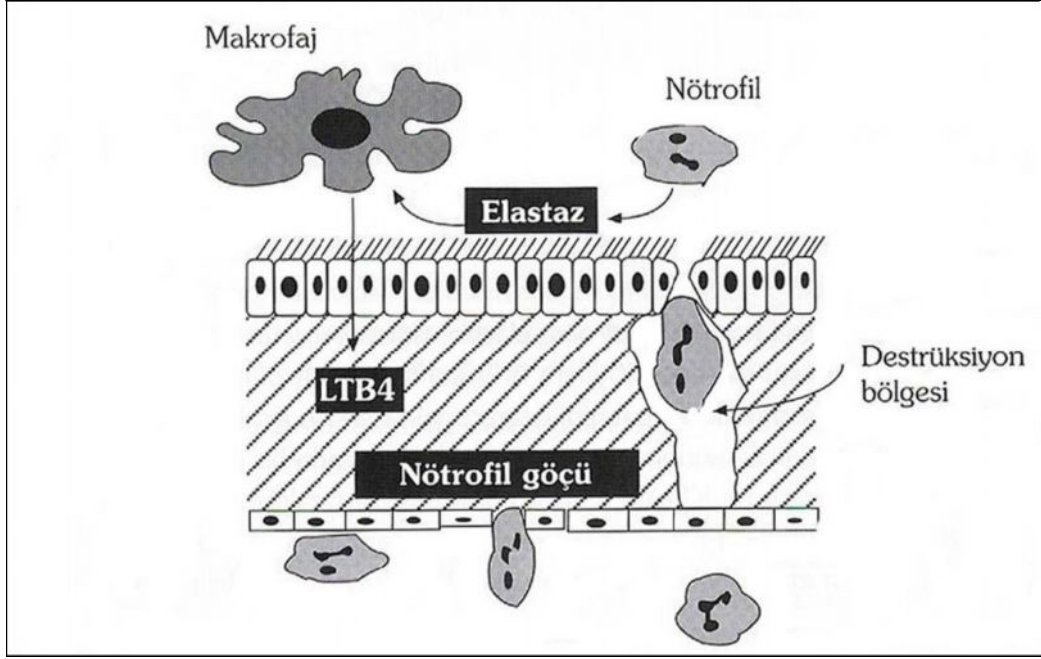
Normal akciğerlerde makrofajlar temel savunma hücreleridir. Patogenezdeki rolleri hala tartışmalı olsa da makrofajların KOAH'ın patofizyolojisinde temel rol oynadığı düşünülmektedir. KOAH'lı hastalardan alınan çeşitli örneklerde büyük ve küçük hava yollarında, akciğer parankiminde makrofaj sayısında artış (5-10 kat fazla) bulunduğu gösterilmiştir. Temel olarak makrofajlar da sigara içenlerde amfizematöz değişikliklerin (alveolar destrüksiyonun geliştiği) ilk görüldüğü yer olan respiratuvar bronşiolde bulunmaktadır. Sigara dumanı ile aktive olan makrofajlardan TNF- α , IL-8 ve LTB₄ gibi çeşitli inflamatuvar mediyatörler ve reaktif oksijen radikalleri serbestleşmektedir (Şekil 3). Alveoler makrofajlar aynı zamanda matriks metalloproteinaz-2 (MMP-2), MMP-9, MMP-12, katepsin K, L, S

ve elastaz gibi elastolitik enzimler de salgılamaktadırlar. Bu inflamatuvar proteinlerin büyük kısmının salınımında KOAH'lı hastaların makrofajlarında aktive olan, transkripsiyon faktörü nükleer faktör- κ B (NF- κ B) rol oynamaktadır. Sonuçta, makrofajlar KOAH'ta nötrofilik inflamasyonun oluşumunda yönetici rolü oynamaktadırlar (32).

Yapılan çalışmalarda, hava yolundaki makrofaj sayısı ile KOAH'ın ciddiyeti (amfizem ve küçük hava yolu obstrüksiyonu) arasında korelasyon bulunduğu gösterilmiştir. Hastalığın yavaş progresyonu ve kronik seyri de makrofajların kronik artışı ile paralellik göstermektedir (32).



Şekil 2. Sigara dumanına uzun süre maruziyet sonucu hava yolu hasarı ile hava yolunda gelişen değişiklikler (32)



Şekil 3. KOAH patogenezinde makrofaj-nötrofil etkileşimi

c.T-Lenfositler:

Santral, periferik havayolları ve akciğer parankiminde CD8+ (sitotoksik) hücreler ağırlıklı olmak üzere T-lenfositlerin total sayısı artmıştır (33-35). T hücre sayısı ile alveolar destrüksiyon ve havayolu kısıtlanmasının ciddiyeti arasında korelasyon vardır (33,34). Ancak T hücrelerinden patofizyolojiye katkısı henüz netleşmemiştir. CD8+ hücrelerinin perforin, granzyme-B, TNF- α salınımı ile alveolar epitel hücreleri sitoliz ve apoptoza uğrar (36).

d.Eozinofiller:

Eozinofillerin patogenezdeki rolü tam olarak bilinmemekle birlikte, stabil KOAH'lı hastaların balgam örneklerinde eozinofil sayısında artış görülmezken eozinofilik katyonik protein (ECP) ve eozinofilik peroksidaz (EPO) düzeylerinde artış saptanmıştır. Bu durum eozinofillerin degranüle olarak ışık mikroskopunda görülememeleri ile açıklanmıştır. Eozinofil degranülasyonundan, balgamla aktive nötrofillerden kaynaklanan nötrofil elastazın sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Çalışmaların çoğu atak sırasında hava yollarında eozinofillerin arttığını göstermektedir (32,37,38).

e.Epitelyal Hücreler:

Hava yolunda silyalı kolumnar hücreler ve goblet hücreler temel olmak üzere çeşitli epitelyal hücreler bulunmaktadır. Epitel hücrelerinin fiziksel ve kimyasal bariyer fonksiyonu dışında, sigara dumanı ile aktive olduklarında sentez edilen ve salgılanan TNF- α , IL-1 β , granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) ve IL-8 gibi çeşitli mediyatörler ile inflamatuvar hücre farklılaşmasında, kemotaksisinde ve aktivasyonunda görevleri bulunmaktadır. Özellikle küçük hava yollarındaki epitelyal hücreler lokal fibrozis gelişiminde etkili bir mediyatör olan transforming growth faktör (TGF)- β 'nın önemli bir kaynağıdır.

KOAH'ta epitel özellikleri değişikliğe uğramıştır. Normal yalancı çok katlı solunum epitelinin yerine, goblet hücre metaplazisi, yalancı çok katlı epitel görünümünün kaybı ile yassı hücre metaplazisi ortaya çıkmaktadır (32).

Tablo 3. KOAH' taki inflamatuvar hücreler (39)

Büyük hava yolları	Makrofajlar T lenfositler (özellikle CD8+) Nötrofiller (ağır hastalıkta) Eozinofiller (bazı hastalarda)
Küçük hava yolları	Makrofajlar T lenfositler (özellikle CD8+) Eozinofiller (bazı hastalarda)
Parankim	Makrofajlar T-lenfositler (CD8+) Nötrofiller
Pulmoner arterler	T-lenfositler (CD8+) Nötrofiller

2.5.1.2. Patogenezde Rolü Olan İnflamatuvar Mediyatörler:

KOAH'ta inflamasyonun olduğu dokularda inflamatuvar mediyatörler artmıştır. Bu mediyatörler makrofaj, nötrofil, lenfosit, eozinofil, mast hücresi, epitel, endotel, düz kas hücresi ve fibroblast kaynaklıdır (40). Bu mediyatörler arasında LTB₄, IL-8, TNF- α ve IL-6 özellikle önemlidir. Çünkü bu mediyatörlerin akciğer yapılarına zarar verebilme ve/veya nötrofilik inflamasyonu devam ettirebilme yetenekleri bulunmaktadır.

a. Lökotrien B₄:

LTB₄ nötrofillerin akciğere toplanmasından sorumlu temel kemoatraktandır. Hastaların BAL (bronkoalveoler lavaj) ve balgam örneklerinde LTB₄'ün düzeyinde artış bulunmakta olup, LTB₄'ün büyük oranda alveolar makrofaj kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Ortama çağrılan nötrofillerden salınan nötrofil elastaz, makrofajları daha fazla LTB₄ sekrete etmesi için stimüle etmekte ve sonuçta akciğerlere daha fazla nötrofil göçü meydana gelmektedir. Böylece akciğerlerde nötrofil aracılıklı hasarlanma artmaktadır (32).

b. İnterlökin 8:

IL-8 güçlü, selektif bir nötrofil kemoatraktan sitokindir. Aynı zamanda nötrofillerin aktivasyonunda da görev almaktadır. IL-8 makrofaj, nötrofil ve hava yolu epitelinden salınmaktadır. Sigara içenlerde ve KOAH'lı hastaların balgam ve BAL örneklerinde, IL-8 seviyesi yükselmiş ve akciğerlerde nötrofil sayısı artmıştır. IL-8 aynı zamanda nötrofil ve eozinofil aktivasyonunda da temel rol almakta ve hava yolundaki inflamasyonun ciddiyetinin belirleyicisi olarak kullanılabilir. Özellikle de ataklar sırasında balgamda IL-8 düzeylerindeki artışın daha belirgin olduğu gösterilmiştir (32).

c. Tümör Nekroz Faktor- α :

TNF- α önemli bir inflamasyon tetikleyicisidir ve KOAH'lı hastaların balgam örneklerinde yüksek konsantrasyonda bulunur. Aktifleştirdiği NF- κ B yardımıyla epitel hücrelerde ve makrofajlarda IL-8 genini aktive etmektedir (41). Özellikle kilo kaybı olan ileri evre KOAH'lı hastalarda TNF- α 'nın hem serum düzeyinin hem de periferdeki monositlerde üretiminin arttığı gösterilmiştir (32).

d. İnterlökin 6:

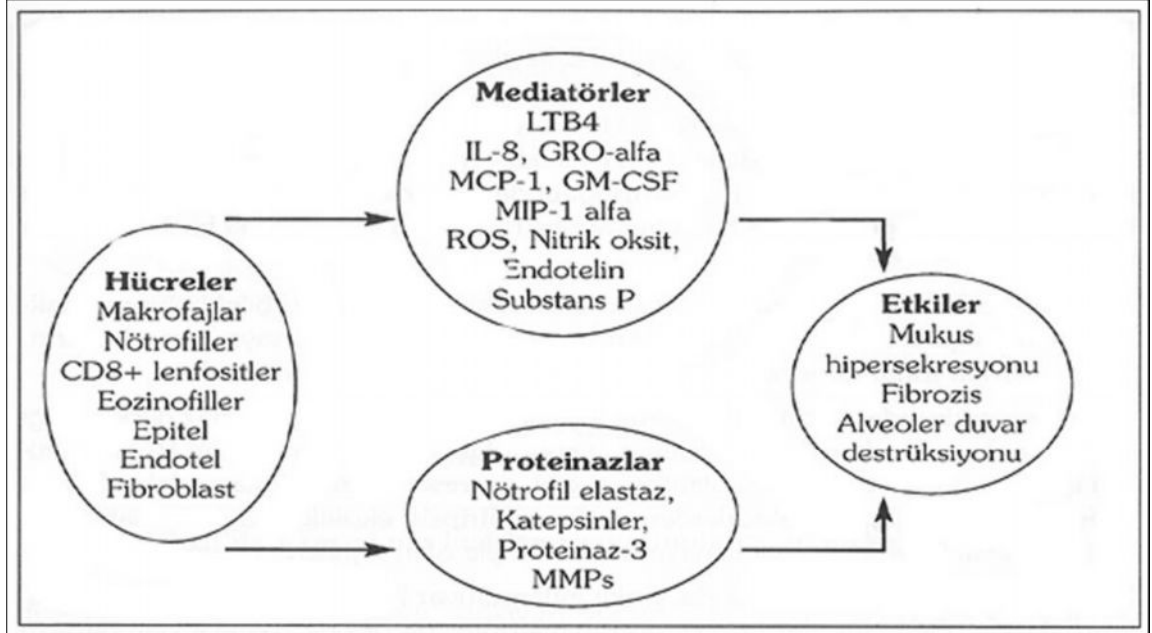
Kronik inflamatuvar süreçte rol oynayan IL-6, önemli inflamatuvar hücrelerin ve proteazların sayılarını ve aktivitelerini modüle eder (42). IL-6 sigara ve benzeri çevresel streslere yanıt olarak havayolu epitelinde, makrofajlarda ve vücudun birçok inflamatuvar hücresinde sentezlenir (43,44). Kronik olarak çok az miktarda salınsa dahi, IL-6'nın akut faz yanıtta major sistemik etkisi vardır (45,46).

KOAH patogeneğinde rol oynayan hücreler ve antiinflamatuvar mediatörler Şekil-4'te özetlenmiştir.

2.5.2. KOAH Patogeneğinde Proteinaz-Antiproteinaz Dengesizliği:

Alveol duvar harabiyeti ve ekstrasellular matriks yıkımına yol açan proteolitik enzimler ile akciğer dokusunu koruyan proteolitik enzim inhibitörleri arasında dengesizliğin sonucu olarak amfizem gelişir. Bu dengesizliğe, proteinazların üretimi ya da aktivitelerinin artmasına karşın antiproteinazların inaktive olmaları veya üretimlerinin azalması yol açar. Sigaranın yapısındaki gaz ve partikül fazına ait çok sayıda iritan madde, inhalasyon ile birlikte epitel ve endotel hücrelerini uyarabilmektedir. Sonuçta bronş, bronşiol ve alveolde biriken bu hücrelerden çeşitli mediyatör ve proteinazlar serbestleşmektedir. Proteinazlar elastik dokuları yıkar, salgı hücrelerini ve bezlerini uyararak, mukoid tipte salgı oluşmasına yol açar. IgA ve IgG'yi yıkarak solunum yollarının humoral korunmasını bozar. Subepitelyal tabakadaki elastin ve kollajen liflerin hasarlanmasına yol açar. Epitel yüzeyin tekrar

sağlıklı hale gelmesini sağlayan fibronektinin yıkılmasına neden olur ve C3 yıkımına neden olarak opsonizasyonu güçleştirir (38).



Şekil 4. KOAH'ta hücresel mekanizmalar

Nötrofillerden salgılanan elastaz, katepsin-G, nötrofil proteinaz 3, makrofajlardan salgılanan katepsin-B, katepsin-L, katepsin-S ve her iki hücreden de açığa çıkan metalloproteinazlar; elastin ve kollajen başta olmak üzere alveol duvarının ana komponentlerini yıkabilme özelliklerine sahiptir. AAT, α -2 makroglobülin, sekretuar lökoproteinaz inhibitör (SLPI), MMP'nin doku inhibitörleri, sistatin-C gibi endojen antiproteinazlar ise artmış proteinaz aktivitesini inhibe ederler (47).

2.5.3. KOAH Patogenezinde Oksidan-Antioksidan Dengesizliği :

Oksidan maddeler; protein, lipid ve nükleik asit gibi çeşitli biyolojik moleküller ile reaksiyona girerek ekstrasellüler matriks hasarı, hücre disfonksiyonu ve ölümüne yol açarlar. Aynı zamanda AAT, SLPI gibi antiproteinazları da inaktive ederler. Hidrojen peroksit (H_2O_2) ve nitrik oksit, sigara dumanı ve inflamatuvar hücrelerden serbestleşen başlıca oksidanlar olup bunların dışında süperoksit anyonu, hidroksil

radikali, nitrojen dioksit gibi oksidanlar da vardır. İzoprostan F2 α -III de yine bir oksidan olup, oksidatif stresin in vivo biyolojik belirleyicisidir ve hidrojen peroksit ile birlikte bronkokonstrüksiyon da yapabilir (1,32,38). Oksidan ürünlere karşı akciğerleri koruyan antioksidan sistemde başlıca; süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz ve glutatyon redüktaz gibi enzimlerle, A, C, E vitaminleri ve sistein gibi kofaktörler vardır.

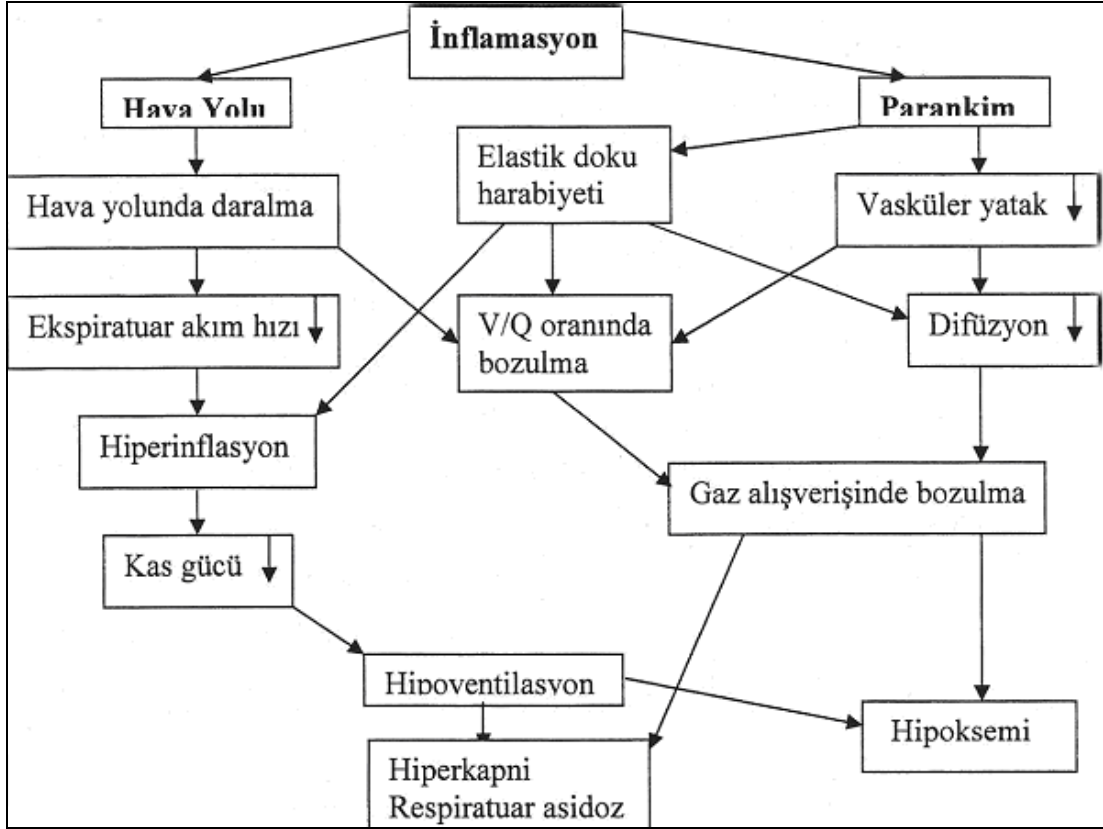
Sonuç olarak; oksidanlar, proteinazlar, inflamatuvar hücre ve mediyatörlerle, tetikleyici risk faktörlerinin etkileşimi ve bu etkilere karşı koruyucu tamir mekanizmalarının, antiproteinaz ve antioksidan sistemlerin yine pek çok risk faktörü nedeni ile yeterli olamaması KOAH gelişimine yol açar (32).

