TÜRKİYE CUMHURİYETİ

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KOAH ALEVLENMESİ İLE ACİL SERVİSE BAŞVURAN HASTALARDA NONİNVAZİV MEKANİK VENTİLASYON BAŞARISIZLIĞINI TAHMİN ETMEDE PROKALSİTONİN, C-REAKTİF PROTEİN VE NÖTROFİL/LENFOSİT ORANININ KARŞILAŞTIRILMASI

DR. HASAN SEFA ÇATAL

ACİL TIP ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

2025

TÜRKİYE CUMHURİYETİ

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KOAH ALEVLENMESİ İLE ACİL SERVİSE BAŞVURAN HASTALARDA NONİNVAZİV MEKANİK VENTİLASYON BAŞARISIZLIĞINI TAHMİN ETMEDE PROKALSİTONİN, C-REAKTİF PROTEİN VE NÖTROFİL/LENFOSİT ORANININ KARŞILAŞTIRILMASI

DR. HASAN SEFA ÇATAL

ACİL TIP ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. NURETTİN ÖZGÜR DOĞAN

06.04.2023, GOKAEK-2023/07.11

2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER iv
KISALTMA DİZİNİ v
ÇİZELGELER DİZİNİ viii
ÇİZİMLER DİZİNİ x
1.GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Giriş ve Tanım 3
2.2. Epidemiyoloji 4
2.3. Etiyoloji ve Patofizyoloji 4
2.4. Klinik Özellikler ve Değerlendirme 5
2.5. Ayırıcı Tanılar 7
2.6. Yönetim ve Tedavi 7
2.6.1. Farmakolojik Tedavi 7
2.6.2. Non-farmakolojik Tedaviler 7
2.7. KOAH Alevlenmesi 8
2.7.1. Tanı 8
2.7.2. Etiyoloji 10
2.7.3. Ayırıcı Tanı 11
2.7.4. Yönetim ve Tedavi 11
2.7.4.1. Farmakolojik Tedavi 14
2.7.4.2. Solunum Desteği 15
2.7.4.2.1. Oksijen Tedavisi 15
2.7.4.2.2. Non-İnvaziv Mekanik Ventilasyon (NIMV) 16
2.7.4.2.2.1. NIMV'nin Fizyolojik Etkileri 18
2.7.4.2.2.2. NIMV Endikasyon ve Kontrendikasyonları 18
2.7.4.2.2.3. NIMV Uygulama Araçları 20
2.7.4.2.2.4. NIMV Modları 24
2.7.4.2.2.5. NIMV Uygulaması 27
2.7.4.2.2.6. NIMV Komplikasyonları 30
2.7.4.2.2.7. KOAH Alevlenmelerinde NIMV Uygulaması 31
2.7.4.2.2.8. NIMV Başarısızlığı 33

2.7.4.2.3. Yüksek Akımlı Nazal Oksijen (YANO) 36
2.7.4.2.4. İnvaziv Mekanik Ventilasyon (IMV) 36
2.7.5. Taburculuk ve Yatış 37
2.7.6. Prognostik Belirteçler 39
2.7.6.1. Biyobelirteçler 39
2.7.6.1.1. C-reaktif protein (CRP) 39
2.7.6.1.2. Prokalsitonin (PCT) 41
2.7.6.1.3. Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLR) 42
2.7.6.1.4. Diğer Biyobelirteçler 42
2.7.6.2. Risk Değerlendirme Araçları 43
3. GEREÇ VE YÖNTEM 45
3.1. Araştırma Dizaynı 45
3.2. Araştırma Düzeni ve Popülasyonu 45
3.2.1. Araştırmaya Dahil Etme Kriterleri 45
3.2.2. Araştırmadan Dışlama Kriterleri 46
3.3. Araştırma Protokolü 46
3.4. Sonlanımlar 48
3.5. Örneklem Büyüklüğü Analizi 49
3.6. İstatistiksel Analiz 49
4. BULGULAR 50
5. TARTIŞMA 66
6. KISITLILIKLAR 75
7. SONUÇ VE ÖNERİLER 76
8. ÖZET 77
9. SUMMARY 79
10. EK 81
10.1. Olgu Rapor Formu 81
10.2. Etik Kurul Onam Formu 84
11. KAYNAKLAR 85

TEŞEKKÜRLER

Tez sürecimin her aşamasında disiplinli ve özverili yaklaşımıyla yol gösteren, bu süreçte her zaman kendimi şanslı hissetmemi sağlayan çok kıymetli danışman hocam Prof. Dr. Nurettin Özgür DOĞAN'a,

İyi ki Acil Tıp dedirten, bilgi ve tecrübeleriyle bana acil tıbbı öğreten, Kocaeli Üniversitesi Acil Tıp Anabilim Dalı'nın kıymetli hocaları Sayın Prof. Dr. Murat PEKDEMİR'e, Sayın Prof. Dr. Serkan YILMAZ'a, Sayın Prof. Dr. Elif YAKA'ya ve Sayın Doç. Dr. İbrahim Ulaş ÖZTURAN'a,

Hayatımın her anında olduğu gibi bu zorlu süreçte de yanımda olan, bana inanmaktan asla vazgeçmeyen, sevgisiyle, sabrıyla ve desteğiyle bana güç veren sevgili eşim Gamze ÇATAL'a,

Beni emekleriyle bugünlere getiren, hiç eksilmeyen sevgileriyle yanımda olan sevgili aileme,

Zorlu asistanlık sürecini daha anlamlı kılan, birbirimize her konuda her zaman destek olduğumuz değerli eşkıdem arkadaşlarıma,

Acil serviste birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma**,**

En içten teşekkürlerimi sunarım. İyi ki varsınız.

DR. HASAN SEFA ÇATAL

KISALTMA DİZİNİ

ADO: Yaş, Dispne, Hava yolu obstrüksiyonu

AKG: Arter Kan Gazı

ATS: Amerikan Toraks Derneği (*American Thoracic Society)*

APACHE: Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi

AVAPS: Ortalama Volüm Sağlayan Basınç Desteği (*Average Volume Assured Pressure Support)*

BAP-65: BUN, Mental durum değişikliği, Nabız, Yaş

BNP: Beyin Natriüretik Peptid

BODE: Vücut kitle indeksi, Hava yolu obstrüksiyonu, Dispne, Egzersiz kapasitesi indeksi

BPAP: Bilevel Pozitif Hava yolu Basıncı [*Bilevel Positive Airway Pressure*]

BT: Bilgisayarlı Tomografi

BUN: Kan Üre Azotu

CO_2: Karbon Dioksit

CPAP: Sürekli Pozitif Havayolu Basıncı (*Continuous Positive Airway Pressure)*

CRP: C-Reaktif Protein

DECAF: Dispne, Eozinopeni, Konsolidasyon, Asidemi, Atriyal Fibrilasyon

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EAA: Eğri Altındaki Alan

EKG: Elektrokardiyografi

eMRCD: Genişletilmiş İngiliz Tıbbi Araştırma Konseyi [*Extended Medical Research Council]*

EPAP: Ekspiratuvar Pozitif Havayolu Basıncı (*End Positive Airway Pressure*)

ERS/ATS: Avrupa Solunum Derneği / Amerikan Toraks Derneği (*European Respiratory Society / American Thoracic Society*)

ETI: Endotrakeal Entübasyon

FEV1: Birinci Saniyedeki Zorlu Ekspiratuvar Hacim

FiO_2: Solunan Havadaki Oksijen Yüzdesi

FRK: Fonksiyonel Rezidüel Kapasite

FVC: Zorlu Vital Kapasite

GA: Güven Aralığı

GKS: Glasgow Koma Skalası

GOLD: KOAH için Global Girişim Programı [*Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease]*

HACOR: Nabız, pH, GKS, PaO_2/FiO_2,Solunum sayısı

HCO_3: Bikarbonat

IL: İnterlökin

IMV: İnvaziv Mekanik Ventilasyon

IPAP: İnspiratuvar Pozitif Havayolu Basıncı (*Inspiratory Positive Airway Pressure*)

IQR: Çeyreklikler Aralığı [*InterQuartile Range*]

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

mMRC: Değiştirilmiş İngiliz Tıbbi Araştırma Konseyi [*Modified British Medical Research Council]*

NIMV: Non-İnvaziv Mekanik Ventilasyon

NLR: Nötrofil/Lenfosit Oranı

NLR: Negatif Olabilirlik Oranı [*Negative Likelihood Ratio*]

NPV: Negatif Öngörme Değeri [*Negative Predictive Value*]

O_2: Oksijen

OR: Olabilirlik Oranı (*Odds Ratio*)

ÖDİ: Ölçülü Doz İnhaler

$PaCO_2$: Parsiyel Arteriyel Karbondioksit Basıncı

PaO_2: Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncı

PEEP: Ekspirasyon Sonu Pozitif Basınç (Positive End Expiratory Pressure)

PLR: Pozitif Olabilirlik Oranı [*Positive Likelihood Ratio*]