Bu patolojik olaylar sonucunda gelişen fizyolojik değişiklikler;

- Mukus hipersekresyonu ve siliyer disfonksiyon
- Hava akımı kısıtlanması ve pulmoner hiperinflasyon
- Gaz değişim anormallikleri
- Pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale
- Sistemik etkiler (Şekil 5) (32).

Tablo 4. Patogenezde rolü olan olayların sonucunda meydana gelen değişiklikler (1,32)

Santral hava yollarındaki değişiklikler:	<ul style="list-style-type: none">-Submukozal mukus bezlerinde genişleme- Düz kas hiperplazisi, bronşial duvarda kalınlaşma- Kartilaj atrofisi, inflamasyon- Epitel hücrelerinde atrofi- Goblet hücre sayısında artış- Fokal skuamöz metaplazi-Siliya hücre sayısı ve ortalama silia uzunluğunda azalma
Periferik hava yollarındaki değişiklikler:	<ul style="list-style-type: none">- Mukus plakları- Goblet hücre metaplazisi- Hava duvarı inflamasyonu- Fibrozis, düz kas hipertrofisi- Bronşiolalveolar bağlantılarda hasar- Bronşiollerde daralma ve bükülmeler
Akciğer parankiminde değişiklikler:	<ul style="list-style-type: none">-Alveolar duvar destrüksiyonu ve amfizem
Pulmoner vasküler yapılarıdaki değişiklikler:	<ul style="list-style-type: none">-İntimal kalınlaşma-Damar düz kas hücrelerinin çoğalması-Damar duvarının başta makrofaj ve CD8 lenfositler olmak üzere inflamatuvar hücrelerle infiltrasyonu-Daha ileri dönemlerde pulmoner kapiller yatakta harabiyet



Şekil 5. KOAH'ta fizyopatolojik değişimler

2.6.KLİNİK ÖZELİKLER

2.6.1. Semptomlar:

KOAH'ın en önemli semptomları öksürük, balgam çıkarma ve efor dispnesidir. Dispneye genellikle hışıltı eşlik eder. Solunum yolu enfeksiyonları ile semptomların alevlenmesi tipiktir. Hastaların büyük çoğunluğu 50 yaş üzerinde, sigara tiryakisi (en az 20 paket-yıl) ve erkektir (48).

KOAH hastaları, dispne ancak günlük yaşam ve aktivitelerini etkilemeye başladığında, yani FEV₁ genellikle % 50'lere indiğinde klinisyene başvururlar. Dispne uzun yıllardır progresif bir seyir göstermekte olup majör bir fonksiyon kaybı belirtisidir. İstirahatte dispne ise çok ciddi bir bulgudur ve ortaya çıktığında FEV1 genellikle % 30'unun altındadır. Dispne tek semptom ise amfizem komponenti ön

plandadır (49). Dispne derecesinde ani artışlar ataklara bağılı olabilir. Pulmoner emboli veya pnömotoraks da dispneyi arttırabilir (50).

Dispneye çoğunlukla öksürük eşlik eder. Hastaların % 75'inde öksürük dispneden önce ortaya çıkar ya da dispne ile birlikte başlar. Öksürük kronik olup genellikle prodüktif ve sabahları daha belirgindir. Öksürüğe eşlik eden diğere önemli bir semptom ise balgamdır. Normal bireylerde 24 saatte 100 ml kadar balgam oluşabilir ve farkında olmadan yutulur. Bu nedenle hastanın farkına vardığı balgam patolojik olarak kabul edilir. Stabil dönemdeki hastalarda balgam mukoid olup beyaz renktedir. Balgam miktarındaki artış veya sarı-yeşil renge dönüşüm endobronşial enfeksiyon bulgusudur. Bununla beraber, eozinofil birikimi ve myeloperoksidaz enzimi de balgamda sarı-yeşil renge yol açabilir (48).

Zaman zaman KOAH hastalarında hemoptizi ve göğüs ağrısı şikayeti olabilir. Özellikle atak esnasında dispne, öksürük ve balgam ile birlikte hemoptizi de görülebilir. Göğüs ağrısı, genellikle hastalığın kendisine bağılı olmayıp gelişen bir komplikasyon nedeni ile ortaya çıkar. Pnömotoraks veya pulmoner emboli en sık nedenlerdir (48). Göğüs ağrısı peptik ülser veya gastroözofajiyal reflüye de bağılı olabilir. Sigara ve teofilin alt özofagus sfinkterinin basıncını azaltarak reflüye neden olur (51).

Hastalığın ileri döneminde anoreksi, iştahsızlık ve kilo kaybı gelişir. Kilo kaybı kötü prognoz göstergesidir. Hastalık ilerledikçe gelişen aktivite kısıtlaması, hareketsizlik ve sosyal izolasyon psikiyatrik bozuklukların gelişmesinde etkindir. Hipoksemi hafıza kaybı ve dikkat azalmasına neden olabilir. Hiperkapni ise kognitif fonksiyonlarda bozukluklar meydana getirir (52,53).

2.6.2. Fizik Muayene Bulguları:

Özellikle ileri evredeki hastalarda inspeksiyonda siyanoz ve fiçı göğüs görülebilir. Göğsün ön-arka çapı artmıştır. Periferik venöz dolgunluk bulunabilir. Hastalar dispne nedeni ile kesik kesik konuşurlar. Ekspirasyonda büyük dudak solunumu izlenir. Hastalar oturarak ve öne doğru eğilerek solunum yapmaya çalışırlar (54).

Respiratuar alternans, solunum hareketlerindeki siklik değişimini tarif eder. Bu solunum tipinde birkaç torakal solunumu birkaç abdominal solunum takip eder. Ciddi KOAH'ta inspirasyon sırasında alt lateral göğüs duvarı içeri doğru çekilir. Buna Hoover belirtisi denir (55). Ciddi hiperinflasyonda perküsyon ile hipersonorite alınır. Oskültasyon KOAH hastalarında çok yararlı bilgiler sağlar. Solunum seslerinin azalması amfizem için güvenilir bir bulgudur. Zorlu ekspirasyon zamanı KOAH'lıların çoğunda 6 saniyenin üzerindedir. Ronküs KOAH hastalarında sık saptanan muayene bulgusudur. Erken raller sekresyon ve küçük hava yollarının erken açılmasına bağlıdır (49).

KOAH hastalarında kalp muayenesi büyük önem taşır. Sinüzal taşikardi ve aritmi bulunabilir. Sağ ventriküler galo, ikinci sesin şiddetlenmesi, pulmoner ve triküspit kapak yetersizliği üfürümleri duyulabilir (56).

2.7. TANI YÖNTEMLERİ

Öksürük, balgam çıkarma veya dispnesi bulunan ve/veya hastalıkla ilgili risk faktörlerine maruz kalma öyküsü olan bir hastada KOAH tanısı düşünölmelidir (1). Hastalığın erken dönemlerinde hastaların çoğunda hiçbir semptom bulunmaz. Başlangıçta aralıklı veya her gün öksürük yakınması vardır. Öksürük yakınmalarına genellikle balgam çıkarma eşlik eder. Balgam genellikle mukoid, alevlenme dönemlerinde pürölan görünömdedir. Kış aylarında infeksiyona bağlı olarak öksürük ve balgam şiddetlenir. Dispne hastaların yakındıkları temel semptomdur ve yıllar içinde ilerleyerek hastanın yatağa bağımlı hale gelmesine yol açabilir. KOAH'da semptomların şiddeti ile akciğer fonksiyonları arasında zayıf bir ilişki vardır (57). Hastalar genellikle, FEV₁ değerleri beklenenin % 50'si olduğunda hafif egzersizlerde nefes darlığı hissetmeye başlar. Hekime başvurduklarında FEV₁ değeri genellikle 1,5 litrenin altındadır.

Tanı, hava akımı sınırlanmasının objektif bir yöntemle ölçölmesiyle, tercihen spirometri ile doğrulanmalıdır. Hasta semptomların düzeyine, spirometrik anormalliğin ağırlığına ve solunum yetmezliği ya da sağ kalp yetmezliği gibi komplikasyonların varlığına göre değerlendirilir (1).

2.7.1 Solunum Fonksiyon Testleri:

Solunum fonksiyon testleri KOAH'ın tanısında, ağırlığının saptanmasında, tedaviye yanıtın incelenmesinde, prognoz ve etyolojisinin saptanmasında en sık kullanılan laboratuvar yöntemidir. KOAH'ta spirometrede saptayacağımız en önemli değişiklikler ekspiratuvar akımlardaki kısıtlanmadır (Tablo 5).

FVC (Zorlu vital kapasite): KOAH'ın erken döneminde ve amfizem komponentinin geri planda olduğu olgularda genelde korunmuş olarak bulunur. Ancak ileri dönemde, özellikle reziduel volümdeki (RV) artışla birlikte vital kapasite (VC) azalmış olarak bulunabilir. Bu durum bazen yanlış bir şekilde kombine tipte ventilasyon defekti olarak değerlendirilebilmektedir. Buradaki gerçek bozukluk obstrüksiyona bağlı olarak gelişen hiperinflasyon sonucu vital kapasitenin azalmasıdır. Bu gibi durumlarda akım volüm halkasında obstrüksiyonun görülmesi ve akciğer volümlerinin incelenmesinde RV ve TLC'nin (Total Akciğer Kapasitesi) artmış olarak bulunması tanıyı destekler. Yine KOAH'ın ileri evrelerinde solunum kaslarındaki güçsüzlüğe bağlı olarak VC'de azalma meydana gelebilir.

FEV₁ (Zorlu ekspiratuvar volüm 1.sn): Zorlu vital kapasite manevrası ile ölçülebilen FEV₁ değeri hastanın ekspirasyonun birinci saniyesinde çıkardığı hava miktarını gösterir ve tek başına obstrüksiyon göstergesi olarak alınması bazı durumlarda yanlış değerlendirmelere yol açabilmektedir. Restriksiyonu olan olgularda FEV₁ vital kapasitedeki azalmaya bağlı olarak azalabilirken, başlangıç değerleri yüksek olan olgularda obstrüksiyon gelişmesine karşın FEV₁ değeri % 80'lerin üzerinde kalabilmektedir. Ancak obstrüksiyonu kanıtlanmış olgularda hastalığın ağırlığını en iyi gösteren parametrelerden biri FEV₁'dir.

FEV₁/FVC: Erken obstrüksiyonun değerlendirilmesinde sadece FEV₁ yetersiz olabilmektedir. FEV₁/FVC'nin mutlak değeri hastanın kendi vital kapasitesinin ne kadarını bir saniyede çıkardığını gösterir. Bu nedenle prediksyon değerinden bağımsızdır ve erken dönemde obstrüksiyonun gösterilmesinde en önemli parametrelerden biridir (58).

Tablo 5. GOLD 2009 rehberine göre KOAH evrelemesi

Evre 1 (Hafif)	$FEV_1 \geq \%80$, (beklenen) ± Kronik semptomlar	Post bronkodilatör $FEV_1/FVC < \%70$
Evre 2 (Orta)	$\%50 \leq FEV_1 < \%80$ (beklenen) ±Kronik semptomlar	
Evre 3 (Ağır)	$\%30 \leq FEV_1 < \%50$ (beklenen) ± Kronik semptomlar	
Evre 4 (Çok Ağır)	$FEV_1 < \%30$ (beklenen) veya $FEV_1 < \%50$ (beklenen) + kronik solunum yetmezliği	

Ekspiratuvar akım hızları: Hava yolu obstrüksiyonu için ekspiratuvar akım hızlarının (FEF 25, 50, 75, 25-75) ölçümü çok daha duyarlıdır. En sık kullanılan FEF 25-75 ya da maksimum ekspiryum ortası akım hızı, ekspire edilen volümün orta pozisyonundaki (%25-75) ortalama akım hızını yansıtır. Ekspiratuvar akımlar volüme bağımlı olduklarından dolayı, TLC ve RV' nin düştüğü özellikle restriktif olgularda, FEV_1/FVC oranının normal olmasına, akım-volüm halkasında ekspiratuvar akımlarda konkavite görülmemesine karşın, ekspiratuvar akımlar düşük bulunabilir. Ağır obstrüksiyon olan olgularda ekspirasyon süresinin kısalmasından dolayı FEF 25-75 yanlışlıkla yüksek bulunabilir (58).

2.7.2. Arter Kan Gazları (AKG):

AKG analizi invazif bir yöntem olup GOLD rehberinde $FEV_1 < \%40$ olan olgularda AKG tetkiki önerilmektedir. Ataklarda gelişen solunum yetmezliğinde AKG analizi zorunludur. Sağlıklı bir değerlendirme yapabilmek için örneklerin oda

havasında alınması gereklidir. Oksijen alan hastalarda bu amaçla oksijen uygulamasının en az 30 dakika kesilmesi gereklidir. Akut olgularda pH değişmelerinin monitorizasyonu atağın prognoza etkisinin saptanmasında da önem taşır (59).

2.7.3. Radyolojik Yöntemler :

KOAH'ın değerlendirilmesinde en sık kullanılan yöntemlerden birisi çeşitli kısıtlılıkları olmasına karşın, akciğer grafisidir. Çeşitli nedenlerle obstrüktif semptomları ve bulguları olan hastalarda ayırıcı tanı yönünden veya KOAH'a bağlı pnömoni veya pnömotoraks gibi komplikasyonların değerlendirilmesinde akciğer grafisi değerlidir.

Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT), amfizemin yaygınlığının ve şiddetinin saptanmasında göğüs röntgenogramlarından daha üstün bir yöntemdir. Konvansiyonel BT'de izlenemeyen amfizemli alanlar YÇBT ile görüntülenebilir. Duyarlılık % 91, özgüllük % 100 olarak bildirilmektedir. YÇBT'de amfizem duvarsız, düşük dansiteli alanlar olarak izlenir. Ayrıca amfizemle karışabilecek kistik değişikliklerin (balpeteği akciğer, kistik akciğer hastalıkları, fokal hava hapsi) ayırıcı tanısı YÇBT ile yapılabilir (60).

2.8. AYIRICI TANI:

KOAH'la en sık karışan hastalıklar dispneye neden olan ve/veya havayolu obstruksiyonu ile seyreden hastalıklardır. Bu nedenle konjestif kalp yetmezliği, kistik fibroz, bronşektazi, bronşiolitis obliterans, obstrüktif uyku apnesi ve astım ayırıcı tanıda yer alır.

Bazı KOAH hastalarında obstruksiyonun geri dönüşlü bölümünün belirgin olması ve bazı uzun süredir astımı olan hastalarda geri dönüşsüz hava yolu obstruksiyonu bulunması, bu iki hastalığın birbirinden ayırt edilmesini güçleştirmekle birlikte, bazı klinik ve fonksiyonel özellikler bu hastalıkların ayırımına yardımcı olmaktadır (Tablo 6)(30).

Tablo 6. KOAH ile astım arasındaki farklar

Özellikler	KOAH	ASTİM
Klinik		
Her yaşta başlangıç	-	++
Ani başlangıç	-	++
Sigara öyküsü (halen veya daha önce)	+++	+
Atopi	+	++
Eozinofili (total IgE artışı)	+	++
Tekrarlayan nefes darlığı wheezing	+	++
Nazal semptomlar	-	++
Başlıca anormallikler		
Hava yolu hiperreaktivitesi	++	+++
Reversibilite (erken ve /veya tam)	-	++
Parankim harabiyeti	++	-
Difüzyon kapasitesinde azalma	++	-
(-) hemen hiç yok (+) bazen var (++) genellikle var (+++) hemen daima var		

2.9. TEDAVİ

Etkili bir KOAH tedavisinin hedefleri şunlardır (1):

- Hastalığın ilerlemesini önlemek
- Semptomları gidermek
- Egzersiz toleransını iyileştirmek
- Sağlık durumunu iyileştirmek
- Komplikasyonları önlemek ve tedavi etmek
- Alevlenmeleri önlemek ve tedavi etmek
- Mortaliteyi azaltmak
- Tedaviye bağlı yan etkileri önlemek veya azaltmak

Etkili bir KOAH tedavisi dört bölümden oluşur (1);

2.9.1.Hastalığın Değerlendirilmesi ve İzlenmesi :

- KOAH tanısı, semptomlar olsun ya da olmasın, risk faktörlerine maruz kalma öyküsünün ve tam olarak geri dönüşlü olmayan hava akımı sınırlanmasının varlığına dayanır.
- Risk faktörlerine maruz kalma öyküsü ile birlikte kronik öksürüğü olan ve balgam çıkaran hastalar, dispne olmasa bile, hava akımı sınırlanması yönünden araştırılmalıdır.
- KOAH tanısı ve değerlendirilmesi için spirometri altın standarttır. Çünkü spirometri, hava akımı sınırlanmasını ölçmede tekrarlanabilir, standardize ve objektif bir yöntemdir. Postbronkodilatatör $FEV_1/FVC < \% 70$ ve $FEV_1 < \% 80$ (beklenenin) olması, hava akımı sınırlanmasının varlığını gösterir.
- FEV_1 beklenenin % 40'ının altında olan hastalarla, solunum yetmezliği veya sağ kalp yetmezliğini düşündüren bulguları olan hastalarda arter kan gazı ölçülmesi düşünülmelidir.

2.9.2. Risk Faktörlerinin Azaltılması:

- Sigaranın bırakılması, KOAH gelişme riskini azaltan ve ilerlemesini durduran en önemli ve en ekonomik tek girişimdir.
- Kısa süreli sigara bağımlılığı tedavisi etkilidir ve sigara içen her hastaya her doktor ziyaretinde en azından bu tedavi önerilmelidir.
- Sigara bağımlılığının tedavisinde birçok etkin ilaç bulunmaktadır ve eğer zorunluysa ve herhangi bir kontrendikasyon yoksa bu ilaçlardan en az biri, bırakma önerisiyle birlikte hastaya verilmelidir.
- Sigara dumanına, mesleki toz ve kimyasallara ve iç/dış ortam hava kirliliğine toplam bireysel maruziyetin azaltılması, KOAH'ın başlamasının ve ilerlemesinin önlenmesi açısından oldukça önemli bir hedeftir.

2.9.3. Stabil KOAH'ın Tedavisi:

- Stabil KOAH'ın tedavisinde genel yaklaşım hastalığın şiddetine göre tedaviyi basamaklı olarak artırmak olmalıdır.
- Sağlık eğitimi, KOAH'lı hastaların becerilerinin, hastalıkla başa çıkabilme yetilerinin ve sağlık durumlarının iyileşmesinde rol oynayabilir.
- KOAH'ta semptomatik tedavinin temelini bronkodilatör ilaçlar oluşturmaktadır. Bu ilaçlar semptomları önlemek veya azaltmak amacıyla, gerektiğinde veya düzenli olarak kullanılır.
- Temel bronkodilatör ilaçlar, beta-2 agonistler, antikolinergikler, teofilin ve bu ilaçların farklı kombinasyonlarıdır. İnhaler kortikosteroidler ise spirometrik yanıtı gösterilen semptomatik KOAH'lı hastalara veya FEV₁'i beklenenin %50'sinden daha düşük olan ve antibiyotik ve/veya oral glikokortikoid tedavi gerektiren tekrarlayıcı alevlenmeleri olan hastalara verilmelidir.
- Uygun olmayan yarar/risk oranı nedeniyle sistemik glikokortikosteroidlerle kronik tedaviden kaçınılmalıdır.
- Tüm KOAH'lı hastalar, hem egzersiz toleransını hem de nefes darlığı ve yorgunluk semptomlarını iyileştirdiği için, egzersiz eğitim programlarından yarar görürler.
- KOAH tedavisinde kullanılmakta olan ilaçlardan hiçbiri, bu hastalığın temel özelliği olan akciğer fonksiyonunun uzun dönemdeki düşüşünü etkilememektedir. Bu nedenle KOAH'ta ilaç tedavisi semptom ve/veya komplikasyonları azaltmak için kullanılmaktadır.
- Kronik solunum yetmezliği olan hastalara uygulanan uzun süreli oksijen tedavisinin (günde >15 saat), sağ kalım oranını arttırdığı gösterilmiştir.