PPV: Pozitif Öngörme Değeri [*Positive Predictive Value*]

ProANP: Pro-Atrial Natriüretik Peptid

ProADM: Pro-Adrenomedüllin

RSV: Respiratuvar Sinsityal Virüs

SpO_2: Oksijen Satürasyonu

SVO: Serebro Vasküler Olay

TNF: Tümör Nekroz Faktörü

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

YANO: Yüksek Akımlı Nazal Oksijen

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1. KOAH'ta hava akımı obstrüksiyonunun şiddetinin belirlenmesi. 5
Çizelge 2. Modifiye MRC dispne skalası. 6
Çizelge 3. KOAH alevlenme tanımı. 9
Çizelge 4. KOAH alevlenme etiyoloji ve risk faktörleri. 10
Çizelge 5. KOAH alevlenmelerindeki potansiyel yatış endikasyonları. 12
Çizelge 6. Solunum yetmezliği sınıflaması. 13
Çizelge 7. NIMV'nin temel amaçları. 16
Çizelge 8. NIMV endikasyonları. 19
Çizelge 9. NIMV kontraendikasyonları. 19
Çizelge 10. NIMV uygulama sırasında kullanılan kısaltmalar. 24
Çizelge 11. NIMV uygulamasında yan etkiler ve komplikasyonlar. 30
Çizelge 12. NIMV endikasyonları. 32
Çizelge 13. HACOR skoru parametre, sonuç ve puan tablosu. 35
Çizelge 14. HACOR skorlaması puan açıklaması. 35
Çizelge 15. IMV endikasyonları. 37
Çizelge 16. KOAH alevlenmelerindeki potansiyel yatış endikasyonları. 38
Çizelge 17. KOAH alevlenmelerindeki YBÜ'ne kabul endikasyonları. 38
Çizelge 18. DECAF skoru. 44
Çizelge 19. Hasta gruplarına ait temel demografik ve klinik özellikler. 51
Çizelge 20. Hasta gruplarına ait başvuru vital bulguları. 52
Çizelge 21. Hasta gruplarına ait başvuru semptomları ve fizik muayene bulguları. 53
Çizelge 22. Hasta gruplarına ait laboratuvar sonuçları ve akciğer radyografisi/ bilgisayarlı toraks tomografi sonuçları. 54
Çizelge 23. Hasta gruplarına ait başvuru ve takip sürecinde alınan arter kan gazı parametreleri. 55
Çizelge 24. Hasta gruplarına ait başlangıç NIMV ayarları. 56
Çizelge 25. NIMV başarısızlığı olan hastaların başarısızlık kriterlerine göre dağılımı. 57
Çizelge 26. CRP, PCT ve NLR'nin NIMV başarısızlığını öngörme performanslarındaki EAA farkları ve istatistiksel anlamlılıkları. 59
Çizelge 27. PCT, CRP ve NLR'nin NIMV başarısızlığını öngörmedeki dağılımı. 59

Çizelge 28. NIMV başarısızlığını öngörmede CRP, PCT, NLR ve HACOR skorunun prognostik performansları. **60**
Çizelge 29. HACOR skoru ile kombine edilen CRP, PCT ve NLR'nin NIMV başarısızlığını öngörmedeki prognostik performansları **61**
Çizelge 30. Hasta gruplarına ait sekonder sonlanım değişkenleri. **62**
Çizelge 31. Mortaliteyi öngörmede CRP, PCT, NLR ve HACOR skorunun prognostik performansları. **63**
Çizelge 32. CRP, PCT, NLR ve HACOR skorunun mortaliteyi öngörmedeki EAA farkları ve istatistiksel anlamlılıkları. **64**
Çizelge 33. YBÜ yatışını öngörmede CRP, PCT, NLR ve HACOR skorunun prognostik performansları. **64**
Çizelge 34. CRP, PCT, NLR ve HACOR skorunun YBÜ yatışını öngörmedeki EAA farkları ve istatistiksel anlamlılıkları. **65**

ÇİZİMLER DİZİNİ

Çizim 1. Nazal maskeler. 21
Çizim 2. Nazal yastıkçıklar. 21
Çizim 3. Oronazal maskeler. 22
Çizim 4. Tam yüz maskeleri. 22
Çizim 5. Helmet maskesi. 23
Çizim 6. CPAP uygulamasında basınç-zaman eğrisi. 25
Çizim 7. BPAP uygulamasında basınç-zaman eğrisi. 25
Çizim 8. Hasta akış şeması. 50
Çizim 9. CRP, NLR ve PCT'nin NIMV başarısızlığını öngörmedeki prognostik performanslarının ROC eğrisi ile karşılaştırılması. 58
Çizim 10. CRP, PCT, NLR ve HACOR skorunun sekonder sonlanımları öngörmedeki prognostik performanslarına ilişkin ROC eğrileri. 63

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), genellikle zararlı partiküllere veya gazlara önemli ölçüde maruz kalmanın neden olduğu ve konakçı faktörlerden etkilenen hava yolu ve/veya alveolar anormalliklerden kaynaklanan, kalıcı solunum semptomları ve hava akışı sınırlaması ile karakterize, yaygın, önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. KOAH, hem önemli hem de artan bir ekonomik ve sosyal yüke neden olan, dünya çapında önde gelen bir morbidite ve mortalite nedenidir.

KOAH alevlenmeleri, hastaların solunumsal bulgularında (nefes darlığı, öksürük ve/veya balgam) günlük değişimlerin ötesinde fark edilebilir, kalıcı bir kötüleşme hissetmeleridir.[1] Acil servislerde nefes darlığı nedeniyle değerlendirilen hastaların son tanıları geniş bir spektruma yayılmaktadır ve yetişkinlerde en sık nedenlerinden biri KOAH alevlenmeleridir.[2,3]

Non-invaziv mekanik ventilasyon (NIMV), KOAH akut alevlenmesi olan hastalar için standart tedavinin bir parçası haline gelmiştir. NIMV başarısızlığı, endotrakeal entübasyon (ETI) ihtiyacı veya mortalite ile sonuçlanabilir.[4]

Önceki birkaç çalışmada NIMV başarısızlığının en iyi öngörücüleri değerlendirilmeye çalışılmıştır.[4–11] Bununla birlikte alevlenmelerde NIMV başarısızlığı için risk faktörleriyle ilgili çok az sayıda acil servis çalışması mevcuttur.

Prokalsitonin (PCT) seviyeleri enfeksiyon sırasında hızla yükselir ve hastalığın ciddiyeti ile ilişkilidir, bu da PCT'yi bakteriyel enfeksiyonlar için ideal bir biyobelirteç haline getirir. KOAH alevlenmelerinin bakteriyel kökeninin saptanmasında çeşitli tetikleyiciler tanımlanmıştır. Tüm alevlenmelerin %75'e varan oranı bakteriyel ve/veya viral solunum yolu patojenlerinin saptanması ile ilişkilidir.[12] Ciddi umut vadeden yeni bir yaklaşım serum PCT ölçümüdür. PCT, özellikle bakteriyel enfeksiyonlarda sistemik inflamasyona yanıt olarak kanda yükselir. C-reaktif protein (CRP) seviyesi de bu amaçla incelenmiştir, ancak sensitivite ve spesifisite daha düşük bulunmuştur.[4]

Benzer şekilde periferik kandaki nötrofillerin lenfositlere oranının (NLR) elde edilmesi kolay ve uygun maliyetlidir, bu nedenle sistemik bir inflamatuvar belirteç olarak giderek daha fazla çalışılmaktadır. Birçok çalışma, yüksek NLR'nin çoğu klinik durumda kötü bir

sonuca işaret ettiğini göstermiştir.[13–16] KOAH'ı olan hastalarda klinik semptomlar ve yaşam kalitesinin, artan NLR düzeyi olan hastalarda daha kötü olduğu belirtilmektedir. KOAH alevlenmeyi öngörmede NLR, diğer geleneksel inflamatuvar belirteçlerle karşılaştırıldığında daha duyarlı bir gösterge olarak ön plana çıkmaktadır.[17,18]

Bazı araştırmalar, şiddetli alevlenmesi olan ve NIMV alan hastalarda ortalama PCT seviyesinin arttığını ve yüksek PCT düzeyinin daha yüksek yoğun bakım ünitesi (YBÜ) yatış oranları ile ilişkili olduğunu göstermiştir.[19] Yüksek PCT seviyeleri, entübasyon ve mekanik ventilasyona ihtiyaç duyan hastalarda mortalite riskinde artış ile bağımsız olarak ilişkilendirilmiştir. PCT düzeyleri solunum yetmezliğinin ciddiyeti ile de ilişkilendirilmiştir ve NIMV alan hastanede yatan hastalarda NIMV almadan tedavi edilenlere kıyasla daha yüksek bulunmuştur.[20] Bildiğimiz kadarıyla PCT, CRP ve NLR'nin alevlenmeli hastalarda NIMV başarısızlığı riskini tahmin edip etmeyeceğine dair acil servis kökenli çalışma bulunmamaktadır.