Tablo 7.GOLD 2009 rehberine göre stabil KOAH tedavi şeması

EVRE	EVRE 1	EVRE 2	EVRE 3	EVRE 4
ÖZELLİKLER	FEV ₁ /FVC<%70 FEV ₁ ≥%80	FEV ₁ /FVC < %70 %50 ≤FEV ₁ < %80	FEV ₁ /FVC < %70 %30 ≤ FEV ₁ <%50	FEV ₁ /FVC <%70 FEV ₁ < %30 veya kronik solunum yetmezliği ya da sağkalp yetmezliği bulunması
TEDAVİ	Risk faktörlerinden kaçınma, influenza aşısı + Gereklikçe kısa etkili bronkodilatör eklenmesi			
		+ Bir veya birden fazla uzun etkili bronkodilatör ile düzenli tedavi eklenmesi +Pulmoner rehabilitasyon		
			+ Sık alevlenmeler görülüyorsa inhale glukokortikosteroid eklenmesi	
				+ Uzun süreli oksijen tedavisi eklenmesi (Kronik solunum yetmezliği varsa) + Cerrahi girişim düşünülebilir

2.9.4. Alevlenmelerin Tedavisi:

Anthonisen ve arkadaşları, KOAH alevlenmesini “üst solunum yolu infeksiyonu semptomları ile birlikte veya birlikte olmaksızın nefes darlığı, balgam miktarı ve balgam pürülansının en az birinde artma” şeklinde klinik olarak tanımlamıştır (61). ATS/ERS ise KOAH atağını “hastalığın doğal seyri esnasında, günlük olağan değişimlerin ötesinde, başlangıçtaki dispne, öksürük ve/veya balgamdaki değişikliklerle karakterize olan, tedavide değişiklik gerektirecek kadar belirgin akut değişiklikler”

olarak tanımlamıştır (62). Alevlenmenin temel semptomu nefes darlığında artmadır. Genellikle buna hışıltılı solunum ve göğüste sıkışma, öksürük ve balgamin renginde ve/veya kıvamında değişiklik ve ateş eşlik eder. Atağın şiddetinin değerlendirilmesi, hastanın alevlenme öncesi tıbbi öyküsüne, semptomlarına, fizik muayenesine, akciğer fonksiyon testlerine, arteriyel kan gazı ölçümlerine ve diğer laboratuvar testlerine dayanır (1). Atağın şiddetine göre sınıflama, ayakta tedavi edilebilen atak, hospitalizasyon gerektiren atak ve akut solunum yetmezliği şeklinde yapılmıştır (63). Atak nedenleri Tablo 8’de verilmiştir.

Tablo 8. KOAH atak nedenleri

Primer nedenler
• Trakeobronşiyal enfeksiyonlar
• Hava kirliliği
Sekonder nedenler
• Pnömoni
• Pulmoner emboli
• Pnömotoraks
• Kot fraktürleri/göğüs travması
• Sedatifler, narkotikler ve beta blokerlerin aşırı dozda kullanılması
• Sağ ve sol kalp yetmezliği veya aritmiler
• Metabolik hastalıklar (diyabet, elektrolit bozukluğu vs)
• Beslenme bozukluğu
• Diğer hastalıklar (gastrointestinal kanama vs)
• Uygun olmayan oksijen tedavisi

Solunum semptomlarının tıbbi müdahale gerektiren alevlenmeleri, KOAH'ta önemli klinik olaylardır. Alevlenmelerin en yaygın nedeni, trakeobronşiyal infeksiyonlar ve hava kirliliğidir. Ancak şiddetli alevlenmelerin üçte birinde neden saptanamamaktadır.

Alevlenme saptanan KOAH hastasının hangi koşullarda tedavi edileceğine karar verilirken atağın ağırlık derecesinin belirlenmesi gerekir. Atak kuşkusunda ve atağın şiddetini belirlemede yararlanılan algoritmik yaklaşım Şekil 6'da verilmiştir (30).

SEMPTOMLAR

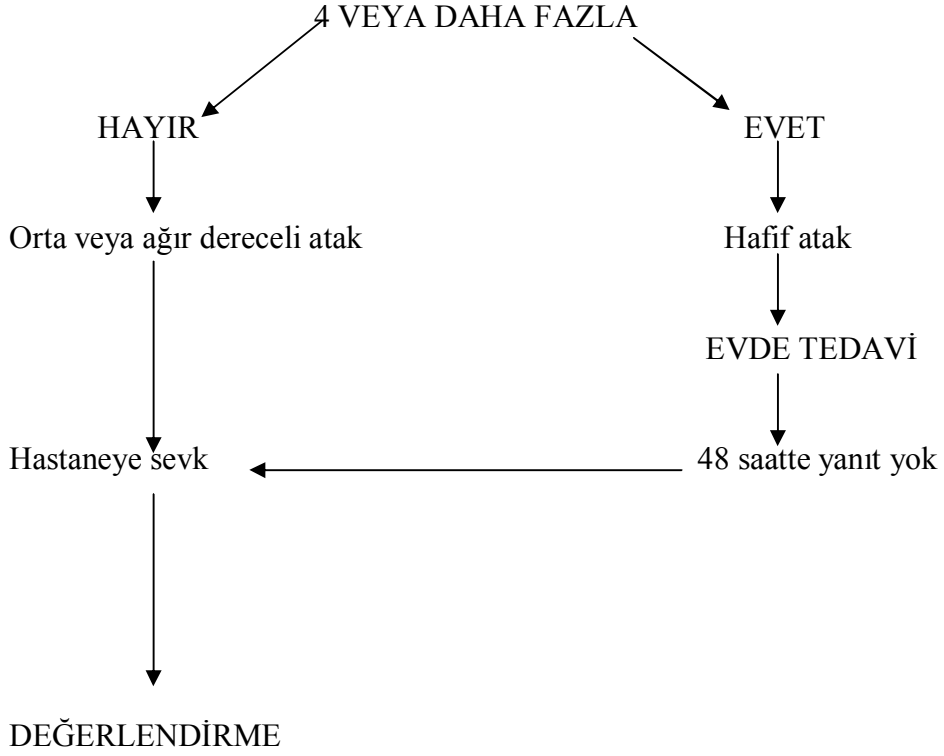
- Daha önceki stabil durumda bozulma
- Balgam miktarında ve/veya pürülansta artma
- Nefes darlığında artma
- Göğüste sıkışma hissi
- Hışıltıda artma
- Ödem



İLK DEĞERLENDİRME

- Evde bakım olanakları var
- Siyanoz yok
- Bilinç açık
- Nefes darlığı hafif
- Genel durum iyi
- USOT almıyor
- Aktivite iyi
- Sosyal koşullar iyi





Solunum sayısı > 25/dk
 Siyanoz, uyuklama
 Yardımcı solunum kaslarının kullanımı
 PEFR < 100 L/dk
 FEV₁ < 1L
 AKG: PaO₂ < 60 mmHg
 Pa CO₂ > ≥ 45 mmHg
 Sa O₂ < %90
 PA grafi, kan sayımı, biyokimya, EKG ile
 Akciğer veya akciğer dışı riskli hastalıkların
 saptanması (pnömoni, tedaviye yanıtız kor
 pulmonale, steroid myopatisi)
 Hastanın aerosol tedaviyi kullanamaması

Solunumsal veya kardiyak arrest
 Konfüzyon veya koma
 Pa O₂ < 50 mmHg
 Pa CO₂ ≥ 70 mmHg
 pH < 7.30
 EVET
 YOĞUN BAKIM
 YANIT YOK
 HASTANEYE YATIR

EVET

Şekil 6. KOAH alevlenmelerinin değerlendirilmesi

2.9.4.1.Alevlenmelerin Evde Tedavisi:

a. Antibiyotik: Öksürük, nefes darlığı, balgam miktarı ve özellikle pürülansı arttığında antibiyotik kullanılmalıdır. Hafif atakta amoksisilin/klavulanat, klaritromisin, azitromisin, sefuroksim aksetil, sefaklor kullanılabilecek antibiyotiklerdendir.

b. Bronkodilatatörler: İn hale kısa etkili beta-2 agonist veya antikolinergiklerle tedaviye başlanır. Hasta daha önce kullanıyorsa dozu ve sıklığı arttırılır. Tedaviye yeterince yanıt alınmadığında iki bronkodilatatör ilaç kombine edilir. Antikolinergikler daha çok büyük havayollarında, beta-2 agonistler ise periferik hava yollarında etki gösterirler ve birlikte kullanımlarında additif etki ortaya çıkar. Beta-2 agonist ve antikolinergik ilaçların kombine kullanımı maliyet ve hasta uyumu açısından avantajlıdır.

c. Kortikosteroidler: KOAH hastalarındaki patofizyolojik çalışmalar, hava yollarında kronik inflamatuvar bir sürecin olduğunu göstermiştir. Bu nedenle KOAH atağında kısa süreli antiinflamatuvar tedavi yararlı olup, belirgin wheezingi olan veya tedaviye yeterince yanıt alınamayan hastalara kısa süreli (3-10 gün) 0.4-0.6mg/kg/gün prednizolon verilebilir.

d. Solunum merkezini deprese ettikleri için sedatif ve hipnotiklerden kaçınılmalıdır.

e. Destek Tedavisi: Hastalar balgam çıkarmaları için etkin bir şekilde öksürmeye teşvik edilir. Özellikle zayıf hastalarda yeterli sıvı almaları önerilir.

- Uygulanan bu ilaç ve destek tedavisi ile 48 saat içerisinde yanıt alınmazsa veya bu süre içerisinde daha da kötüleşme olursa hastanın bir hekime ya da sağlık kuruluşuna başvurması gerekir.
- Semptom ve bulgular iyileşirse aynı tedavi sürdürülür ve zamanla ilaç dozu azaltılır.

2.9.4.2.Alevlenmelerin Hastanede Tedavisi:

Ev tedavisinde olduğu gibi yine basamaklı bir tedavi yaklaşımı uygulanır.

2.9.4.2.1.Orta-Ağır Alevlenme Tedavisi:

- a.** Atak nedenine yönelik tedavi uygulanır. Orta-ağır alevlenmelerde antibiyotik seçimi yaparken Gram boyamada hakim mikroorganizma gözönünde bulundurulmalıdır. Gram pozitif kokların varlığında evde tedavide kullandığımız antibiyotikler kullanılabilir. Gram negatif mikroorganizmaların varlığında ve bronşektazinin eşlik ettiği durumlarda ise antibiyotik seçiminde 2. ve 3. kuşak sefalosporinler ve kinolonlar da dikkate alınmalıdır.
- b.** Beta-2 agonist dozu arttırılır. Her 3-4 saatte bir 6-8 püskürtme veya her 1.5-2 saatte bir doz inhalasyon solüsyonu uygulanır.
- c.** İpratropium bromür dozu arttırılır. Her 3-4 saatte bir 6-8 püskürtme veya 4-8 saatte bir doz inhalasyon solüsyonu uygulanır.
- d.** Teofilinin bronkodilatasyon, mukosilyer klirenste artma, periferik pulmoner vasküler basınçta düşme, sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve diyafragma kontraktilesinde artma gibi etkileri vardır. Atakta serum düzeyi 8-12 mikrogram/ml olacak şekilde IV uygulanır. Daha önce teofilin kullanmayanlarda veya klirensini etkileyecek herhangi bir durum olmayanlarda başlangıçta 5-6 mg/kg yükleme dozu en az 20 dakikada verilir. İdame dozu 0.5 mg/kg/saattir. Teofilin klirensini etkileyecek bir durum olduğunda yükleme dozu 2.5 mg/kg olarak günde toplam 300 mg'dır. İdame dozu ise hasta semptomatik olmadığı veya serum konsantrasyonu < 10 mg/ml olmadığı sürece 400 mg/günü geçmemelidir.
- e.** Ağır atakta oral ya da IV olarak 0.5-1 mg/kg/gün dozunda prednizolon (veya eşdeğeri) uygulanır. Oral veya IV verilebilir. Total süre 10 gündür.
- f.** Balgam viskozitesi çok fazla ise mukoaktif ilaçlar kullanılabilir. N-asetilsistein, ambroksol, bromeksin, potasyum iyodür gibi mukolitik ilaçlar mukustaki mukoproteinleri parçalayarak viskoziteyi azaltır ve balgamın sıvı hale geçmesini sağlar.
- g.** Sıvı dengesi ve beslenme kontrol edilir.
- h.** KOAH ile birlikte başka hastalıklar varsa tedavi edilir.
- i.** Gerekirse profilaktik heparin tedavisi yapılır.

2.9.4.2.2.Yaşamı Tehdit Eden Alevlenmelerin Tedavisi:

a. Uygulanan tedaviye rağmen iyileşme sağlanamayan hastalarda koma, kardiyak ve solunum arresti yoksa yukarıda belirtilen yoğun tedaviye ek olarak yüz ve burun maskesi kullanılarak CPAP (sürekli pozitif hava yolu basıncı) veya BİPAP (bi-level pozitif hava yolu basıncı) ile non-invaziv mekanik ventilasyon uygulanır.

b. Hastada koma, kardiyak veya solunumsal arrest varsa yukarıda belirtilen yoğun tedaviye ek olarak endotrakeal entübasyon ve invaziv mekanik ventilasyon uygulanır (64).

2.10.KOAH'TA MEKANİK VENTİLASYON

KOAH atağında tıbbi tedavi, akciğer fonksiyonlarını maksimum hale getirmeyi ve atağı tetikleyen nedeni ortadan kaldırmayı hedeflemektedir (65,66). Ortaya çıkabilecek solunum yetmezliğindeki ventilasyon desteğinin amaçları ise, doku hipoksisini önlemek, asidoz ve hiperkapniyi kontrol etmektir. Bunlar 4 temel strateji ile sağlanmaktadır:

- Oksijen tedavisi,
- Solunum stimülanları,
- Non-invaziv mekanik ventilasyon,
- İnvaziv mekanik ventilasyon (65).

KOAH ataklarının %25'inde, tıbbi tedavi ve kontrollü oksijen tedavisine rağmen mekanik ventilasyon gereği doğmaktadır. KOAH'a bağlı solunum yetmezliklerinde, hava yolu direncinde ve ventilasyon-perfüzyon (V/Q) dengesizliğinde artış hipoksemiye derinleştirir. Hava yolu direncinin yanı sıra, intrinsek ekspirium sonu pozitif basınç (iPEEP)'in de artışı, solunum kas yorgunluğuna yol açarak, hiperkapni ve solunumsal asidozu şiddetlendirir. Bu şartlarda tıbbi tedavi yetersiz kalabilir ve mekanik ventilasyon desteği gerekir. Mekanik ventilasyonun amacı, atağa yol açan neden tedavi edilene kadar solunum işini ventilatöre yükleyerek solunum kaslarını dinlendirmek, gaz değişimini düzeltmek ve asit-baz dengesini devam ettirmektir (2).

KOAH ataklarında mekanik ventilasyon 2 şekilde yapılabilir:

- 1- İnvaziv mekanik ventilasyon (IMV)
- 2- Non-invaziv mekanik ventilasyon (NIMV)

2.10.1.KOAH'ta İnvaziv Mekanik Ventilasyon:

Konvansiyonel tedaviye yanıt vermeyen KOAH atağına sekonder solunum yetmezliği gelişen hastalar, trakeal entübasyon yapılarak, IMV'a alınır. Ancak IMV'un bir kısmı trakeal entübasyon, bir kısmı da mekanik ventilasyon sırasında gelişebilecek komplikasyonlar nedeniyle morbiditesi yüksektir. Ayrıca, bu hastaların IMV'dan ayrılması zor olabilir ve hem yoğun bakım ünitesi (YBÜ), hem de hastanede yatış süreleri uzayabilir (2,67).

KOAH'ta invaziv mekanik ventilasyon endikasyonları:

a.Kesin endikasyonlar:

- Solunum ve/ veya kalp durması
- Hava yolu açıklığının sağlanamaması
- NIMV'un başarısız olması veya uygun olmaması

b.Rölatif endikasyonlar:

- Solunum kas yorgunluğu, yardımcı solunum kaslarının kullanımı ve paradoksal hareket
- Takipne (solunum sayısının 35/dk üzerinde olması)
- Hayatı tehdit eden hipoksemi ($PaO_2 < 40$ mmHg, $PaO_2/FiO_2 < 200$)
- Asidoz ($pH < 7.25$) ve hiperkapni ($PaCO_2 > 60$ mmHg)
- Somnolans ve diğer mental bozukluklar
- Kardiyovasküler komplikasyonlar (hipotansiyon, şok, kalp yetmezliği)
- Diğer komplikasyonlar (metabolik bozukluklar, sepsis, pnömoni, pulmoner emboli, masif plevral efüzyon) (3,68).

2.10.2.KOAH'ta Non-İnvaziv Mekanik Ventilasyon:

KOAH'lı hastalarda entubasyon ve IMV'un morbidite ve mortalitesinin yüksek ve 'weaning'in güç olması, entubasyon olmaksızın yüz ve burun maskesi ile uygulanan NIMV'ye ilgiyi arttırmıştır (2,3). Non-invaziv mekanik ventilasyon uygulaması, üst solunum yollarının savunma mekanizmalarını korur, sedasyona ihtiyaç göstermez ve daha konforludur.

Öncelikle, KOAH ataklarında ortaya çıkan ve mekanik ventilasyon gereken solunum yetmezliklerinin tedavisinde uygulanmaktadır. Ancak tartışmalı olmakla birlikte, ciddi KOAH'lı stabil hastaların tedavisinde de evde uzun süreli mekanik ventilasyon desteği kullanılabilir.

KOAH atağa sekonder, özellikle hiperkapnik solunum yetmezliği nedeniyle hastaneye yatırılan hastalar için alternatif mekanik ventilasyon tedavidir (66).

KOAH atakta NIMV uygulamasının amaçları; alveol ventilasyonunun artırılması, solunum kaslarının yükünün azaltılması, PaCO₂'nin düşürülmesi ve bozukluklar giderilene kadar pH'yı sabit tutmaktır. Non-invaziv mekanik ventilasyon yoluyla pozitif basınç uygulaması atelektazileri düzelterek, solunum merkezinin CO₂'ye duyarlılığını normale döndürür ve hipoventilasyonu engeller (3).