Bu araştırmada PCT, CRP ve NLR seviyelerinin NIMV uygulanan hastaların ciddiyeti ile ilişkili olabileceğini varsaydık. Bu üç biyobelirtecin; NIMV başarısızlığı, bir aylık süre içinde mortalite, yoğun bakım yatışı gibi sonlanımları öngörme açısından ne kadar etkin olduklarını ve birbirlerine üstünlüklerini araştırmayı planladık.

Böylelikle hastaların taburculukları, servis ve yoğun bakım ihtiyaçları, erken invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacının değerlendirilmesi, 1 ay içinde gerçekleşebilecek kötü sonlanımlar, acil servis hekimlerince daha doğru bir şekilde öngörülüp planlanabilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Giriş ve Tanım

KOAH, hava yolu ya da alveollerdeki anormalliklerden kaynaklı, nefes darlığı, öksürük, balgam gibi kronik solunum semptomları ile karakterize, persistan ve sıklıkla progresif hava akımı obstrüksiyonu ile seyreden heterojen bir hastalıktır.[1]

KOAH, bireyin yaşamı boyunca akciğerlere zarar verebilen ve/veya normal gelişim/yaşlanma süreçlerini değiştirebilen gen ve çevre etkileşimlerinden kaynaklanır. KOAH'a neden olan temel çevresel maruziyetler; sigara, evdeki ve dış ortamdaki hava kirliliğinden kaynaklanan zehirli parçacık ve gazların solunmasıdır.[21]

Nefes darlığı, kronik öksürük, balgam çıkarma, tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonu öyküsü ve/veya hastalık için risk faktörlerine maruziyet öyküsü olan herhangi bir hastada KOAH tanısı düşünülmelidir. Semptomlar yıllar içinde progresif olarak gelişebilir, günden güne değişiklik gösterebilir ve hava akımı kısıtlılığı gelişmesinden yıllar önce ortaya çıkabilir.[1]

KOAH tanısı düşünülen bir hastada klinik tanıyı netleştirmek için spirometri uygulanmaktadır. Spirometri, soluk alıp verme döngüsünde oluşan akım ya da volüm değişikliklerinin zamanın türevi olarak ölçülmesi esasına dayanan en yaygın kullanılan solunum fonksiyon testidir.[22] Hava akımındaki kısıtlanmayı gösteren, non-invaziv, kolayca bulunabilen ve tekrarlanabilir bir yöntemdir. Bronkodilatör sonrası yapılan spirometride FEV1/FVC < 0,7 varlığını gösteren spirometri ölçümü KOAH tanısını doğrular.[1]

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığına Karşı Küresel Girişim (*Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease*- GOLD), tüm dünyada KOAH farkındalığını arttırmak, hastalığın risk faktörleri, tanı, değerlendirme ve tedavisi ile hastalıktan korunmaya yönelik yaklaşımları oluşturmak için bir araya gelmiş akademisyenlerden oluşan bir uluslararası kuruluştur. İlk GOLD kılavuzunu 2001 yılında yayınlanmıştır ve düzenli aralıklarla KOAH'ta güncel stratejileri içeren kılavuzlar yayınlanmaktadır.[1]

2.2. Epidemiyoloji

KOAH, günümüzde hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunudur.[1] Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2020 verilerine göre, KOAH'a bağlı yıllık ölüm sayısı yaklaşık 1,3 milyondur ve ölümler tüm gelir gruplarında ilk beşte yer almaktadır.[23] Türkiye'de ise 2022 verilerine göre ölümlerin %14'ü solunum sistemi hastalıklarından kaynaklanmaktadır, bu ölümlerin %4'ü KOAH'a bağlıdır. KOAH'a bağlı ölümler erkeklerde daha yüksek oranlarda görülmektedir.[24]

2.3. Etiyoloji ve Patofizyoloji

KOAH, genellikle zararlı partikül veya gazlara maruz kalma ile oluşan, konakçı özelliklerinden etkilenen bir hastalıktır.[21] En önemli çevresel risk faktörü sigara içimidir, ancak ağır içicilerin bile yaşamları boyunca %50'den azında KOAH gelişmektedir.[25] Diğer risk faktörleri arasında organik ve inorganik tozlar, kimyasal maddeler ve dumanlar gibi mesleki maruziyetler yer almaktadır.[26,27] Ayrıca alfa-1 antitripsin eksikliği de KOAH gelişiminde rol oynayan en önemli genetik risk faktörlerindendir.[28]

KOAH'ta hava yollarındaki kronik inflamasyon ve alveolar yıkım, hastalığın temel patofizyolojik özelliklerindendir.[1] Kronik inflamasyon, küçük hava yollarının daralması ve mukus birikimine yol açarak hava akımını sınırlar. Akciğerlerdeki elastikiyet kaybı ve hava yollarında daralma, solunum sırasında havanın alveollerde hapsolmasına neden olur, bu da özellikle ekspirasyon sırasında belirginleşir.[29]

KOAH'lı hastalarda alveolar gaz değişimi bozulur, bu da hipoksemi ve hiperkapni gibi sorunlara yol açar.[30] Ayrıca, KOAH'ta mukus üretimi artar ve mukus, hava yollarında birikerek enfeksiyon riskini artırır.[1] İnflamasyonun devam etmesi oksidatif stresin artmasına neden olur, bu da akciğer dokusunda daha fazla hasara yol açarak hastalığın ilerlemesine katkı sağlar.[31]

2.4. Klinik Özellikler ve Değerlendirme

KOAH'ın değerlendirilmesinde amaç, hava akımı kısıtlanmasının derecesini, hastalığın hastanın genel sağlık durumu üzerindeki etkisini ve gelecekteki alevlenme, hastane yatışı veya ölüm gibi olayların riskini belirlemektir. Nefes darlığı, kronik öksürük, balgam çıkarma gibi semptomlar ve hastalık için risk faktörlerine maruz kalma öyküsü olan kişilerde KOAH'tan şüphelenilmelidir. KOAH tanısının netleşmesi için bronkodilatör sonrası spirometri uygulanır ve FEV1/FVC'nin < 0.70 bulunması tanıyı destekler.[1] GOLD kılavuzunda, KOAH'taki hava akımı obstrüksiyonu şiddetinin değerlendirilmesinde bronkodilatör sonrası ölçülen FEV_1 değerinin kullanılması önerilmektedir (**Çizelge 1**). Ancak, FEV_1 değerine göre yapılan evreleme, hastalığın genel şiddetini tam olarak yansıtmayabilir.[1]

Çizelge 1. KOAH'ta hava akımı obstrüksiyonunun şiddetinin belirlenmesi.

FEV1 / FVC'nin 0,70'in altında olduğu hastalarda		
GOLD Evresi		**Spirometrik Değerler**
GOLD 1	Hafif	FEV1 beklenenin %80 ve üzerinde
GOLD 2	Orta	FEV1 beklenenin %50 ile %80 arasında
GOLD 3	Ağır	FEV1 beklenenin %30 ile %50 arasında
GOLD 4	Çok Ağır	FEV1 beklenenin %30'unun altında

FEV1: birinci saniyedeki zorlu ekspiratuvar volüm, FVC: zorlu vital kapasite

KOAH'ın en karakteristik semptomu kronik ve ilerleyici dispnedir. Hastaların birçoğunda balgam ve öksürük de bulunur. Bu semptomlar, hava akımı sınırlaması ortaya çıkmadan yıllar önce gelişebilir ve gün içinde değişiklik gösterebilir.[32] Hastalarda dispne, nefes almak için artan bir çaba, göğüste ağırlık hissi ve hava açlığı ile karakterizedir. Özellikle egzersiz sırasında bu belirtiler daha da şiddetlenir ve hastaların günlük aktivitelerini sınırlayabilir.[33]

Britanya Tıbbi Araştırma Konseyi [*Modified British Medical Research Council*] (mMRC) dispne skalası (**Çizelge 2**) hastalardaki nefes darlığı şiddetini değerlendirmek için kullanılabilir. mMRC dispne skalası hastaların sağlık durumlarını iyi bir şekilde belirler[34] ve gelecekteki mortalite riskini öngörebildiğinden dolayı semptomların değerlendirilmesinde yeterli kabul edilir.[35,36]

Çizelge 2. Modifiye MRC dispne skalası.

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

mMRC: Modified British Medical Research Council

KOAH hastalarının tıbbi öyküsü ayrıntılı şekilde alınmalıdır. Bu süreçte sigara içimi, mesleki maruziyetler, önceki solunum yolu enfeksiyonları, komorbiditeler ve hastalığın yaşam üzerindeki etkisi sorgulanmalıdır. Hastaların sigara kullanımı, astım, alerji ve solunum yolu hastalıkları gibi geçmiş tıbbi öyküleri dikkate alınmalıdır.[1] Hastalığın semptomlarına ve fonksiyonel kapasitesindeki değişimlere göre tedavi stratejileri belirlenir.[1]

Fizik muayenede, hava akımı kısıtlanmasının fiziksel belirtileri genellikle hastalığın ileri evrelerine kadar ortaya çıkmaz. Ancak hastalığın daha ileri dönemlerinde ronküs, azalmış solunum sesleri ve sessiz akciğer bulguları gözlemlenebilir. Fizik muayenede tanısal bulguların yokluğu, KOAH tanısını dışlamaz.[1]

2.5. Ayırıcı Tanılar

KOAH ayırıcı tanısında nefes darlığı ile seyreden diğer hastalıklar dikkate alınmalıdır. Astım, kalp yetmezliği, bronşektazi, tüberküloz, obliteratif bronşit ve diffüz panbronşit KOAH'ın ayırıcı tanısında yer alır.[1] Alevlenme dönemlerinde ise, daha akut başlangıçlı nefes darlığı ile gelen astım atakları, kalp yetmezliği, pnömoni, pnömotoraks ve pulmoner emboli gibi hastalıklar düşünülmelidir.[37]

2.6. Yönetim ve Tedavi

KOAH yönetiminde amaç, semptomları hafifletmek, alevlenmeleri önlemek, yaşam kalitesini artırmak ve hastalığın ilerlemesini yavaşlatmaktır. KOAH tedavisinde farmakolojik ve non-farmakolojik yaklaşımlar birlikte kullanılmaktadır.[1]

2.6.1. Farmakolojik Tedavi

KOAH tedavisinde bronkodilatörler, kortikosteroidler ve antibiyotikler önemli bir yer tutar. Bronkodilatörler, hava yollarındaki kasların gevşemesine yardımcı olarak hava akımını artırır. Beta-2 agonistler ve antimuskarinik ilaçlar bu gruptadır. Kortikosteroidler, inflamasyonu azaltmak için kullanılırken, antibiyotikler ise enfeksiyonlara karşı etkilidir.[1]

2.6.2. Non-farmakolojik Tedaviler

Non-farmakolojik tedavi kapsamında tütün bırakma desteği, akciğer rehabilitasyonu ve nefes egzersizleri önemlidir. Ek olarak hastaların motivasyonu ve sağlıklı yaşama teşviki önemlidir.[1]

2.7. KOAH Alevlenmesi

GOLD kılavuzunda KOAH alevlenme tanımı, 14 gün içerisinde ortaya çıkan ve genellikle takipne ve/veya taşikardi eşlik edebilen ve artan dispne ve/veya öksürük ve balgam ile karakterize bir durum olarak tanımlanmıştır.[38] KOAH, alevlenmelerle seyreden bir hastalık olup, bu alevlenmeler hastalığın seyrini kötüleştirmekte ve hastaneye yatış ile yeniden başvuru oranlarını artırarak sağlık sistemine ve ekonomiye ciddi bir yük getirmektedir.[39] Ülkemizde ise KOAH alevlenmelerinin büyük bir bölümü, insan kaynağı ve lojistik imkanların göreceli olarak sınırlı olduğu acil servislerde yönetilmektedir.

2.7.1. Tanı

KOAH alevlenmelerinin ilk tanımı, 1987 yılında Anthonisen ve ark. tarafından önerilen ampirik tanım ve sınıflandırmadır.[40] Anthonisen, KOAH alevlenmelerini semptomlara göre üç gruba ayırmıştır:

- Tip 1: Dispne ve balgam miktar ve pürülansında artış
- Tip 2: Bu semptomların her ikisinin de birlikte olması
- Tip 3: Bu semptomlardan herhangi birinin varlığıyla birlikte: üst solunum yolu enfeksiyonu, başka bir nedeni olmayan ateş, hırıltı artışı, öksürük artışı ve son 5 gün içinde solunum hızında veya kalp atış hızında %20 artıştan herhangi birinin eşlik etmesi

GOLD kılavuzu alevlenme tanımı, hem semptom hem de olay temelli tanımlamaları birleştirmektedir. GOLD kılavuzu KOAH alevlenmeleri ağırlığını şu şekilde derecelendirmektedir:

- Hafif alevlenmeler: Sadece kısa etkili beta agonistler yeterli
- Orta alevlenmeler: Kısa etkili beta agonist ve antibiyotik ve/veya oral kortikosteroid ihtiyacı
- Ağır alevlenmeler: Acil servis başvurusu veya hastaneye yatış ihtiyacı

KOAH alevlenmeleri için kişiselleştirilmiş tedavi ilkelerini dikkate alan, KOAH'ın kliniği ve alevlenmeler için bir tanım önerilmektedir.[38,41,42] Bu tanımlama için kriterler **Çizelge 3**'te özetlenmiştir.

Çizelge 3. KOAH alevlenme tanımı.

- Dispne artışı ≥ 5 (0-10 arasında değişen vizüel analog skalada)
- Stabil dönemdeki oksijen satürasyonunda en az %4 düşme veya bazal değer yoksa oksijen (O_2) satürasyonunun %90'ın altında olması
- CRP ≥ 3 mg/dL
- Periferik kan nötrofilleri ≥ 9000/mm^3 veya periferik kan eozinofillerinin %2'nin üzerinde olması
- Akciğer görüntülemesinde kalp yetmezliği, pnömotoraks, plevral efüzyon, pnömoni olmaması
- Klinik risk kuralları uygulanarak (gerekliyse d-dimer ve bilgisayarlı tomografi (BT) anjiografiyle) pulmoner tromboembolinin; elektrokardiyografi (EKG), proBNP ve/veya ekokardiyografi ile kalp yetmezliğinin dışlanması

proBNP: Pro-B-Type Natriüretik Peptid, mm^3: milimetre küp

KOAH alevlenmeleri, artan hava yolu inflamasyonu, mukus sekresyonu ve hava hapsi ile karakterize komplike olaylardır. Bu patofizyolojik değişiklikler, alevlenmenin temel semptomu olan nefes darlığının gelişimine ve şiddetlenmesine katkıda bulunur. Ayrıca, alevlenme sırasında artmış öksürük, hırıltılı solunum ve balgam pürülansında artış gibi diğer semptomlar da sıklıkla görülmektedir.[40]

KOAH alevlenmesi esnasındaki semptomlar genellikle 7 ila 10 gün sürmekte olup, bazı vakalarda bu süre daha uzun olabilir. Hastaların yaklaşık %20'si, alevlenme öncesi durumlarına tam olarak geri dönememektedir.[43] Alevlenmeler, hastalığın ilerlemesine önemli ölçüde katkıda bulunur; özellikle iyileşmenin yavaş olduğu durumlarda hastalığın daha hızlı ilerleme olasılığı artmaktadır.[1]

"Sık alevlenme fenotipi" olarak adlandırılan hasta grubunda, yılda iki veya daha fazla alevlenme yaşayan hastalar yer alır.[1] GOLD raporlarına göre, bu fenotipe sahip hastalar, daha seyrek alevlenme yaşayan hastalara kıyasla daha kötü sağlık durumları ve artan morbidite oranları ile karşı karşıya kalmaktadır. Ayrıca, sık alevlenme geçiren hastalarda nefes darlığı hissi daha belirgindir ve bir önceki yıl yaşanan alevlenme sayısı, gelecekteki alevlenme sıklığının en güçlü öngörücüsü olarak kabul edilmektedir.[44]

2.7.2. Etiyoloji

Çoğu alevlenmenin sebebi başta viral enfeksiyonlar olmak üzere enfeksiyonlardır; ancak sigara, hava kirliliği, mevsimsel değişiklikler ve meteorolojik faktörler, komorbid hastalıklar, tedaviye uyum ve önceki alevlenmeler ile beslenme yetersizliği gibi faktörler de alevlenmeleri başlatabilir ve/veya şiddetini artırabilir.[45–48] Bu faktörler **Çizelge 4**'te gösterilmektedir.[45–48]

KOAH alevlenmelerinde en sık izole edilen virüs rinovirüstür ve alevlenme başlangıcından bir hafta sonrasına kadar tespit edilebilir.[45] Viral enfeksiyonların sebep olduğu alevlenmeler daha şiddetli, uzun sürer ve daha sık hastaneye yatışlara sebep olur.[40]

Çizelge 4. KOAH alevlenme etiyoloji ve risk faktörleri.