KOAH atağa sekonder solunum yetmezliklerinde NIMV uygulamalarının değerlendirildiği metaanalizde; tıbbi tedaviye ek olarak burun ya da yüz maskesi ile NIMV uygulanan, tümü KOAH atak tanılı ve başvuru PaCO₂>45 mmHg olan randomize çalışmalar gözden geçirilmiştir (66). Sonuçlar KOAH atağı sonucu gelişen solunum yetmezliği nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların tıbbi tedavilerine NIMV'un eklenmesinin faydalı olduğunu göstermiştir (Kanıt A). NIMV uygulaması, istatistiksel olarak anlamlı şekilde, 1 saat içinde solunum sayısını ve arteriyel kan gazı analizlerinde PaCO₂ ve pH değerlerini iyileştirmiş, komplikasyon gelişme, entubasyon ile IMV gereği ve mortalite risklerini azaltmış, hospitalizasyon sürelerini kısaltmıştır. Solunum yetmezlikli hastaları entübasyondan korunması NIMV'un en önemli faydasıdır. Solunumsal asidoz, solunum yetmezliği gelişen KOAH'lı hastalar için en önemli prognostik faktördür. Tedavilerin temel amacı da asidozun erken düzeltilmesidir. Sonuç olarak NIMV, KOAH ataklarında etkin bir tedavi yöntemidir.

Solunum yetmezliği aşamasında, ciddi solunumsal asidoz ortaya çıkmadan önce, entubasyon gereği ve mortalite riskini azaltmak için, erken dönemde uygulanmaya başlanmalıdır. Non-invaziv mekanik ventilasyonun, IMV'un yerine geçen değil, entübasyonu geciktiren veya önleyen bir yöntem olduğu unutulmamalıdır.

Günümüzde prospektif, randomize, kontrollü çalışmalar ile NIMV'un etkinliği kabul edilmiş ve GOLD uzlaşı raporunda KOAH atak tedavisinde Kanıt A düzeyinde yerini almıştır (1).

KOAH'ta NIMV endikasyonları:

Aşağıdaki kriterlerden en az ikisinin varlığında başlanmalıdır:

- Yardımcı solunum kaslarının kullanılması
- Ciddi nefes darlığı
- Solunum sayısının 25/dakika üzerinde olması
- Arteriyel kan gazı analizinde; pH: 7.30-7.35 ve PaCO₂: 45-60 mmHg olması

Uygulama için hasta uyanık, koopere (karbondioksit narkozu hariç) ve hemodinamik açıdan stabil olmalı, havayollarını koruyup sekresyonlarını atabilmelidir.

NIMV kontrendikasyonları:

- Kalp ve/veya solunum durması
- Bilinç kaybı/bozukluğu
- Hemodinamik bozukluk (hipotansiyon, şok, ciddi aritmi, anstabil angina, akut myokard infarktüsü, aktif akut gastrointestinal sistem kanaması)
- Öksürük veya yutma refleks kaybı, özofagus cerrahisi
- Akut kraniofasiyal travma, yanık veya cerrahisi (2,3,65).

2.10.2.1.NIMV Başarırsızlık Göstergeleri:

Bazı faktörlerin, KOAH atakta NIMV uygulaması için başarırsızlık göstergesi olduğu düşünülmektedir:

- İleri yaş
- Ağır hiperkapni-derin solunumsal asidoz (koma, konfüzyon)
- Yüksek APACHE skoru (daha ağır hastalık göstergesi)
- Eşlik eden hastalık (pnömoni, kardiyak hastalık)
- Arteriyel kan gazı analizinde, pH ve Pa CO₂'de 1-4 saat içinde yanıtızlık
- Ajitasyon ve kooperasyon eksikliği
- Maskenin yerleşmesine engel olan durumlar
- Atak nedeninin kısa sürede reversibilite göstermemesi (69).

2.10.2.2.NIMV'un Başlanması:

NIMV'un başarılı bir şekilde uygulanabilmesi için hastaya uygun maske, uygun ventilatör bağlantıları ve uygun ventilatör seçimi yapılmalıdır. Değişken basınç ve akım hızlarında hava-oksijen karışımı hastaya verilmelidir. Hasta yanıtının takibinde uygun ekipman ve tecrübeli ekip önemlidir. Teknik yetersizlikte öncelikle ventilatör ya da ekipmanın acemice kullanımı sorumlu olabilir (79).

2.10.2.3.NIMV'un Yeri:

Akut solunum yetersizliğinde NIMV, yoğun bakım ünitesinde, ara YBÜ'de (pH<7.30) acil serviste ya da hastane kliniklerinde uygulanabilir. NIMV'a başlandıktan sonra hastanın monitörizasyon gereksinimine göre hasta YBÜ'ne nakledilir. Kronik solunum yetersizliğinde hastanın kliniği gerektirmiyorsa NIMV başlamak için hastanın hastaneye yatırılmasına gerek yoktur ve gerekirse basınç titrasyonu için uyku laboratuvarından yararlanılabilir. Bu tip kronik hastalar için NIMV'un yapılacağı ortamdaki çok, deneyimli kişinin varlığı daha önemlidir (79).

2.10.2.4.Maskeler:

Noninvaziv mekanik ventilasyonda endotrakeal tüp yerine başlıca 5 tip maske veya araç kullanılmaktadır.

1. Yüz maskesi (ağız ve burunu kapsar)

2. Nazal maske
3. Tam yüz maskesi (tüm yüzü kapsar)
4. Nazal yastık veya tıkaç
5. Ağız parçası

Bunlara tüm başı içerisine alan helmeti de ekleyebiliriz. Kronik kullanımda kişiye özel maskeler de kullanılabilir. Akut solunum yetmezliğinde yaklaşık % 70 yüz maskeleri, % 25 nazal maskeler, % 5 de nazal yastık kullanılmaktadır. Noinvaziv mekanik ventilasyonun başarısında maske kaçakları, ventilator hasta uyumu ve hastanın işlemi tolere edebilmesi bakımından çok belirleyici olduğundan maske seçimi çok önemlidir. Yüz maskeleri hem ağız hem burnu kapsadığı için özellikle ağızdan solunum yapan hastalarda veya burun kanalları tıkalı olan hastalarda çok yararlıdır. Ancak tüm yüz maskesi nazal maskelere göre daha fazla klostrofobiye yol açmakta ve daha az tolere edilmektedir (70). Nazal maskeler daha iyi tolere edilmelerine karşın ağızdan olan kaçak çok ciddi boyutlara ulaşabilmekte, hatta bunu engellemek için çene parçası kullanılmak zorunda kalınmaktadır. Ayrıca transnazal basınç 10-15 cmH₂O olduğunda akımda ciddi azalmalar oluşabilmektedir (71). Bunun da ventilasyonu zorlaştırabileceği düşünülebilir. Nazal maskenin yüz maskesine bir avantajı da daha az ölü boşluğa sahip olduğundan CO₂'in yeniden solunumuna daha az neden olmasıdır.

Uygun büyüklükte maske kullanılmazsa veya maske çok sıkılırsa cilt hasarı oluşabilir. Son yıllarda bunu önlemek için tüm yüzü kaplayan maske kullanılmaya başlanmıştır. Özellikle diğer maskeler ile cilt hasarı olan veya diğer maskeleri tolere edemeyen hastalarda kullanmak yararlıdır. Tüm başı içine alan maskeler ile ilgili çalışmalar yayınlanmıştır. Bu tip bir maske ile elde edilen gaz değişiminin yüz maskesi ile kıyaslanabilir olduğu, hasta uyumunun daha iyi olduğu iddia edilmektedir (72,73). Ancak bu maske ile hastalarda yüksek karbondiyoksit yeniden solunumu olduğu ve hasta için çok daha fazla gürültülü olduğu akılda tutulmalıdır (74,75). Bu maske ile yalnızca CPAP uygulanmamalıdır, yüksek akım hızları karbondioksitin sistemden temizlenmesi için gereklidir.

2.10.2.5.Ventilatörler :

Ventilatör tipinin seçiminde personelin tecrübesi, hastanın durumu, tedavi ihtiyaçları ve bakımının yapılacağı yer dikkate alınmalıdır. Endotrakeal entübasyonun getireceği riskler, hipoksemik akut solunum yetmezliğinde %40 kadar yüksek olabilir. Bu durumdaki hastalar YBÜ ekibinin hazır olduğu ve kolayca invaziv ventilasyona geçilebileceği bir yerde takip edilmelidir. Volüm ya da basınç kontrollü şekilde mod seçimi yapılır, alarmlar ayarlanır. Maskeden hava kaçağı durumunda yüksek başarısızlık olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır. Hava kaçağının yakın monitörizasyonu, NIMV sırasında ventilatör ayarlarını en uygun duruma getirmek zorunludur.

Yoğun bakım ventilatörleri kullanılabileceği gibi, pozitif basınç veren taşınabilir cihazlar da kullanılabilir. Yoğun bakım ventilatörlerinin alarm ve monitörizasyon olanakları daha fazladır ve inspirasyonda daha fazla basınç verebilirler, fakat pahalı cihazlardır. Yoğun bakım ventilatörleri inspirasyonun başlatılması, sonlandırılması ve hava kaçağının kompanse edilebilmesi bakımından bilevel cihazlardan daha başarılıdır. Bazı bilevel cihazların inspirasyonda hava akım hızını arttırmaları, solunum işinin artmasına neden olabilir. Hem inspirasyon hem de ekspirasyon için aynı hortumu kullanan cihazlar karbondiyoksitin yeniden solunmasına neden olur. Yeniden solunum (rebreathing), ekspirasyon valflerinin kullanımı ile önlenemez, fakat bu kez de ekspiratuvar direnç ve ekspirasyon işinde artış ile karşılaşılır. İspirasyonun nereye kadar süreceğini belirleyen volüm ya da basınç sınırlı modlar kullanılabilir. Basınç ve volümle sınırlı modlar arasında başarı açısından fark yoktur. Basınç destekli ventilasyon ile hasta uyumunun daha iyi olduğu belirtilmektedir (76-78).

Basınç sınırlı ventilatörler taşınabilir, daha ucuz, hava kaçağı kompensasyonu daha iyi olmasına karşın, yeterli alarm olanakları olmayan ventilatörlerdir. Bu nedenle gece ya da gün içi aralıklı uygulanan ventilasyonda kullanılabilir. Volüm sınırlı ventilatörler ise yüksek basınç oluşturabilir, alarm olanakları daha iyidir, genellikle şarj edilebilir ve bu nedenlerle daha çok spontan solunumu olmayan hastalarda, nöromusküler sorunları olanlarda tercih edilir (79).

2.10.2.6.NIMV'da Modlar:

Teorik olarak invaziv mekanik ventilasyonda hangi modlar uygulanıyor ise noninvaziv mekanik ventilasyonda da aynı modlar kullanılabilir. Ancak gerek NIMV yapılan ventilatörlerin hepsinin yoğun bakım ventilatörlerinin tüm özelliklerine sahip olmaması, gerek NIMV nin klasik olarak destek şeklinde uygulanması ve gerekse NIMV sırasında olabilen kaçaklar modlarda bazı kısıtlamalara yol açmaktadır. Temel olarak tidal volüm iki şekilde verilebilir; biri volüm hedefli diğeri ise basınç hedeflidir. Volüm hedefli mekanik ventilasyonda önceden belirlenmiş bir tidal volüm hastaya verilir. Bunun için bir akım hızı saptanır. Eski ventilatörlerde akım hızının saptanması mümkün olmadığından hedeflenen volümü vermek için yeterli zaman sağlanamayabilir. NIMV volüm hedefli şekilde yapılır ise oluşabilen kaçaklar sorun olabilmektedir.

Basınç hedefli mekanik ventilasyonda önceden belirlenmiş bir hava yolu basıncına ulaşarak bir volüm oluşturmak söz konusudur. Basınç destekli ventilasyon (Pressure support ventilasyon-PSV) bu şekilde NIMV de en sık kullanılan basınç hedefli moddur. PSV'de hasta eforu ile tetiklenen solunumda maske içi basıncı istenen hedefe ulaşana kadar volüm hastaya doğru gönderilir. Ekspiryum ise akımın belirli bir değerin altına düşmesi ya da önceden belirlenmiş bir zamanın sona ermesi ile başlar. Maske içi basınçlarda ani artışlar solunum desteğinin durmasına yol açar (örneğin hastanın öksürmesi)(79).

a) Sürekli Pozitif Hava Yolu Basıncı (CPAP):

İntermittan pozitif basınçlı ventilasyon yerine, bazı solunum yetmezliği tiplerinde kullanılabilir. İspirasyonu aktif olarak desteklemediğinden gerçek bir ventilatör modu değildir. İspirasyon ve ekspirasyon esnasında sabit bir basınç vererek, fonksiyonel rezidüel kapasiteyi (FRC) arttırır ve çökmüş veya iyi havalanamayan alveolleri açar, sağdan sola şantı azaltarak oksijenasyonu düzeltir. FRC'deki düzelme akciğer kompliyansını da düzelterek solunum işini azaltır (80). Ayrıca sol ventrikül transmural basıncını azaltıp, 'afterload'u azaltarak kardiyak outputu arttırabilir, bu da akut pulmoner ödem için cazip bir mod oluşturur (81,82).

Akut solunum distresinde CPAP vermek için uygulanan basınç 5-12 cm H₂O arasında değişir. Bu basınçlar, komprese edilmiş gaz kaynağına bağlı CPAP valfi, obstruktif apne tedavisinde kullanılan portatif ev CPAP üniteleri veya yoğun bakım ventilatörleri ile uygulanabilir.

b) Basınç Limitli Ventilasyon:

Entübe hastalar için tasarlanan yoğun bakım ventilatörlerinin çoğunda basınç limitli modlar mevcuttur. Bu ventilatörlerin çoğu ile PSV uygulanabilir. Bu modda önceden ayarlanmış bir inspirasyon basıncı spontan solunum eforlarına yardımcı olur. Yoğun bakım ventilatörlerinin çoğunda ayrıca basınç kontrollü ventilasyon (PCV) modu da bulunur. Bu mod ile zaman sikluslu önceden ayarlanmış inspirasyon ve ekspirasyon basınçları verilebilir, dakika solunum sayısı ile beraber inspirasyon/ekspirasyon (I/E) oranı ayarlanabilir. Bu modların çoğu destekleyici solunum sayısı ile uyumlu hasta tetiklemesine izin verir.

PSV'nin diğer ventilatör modlarından en büyük farkı her nefeste daha farklı inspirasyon süresinin oluşabilmesidir. Bu şekilde hastanın spontan solunum şekline yakın bir solunum desteği sağlanır. Hastanın başlattığı hassas bir tetikleme sistemi basınç desteğini yollamaya başlar ve inspiratuvar akımdaki azalma ventilatörün ekspiratuvar siklusa geçmesine neden olur. Bu şekilde PSV, hastanın hem inspirasyon süresini hem de dakika solunum sayısını ayarlamasına izin verir. IMV sırasında weaning sürecinde görüldüğü gibi, PSV çok iyi bir hasta-ventilatör senkronizasyonuna, azalmış diyafragma işine ve artmış hasta konforuna neden olur. Ancak özellikle KOAH hastalarında hasta-ventilatör asenkronizasyonuna da neden olabilir. Yüksek basınç desteği ve bunun sonucunda oluşan yüksek tidal volümler daha sonraki nefeslerde yetersiz solunum eforlarına neden olabilir, bu da tetiklemeyi engelleyebilir. Aynı zamanda, KOAH hastalarında görülen kısa süreli hızlı inhalasyonlar PSV modunun ekspiriyuma geçebilmesi için gerekli süreyi sağlayamayabilir, bu şekilde makine hala inspiratuvar nefesi verirken hastanın ekspiratuvar eforu başlayabilir (83). Hastanın makineyi ekspiriyuma geçirebilmesi için ekspiratuvar kuvvet sarfetmesi gerekir ki, bu da solunum konforsuzluğunu arttırır. NIMV esnasında, kaçaklar nedeni ile bu şekildeki asenkronizasyon artar.

PSV sıklıkla yoğun bakım ventilatörleri ile verilir, basınç limitli ventilasyon veren, 'bi-level' (çift basınçlı) portabl cihazlar da mevcuttur. Yeni piyasaya verilen 'bi-level' cihazlarda gelişmiş alarm, monitörizasyon kapasitesi, grafik görüntü ve oksijen karıştırıcılar vardır, bu cihazların akut solunum yetmezliklerinde kullanılması daha uygundur.

Ucuzluğu, portabl olması ve rahatlığı nedeniyle sadece gece solunum desteği gereken kronik solunum yetmezlikli hastalarda 'bi-level' cihazlar çok popüler olmuştur. Volüm limitli ventilatörlerden farklı olarak, bunlar inspiratuvar akımlarını sistemdeki kaçağa göre değiştirebilirler, böylece de kaçağın mevcut olduğu durumlarda daha iyi gaz değişimine imkan tanırırlar. Bu cihazların önemli kısıtlılıklarından birisi, pasif ekshalasyon valfi ile beraber tek tüp kullandıkları için yeniden solumaya (rebreathing) yol açabilmeleridir (84).

c) Volüm Limitli Ventilasyon:

Yoğun bakım ventilatörlerinin çoğunda basınç ve volüm limitli modlar aynı anda bulunur, bunların ikisi de NIMV amacı ile kullanılabilir. Kronik uygulama için volüm limitli mod tercih ediliyorsa, portabl volüm limitli ventilatörler pratikliği ve fiyatı nedeniyle tercih edilir. Bunlar IMV gibi, standart boru, oksijen takviyesi, ekshalasyon valfi ve gerektiğinde nemlendirici ile kullanılır. Yukarıda bahsedilen portabl basınç limitli ventilatörler ile karşılaştırıldığında, volüm sınırlı ventilatörler daha pahalı ve ağırdırlar. Ancak daha gelişmiş alarmları vardır, daha yüksek pozitif basınç seviyesi oluşturabilirler ve genellikle aküleri vardır. Bu ventilatörler genelde spontan hasta tetiklemesine izin vermesi için asist/kontrol moda ayarlanır, destek dakika ventilasyon sayısı da, hastanın spontan solunum sayısının dört sayı altı olarak ayarlanır. IMV'dan farklı olarak, kaçakları kompanse etmek için, tidal volüm 10-15 mL/kg gibi yüksek değerde olacak şekilde ayarlanır. Mevcut volüm limitli ventilatörler, sürekli ventilasyon desteği gerektiren hastalar veya yüksek basınç gerektiren, ileri derecede göğüs duvarı deformiteli veya obez hastalar için uygundur (85).

d) Yeni Non-invaziv Ventilatör Modları:

NIMV'nin başarısı için hasta konforu ve uyumu şart olduğundan, hastanın istediği solunum paternini yansıtabilen yeni modlara ilgi büyüktür. Bu modlardan birisi proportional asist ventilasyondur (PAV), burada basınç veya volüm yerine, hastanın eforu hedeflenir (86). Devredeki bir pnömotak ile hastanın inspiratuvar akımını ve bunun integrali volümünü anında izleyerek, hastanın solunum eforuna hızlı bir şekilde yanıt verme kapasitesine sahiptir. Flow ve volüm sinyallerindeki arttırma düğmesi ayarlanarak, asiste edilmesi istenen solunum işi ayarlanabilir (85).