Etiyoloji ve Risk Faktörleri	Açıklama
Enfeksiyonlar	KOAH alevlenmelerinin en yaygın nedenidir; solunum yolu enfeksiyonları etkilidir.
- Viral Enfeksiyonlar	Sık görülen etkenler: Rhinovirus, Influenza A, RSV, Metapnömovirus, Parainfluenza.
- Bakteriyel Enfeksiyonlar	Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae gibi etkenler sık görülür.
- Mantar Enfeksiyonları	Aspergillus gibi mantarlar orta-şiddetli alevlenmelerde tespit edilebilir.
Dış Ortam Hava Kirliliği	Zararlı partiküller ve gazları içerir.
Sigara ve İç Ortam Hava Kirliliği	Sigara dumanı ve iç ortamda kullanılan biyokütle yakıtları KOAH riskini artırır.
İklim, Mevsimsel Değişiklikler ve Meteorolojik Faktörler	Sıcaklık, nem, rüzgâr hızı, atmosfer basıncı ve yağış gibi değişkenler alevlenmeleri etkileyebilir.
Alerji	Alerjenler eozinofilik inflamasyonu tetikleyerek alevlenme riskini artırır.
Komorbiditeler	Kardiyovasküler hastalıklar, bronşektazi, reflü, atriyal fibrilasyon, depresyon ve kas zayıflığı KOAH alevlenme riskini yükseltir.
VKİ	Düşük VKİ alevlenme riskini artırırken, yüksek VKİ koruyucu olabilir.
Tedaviye Uyum	Düşük tedaviye uyum, daha sık alevlenme ve pnömoni riskini beraberinde getirir.

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, RSV: Respiratuar sinsityal virüs, VKİ: Vücut kitle indeksi

2.7.3. Ayırıcı Tanı

Alevlenme semptomları KOAH'a özgül değildir ve ayırıcı tanıdaki diğer hastalıklar klinik tabloya katkıda bulunabilir. Hastalar bu durum göz önünde bulundurularak uygun bir şekilde değerlendirilmelidir.[37]

KOAH'lı hastalar dekompanse kalp yetmezliği, pnömoni, disritmiler, pnömotoraks, pulmoner emboli gibi hastalıklar açısından artmış risk altındadır ve bu durumlar alevlenmeleri taklit edebilir veya şiddetlendirebilir. Bu hastalarda alevlenmenin klasik semptomları olmaksızın solunum semptomları kötüleşebilir ya da sadece nefes darlığı şeklinde ortaya çıkabilir.[1]

2.7.4. Yönetim ve Tedavi

KOAH alevlenme hastalarında en sık karşılaşılan semptomlar; nefes darlığında artış, balgam miktarında ve pürülansında artış, uykuya eğilim ve üst solunum yolu enfeksiyonuna bağlı semptomlardır. Bu semptomlar arasında, nefes darlığında artış genellikle KOAH alevlenmesi düşünülen hastaların temel başvuru şikâyeti olarak öne çıkmaktadır. Bu hastaların, acil serviste yüksek öncelikli triyaj kategorisine alınmaları ve monitörize yataklarda değerlendirilmeleri gerekir.[37]

İlk olarak hastaların vital bulguları (kan basıncı, nabız, periferik oksijen satürasyonu, solunum sayısı ve vücut ısısı) ölçülmeli ve monitörize edilmelidir. Kritik olgularda, 14-18 French kalınlığında en az iki damar yolu açılmalı ve kısa öykü alınmalıdır.[37]

İlk değerlendirmede öncelik, hemodinamik stabilitenin sağlanması, oksijenizasyonun temin edilmesi ve olası hiperkapni tespiti olmalıdır. Ayrıca ağır solunum yetmezliği belirtileri değerlendirilerek, acil hava yolu yönetimine ihtiyaç olup olmadığı belirlenmelidir.[37]

KOAH alevlenmesi ile başvuran hastalarda vital bulgularda taşikardi, takipne ve oksijen satürasyonunda düşüklük görülebilir. Fizik muayene sırasında akciğer ve kalp seslerinin dikkatlice değerlendirilmesi, yardımcı solunum kaslarının kullanımı, bilinç durumu, siyanoz, interkostal çekilmeler, juguler venöz dolgunluk, pretibial ödem ile bacaklar arasında çap ve renk değişikliklerinin incelenmesi önemlidir. Akciğer oskültasyonunda

solunum seslerinde azalma, ronküs ve wheezing gibi anormal bulgular sıklıkla saptanır. Ayrıca, hastalarda hiperkapniye bağlı uykuya eğilim görülebilirken, kritik vakalarda hipoventilasyon ortaya çıkabilir.[37]

KOAH alevlenmelerinde temel tedavi hedefi, mevcut alevlenmenin olumsuz etkilerini en aza indirmek ve gelecekteki alevlenmeleri önlemektir.[49] Alevlenmelerin %80'i kortikosteroid, bronkodilatör ve antibiyotik tedavisiyle ayaktan yönetilebilir.[50]

Alevlenme yönetimi sırasında hipokseminin düzeltilmesi, alevlenmenin yaşamı tehdit edip etmediğinin belirlenmesi ve solunum yükünün hafifletilmesi için NIMV gerekliliği değerlendirilmelidir. Bu doğrultuda, hastanın yoğun bakım gereksinimi, servis yatışı veya acil servis tedavisi sonrası taburculuğu planlanabilir.[1]

GOLD kılavuzuna göre, KOAH alevlenmesinde hastaneye yatış gerektiren durumlar **Çizelge 5**'te gösterilmiştir.[1]

Çizelge 5. KOAH alevlenmelerindeki potansiyel yatış endikasyonları.

- İstirahatte kötüleşen dispne
- Artmış solunum sayısı
- Konfüzyon, bilinç durum değişikliği
- Düşük oksijen satürasyonu
- Akut solunum yetmezliği
- Siyanoz
- Periferik ödem
- Medikal tedaviye yanıt vermeyen alevlenmeler
- Ciddi komorbiditelerin olması (Örn: Kalp yetmezliği)
- Ev bakımının yetersiz olması

KOAH alevlenmelerinin klinik prezentasyonu heterojendir, bu nedenle hastanede yatan hastalarda alevlenmenin şiddeti klinik bulgulara dayanarak değerlendirilmelidir. GOLD kılavuzu, bu durumu sınıflandırmak için **Çizelge 6**'daki kriterleri önermektedir:[1]

Çizelge 6. Solunum yetmezliği sınıflaması.

- **Solunum yetmezliği yok:**
  - Solunum sayısı ≤24/dk
  - Kalp hızı <95/dk
  - Aksesuar solunum kaslarının kullanımı yok
  - Mental durum değişikliği yok
  - Venturi maskesi ile verilen %24-35 FiO_2 ek oksijen ile hipokseminin düzelmesi
  - $PaCO_2$'de artış yok
- **Akut solunum yetmezliği – yaşamı tehdit etmeyen:**
  - Solunum sayısı >24/dk
  - Aksesuar solunum kaslarının kullanımı mevcut
  - Mental durum değişikliği yok
  - Venturi maskesi ile verilen>%35 FiO_2 ek oksijen ile hipokseminin düzelmesi
  - Hiperkarbi (başlangıca kıyasla $PaCO_2$ değerinde artma veya $PaCO_2$ değeri 50-60 mmHg) mevcut
- **Akut solunum yetmezliği – yaşamı tehdit eden:**
  - Solunum sayısı >24/dk
  - Aksesuar solunum kaslarının kullanımı mevcut
  - Mental durumda akut değişiklikler mevcut
  - Venturi maskesi yoluyla oksijen takviyesiyle düzelmeyen veya FiO_2>%40 olacak şekilde oksijen tedavisi gerektiren hipoksemi mevcut
  - Hiperkarbi, (başlangıca kıyasla $PaCO_2$ artması veya >60 mmHg'ye yükselmesi) veya asidoz (pH ≤ 7,25) mevcut

FiO_2: Solunan Havadaki Oksijen Yüzdesi, dk: Dakika, mg: Miligram, L: Litre, $PaCO_2$: Parsiyel Arteriyel Karbondioksit Basıncı, mmHg: Milimetre Civa

KOAH alevlenmesi ile başvuran hastalarda tedavideki ana hedefler arasında, normal kan pH seviyesinin korunması, yeterli oksijenizasyonun sağlanması ve bronkospazmın azaltılması yer alır. Bu amaçlar doğrultusunda oksijen tedavisi, bronkodilatörler, kortikosteroidler, antibiyotikler ve mekanik ventilasyon desteği uygulanabilir.[1]

2.7.4.1. Farmakolojik Tedavi

KOAH alevlenmesi ile başvuran hastalarda farmakolojik olarak tedavide en sık kullanılan ilaç grupları bronkodilatörler, kortikosteroidler ve antibiyotiklerdir.[1]

- **Bronkodilatörler**, KOAH alevlenmelerinde bronş düz kaslarında inflamasyona bağlı olarak gelişen bronkokonstrüksiyonu hafifletmek için kullanılır. Kısa etkili beta-2 agonistler ve antikolinerjikler, bronkodilatasyon sağlayarak nefes darlığını hızla iyileştirir.[37] Tedavi başlangıcında kısa etkili bronkodilatörler tek başına ya da antikolinerjiklerle kombinasyon halinde uygulanır.[51] Bu ilaçlar, ölçülü doz inhaler (ÖDİ) ya da nebülizer yoluyla verilebilir.[1] ÖDİ ve nebülizer uygulamaları arasında etkinlik açısından fark olmamasına rağmen, alevlenme döneminde cihaz kullanım zorluğu nedeniyle nebülizer daha sık tercih edilir.[52]

  Bu grupta en sık kullanılan ilaç salbutamoldür. Nebülizatör ile 2,5 mg salbutamol, serum fizyolojik ile toplam 3 mL'ye seyreltilerek uygulanabilir. Alternatif olarak, ÖDİ yöntemiyle 1-2 inhalasyon (genellikle 2 inhalasyon tercih edilmektedir, gerektiğinde doz 4 inhalasyona kadar artırılabilir; her inhalasyonda 90 mcg) kullanılabilir. Tedavi sıklığı, başlangıçta 2-3 inhalasyon her saat başı uygulanır ve sonrasında tedaviye verilen yanıt değerlendirilerek ihtiyaç halinde 2-4 saatte bir tekrarlanabilir.[53]
- **Kortikosteroidler**, alevlenme sürecinde iyileşme süresini hızlandırır, akciğer fonksiyonlarını iyileştirir ve hastanede kalış süresini kısaltırlar. Kortikosteroidlerin oral ve intravenöz formları arasında etkinlik açısından fark olmadığı belirtilmiştir.[54] Tedavide, genellikle günde 40 mg oral prednizolonun 5 gün süreyle uygulanması önerilmektedir.[55] Bazı durumlarda, nebülize budesonidin alternatif bir tedavi yöntemi olarak kullanılabileceği gösterilmiştir.[56]

- Antibiyotikler, özellikle dispne, balgam miktarı ve pürülansında artış görülen ya da mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastalarda önerilmektedir. Antibiyotik uygulama süresi genellikle 5-7 gün olup, tedavi seçiminde lokal direnç paternleri dikkate alınır. Amoksisilin-klavulanik asit, makrolidler ve tetrasiklinler sıklıkla tercih edilen antibiyotiklerdir.[1] Ayrıca, CRP ve PCT gibi biyobelirteçlerin, gereksiz antibiyotik kullanımını önlemekte faydalı olabileceği belirtilmiştir.[37]

Farmakolojik tedavinin temel hedefi, semptomların hızla kontrol altına alınması, hastanın solunum fonksiyonlarının düzeltilmesi ve alevlenmenin neden olduğu komplikasyonların önlenmesidir.

2.7.4.2. Solunum Desteği

2.7.4.2.1. Oksijen Tedavisi

KOAH alevlenmesi ile başvuran hastalarda hipoksemi durumunda uygun oksijen tedavisinin sağlanması hayati öneme sahiptir. Tedavinin başlangıcında, oksijen satürasyonunun %88-92 arasında tutulması hedeflenmelidir. Bu amaçla oksijen tedavisi, venturi maskesi veya nazal kanül yoluyla düşük akımlı (1-2 L/dk) olarak başlanmalı ve hastanın klinik durumuna göre titre edilmelidir.[37]

Titre edilmeden uygulanan oksijen tedavisi, karbondioksit retansiyonuna neden olarak hastanın prognozunu olumsuz etkileyebilir. Bu nedenle, rutin olarak yüksek akımlı oksijen tedavisi uygulanmamalı ve tedavi bireysel hasta ihtiyaçlarına göre planlanmalıdır.[57,58]

Nabız oksimetresi, oksijen satürasyonunu (SpO_2) non-invaziv olarak değerlendirmek için yaygın bir araçtır. Ancak cilt tonu, ekstremite ısısı ve periferik dolaşımdaki bozulmalar gibi faktörler nedeniyle bu yöntemin doğruluğu sınırlı olabilir.[1] Ayrıca, oksijen satürasyonu %92'nin altında olduğunda, nabız oksimetresi ile arteriyel kan gazı analiziyle ölçülen satürasyon değerleri arasındaki korelasyon bozulabilmektedir.[59] Bu nedenle, özellikle kritik durumlar ve solunum yetmezliği olan hastaların takibinde, oksijenizasyon durumunu ve karbondioksit retansiyonunu daha doğru değerlendirebilmek için arteriyel kan gazı analizi tercih edilmelidir.[1]

2.7.4.2.2. Non-İnvaziv Mekanik Ventilasyon (NIMV)

NIMV, invaziv arayüzler (endotrakeal tüp, trakeostomi) kullanılmadan, non-invaziv bir arayüz aracılığıyla pozitif basınçlı ventilasyon desteği sağlanmasıdır.[60–63] Bu amaçla standart mekanik ventilatörler veya NIMV için özel olarak üretilmiş taşınabilir cihazlar kullanılmaktadır. Bu cihazlar sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) ya da inspiratuvar ve ekspiratuvar basınç düzeyleri ayrı ayrı belirlenebilen pozitif hava yolu basıncı (BPAP) sağlayabilir.[61,64,65] NIMV, solunum iş yükünü azaltarak, akciğer kompliyans bozukluğunu düzelterek veya alveoler hipoventilasyonu azaltarak etkili olur. Ayrıca KOAH'lı hastalarda ekspiryum sonunda alveollerde oluşan pozitif basıncı (PEEP) dengeleyerek solunum kaslarının iş yükünü hafifletir. NIMV kullanımının temel amaçları **Çizelge 7**'de özetlenmiştir.[66–69]

Çizelge 7. NIMV'nin temel amaçları.

Kısa Süreli Amaçlar (Akut)	**Uzun Süreli Amaçlar (Kronik)**
Semptomların iyileştirilmesi Solunum iş yükünün azaltılması Oksijenizasyonun iyileştirilmesi Hasta konforunun düzeltilmesi Entübasyonun engellenmesi	Uyku kalitesinin artırılması Yaşam kalitesinin iyileştirilmesi Fonksiyonel durumun iyileştirilmesi Yaşam süresinin artırılması

NIMV ilk kez 1920'lerde kullanılmaya başlanmış, 1950'lerde polio salgını sırasında *Noninvaziv Pozitif Ventilasyon* olarak yaygınlaşmıştır.[66] 1970'lerde ise kronik solunum yetmezliklerinde kullanılmaya başlanmıştır.[70,71]

Uygulama için gerekli temel araçlar; maske, maskeyi tutan aparat, ventilatör, ventilatör devresi, aksesuarlar (oksijen sistemi, nemlendirici) ve monitördür. Uygun ventilatör ve maske seçimi, hasta ile cihaz uyumu NIMV'nin başarısı için kritik öneme sahiptir.[71–73]

NIMV, deneyimli personel tarafından mümkün olduğunca erken başlanmalı ve yeterli monitörizasyonun sağlanabildiği bir birimde uygulanmalıdır. NIMV'nin başarısını belirleyen en önemli faktörlerden biri uygulamanın yapıldığı ortamdır. Tedavi edilen hastanın özellikleri, kullanılan monitörizasyon kaynakları ve sağlık ekibinin (doktor, hemşire, bakım personeli, solunum terapisti gibi) bilgi ve beceri düzeyi bu başarıda önemli rol oynar. Yoğun bakım üniteleri, yakın takip imkânı ve daha deneyimli personelin bulunması nedeniyle NIMV için en güvenilir ortamı sağlar. Ancak artan hasta sayısı, yoğun bakım yataklarının yetersizliği ve yüksek maliyetin yanı sıra yoğun bakımda kalmanın hastalar üzerinde istenmeyen psikolojik etkilerinin olması, bu yöntemin yoğun bakım dışı alanlara da kaydırılmasına neden olmuştur. Acil servisler, genel servisler, ara yoğun bakım üniteleri ve hatta hastaneye başvuru öncesi NIMV uygulamaları giderek yaygınlaşmaktadır.[74–76]

NIMV uygulanan hastalarda yoğun bakımda ve hastanede kalış süresinin, yoğun bakıma yeniden kabul zorunluluğunun azaldığı; pulmoner komplikasyonlar ve mortalitenin daha düşük olduğu gösterilmiştir. NIMV, ekonomik ve etkili bir tedavi yöntemi olup, entübasyon ve mekanik ventilasyon imkanlarının bulunduğu merkezlerde, her türlü solunum yetmezliği durumunda rutin olarak uygulanmalıdır.[77]

NIMV, özellikle KOAH alevlenmeleri, akut kardiyojenik pulmoner ödem ve immün sistemi baskılanmış kritik hastalarda gelişen akut solunum yetmezliğinin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

2.7.4.2.2.1. NIMV'nin Fizyolojik Etkileri

Pozitif basınçlı ventilasyon desteği, kapalı alveollerin açılmasını ve açık alveollerin genişlemesini sağlayarak interstisyel sıvının alveoler çeperlere doğru hareket etmesine neden olur. Bu durum, gaz değişim alanını genişleten sürekli CPAP uygulamasıyla gaz değişimini iyileştirir ve oksijenizasyonda düzelme sağlar.[78] Uygulanan PEEP, intrensek PEEP ile dengelenerek inspiryum için eşik yükü azaltır. Bu sayede akciğer kompliyansı artarken elastik yük ve solunum iş yükü azalır.[79]

Pozitif basınçlı ventilasyon desteği ayrıca intratorasik basıncı artırır. Bu etki, venöz dönüşü (ön yük) azaltarak kalbin ard yükünü azaltır ve böylece sol ventrikül destek cihazı gibi işlev görür. Pulmoner ödem tedavisinde NIMV'nin etkinliğinin temel nedeni bu mekanizmadır.[80] Bunun yanı sıra, NIMV'nin inspiratuvar eforu ve sol ventrikül ard yükünü azaltması sayesinde konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda kalp debisinin arttığı görülmüştür.[79] Ayrıca, NIMV pozitif intratorasik basınç sağlayarak sistol sırasında transmural stresi azaltır ve miyokardın daha etkili çalışmasını destekler.