2.10.2.7.Tetikleme:

NIMV çoğunlukla destek modlarında yapıldığından ventilatörün solunumu başlatması için ventilatörün tetiklenmesi gerekir. Tetikleme klasik olarak iki şekilde olur:

1-Basınç tetiklemeli

2-Akım tetiklemeli

Basınç tetiklemeli uygulamalarda hasta kendi eforu ile inspiyuma başladığında sistemde solunum merkezi uyarısının gücü ve solunum kaslarının gücü ile orantılı bir negatif basınç oluşur ve ventilatör bunu solunumun başlatılması için bir uyarı olarak kabul eder. Solunum merkezinin uyarı gücü arttıkça, oluşturulan negatif basınç daha belirgin hale gelir.

Akım tetiklemeli uygulamalarda ise genellikle sistemde sabit ve devamlı akım varlığında hastanın inspiratuvar eforu ile başlayan akım, ventilatör tarafından solunumun başlatılması için uyarı olarak kabul edilir. İnspirasyonun tetiklenmesinde, akım tetiklemenin, basınç ya da volüm tetiklemeye göre solunum işini yaklaşık %15 azalttığı bildirilmektedir

IMV'de yapılan çalışmalarda solunumun tetiklenmesi için gerekli efor akım tetiklemeli modda basınç tetiklemeli moda göre daha düşüktür. Bu durum NIMV için de spesifik olarak gösterilmiştir. Akım tetiklemeli modda solunum işinin daha az olması, tetikleme fazından ve kısmen de PEEP'in görece olarak daha az olması sorumludur. NIMV'de kaçak, basınç tetiklemeli uygulamada basınçta düşüşe yol

açarak yeni bir nefesin başlamasına yol açar (autocycling). Akım tetiklemeli uygulamada PEEP korunur, ancak yine de 'autocycling' olabilir (79).

2.10.2.8.Ventilatör Ayarları:

Düşük inspiratuvar basınçları (8-10 cmH₂O) ile başlanıp basınçlar giderek arttırılabileceği gibi, 20 cmH₂O gibi yüksek bir basınçla başlayıp hasta tolere edemezse basınçlar azaltılabilir. Genellikle en az 5 cmH₂O PEEP, oto-PEEP'i yenmek için önerilmektedir. Akut klinik tabloda apneleri engellemek ve hava kaçağından dolayı ventilatörün tetiklenememesinin yol açacağı güvenli bir şekilde inspirasyondan ekspirasyona geçememe olasılığını aşmak için bir backup solunum sayısı konabilir (79).

2.10.2.9.Ek Uygulamalar:

Oksijen, saturasyon %90 üzerinde olacak şekilde verilmelidir. Üst hava yollarının nemlendirme mekanizması devre dışı kalmadığından kısa süreli uygulamalar için nemlendirici gerekli değildir. Hava kaçağı fazlaysa nemlendirici kullanmak nazal direnci azaltabilir. Kronik uygulamalarda ise özellikle kış aylarında olmak üzere nemlendirici genellikle gereklidir. Rutinde nazogastrik sonda takılması gerekli değildir. Bulantı ve kusmaya eğilimli hastalar için nazogastrik sonda takmak, aspirasyon olasılığını azaltmak açısından yararlıdır (79).

2.10.2.10.NIMV Sırasında Hastanın Monitörizasyonu:

Subjektif olarak akut tabloda hastanın dispnesinin düzelmesi, bilinç durumu, kronik tabloda özellikle uyku ile ilgili semptomları izlenmelidir. NIMV sırasında hastanın maske ya da hava akımından kaynaklanabilecek sorunları izlenmelidir.

Solunum sayısının NIMV başladıktan sonra 1-2 saat içinde normale dönmesi en önemli başarı göstergelerinden biridir. İnterkostal çekilmeler, paradoks solunum ve artmış sempatik aktivite bulgularının düzelmesi yapılan işlemin başarılı olduğunu

gösterir. Hava kaçağı ve hasta- ventilatör uyumu da gözlenmelidir. Monitörize edilebilirse tidal volümün 7 ml/kg'dan fazla olması istenir. Tablo 9'da önerilen protokol görülmektedir.

Tablo 9. NIMV başlanmasında önerilen protokol (79)

Hastanın uygun bir şekilde gözlenebilecek yerde olması sağlanır, oksimetre takibi, klinik olarak gerektiğinde vital bulguların takibi yapılır.

Gövde en az 30° yükseltilir.

Uygun maske seçilir.

Ventilatör seçimi yapılır.

Maske uygun bir başlık ile yerleştirilir.

Maske ventilatör hortumuna bağlanıp ventilatör çalıştırılır.

Spontan moda, uygun backup verilerek düşük basınç (inspirasyon:8-12 cmH₂O, ekspirasyon 3-5 cmH₂O) ya da volüm (10ml/kg) sınırlı olarak ventilasyona başlanır.

Hasta tolere ettikçe inspirasyon basıncı (10-20 cmH₂O'ya) ya da tidal volüm (10-15 ml/kg) arttırılır. Nefes darlığının azalması, solunum sayısının azalması, tidal volümün artması ve hasta ventilatör uyumu kontrol edilir.

Oksijen saturasyonu 90'ın üzerinde tutulacak şekilde O₂ verilir.

Hava kaçağı kontrol edilir.

Nemlendirici takılabilir.

Hafif sedasyon yapılabilir.

Hasta teşvik edilmeli, sık kontrollerle gerekli ayarlamalar yapılmalıdır.

Arter kan gazı ilk 1-2 saatte kontrol edildikten sonra, gerektiğinde tekrarlanmalıdır.

2.10.2.11.Hasta-Ventilatör Uyumu:

Akut tabloda inspirasyon basınçları hastanın tolere edebileceği kadar arttırılabilir. Hasta başlangıçta zamanının büyük bir kısmını NIMV altında geçirirken, primer patoloji iyileştikçe bu süre giderek kısaltılır. Ventilatörsüz dönemde solunum semptomları olmuyorsa NIMV sonlandırılır. Akut kalp yetersizliğine bağlı NIMV

yaklaşık 6-7 saat gerekirken, KOAH'lı hastalarda bu süre 2 gün ve daha fazladır. Kronik solunum yetersizliğinde ise NIMV'ye günde 1-2 saatle başlanarak bu süre gittikçe arttırılır. Özellikle uyku sırasında kullanım önemlidir.

Başlangıçta NIMV, IMV'ye göre hasta uyumunun sağlanarak hava kaçağının önlenmesi ve gerekli ventilatör ayarları nedeniyle tıbbi personelin daha fazla zamanını almaktadır (79).

2.10.2.12.NIMV'un Komplikasyonları:

Komplikasyonların çoğunluğu minor komplikasyonlardır. En sık görülen komplikasyon olan cilt hasarını önlemek için, maskenin yüze fazla bastırılmaması, yüze en uygun maskenin bulunması gerekir. Tüm yüz maskesi, cilt hasarı nedeni ile NIMV yapılamayan hastalarda düşünülmalıdır.

Komplikasyonları şu şekilde sıralamak mümkündür;

- Yüz ve burun cildi hasarı
- Kloströfobi
- Göz irritasyonu/konjunktivit
- Gastrik distansiyon
- Aspirasyon
- Hipotansiyon
- Pnömotoraks

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Çalışma Populasyonu:

Kocaeli Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Servisinde Haziran 2008-Kasım 2009 tarihleri arasında KOAH atak tanısıyla yatırılan 20 hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya dahil edilme ve çalışma dışı bırakılma kriterlerine göre hasta populasyonu belirlendi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

KOAH atak tanısı ile izlenen, NIMV gerektiren atak nedeniyle acil servise başvuran ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar, aşağıdaki kriterlerin varlığında çalışmaya dahil edildi;

- 1- Ciddi nefes darlığı
- 2- Yardımcı solunum kaslarının kullanılması
- 3- Solunum sayısı>25/dakika olması
- 4- AKG analizinde pH<7.35 ve/veya PaCO₂>45 mmHg olması

Çalışma dışı bırakılma kriterleri:

- 1- Solunum arresti,
- 2- Kardiyovasküler instabilite (miyokard infarktüsü, hipotansiyon, aritmi)
- 3- NIMV uygulamasının kontrendike olduğu durumlar (değişken mental durum, kooperasyon eksikliği, yüksek aspirasyon riski, yoğun sekresyon varlığı, yakın zamanlı yüz ve gastrointestinal cerrahi geçirilmesi, pnömotoraks)
- 4- Maske kullanılmasının güç olduğu durumlar (kraniofasiyal travma, nazofaringeal anormallikler, maske uygulamasına engel olabilecek yanık, aşırı obezite varlığı)
- 5-Kontrolsüz hipertansiyon
- 6-Eşlik eden kalp yetmezliği varlığı
- 7-Malignite varlığı
- 8-Evde kronik NIMV kullanıyor olması.

3.2.Çalışma Planı:

Haziran 2008-Kasım 2009 tarihleri arasında KOAH atak tanısıyla Kocaeli Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Servisinde yatırılan 20 hasta çalışmaya alındı. Çalışma öncesi Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındı (Proje No: 2008/73, İAEK 11/4). Çalışmaya alınmasına karar verilen hastalara çalışma sırasında yapılacak işlemleri anlatan bilgilendirme formu okutuldu ve imzalatıldı.

Çalışmaya alınan hastalar, PAV ve PSV grubu olarak randomize edildi. PAV ve PSV, BİPAP Vision (Respironics Inc, PA,US) cihazı kullanılarak uygulandı. Hastalara PerformaTrak marka yüz maskesi (Respironics Inc, PA,US) ile NIMV uygulandı (Şekil 7).



Şekil 7. NIMV uygulaması

PAV uygulanan grupta başlangıç ayarları flow asist (FA): 12 cmH₂O, volum asist (VA): 15 cmH₂O, proportional asist (PA): %80 olarak ayarlandı.

PSV uygulanan grupta başlangıç ayarları inspiratuvar basınç: 12 cmH₂O, ekspiratuvar basınç: 6 cmH₂O olarak ayarlandı.

Her iki grupta da ayarlar kademeli olarak hastanın tolere edeceği düzeye göre ayarlandı. FiO₂, O₂ saturasyonu %88 ve üzeri olacak şekilde ayarlandı. Atak medikal tedavisi inhaler veya nebul beta-2 agonist, antikolinergik, teofilin, intravenöz steroid ve antibiyotik şeklinde düzenlendi.

Hastaların NIMV uygulanmadan önceki AKG değerleri, dakika solunum sayıları (DSS) kaydedildi. NIMV uygulamasının 30. dakikası, 1. saati, 2. saati, 6. saati ve 24. saatinde AKG alındı, DSS ölçüldü. 1. saatte vizüel analog skala ile hasta konforu değerlendirildi. Hastaların hastanede kalış süreleri, entübasyon gerekliliği ve mortalite oranları saptandı.

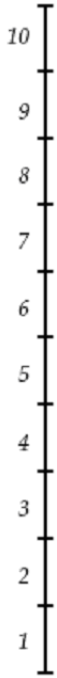
Arter kan gazı incelemesi için alınan kan örneği, Allen testini takiben cilt iyot ile temizlenerek radyal arterden heparinize enjektör ile alındı. Alınan kan örneğinin analizinde OMNI C (Roche, Mannheim, Germany) cihazı kullanıldı.

NIMV uygulamasının 1. saatinde hastalara 'Nefes alıp vermeniz ne kadar rahatlama oldu?' sorusu sorularak vizüel analog skala üzerinde işaretlemeleri istendi. Skala daha sonra ölçüm cetveli ile değerlendirildi (Şekil 8,9)(87).



- Verilen tıbbi bakım ve hastalığınızın iyileşme derecesi sizi ne ölçüde tatmin etti?
- Çizgi üzerinde, tatmin olma derecenize uyan yere çarpı (X) işareti koyunuz.
- Tatmin olma dereceniz yüksekse üst uca, hoşnut kalmadıysanız alt uca doğru işaretleme yapınız.

Şekil 8. Vizüel analog skala



Şekil 9. Vizüel analog skala değerlendirilmesinde kullanılan ölçek

3.2.3.İstatistiksel Analiz:

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS 15.0 programında yapıldı. Sonuçlar \pm standart sapma (SD) olarak ifade edildi. Her iki grubun demografik özelliklerini değerlendirmede tanımlayıcı analiz kullanıldı. AKG ve DSS parametrelerinin grup içi değerlendirmesinde Friedman Testi ve Wilcoxon Testi kullanıldı. Gruplar arası anlamlılığın karşılaştırılmasında Mann Whitney U Test kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık açısından p değeri <0.05 olması anlamlı sayıldı.

4.BULGULAR:

Çalışmaya 5 kadın, 15 erkek olmak üzere toplam 20 hasta alındı. PSV ve PAV grubundaki hastaların demografik özellikleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark görülmedi. Hastaların demografik özellikleri Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Hastaların demografik özellikleri

	PSV	PAV
n	10	10
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	1/9	4/6
KOAH süresi(yıl)	2.5	5.5
Sigara (paket-yıl)	75	35
Yaş (yıl)	61	63

AKG Ölçümleri:

Hastaların bazal AKG değerleri karşılaştırıldığında, PAV grubunda PaO₂ değerinin PSV grubuna göre daha yüksek olduğu saptandı (p: 0.035). Diğer ölçümler açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo11).

Tablo 11. Bazal AKG ve DSS değerleri

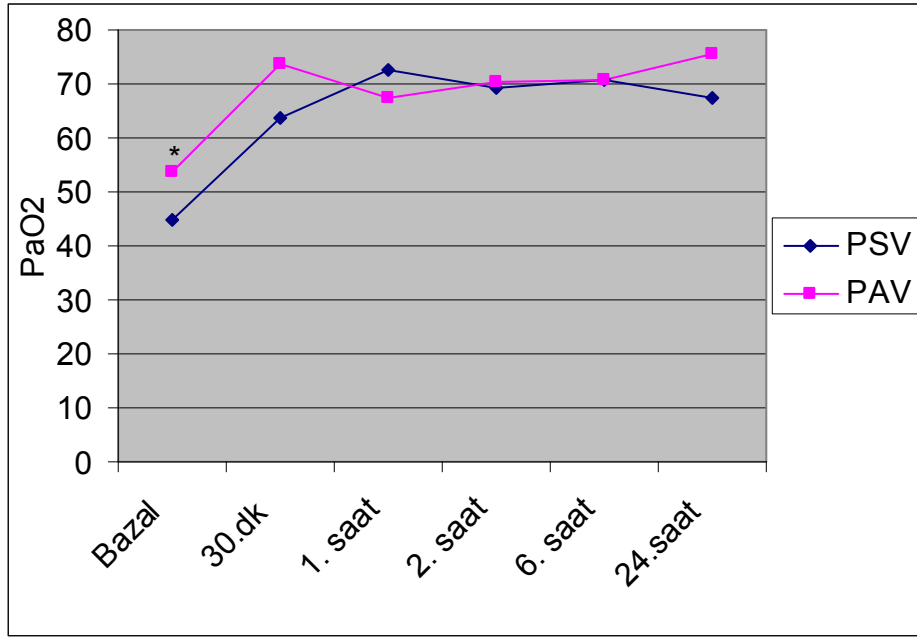
		Minimum	Maksimum	Ortalama
PSV	PaO ₂	31.30	62.10	44.92±8.73
	pH	7.24	7.44	7.33±0.06
	PaCO ₂	53.70	89.50	69.71±10.08
	DSS	28.00	52.00	36.70±8.05
	PaO ₂ /FiO ₂	149.03	242.85	200.53±26.57
PAV	PaO ₂	39.50	69.00	53.80±9.50
	pH	7.28	7.39	7.33±0.03
	PaCO ₂	53.70	89.30	66.75±11.45
	DSS	28.00	42.00	31.40±4.62
	PaO ₂ /FiO ₂	188.09	287.50	228.28±34.20

PaO₂:

PaO₂, her iki grupta da 30. dakikadan başlayarak istatistiksel olarak anlamlı artmış bulundu (PSV: Bazal:44.92±8.73 mmHg, 30.dakika:63.56±15.26 mmHg; PAV: Bazal:53.8±9.50 mmHg, 30.dakika:73.85±16.38 mmHg). Bu artış açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark tespit edilmedi (Tablo12, Şekil 10).

Tablo12. PaO₂ değerleri (*: p<0.05, istatistiksel olarak anlamlı)

	PSV	PAV	p
PaO ₂ bazal	44.92±8.73	53.8±9.50	0.035*
PaO ₂ 30.dk	63.56±15.26	73.85±16.38	0.24
PaO ₂ 1. saat	72.73±20.48	67.5±13.85	0.73
PaO ₂ 2. saat	69.28±7.69	70.24±10.92	0.79
PaO ₂ 6. saat	70.77±10.31	70.82±13.05	1.00
PaO ₂ 24. saat	67.46±15.2	75.50±21.80	0.20



Şekil 10. PaO₂ değerleri (*: p<0.05, istatistiksel olarak anlamlı)

PaCO₂:

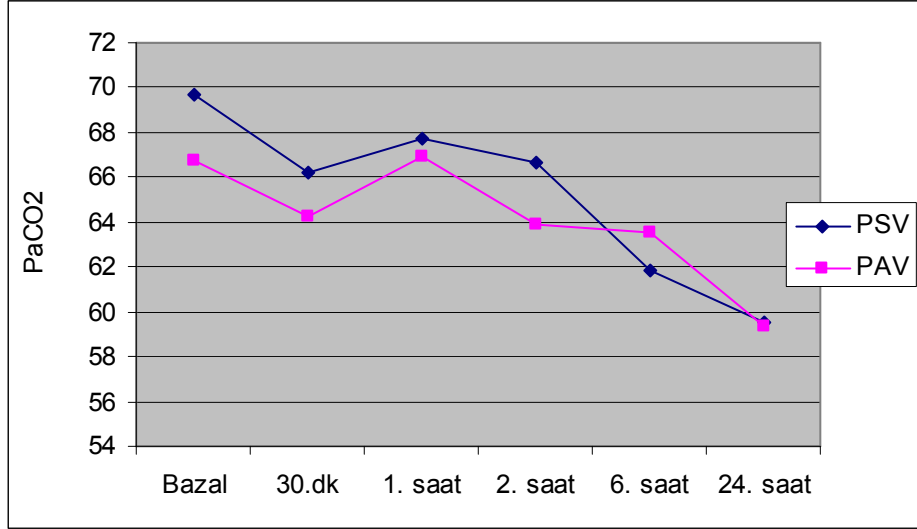
PaCO₂ değerleri Tablo 13 ve Şekil 11’de gösterilmiştir.

Tablo 13. PaCO₂ değerleri

	PSV	PAV	p
PaCO ₂ bazal	69.71±10.08	66.75±11.45	0.43
PaCO ₂ 30.dk	66.19±11.04	64.27±12.22	0.97
PaCO ₂ 1. saat	67.68±10.57	66.90±13.28	0.79
PaCO ₂ 2. saat	66.67±13.67	63.88±12.84	0.52
PaCO ₂ 6. saat	61.81±6.53	63.50±13.62	0.72
PaCO ₂ 24. saat	59.51±10.57	59.31±13.11	0.72

Bazal, 30. dakika, 1. saat, 2. saat, 6. saat ve 24. saat PaCO₂ değerleri karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi. Her iki

grupta da bazal ve 24. saat PaCO₂ değerleri arasında istatistiksel anlamlı düzelme izlendi.



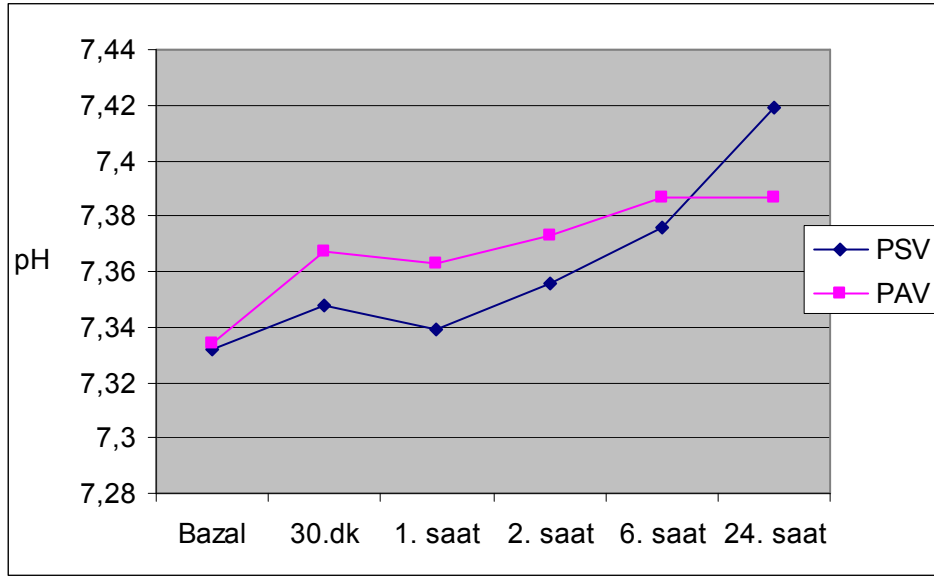
Şekil 11. PaCO₂ değerleri

pH:

Bazal, 30. dakika, 1. saat, 2. saat, 6. saat ve 24. saat pH değerleri karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi. Her iki grupta da bazal ve 24. saat pH değerleri arasında istatistiksel anlamlı düzelme izlendi (Tablo 14, Şekil 12).

Tablo14. pH değerleri

	PSV	PAV	p
pH bazal	7.33±0.06	7.33±0.03	0.97
pH 30.dk	7.34±0.08	7.36±0.05	0.57
pH 1. saat	7.33±0.07	7.36±0.05	0.43
pH 2. saat	7.35±0.06	7.37±0.07	0.57
pH 6. saat	7.37±0.06	7.38±0.07	0.66
pH 24. saat	7.41±0.04	7.38±0.02	0.11



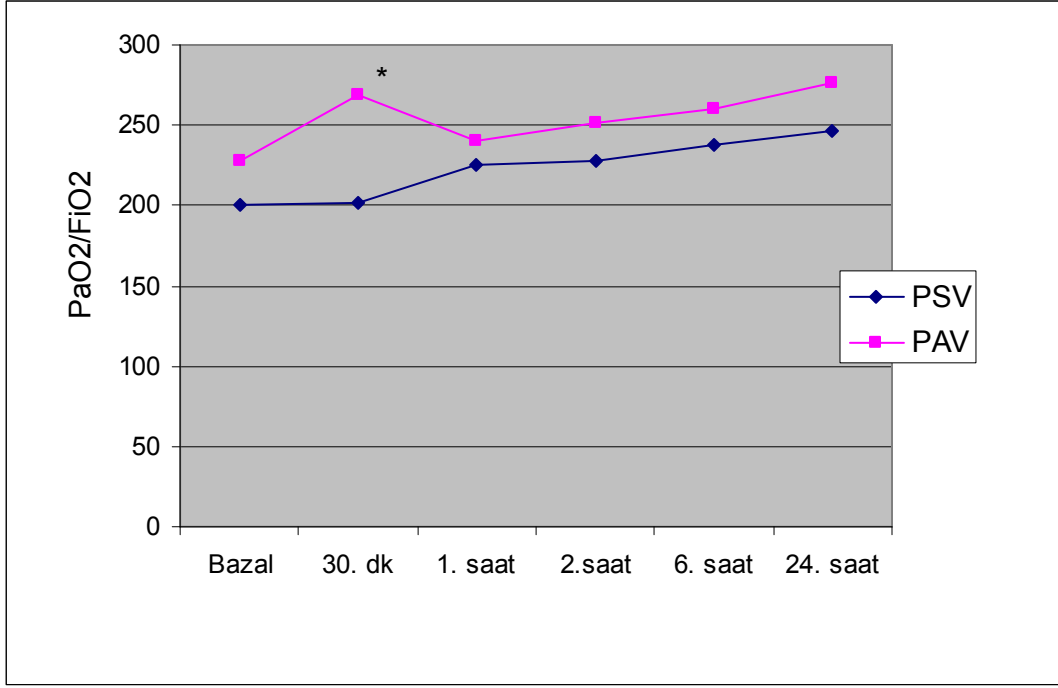
Şekil 12. pH değerleri

PaO₂/FiO₂:

Bazal PaO₂/FiO₂ değerlerinde gruplar arasında anlamlı bir fark yokken, 30. dakika PaO₂/FiO₂ değerinin PAV grubunda, PSV grubuna kıyasla daha yüksek olduğu bulundu (p: 0.003). Fakat diğer ölçümlerde gruplar arasında farklılık tespit edilmedi. Her iki grupta da tedavi ile PaO₂/FiO₂ değerinde anlamlı artış tespit edildi (Tablo 15, Şekil 13).

Tablo15. PaO₂/FiO₂ değerleri(*: p<0.05, istatistiksel olarak anlamlı)

	PSV	PAV	p
PaO ₂ /FiO ₂ bazal	200.53±26.57	228.28±34.20	0.10
PaO ₂ /FiO ₂ 30. dk	201.53±36.95	268.77±58.36	0.003*
PaO ₂ /FiO ₂ 1. saat	225.44±38.77	240.42±39.78	0.43
PaO ₂ /FiO ₂ 2. saat	228.20±20.39	251.04±31.41	0.14
PaO ₂ /FiO ₂ 6. saat	237.60±32.10	260.51±45.05	0.27
PaO ₂ /FiO ₂ 24. saat	246.97±41.78	276.38±85.73	0.49



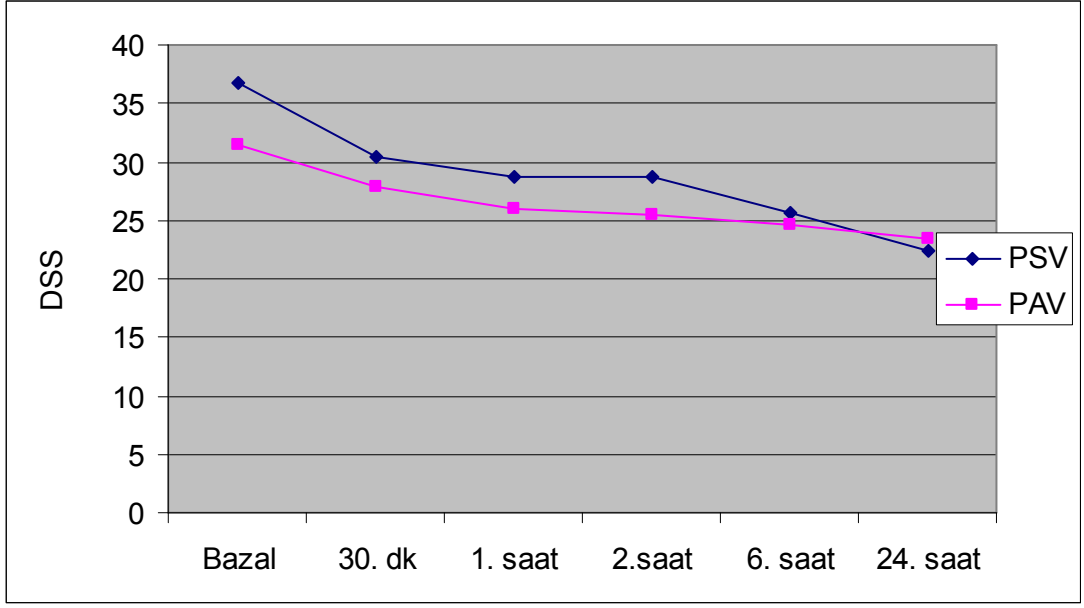
Şekil 13. PaO₂/FiO₂ değerleri (*: p<0.05, istatistiksel olarak anlamlı)

Dakika Solunum Sayısı:

DSS’da her iki grupta da NIMV sonrası azalma izlenmiş olup, gruplar arası anlamlı farklılık tespit edilmedi (Tablo 16, Şekil 14).

Tablo 16. Dakika solunum sayısı değerleri

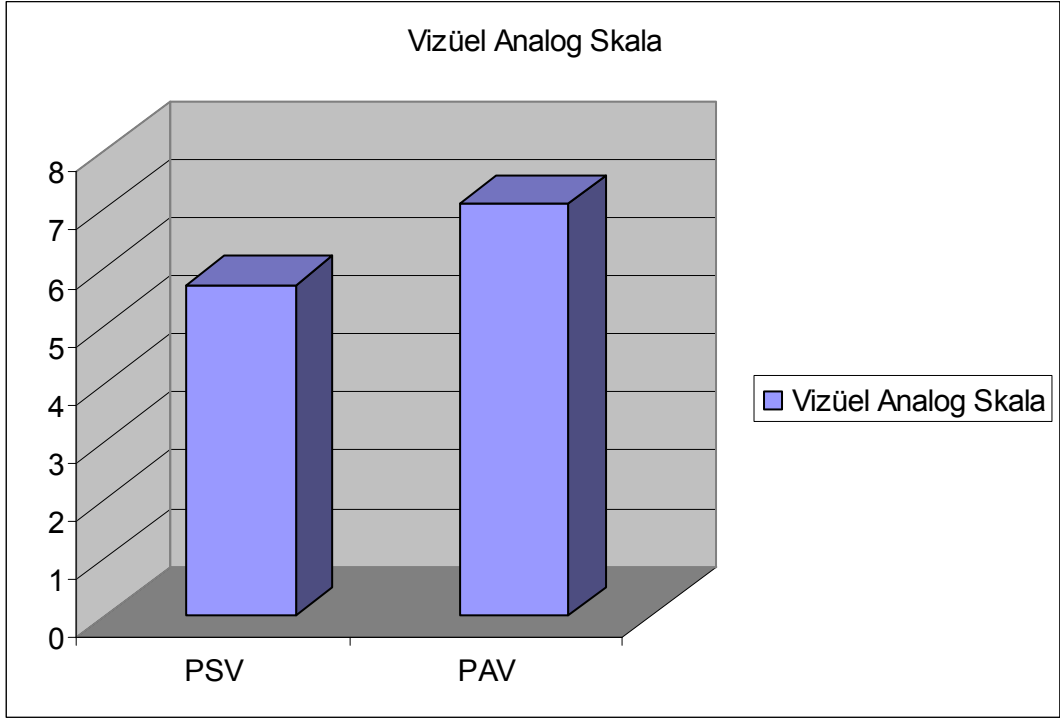
	PSV	PAV	p
DSS bazal	36.70±8.05	31.40±4.62	0.08
DSS 30. dk	30.40±3.50	27.90±2.02	0.08
DSS 1. saat	28.80±4.70	26.00±4.10	0.19
DSS 2. saat	28.80±6.39	25.40±1.64	0.28
DSS 6. saat	25.70±5,98	24.60±1,64	0.97
DSS 24. saat	22.30±2.02	23.40±1.34	0.44



Şekil 14. Dakika solunum sayısı değerleri

Vizüel Analog Skala:

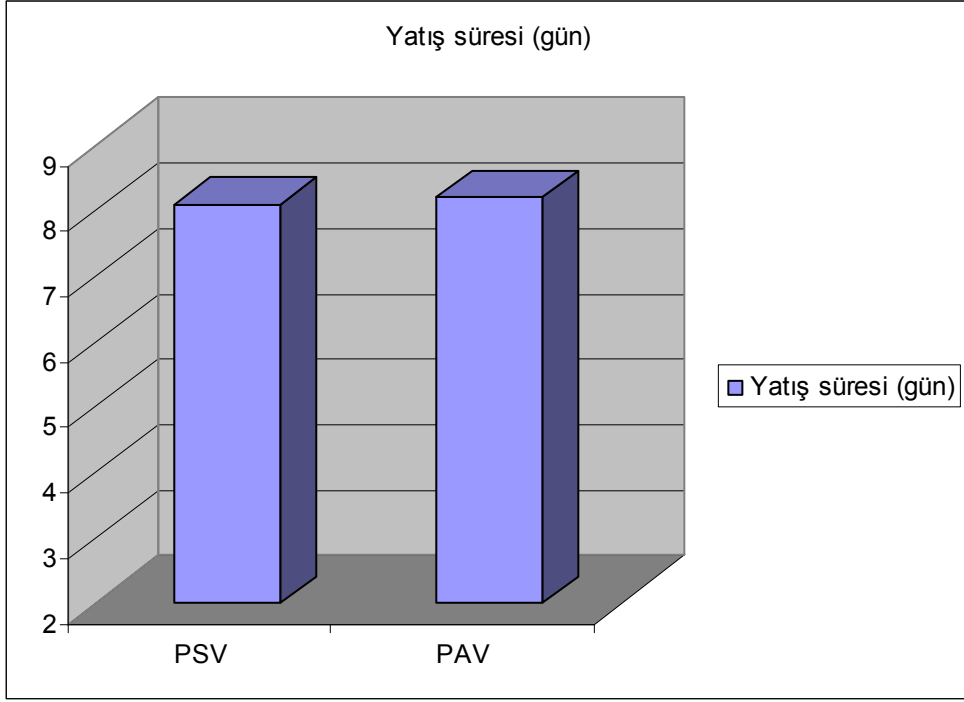
PSV grubunda vizüel analog skala 5.7 ± 2.21 , PAV grubunda 7.1 ± 1.96 olarak izlendi (Şekil 15). İki grup arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi ($p: 0.16$).



Şekil 15. Vizüel analog skala değerleri

Hastanede Yatış Süresi:

Hastanede yatış süresi PSV grubunda 8.1 ± 5.56 gün, PAV grubunda 8.2 ± 2.22 gün olarak bulundu (Şekil 16). Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p: 0.43$).



Şekil 16. Hastanede yatış süreleri

Entubasyon Gerekliliği ve Mortalite:

PSV grubundaki bir hastada tedavinin 6. saatinden sonra genel durumda bozulma, hipotansiyon, bilinç değişikliği gelişti. AKG değerlerinde de düzelme izlenmeyen hasta entübe edildi, kardiyak arrest gelişen hastaya resüsitasyon uygulandı, ancak hastada exitus gelişti.

5.TARTIŞMA:

Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı (KOAH), tam olarak geri dönüşü olmayan hava akımı sınırlaması ile karakterize bir hastalıktır. Hava akımı kısıtlanması genellikle ilerleyicidir ve zararlı partikül ve gazlara karşı akciğerlerde gelişen anormal inflamatuvar yanıtla ilişkilidir (1).

KOAH, global bir sorundur ve önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni ataklardır. Ciddi ataklar, en sık solunumsal acil servis başvuru nedenleridir. KOAH ataklarının %25'inde, tıbbi tedavi ve kontrollü oksijen tedavisine rağmen mekanik ventilasyon gereği doğmaktadır. Mekanik ventilasyonun amacı, atağa yol açan neden tedavi edilene kadar solunum işini ventilatöre yükleyerek solunum kaslarını dinlendirmek, gaz değişimini düzeltmek ve asit- baz dengesini devam ettirmektir (2).

KOAH'lı hastalarda entubasyon ve invaziv mekanik ventilasyonun morbidite ve mortalitesinin yüksek ve 'weaning'in güç olması, entubasyon olmaksızın yüz ve burun maskesi ile uygulanan non-invaziv mekanik ventilasyona ilgiyi arttırmıştır (2,3). Non-invaziv mekanik ventilasyon uygulaması, üst solunum yollarının savunma mekanizmalarını korur, sedasyona ihtiyaç göstermez ve daha konforludur.

Öncelikle, KOAH ataklarında ortaya çıkan ve mekanik ventilasyon gereken solunum yetmezliklerinin tedavisinde uygulanmaktadır. Ancak tartışmalı olmakla birlikte, ciddi KOAH'lı stabil hastaların tedavisinde de evde uzun süreli mekanik ventilasyon desteği kullanılabilir (66).

KOAH atakta NIMV uygulamasının amaçları; alveol ventilasyonunun artırılması, solunum kaslarının yükünün azaltılması, PaCO₂'nin düşürülmesi ve bozukluklar giderilene kadar pH'nın sabit tutulmasıdır. Non-invaziv mekanik ventilasyon yoluyla pozitif basınç uygulaması ateletazileri düzelterek, solunum merkezinin CO₂'ye duyarlılığını normale döndürür ve hipoventilasyonu engeller (3).

KOAH ataklarında NIMV uygulamaları 90'lı yıllarda araştırılmaya başlanmış ve KOAH tanı ve tedavisi ile ilgili çeşitli uluslararası rehberlerde yer almıştır. KOAH atağında uygun kriterler varlığında NIMV kullanımı European Respiratory Society

(ERS) (1995), American Thoracic Society (ATS) (1995), British Thoracic Society (BTS) (1997), American College of Chest Physicians and American College of Physicians- American Society of Internal Medicine (2001) tarafından önerilmiştir (88).

'Grade A' çalışmalar kendi içinde değerlendirildiğinde; NIMV'un ilave faydaları belirlenmiştir. Brochard ve arkadaşlarının çalışmasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde, 1. saat değerlendirmesinde dispne ve ensefalopati skorlarında iyileşme ve yoğun bakımda kalış süresinde kısalma saptanmıştır (4). Kramer ve arkadaşlarının çalışmasında ise istatistiksel olarak anlamlı derecede, 1. saatte kalp atım hızı azalmış, 6. saatte PaO₂ yükselmiş ve yoğun bakımda yatış süresi kısalmıştır (5). Plant ve arkadaşlarının, KOAH atakta 236 hastadan oluşan randomize çalışmasında ise, pH<7.30 olan alt grup değerlendirmesinde, NIMV uygulaması ile mortalitede anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (6).

Ülkemizde KOAH atakta NIMV kullanımına dair ilk çalışma, Grade A çalışmalar içinde olan Çelikel ve arkadaşlarının çalışmasıdır. Yoğun bakımda yürütülen 30 hastalık bu randomize çalışmada, NIMV uygulaması ile 1. saatin sonunda pH, PaO₂, PaCO₂ ve solunum sayısında anlamlı düzelme saptanmıştır. Standart tedavi ile karşılaştırıldığında, NIMV ile 6. saat sonunda anlamlı olarak, pH ve solunum sayılarında daha fazla düzelme ve hastanede yatış süresinde kısalma gözlenmiştir (7).