BPAP uygulaması sırasında, PEEP üzerine eklenen basınç desteği, nefes darlığının giderilmesi açısından CPAP'a kıyasla daha iyi bir fizyolojik yanıt sağlar.[81] Çünkü pozitif basınçlı inspiratuvar destek, inspirasyon sırasında daha büyük oranda transpulmoner basınç oluşturarak solunum iş yükünü azaltır ve tidal volümde artış sağlar.[79]

2.7.4.2.2.2. NIMV Endikasyon ve Kontrendikasyonları

Son 10 yılda NIMV kullanımı giderek artmaktadır ve kullanım endikasyonları ile kontrendikasyonları **Çizelge 8** ve **Çizelge 9**'da belirtilmiştir. Klinik pratikte son 20 yıldır yer alan NIMV uygulaması, entübasyon ve mekanik ventilasyona bağlı bazı komplikasyonlardan kaçınmayı ve mortaliteyi azaltmayı mümkün kılmaktadır.[67,71,72]

Çizelge 8. NIMV endikasyonları.[77]

• Akut kardiyojenik pulmoner ödem • Akut KOAH alevlenmeleri • İmmünosupresif hastalardaki hipoksemik solunum yetmezliği • KOAH'lı hastaların mekanik ventilatörden ayırma dönemleri • Hipoksik solunum yetmezliğinde preoksijenizasyon • Bronkoskopik işlemler • Postoperatif solunum yetersizliği • Ekstübasyon sonrası başarısızlık	• Astım • ARDS (hafif/orta/ağır) • Nöromusküler hastalıklar • Pnömoni • Travma • Status astmatikus • Obstrüktif uyku apne sendromu • Obezite hipoventilasyon sendromu

ARDS: acute respiratory distress syndrome – akut solunum sıkıntısı sendromu

Uygulamada çok keskin çizgiler olmamakla birlikte, GOLD kılavuzuna göre kabul edilen NIMV kontrendikasyonları şunlardır:[1]

Çizelge 9. NIMV kontraendikasyonları.[37]

• Solunum ve dolaşımın durması (solunum arresti ve kardiyak arrest) • Şiddetli hemodinamik instabilite (sıvı replasmanı ve vazopressöre yanıtsız hipotansiyon, sistolik kan basıncı <90 mmHg) • Hayati tehdit edici disritmiler • Bol ve yönetilemez solunum sekresyonu varlığı • Havayolunun korunamaması • Hastanın tedaviyi tolere edememesi • Yüz yanıkları / travma / yakın zamanda yüz veya üst havayolu ameliyatı gibi NIMV arayüzünün rahat şekilde kullanılamayacağı durumlar

mmHg: Milimetre Civa, NIMV: Non-İnvaziv Mekanik Ventilasyon

2.7.4.2.2.3. NIMV Uygulama Araçları

Arayüz ve Maske Seçimi: Ventilatör tipi, modu ve ayarlarının seçimi dışında, NIMV'e başlarken bir diğer önemli konu da optimal bir ara yüz bulmaktır. Ancak, geniş bir çeşitliliğe rağmen, şimdiye kadar ara yüz seçimine yeterince dikkat edilmemiş ve ara yüzlerin yönetimi konusunda genel kabul görmüş bir fikir birliği sağlanamamıştır. Mevcut ara bağlantılar arasında nazal, oronazal, tam yüz, helmet maskeler ve ağız parçaları bulunmaktadır.[82]

NIMV başarısını etkileyen en kritik faktörlerden biri maske seçimidir.[83] Akut solunum yetmezliğinde uygun maskenin seçilmemesi, başarısızlığın en önemli nedenlerinden biri olabilmektedir.[82] Kullanılan maskenin, hastanın yüz ve burun anatomisine uyum sağlaması büyük önem taşır. Maske seçiminde, hastanın solunum paterni (nazal veya ağızdan), kusma riski, solunum yetmezliğinin şiddeti, hasta uyumu ve klostrofobi gibi faktörler mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca, hava kaçağını en aza indirebilecek uygun bir maske tercihinin, hasta-ventilatör uyumunu artıracağı ve asenkroni olasılığını azaltacağı unutulmamalıdır.[84]

Kullanılmakta olan maskeler, yetişkinler ve çocuklar için uygun şekilde tasarlanmış olup, şekil ve boyutlarına göre büyük, orta ve küçük tipleri bulunmaktadır. Bazı maskeler tek parçadan, bazıları ise birden fazla parçadan oluşmaktadır. Bu parçalar, yüze temas eden ve cilt hasarını azaltan yumuşak yastık kısmı (silikon, hidrojel, polipropilen, polivinil klorid) ile maskenin esas yapısını oluşturan çatı kısmından (polivinil klorid, polikarbon, termoplastik) oluşur. Maskeleri kafaya sabitlemek için birden fazla bağlantı noktası bulunmaktadır.

Maskelerin ana çatısında bir veya daha fazla delik yer alır. Bu deliklerin bir kısmı, hastanın ekspirasyonuyla çıkan havanın tekrar solunmasını engellemek, diğer kısmı ise hastaya dışarıdan oksijen verilmesini sağlayan oksijen kanülünün takılması için tasarlanmıştır.

İdeal bir maskede bulunması gereken özellikler aşağıda verilmiştir.[85]

- Hafif ve yumuşak
- Sağlam
- Kaçağın az olduğu
- Travmatik olmayan
- Dayanıklı
- Kolay eğilip bükülmeyen
- Alerjik olmayan materyalden yapılmış
- Hava akımına düşük dirençli
- En az ölü boşluğa sahip
- Düşük fiyatlı
- Değişik ebatları olan
- Stabil olan (maskenin kolayca hareket etmemesi ve yer değiştirmemesi)
- Takma ve çıkarma işlemi kolay yapılabilen
- Yıkanabilir olan (evde kullanım için)
- Hastane kullanımı için tek kullanımlık olan

Nazal maskeler sadece burnu kaplar (**Çizim 1 ve 2**). Klostrofobisi olan hastalarda faydalı olup, diğer maskelere göre ölü boşluk daha azdır ve kusma sonucunda oluşabilecek aspirasyon riski daha düşüktür. Ayrıca balgam çıkarmaya olanak tanır. Nazal maskeler ile hasta toleransının daha iyi olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır.[86] Ancak, akut hipoksemik ve hiperkarbik solunum yetmezliği durumlarında kullanılmaz.[87]



Çizim 1. Nazal maskeler.[88]



Çizim 2. Nazal yastıkçıklar.[88]

Akut solunum yetmezliğinde oronazal maskelerin, nazal maskelere kıyasla etkinlik açısından daha üstün olduğu kanıtlanmıştır.[66] Oronazal maskeler, ağız ve burnu kaplayan maskelerdir (**Çizim 3**). Bu maskeler, kafayı saran bağlarla sabitlenir ve burun kökü, ağız çevresi ile bazı tiplerinde alın bölgesine temas eden alanlara sahiptir. Oronazal maskelerin saydam olması, ağız içini görmek ve sekresyon varlığını denetlemek açısından önem taşımaktadır. Bazı yayınlarda, akut solunum yetmezliği hastalarında nazal maske yerine oronazal maske kullanımı önerilmektedir.[66]



Çizim 3. Oronazal maskeler.[88]

Tam yüz ve oronazal maskeler, hastalık şiddeti ağır olan, ağızdan ve büzük dudak solunumu yapan veya etkili ventilasyon ihtiyacı bulunan hastalar için en uygun maske türleridir.[78,87,89] Tam yüz maskeleri, ağız, burun ve gözleri kaplayan maskelerdir (**Çizim 4**). Nazal maskelere kıyasla tam yüz maskeleri genellikle daha fazla klostrofobiye neden olur, iletişimi zorlaştırır ve ağızdan beslenmeyi sınırlar.[82]



Çizim 4. Tam yüz maskeleri.[88]

Bası noktalarında oluşabilecek erozyon ve ülserasyonları engellemek için gerektiğinde maske tipleri değiştirilerek bası bölgelerinin farklılaştırılması sağlanmalıdır. Helmet maskeler, başı tamamen içine aldığı için hasta uyumu ve konforunu artırır ve bası noktalarında oluşabilecek erozyon ve ülserasyonların önlenmesinde faydalı olabilir (**Çizim 5**). Ancak, hiperkapnik solunum yetmezliğinde fazla ölü boşluk oluşturduğu için tercih edilmez. Yapılan bir çalışmada, oronazal maske uygulanan hastalara kıyasla helmet maske kullanılan hastalarda PCO_2 düşüşünün anlamlı derecede daha az, ancak hasta uyumunun daha yüksek olduğu bulunmuştur.[90] Hipoksemik solunum yetmezliğinde ve seçilmiş hastalarda post-operatif solunum yetmezliğinde etkili olduğu gösterilmiştir.[91]



Çizim 5. Helmet maskesi.[88]

Ventilatör Devreleri: NIMV uygulamalarında inspirasyon ve ekspirasyon aynı ventilatör devresi üzerinden gerçekleştirilir. Bu nedenle, ventilatör ile maske arasına tek yönlü çalışan ve inspirasyon sırasında hava girişini engelleyip ekspirasyon sırasında havanın dışarı atılmasını sağlayan bir ekshalasyon valfi veya whisper yerleştirilmektedir.