Yıldız ve arkadaşlarının yürüttükleri retrospektif bir çalışmada ise, serviste izlenen KOAH atağa sekonder solunum yetmezlikli hastaların 14'üne standart tıbbi tedavi, 25'ine ek olarak NIMV uygulanmıştır. NIMV uygulanan grupta, 1. saatin sonunda pH, PO₂, PCO₂ ve SO₂'de anlamlı düzelmeler saptanmış, standart tedavi grubu ile karşılaştırıldığında yatış süresi anlamlı olarak kısa bulunmuştur (89).

Dikensoy ve arkadaşlarına ait, Grade A çalışmalar içinde yer alan 14 olguluk randomize çalışmada, NIMV uygulaması ile 1. saatin sonunda pH, PaO₂, PaCO₂ ve solunum sayısı anlamlı olarak iyileşmiş, standart tedavi ile karşılaştırıldığında hastanede yatış süresi anlamlı olarak kısalmıştır (90).

KOAH atağa bağlı özellikle hiperkapnik solunum yetmezliklerinde, NIMV'un etkisiz olduğunu gösteren çok az sayıda çalışma vardır. Bunların da, hasta seçimi, uygulama süresi, atak ve başarı tanımlarında, metodolojileri tartışmalıdır (2).

KOAH atağa sekonder solunum yetmezliklerinde NIMV uygulamalarının değerlendirildiği metaanalizde, tıbbi tedaviye ek olarak burun ya da yüz maskesi ile NIMV uygulanan, tümü KOAH atak tanılı ve başvuruındaki PaCO₂>45 mmHg olan randomize çalışmalar gözden geçirilmiştir. Metodoloji ve çalışma kalitesi anlamında 7 çalışma Grade A, 1 çalışma Grade B olarak değerlendirilip verileri tartışılmıştır. Sonuçlar KOAH atağı sonucu gelişen solunum yetmezliği nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların tıbbi tedavilerine NIMV'un eklenmesinin faydalı olduğunu göstermiştir. NIMV uygulaması, 'Grade A' çalışmalarının tümünde, istatistiksel olarak anlamlı şekilde, 1 saat içinde solunum sayısını ve arter kan gazı analizlerinde PaCO₂ ve pH değerlerini iyileştirmiş; komplikasyon gelişme, entübasyon ile IMV gereği ve mortalite risklerini azaltmış, hospitalizasyon sürelerini kısaltmıştır. Solunum yetmezlikli hastaların entübasyondan korunması NIMV'un en önemli faydasıdır (66).

NIMV'un KOAH'taki yerini ortaya koyan bu yakın zamandaki randomize kontrollü çalışmalar sonrası, NIMV artık standart bir tedavi yöntemi olup, bu hastalarda sadece medikal tedavinin olduğu bir klinik araştırmanın etik dışı olduğu kabul edilmektedir.

2009'da yenilenen GOLD rehberinde, yardımcı solunum kaslarının kullanıldığı ciddi nefes darlığı, solunum sayısının 25/dakika üzerinde olması, arter kan gazı analizinde pH:7.30-7.35 ve/veya PaCO₂:45-60 mmHg olması durumunda non-invaziv mekanik ventilasyon uygulaması Kanıt A düzeyinde önerilmektedir. Hiperkapnik solunum yetmezliği mevcut olan KOAH atakta NIMV'un artık standart bir tedavi olduğu kabul edilmektedir.

Sonuç olarak NIMV, KOAH ataklarında etkin bir tedavi yöntemidir. Solunum yetmezliği aşamasında, ciddi solunumsal asidoz ortaya çıkmadan önce, entübasyon gereği ve mortalite riskini azaltmak için, erken dönemde uygulanmaya başlanmalıdır. Non-invaziv mekanik ventilasyonun, IMV'un yerine geçen değil, entübasyonu geciktiren veya önleyen bir yöntem olduğu unutulmamalıdır (69).

Bu çalışmaların hemen tümü PSV ile yapılmış olup PAV, yakın zamanda araştırılmaya başlanan yeni bir moddur. PSV modunda, spontan solunuma sabit basınçla destek olunmakta ve hastanın değişen solunum eforuna değişmeyen bir basınç desteği verilmektedir. Özellikle yüksek basınç gerektiren hastalarda, sabit

basınç uygulamasının hasta-ventilatör uyumsuzluğunu artırdığı düşünülmektedir. PAV, hasta- ventilatör uyumsuzluğu sorununun ventilatör tarafından çözüldüğü tek mod olarak ileri sürülmüştür (8). PAV modunda hastanın anlık solunum eforuna bile bu efor ile orantılı bir basınçla solunum desteği verilebilmektedir. Sabit bir basınç vermeden hastanın istediği kadar basınçla destek verilmesi, hasta ventilatör uyumunu arttıran en belirgin özelliği olarak belirtilmiştir. PAV'ın solunum mekaniğinde elastik geri dönüş ile buna karşı oluşan direnç güçlerini eşitleyerek hasta-ventilatör uyumunu sağladığı bildirilmiştir (8,86,94,95). PAV'da ventilatör desteği akım destekli ve volüm destekli uygulanır. Bu özellik sayesinde direnç ve elastik yüklerden kurtulmak mümkün olur. Ventilatör ayarlanırken ne oranda akım desteği ve volüm desteği seçilmişse, hasta eforu kadar pozitif basınçla ventilatörden destek alabilir (70).

PAV modunun etkinliğini stabil hiperkapnik KOAH'lı 15 hastada araştıran bir çalışmada; başlangıca göre ventilasyonda, tidal volümde, PaO₂ ve PaCO₂ düzeylerinde anlamlı düzelme geliştiği ve hasta-ventilatör uyumsuzluğu olmadığı saptanmıştır (96).

Patrick ve arkadaşları çalışmalarında, akut solunum yetmezliği nedeniyle entübasyon planlanan 11 hastaya, PAV modunda NIMV uygulamışlar; pH, PaCO₂, baz fazlası, dispne skoru, yardımcı solunum kası kullanımı bakımından değerlendirmişlerdir. Üç hastada erken başarısızlık olmakla birlikte, sekiz hastada bulgularda düzelme izlenmiş ve entübasyon ihtiyacı olmamıştır (97).

Ambrosino ve arkadaşları, 30'u KOAH, 12'si restriktif toraks hastalığı olan 42 hastayı 2 gruba randomize etmişler, PAV modunu non-invaziv olarak 2 farklı volüm ve akım desteği ayarı ile 1 saat süreyle uygulamışlardır. Her iki grupta da PaO₂, PaCO₂, ve dispne skorunda anlamlı düzelme bulunmuştur (98).

Yukarıdaki çalışmalar PAV modunun solunum yetmezlikli hastalarda etkin bir NIMV modu olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte etkinliği Kanıt A düzeyinde kabul edilmiş olan PSV ile PAV arasında fark olup olmadığını araştıracak çalışmalara ihtiyaç duyulmuştur.

Bu amaçla planlanan 15 stabil hiperkapnik KOAH'lı hastanın alındığı bir çalışmada, non-invaziv PAV, PSV ve CPAP'ın egzersiz toleransı ve Borg skalası ile ölçülen nefes darlığı hissi üzerine etkisi araştırılmıştır. PAV, PSV ve CPAP'ın

egzersiz toleransını arttırdığı ve dispne skorunu düzelttiği görülmekle birlikte, en iyi sonuçların PAV ile edinildiği saptanmıştır (99).

Yine kronik solunum yetmezlikli 4'ü KOAH, 10'u restriktif torasik hastalığı olan 14 hastanın dahil edildiği başka bir çalışmada ise, nokturnal non-invaziv PAV ve PSV uygulamalarının AKG, nokturnal SPO₂ ve vizüel analog skala ile değerlendirilen dispne, uyku kalitesi, adaptasyon, inspirasyon ve ekspirasyon kalitesi üzerine etkisi değerlendirilmiştir. 5 gece uygulanan tedavi sonrasında, her iki modda da benzer tolerans; günlük hiperkapnide, nokturnal saturasyonda ve semptomlarda benzer düzelme saptanmıştır (100).

Serra ve arkadaşlarının çalışmasında ise, 12 kistik fibrozlu stabil kronik hiperkapnik solunum yetmezliği olan hastaya non-invaziv PAV ve PSV uygulanarak ventilasyon, transkutanöz kan gazı basınçları ve diafragma eforu değerlendirilmiştir. PAV ve PSV'nin stabil kistik fibrozlu kronik hiperkapnik solunum yetmezlikli hastalarda iyi tolere edildiği, ventilasyonu ve arter kan gazı basınçlarını düzelttiği, diafragma yükünü azalttığı saptanmıştır (101).

NIMV'nin en sık kullanım alanı olan akut solunum yetmezliğinde PAV ve PSV'yi karşılaştıran çalışma sayısı sınırlıdır. Bunlardan biri olan Gay ve arkadaşlarının çalışmasında, akut solunum yetmezliği olan 44 hastaya non-invaziv PAV veya PSV uygulanarak dispnede rahatlatma, solunum sayısı, gaz değişiminde düzelme, entübasyon gerekliliği, ölüm oranı, hastanede yatış süresi ve komplikasyonlar bakımından karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada mortalite ve entübasyon oranları, hastanede yatış süresi, 30. dakika ve 2. saat arter kan gazı ölçümleri ve vizüel analog skala ile ölçülen dispne skoru bakımından anlamlı fark saptanmamış, solunum sayısındaki düşüşün PAV grubunda daha hızlı olduğu bulunmuştur (10).

Wysocki ve arkadaşları, akut solunum yetmezliği olan 12 KOAH'lı hastayı PAV ve PSV grubu olarak randomize etmişler; akım, havayolu basıncı, özofageal basınç, tidal volüm, inspiratuar solunum işi, Vizüel analog skala ile ölçülen solunum konforu ve arter kan gazı ölçümünde pH ve PaCO₂ değerleri bakımından değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada ise, arter kan gazında pH ve PaCO₂ değerlerinin benzer şekilde düzeldiği, ancak solunum konforunun PAV grubunda daha belirgin düzeldiği saptanmıştır (102).

Vivas ve arkadaşlarının, akut solunum yetmezliği olan 117 hastada yaptıkları randomize çalışmada, 58 hastaya PAV, 59 hastaya ise PSV modunda NIMV uygulanmıştır. Hastalar, entübasyon sıklığı, mortalite oranı, hastanede yatış süresi, vizüel analog skala ile değerlendirilen subjektif konfor ve intolerans bakımından değerlendirilmişlerdir. Entübasyon sıklığı, mortalite oranı ve hastanede yatış süresi bakımından anlamlı fark izlenmemiş, hasta konforu ve NIMV toleransı bakımından PAV'ın üstün olduğu bulunmuştur (103).

Yukarıda tartışılan, akut solunum yetmezliğinde PSV ve PAV modlarını karşılaştıran 3 çalışmada da, farklı sonuçları temel almakla birlikte, çalışmamızla benzer şekilde AKG bulgularındaki, solunum sayısındaki iyileşme düzeylerinde ve hospitalizasyon süresinde modlar arasında farklılık tesbit etmedikleri gözlenmektedir.

Fakat bizim çalışmamızda, literatürde ileri sürüldüğü gibi PAV modu ile daha iyi bir solunum konforu tespit edilememiştir. Bunun nedeninin, önceki çalışmalara KOAH dışı akut solunum yetmezliklerinin de dahil edilmiş olmasından ve uygulanan PAV modundaki destek oranından kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir. PAV modunun uygulanmasında hastanın elastik ve rezistif dirençleri önemli olduğundan, akut solunum yetmezliğinin tipi, KOAH ağırlık derecesi (atak ağırlığından bağımsız olarak) ve eşlik eden amfizemin oranı PAV destek oranını değiştirebilmektedir. Bizim çalışmamızda, görece ağır hastalarda, AKG bulgularını hızlı düzeltmek kaygısı ile PAV desteği yüksek başlanmıştır. Bunun da solunum konforu algısında etkili olmuş olabileceği düşünülmektedir.

Bununla birlikte, bizim çalışmamızda 30. dakika PaO₂/FiO₂ oranı PAV grubunda daha yüksek izlenmiştir. Bu, PAV modunun oksijenasyonu daha hızlı düzelttiği şeklinde yorumlanabilir. Literatürdeki sınırlı sayıdaki çalışmada bu konuda PSV ve PAV arasında fark izlenmemiştir fakat Gay ve arkadaşlarının çalışmasında, PAV grubunda solunum sayısındaki düşmenin daha hızlı oluşunun bu grupta oksijenizasyonun daha hızlı düzelmesi ile açıklanabileceği düşünülmektedir.

NIMV uygulamasında asla gözardı edilmemesi gereken konulardan biri de işlemi uygulayan ekibin tecrübesidir. PAV, yeni bir mod olması nedeniyle daha az tecrübe edilen, bu nedenle de daha az tercih edilen bir moddur. Bu modun PSV ile benzer etkili olduğu gösterilmiştir. Solunum yetmezliğinin tipine ve atağın ağırlığına

göre destek oranlarının belirlenmesi, böylece hasta-ventilatör uyumsuzluğunun en aza indirilebilmesi için daha fazla sayıda hasta içeren klinik çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER:

Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı (KOAH), tam olarak geri dönüşü olmayan hava akımı sınırlaması ile karakterize bir hastalıktır. KOAH, global bir sorundur ve önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni ataklardır.

Çalışmamızda, NIMV gerektiren KOAH atağında hastalarda PSV ve PAV modlarının arter kan gazı değerlerinde düzelme, hasta konforu, yatış süresi, entübasyon gerekliliği ve mortaliteye etkisi değerlendirildi. PAV modunda oksijenizasyonda daha hızlı düzelme görülmekle birlikte, diğer parametreler bakımından belirgin fark izlenmedi.

KOAH atağında uygulanan non-invaziv PAV modunun, daha sık uygulanmakta olan PSV modu kadar etkin olduğu, hasta konforu bakımından fark olmadığı saptanmıştır. Sonuç olarak;

1. KOAH atakta NIMV uygulaması AKG parametrelerini ve dakika solunum sayısını iyileştirmektedir.
2. NIMV entübasyon gerekliliğini azaltmaktadır.
3. NIMV'un PSV ve PAV modu ile uygulanması açısından farklılık izlenmemektedir.

Non-invaziv PAV ve PSV modlarının uygulandığı daha çok olgunun yer aldığı çalışmalara gereksinim vardır.

7. ÖZET:

AMAÇ: Bu çalışmanın amacı, KOAH atak ile başvuran NIMV (non-invaziv mekanik ventilasyon) uygulama endikasyonu olan hastalarda NIMV'un iki farklı modu olan PSV (pressure support ventilation) ve PAV'nin (proportional assist ventilation) etkinliğini karşılaştırmaktır. **METOD:** KOAH atak nedeniyle NIMV uygulama endikasyonu olan 20 hasta çalışmaya alındı. Hastalar, PAV ve PSV grubu olarak randomize edildi. Non-invazif ventilasyon, BiPAP Vision (Respironics Inc., PA) cihazı ile tam yüz maskesi kullanılarak uygulandı. PAV uygulanan grupta başlangıç destek oranı %80 olarak, PSV uygulanan grupta ise inspiratuvar basınç 12 cmH₂O, ekspiratuvar basınç 6 cmH₂O olarak ayarlandı. Her iki grupta da ayarlar hastanın ihtiyacına göre düzenlendi. Hastalar 30. dakika, 1.saat, 2.saat, 6.saat, 24. saat arter kan gazı (AKG) değerleri, dakika solunum sayıları (DSS), 1.saat visuel analog skalası (VAS) değerleri, hastanede kalış süreleri, entübasyon gerekliliği ve mortalite bakımından değerlendirildi. **BULGULAR:** Hastaların 15'i erkek, 5'i kadın, yaş ortalaması 63±7 yıl ve ortanca hastalık süresi 4 yıl olarak bulundu. Başlangıç solunum sayısı 34±7 bulunurken arter kan gazında; pH: 7.3±0.05, PaO₂: 49.3±10 mmHg, PaCO₂: 68.2±11 mmHg ve PaO₂/FiO₂: 214±33 olarak saptandı. Tedavi öncesi ve sonrasında DSS, AKG parametreleri ve hastanede kalış süresi bakımından iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı. VAS değerlerinin PAV grubunda daha yüksek olduğu fakat istatistiksel anlamlı düzeye ulaşmadığı görüldü (7.1 vs 5.7, p>0.05). **SONUÇ:** KOAH atağında non-invazif ventilasyonun PSV veya PAV modu ile uygulanabileceği, bu iki modun birbirine üstünlüğü olmadığı düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: KOAH atak, non-invaziv mekanik ventilasyon, pressure support ventilation, proportional assist ventilation

8. ABSTRACT

AIM: The aim of this study was to compare the effectiveness of PSV (pressure support ventilation) and PAV (proportional assist ventilation) which are two modes of NIMV (non-invasive mechanical ventilation) in the treatment of NIMV indicated COPD exacerbation. **METHODS:** Totally 20 patients with COPD exacerbation who required NIMV were included in the study. Patients were randomized as PAV and PSV groups. Non-invasive ventilation was performed using BiPAP Vision (Respironics Inc., PA) ventilator via full face mask. Initial settings were arranged as 80% support in PAV group and 12 cmH₂O of inspiratory, 6 cmH₂O of expiratory pressure in PSV group. Arranged settings were regulated according to patient's requirements. Patients were evaluated with arterial blood gas (ABG) analysis obtained at 30th min, 1st, 2nd, 6th and 24th hour after the initiation of NIMV, respiratory rate, visual analog scale (VAS), duration of hospitalization, requirement for intubation and mortality. **RESULTS:** There were 15 male, 5 female patients while mean age was 63±7 years and median value for duration of disease was 4 years. Initial respiratory rate was 34±7 and initial ABG analysis parameters were as follows; pH: 7.3±0.05, PaO₂: 49.3±10 mmHg, PaCO₂: 68.2±11 mmHg and PaO₂/FiO₂: 214±33. Before and after treatment values for respiratory rate, ABG parameters and duration of hospitalization were not different between the groups. VAS score was found higher in PAV group than PSV group but it did not reach a statistically significant level (7.1 vs 5.7, p>0.05). **CONCLUSION:** It is suggested that non-invasive ventilation could be performed either PSV or PAV modes in the exacerbation of COPD, no superiority was observed between these two modes.

Key words: COPD exacerbation, non-invasive mechanical ventilation, pressure support ventilation, proportional assist ventilation

9.KAYNAKLAR

1. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive lung disease (Updated 2009).
2. Kıyan E. KOAH ataklarında noninvaziv mekanik ventilasyon. Umut S, Yıldırım N, (ed). *Kronik obstruktif akciğer hastalığı seminer notları-4*, İstanbul 2002:62-6.
3. Gürkan ÖU, Kaya A. KOAH atakta mekanik ventilasyon. Toraks Derneği Merkezi Kursları. Ankara,2003.
4. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, Lofaso F, Conti G, Rauss A, Simonneau G, Benito S, Gasparetto A, Lemaire F, Harf A. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995;**333**:817-22.
5. Kramer N, Meyer TJ, Meharg J, Cece RD, Hill NS. Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;**151**:1799-806.
6. Plant PJ, Owen JL, Elliot MW. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multi-center randomized controlled trial. *Lancet* 2000;**355**:1931-5.
7. Çelikel T, Sungur M, Ceyhan B, Karakurt S. Comparison noninvasive positive pressure ventilation with standard medical therapy in hyperkapnic acute respiratory failure. *Chest* 1998;**114**:1636-42.

8. Younes M. Proportional assist ventilation. In: Tobin MJ, (ed). *Principle and practice of mechanical ventilation*. McGraw Hill, New York 1994;349-69.
9. Vitacca M, Clini E, Pagani M, Bianchi L, Rossi A, Ambrosino N. Physiologic effects of early administered mask proportional assist ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2000;**28**:1791-7.
10. Gay PC, Dean R, Hess R, Hill N. Noninvasive proportional assist ventilation for acute respiratory insufficiency: comparison with pressure support ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;**164**:1606-11.
11. Porta R, Appendini L, Vitacca M. Mask proportional assist versus pressure support ventilation in patients in clinically stable condition with chronic ventilatory failure. *Chest* 2001;**122**: 479-88.
12. Mirici A. Kronik obstruktif akciğer hastalığında tanımlama ve ayırıcı tanı. In Umut S, Erdinç E, (ed). *Tanımdan tedaviye kronik obstruktif akciğer hastalığı*. Toraks Derneği Toraks kitapları serisi No:6, Ankara 2008;1-9.
13. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease and low lung function in adults in the United States. *Arch Intern Med* 2000; **160**: 1683-9.
14. Chapman KR, Mannino DM, Soriano JB, Vermeire PA, Buist AS, Thun MJ, Connell C, Jemal A, Lee TA, Miravittles M, Aldington S, Beasley R. Epidemiology and cost of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006;**27**:188-207.
15. Kocabas A. Kronik obstruktif akciğer hastalığı:epidemioloji ve doğal gelişim. In:Umut S, Erdinç E, (ed). *Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı*. Toraks Derneği Toraks kitapları serisi No:2, Ankara 2000;8-25.

- 16.** Republic of Turkey Ministry of Health Refik Saydam Hygiene Center Presidency School of Public Health. Turkey National Burden of Disease and Cost Effectiveness Study: National Household Survey 2003. Basic Findings, Ankara, Turkey 2006.
- 17.** Kocabas A. Kronik obstruktif akciğer hastalığı epidemiyolojisi ve risk faktörleri. In: Umut S, Erdinç E, (ed). *Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı*. Toraks Derneği Toraks kitapları serisi No:6, Ankara 2008;10-22.
- 18.** Kocabas A, Hancioglu A, Turkyılmaz S, Unalan T, Umut S, Cakır B, Vollmer W, Buist S. Prevalance COPD in Adana, Turkey (BOLD-Turkey Study). *Proceedings of the American Thoracic Society* 2006; **3(Abtract Issue)**:A543.
- 19.** Annesi-Maesano I. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Mon* 2006;**38**:41-70.
- 20.** Jindal SK, Aggarwal AN, Chaudhry K, Chhabra SK, D'Souza GA, Gupta D, Katiyar SK, Kumar R, Shah B, Vijayan VK; Asthma Epidemiology Study Group. A multicenter study on epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease and its relationship with tobacco smoking and environmental tobacco smoke exposure. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2006;**48**:23-9.
- 21.** Oxman AD, Muir DC, Shannon HS, Stock SR, Hnizdo E, Lange HJ. Occupational dust exposure and chronic obstructive pulmonary disease- a systemic overview of evidence. *Am Rev Respir Dis* 1993;**148**:38-48.
- 22.** Ezzati M. Indoor air pollution and health in developing countries. *Lancet* 2005;**366**:104-6.
- 23.** Xu X, Weis ST, Rijcken B, Schouten JP. Smoking, changes in smoking habits and rate of decline in FEV1: new insight into gender differences. *Eur Respir J* 1994;**76**:1056-61.

- 24.Sanjay S. Bacterial infection and the pathogenesis of COPD. *Chest* 2000;**117**: 286-91.
- 25.Prescott E, Lange P, Vestpo J. Socioeconomic status, lung function and admission to hospital for COPD: results from the Copenhagen City Hearth Study. *Eur Respir J* 1999; **13**:1109-14.
- 26.O'Bryn PM, Postma DS. The many faces of airway inflammation. Asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;**159**: 41–66.
- 27.Murphy TF, Sethi S. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1992;**146**:1067-83.
- 28.Thurlbeck WM. Pathology of chronic airflow obstruction. *Chest* 1990; **97**: 6-10.
- 29.Saetta M, Timens W, Jeffery PK. Pathology. In: Posthma DS, Siafakas NM (ed). Management of COPD. ERS Monograph 1998; 92-101.
- 30.Türk Toraks Derneği Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberi. *Toraks Dergisi* 2000;1-25.
- 31.Stockley RA. Neutrophils and protease / antiprotease imbalance. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;**160**:49-52.
- 32.Sarukamuşoğlu B. Epidemiyoloji ve risk faktörleri. In: Bartu Saryal S, Acıcan T, (ed). *Güncel Bilgiler Işığında KOAH*. Bilimsel Tıp Kitabevi, Ankara 2003;12-33.
- 33.Finkelstein R, Fraser RS, Ghezzi H, Cosio MG. Alveolar inflammation and its relation to emphysema in smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;**152**:1666-72.

- 34.**O'Shaughnessy TC, Ansari TW, Barnes NC, Jeffery PK. Inflammation in bronchial biopsies of subjects with chronic bronchitis: inverse relationship of CD8+ T lymphocytes with FEV1. *Am J Crit Care Med* 1997;**155**:852-7.
- 35.**Saetta M, Di Stefano A, Turato G, Facchini FM, Corbino L, Mapp CE, Maestrelli P, Ciaccia A, Fabbri LM. CD8+ T lymphocytes in peripheral airways of smokers with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;**157**:822-6.
- 36.**Liu AN, Mohammed AZ, Rice WR, Fiedeldey DT, Liebermann JS, Whitsett JA, Braciale TJ, Enelow RI. Perforin-independent CD8(+) Tcell- mediated cytotoxicity of alveolar epithelial cells is preferentially mediated by tumor necrosis factor-alpha: relative insensitivity to Fas ligand. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999;**20**:849-58.
- 37.**Di Stefano A, Maestrelli P, Roggeri A, Turato G, Calabro S, Potena A. Upregulation of adhesion molecules in the bronchial mucosa of subjects with chronic obstructive bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;**149**:803-10.
- 38.**Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: molecular and cellular mechanisms. *Eur Respir J* 2003;**22**:672-88.
- 39.**Massaro GDC, Massaro D. Retinoic acid treatment abrogates elastase induced pulmonary emphysema in rats. *Nat Med* 1997;**3**:675-7.
- 40.**Tuder RM, Voelkel NF. The pathobiology of chronic bronchitis and emphysema. In: Voelkel NF, MacNee W, (ed). *Chronic Obstructive Lung Disease*, London, BC Decker Inc, 2002;90-113.
- 41.**Saetta M, Turato G, Luppi F, Fabbri LM. Inflammation in pathogenesis of Chronic Obstructive Lung Disease. In: Voelkel NF, MacNee W, (ed). *Chronic Obstructive Lung Disease*, London, BC Decker Inc, 2002;114-126.

42. Johnson JL, Moore EE, Tamura DY, Zallen G, Biffi WL, Silliman CC. Interleukin-6 augments neutrophil cytotoxic potential via selective enhancement of elastase release. *J Surg Res* 1998;**76**: 91- 4.
43. Park CS, Chung SW, Ki SY, Lim GI, Uh ST, Kim YH, Choi DI, Pa JS, Lee DW, Kitaichi M. Increased levels of interleukin-6 are associated with lymphocytes in bronchoalveolar lavage fluids of idiopathic nonspecific interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;**162**:1162-8.
44. Vanden Berghe W, Vermeulen L, Wilde GD, Bossher KD, Bone E, Haegeman G. Signal transduction by tumor necrosis factor and gene regulation of the inflammatory cytokine interleukin-6. *Biochem Pharmacol* 2000;**60**:1185-95.
45. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999;**340**:448-54.
46. Eliasson M. The epidemiology of fibrinogen and fibrinolysis. Determinants of plasma fibrinogen levels of fibrinolytic variables in the population of northern Sweden. *Umea University Medical Dissertations* 1995;42-54.
47. Senior RM, Atkinson JJ. Chronic obstructive pulmonary disease: epidemiology, pathophysiology and pathogenesis. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Michael AG, Senior RM, Pack AI. *Fishman's Pulmonary Disease and Disorders*. McGraw-Hill, New York 2008;707-29.
48. Georgopoulos D, Anthonisen NR. Symptoms and signs of COPD. In: Cheniak NS, (ed). *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. WB Saunders Company, Philadelphia 1991: 357-363.
49. Romagnoli M, Richeldi L, Fabbri LM, Diagnosis In: Barnes P, Diazen J, Rennard S, Thomson N, (ed). *Ashma and COPD*. Academic Press, Amsterdam 2002: 447-455.

- 50.**American Thoacic Society Standarts for the diagnosis and care of patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Am J Respir Crit Care Med* 1995;**152**: 77-120.
- 51.**Irwin RS, Richter JE. Gastroesophageal reflux and chronic cough. *Am J Gastroenterol* 2000; **95**: 9-14.
- 52.**Laaban JP, Kouchakji B, Dore MF, Orvoen-Frija E, David P, Rochemaure J. Nutritional status of patients with chronic obstructive pulmonary disease and acute respiratory failure. *Chest* 1993;**103**:1362-8.
- 53.**Van Ede L, Yzermans CJ, Brouwer HJ. Prevalence of depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease a systematic review. *Thorax* 1999; **54**:688-92.
- 54.**Holleman DR, Simel DL. Does the clinical examination predict airflow limitation. *JAMA* 1995; **273**:313-9.
- 55.**Pachon EG. Paradoxical movement of the lateral rib margin (Hoover sign) for detecting obstructive airways disease. *Chest* 2002;**122**: 651-5.
- 56.**Hill NS. The cardiac exam in lung disease. *Clin Chest Med* 1987;**8**: 273-85.
- 57.**Hajiro T, Nishimura K, Tsukino M, Ikeda A, Koyama H, Izumi T. Analysis of clinical methods used to evaluate dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;**158**:1185-9.
- 58.**Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, Gibson J, Howard P, Yernault JC, Decramer M, Higenbottam T, Postma DS, Rees J. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J* 1995;**8**:1398-1420.

- 59.**Barberà JA, Roca J, Ferrer A, Félez MA, Díaz O, Roger N, Rodriguez-Roisin R. Mechanisms of worsening gas exchange during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997;**10**:1285-91.
- 60.**Takasugi JE, Godwin JD. Radiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Radiol Clin North Am* 1998;**36**:29-55.
- 61.**Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987;**106**:196–204.
- 62.**Celli BR, MacNee W. ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;**23**:932-46.
- 63.**Martinez FJ, Anzueto A. Appropriate outpatient treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *Am J Med* 2005;**118**(7A):39-44.
- 64.**Erdinç E. KOAH atağı. In: Ekim N, Türктаş H (ed). *Göğüs Hastalıkları Acilleri*. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara 2000;231-9.
- 65.**Plant PK, Eliot MW. Chronic obstructive pulmonary disease 9: Management of ventilatory failure in COPD. *Thorax* 2003;**58**:537-42.
- 66.**Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW, Ram FS. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;**326**:185-9.
- 67.**Antonelli M, Mercurio G, Arcanelli A. European Society of Anaesthesiologists Courses: Noninvasive respiratory support in the ICU. Italy 2002.

68. Erkan ML. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı. Şahinoğlu AH, (ed). Yoğun bakım sorunları ve tedavileri. *Türkiye Klinikleri* 2003;738-42.
69. Bacakoğlu F. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında mekanik ventilasyon. Uçgun İ (ed). Solunum desteği gereken hastalarda mekanik ventilasyon uygulamaları. *Anadolu Solunum Derneği Toraks kitapları, Kitap No:4*, Eskişehir 2005, 189-202.
70. Schönhofer B, Sortor-Leger S. Equipment needs for noninvasive mechanical ventilation. *Eur Respir J* 2002;**20**:1029–36.
71. Pertuze J, Watson A, Pride NB. Limitation of maximum inspiratory flow through the nose. *Abstr Bull Eur Physiopathol Respir* 1987;**23**:A344s.
72. Rocco M, Dell'Utri D, Morelli A, Spadetta G, Conti G, Antonelli M, Pietropaoli P. Noninvasive ventilation by helmet or face mask in immune-compromised patients: a case controlled study. *Chest* 2004;**126**:1508–15.
73. Antonelli M, Conti G, Pelosi P, Gregoretti C, Pennisi MA, Costa R, Severgnini P, Chiaranda M, Proietti R. New treatment of acute hypoxemic respiratory failure: noninvasive pressure support ventilation delivered by helmet-a pilot controlled trial. *Crit Care Med* 2002;**30**:602–8.
74. Taccone P, Hess D, Caironi P, Bigatello LM. Continuous positive airway pressure delivered with a “helmet”: effects on carbon dioxide re-breathing. *Crit Care Med* 2004;**32**:2090-6.
75. Richards GN, Cistulli PA, Ungar RG, Berthon-Jones M, Sullivan CE. Mouth leak with nasal continuous positive airway pressure increases nasal airway resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;**154**:182–6.
76. British Thoracic Society Standards of Care Committee. Noninvasive ventilation in acute respiratory failure. *Thorax* 2002;**57**:192-211.

- 77.**Kacmarek RM, Hill NS. Ventilators for noninvasive positive pressure ventilation: technical aspects. In: Muir JF, Ambrosino N, Simon AK, (Ed). Noninvasive mechanical ventilation. Sheffield, *European Respiratory Monograph* 2001; **6**: 76–105.
- 78.**Mehta S, Hill NS. Noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;**163**:540-77.
- 79.**Kaya A, Sungur M. Noninvaziv mekanik ventilasyon ekipman ve modlar. In: Akın Kaya, Sait Karakurt, (ed). *Noninvaziv mekanik ventilasyon*. Poyraz yayınları, Ankara 2006;39-50
- 80.**Katz JA, Marks JD. Inspiratory work with and without continuous positive airway pressure in patients with acute respiratory failure. *Anesthesiology* 1985;**63**:598-607.
- 81.**Rasanen J, Vaisanen IT, Heikkila J, Nikki P. Acute myokardial infarction complicated by left ventricular dysfunction and respiratory failure. *Chest* 1985;**87**:158-62.
- 82.**Fessler HR, Brower R, Wise RA, Permutt S. Mechanism of reduced LV after load by systolic and diastolic positive pleural pressure. *J Appl Physiol* 1988;**65**:1244-50.
- 83.**Jurban A, Van de Graffe WB, Tobin MJ. Variability of patient-ventilator interaction with pressure support ventilation in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;**152**:129-36.
- 84.**Ferguson GT, Gilmartin M. CO₂ rebreathing during BIPAP ventilatory assistance. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;**151**:1126-35.
- 85.**Çelikel T. Noninvaziv mekanik ventilasyon. *Yoğun Bakım Dergisi* 2002;**2(4)**:225-45.

- 86.**Younes M, Puddy A, Roberts D, Light B. Proportional assist ventilation: results of clinical trial. *Am Rev Respir Dis* 1992;**145**:121-9.
- 87.**Özalevli S, Uçan ES. Farklı dispne skalalarının kronik obstruktif akciğer hastalığında karşılaştırılması. *Türk Toraks Dergisi* 2004;**5(2)**:90-4
- 88.**Stoller JK. Clinical practice acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease 9: Management of ventilatory failure in COPD. *Thorax* 2003;**58**:537-42.
- 89.**Yıldız P, Koşar F, Erkan L, Kadakal F, Yılmaz V. Kronik obstruktif akciğer hastalığına bağlı akut solunum yetmezliğinde non-invaziv pozitif basınçlı mekanik ventilasyon: tek başına medikal tedavi ile karşılaştırma. *Solunum* 2001;**3**:91-5.
- 90.** Dikensoy O, İkidağ B, Filiz A, Bayram N. Comparison of noninvasive positive pressure ventilation and standard medical therapy in acute hypercapnic respiratory failure: a randomized controlled study at a tertiary health centre in SE Turkey. *Int J Clin Pract* 2002;**56**:85-8.
- 91.**Avdeev SN, Tretyakov AV, Grigoryants RA, Kutsenko MA, Chuchalin AG. Non-invasive positive airway pressure ventilation; role in treating acute respiratory failure caused by chronic obstructive pulmonary disease. *Anesteziol Reanimatol* 1998;**45**:51.
- 92.**Nava S, Ambrosino N, Clini E, Prato M, Orlando G, Vitacca M, Brigada P, Fracchia C, Rubini F. Non-invasive mechanical ventilation in the weaning of patients with respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1998;**128**:721-8.
- 93.**Bott J, Carroll MP, Conway JH, Keilty SE, Ward EM, Brown AM, Paul EA, Elliott MW, Godfrey RC, Wedzicha JA, et al. Randomized controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *Lancet* 1993;**341**:1555-7.

- 94.**Ambrossino N, Rossi A. Proportional assist ventilation (PAV): a significant advance or futile struggle between logic and practice. *Thorax* 2002;**57**; 272-6.
- 95.**Younes M. Proportional assist ventilation a new approach to the ventilatory support I: Theory. *Am Rev Respir Dis* 1992;**145**:114-20.
- 96.**Polese G, Vitacca M, Bianchi L, Rossi A, Ambrosino N. Nasal proportional assist ventilation unloads the inspiratory muscles of stable patients with hypercapnia due to COPD. *Eur Respir J* 2000;**16**:491-8.
- 97.**Patrick W, Webster K, Ludwig L, Roberts D, Wiebe P, Younes M. Noninvasive positive-pressure ventilation in acute respiratory distress without prior chronic respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;**153**:1005-11.
- 98.**Ambrosino N, Vitacca M, Polese G, Pagani M, Foglio K, Rossi A. Short-term effects of nasal proportional assist ventilation in patients with chronic hypercapnic respiratory insufficiency. *Eur Respir J* 1997;**10**:2829–34.
- 99.** Bianchi L, Foglio K, Pagani M, Vitacca M, Rossi A, Ambrosino N. Effects of proportional assist ventilation on exercise tolerance in COPD patients with chronic hypercapnia. *Eur Respir J* 1998;**11**: 422–7.
- 100.**Winck JC, Vitacca M, Morais A, Barbano L, Porta R, Teixeira-Pinto A, Ambrosino N. Tolerance and physiologic effects of nocturnal mask pressure support vs proportional assist ventilation in chronic ventilatory failure. *Chest* 2004;**126**:382-8.
- 101.**Serra A, Polese G, Braggion C, Rossi A. Non-invasive proportional assist and pressure support ventilation in patients with cystic fibrosis and chronic respiratory failure. *Thorax* 2002;**57**:50–4.

102. Wysocki M, Richard JC, Meshaka P. Noninvasive proportional assist ventilation compared with noninvasive pressure support ventilation in hypercapnic acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2002;**30**:323-9.

103. Fernández-Vivas M, Caturla-Such J, González de la Rosa J, Acosta-Escribano J, Alvarez-Sánchez B, Cánovas-Robles J. Noninvasive pressure support versus proportional assist ventilation in acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 2003;**29**:1126-33.