NIMV Ventilatörleri: NIMV özel olarak tasarlanmış taşınabilir NIMV ventilatörleri ya da yoğun bakım ventilatörleri ile uygulanabilir. Taşınabilir NIMV cihazları, sıkıştırılmış gaz kaynağına ihtiyaç duymadan çevreden aldığı havayı ventile edebilir ve batarya desteğiyle ev tipi kullanım imkânı sunar. Yoğun bakım ventilatörleri ise, NIMV modülleri sayesinde bu tedavi yöntemine uygun hale getirilmiştir. Bu ventilatörler, gelişmiş alarm sistemleri ve monitörizasyon olanakları ile dikkat çekerken, hava kaçağını kompanse etme yeteneği açısından bilevel cihazlarla benzer özellikler gösterir. Özellikle, yüksek FiO_2 ihtiyacı olan ve derin hipoksemik solunum yetmezliği bulunan hastalarda, yakın monitörizasyon sağlamak amacıyla yoğun bakım ventilatörlerinin kullanımı sıklıkla tercih edilmektedir.[37]

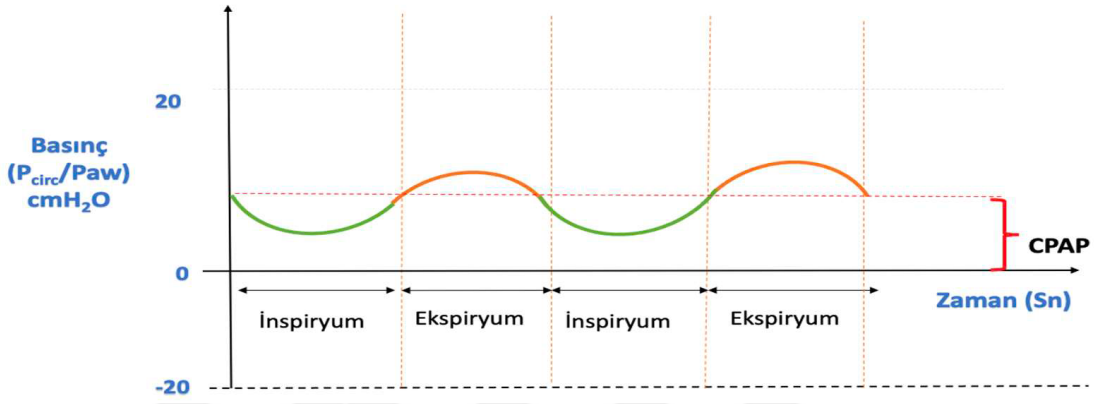
2.7.4.2.2.4. NIMV Modları

Kullanılan cihazlara göre NIMV modlarının isimleri farklılık gösterebilmektedir. Mod ayarlarında kullanılan kısaltmalar ve açıklamalar **Çizelge 10**'da özetlenmiştir.

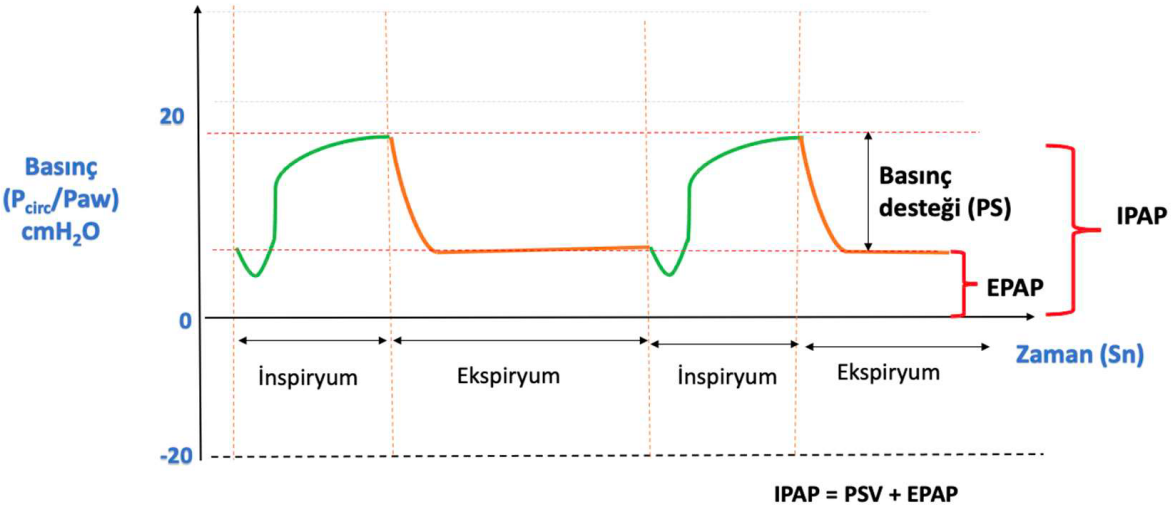
Çizelge 10. NIMV uygulama sırasında kullanılan kısaltmalar.

KISALTMA	TANIM
CPAP (Continuous Positive Airway Pressure)	Sürekli pozitif hava yolu basıncı. Hem inspirasyon hem de ekspirasyonda aynı seviyede pozitif basınç uygulanır.
BPAP (Bilevel Positive Airway Pressure)	İki seviyeli pozitif hava yolu basıncı. İnspirasyonda daha yüksek, ekspirasyonda daha düşük pozitif basınç uygulanır.
PEEP (Positive End Expiratory Pressure)	Ekspirasyon sonu pozitif basınç.
PS (Pressure Support)	İnspiryumda basınç desteği.
IPAP (Inspiratory Positive Airway Pressure)	İnspiratuvar pozitif hava yolu basıncı. (IPAP = EPAP + PS veya IPAP = PEEP + PS).
EPAP [End Positive Airway Pressure (PEEP)]	Ekspiratuvar pozitif hava yolu basıncı.
AVAPS (Average Volume Assured Pressure Support)	Ortalama volüm sağlayan basınç desteği.
Rise Time (Yükselme zamanı)	Hedef IPAP'a ulaşma süresi/seviyesi.

NIMV için özel olarak üretilmiş cihazlarda CPAP (**Çizim 6**)[80] ve BPAP (**Çizim 7**)[80] olmak üzere iki temel mod bulunmaktadır. Ayrıca, özel bir mod olan AVAPS moduna sahip cihazlar da bulunmaktadır.



Çizim 6. CPAP uygulamasında basınç-zaman eğrisi.[80]



Çizim 7. BPAP uygulamasında basınç-zaman eğrisi.[80]

CPAP

CPAP, sürekli pozitif basıncın etkisiyle akciğerler ve kardiyovasküler sistemi etkiler. Sönmüş alveolar üniteler üzerinde etkili olarak fonksiyonel rezidüel kapasiteyi artırır ve ekspirasyon sırasında açık kalan alveoller sayesinde nefes alıp verme sırasında gaz değişimini sağlar. Bu mekanizma, oksijenizasyonun iyileşmesine olanak tanır.[92] Bu nedenle CPAP, en çok hipoksemik solunum yetmezliği olan hastalar için yararlıdır. CPAP'ın, endotrakeal entübasyonlu mekanik ventilasyon sırasında uygulanan PEEP ile benzer olduğu varsayılabilir.[80] Ayrıca CPAP, venöz dönüş ve sol ventrikül üzerindeki etkileriyle ön yük ve ard yükün azalmasını sağlar. Venöz dönüşü ve sol ventrikül sistolik duvar stresini azaltarak, özellikle konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda pulmoner konjesyonu azaltır ve kalp debisini olumlu yönde etkiler.[93] Bu özellikleri bakımından EPAP, CPAP ve PEEP'in birbirine benzer mekanizmalarla çalıştığı söylenebilir.

BPAP

BPAP'ta, hastaların durumuna ve hastalık tipine bağlı olarak ayarlanan iki basınç seviyesi bulunmaktadır: IPAP ve EPAP. IPAP, inspirasyon sırasında verilen pozitif hava yolu basıncıdır ve ventilasyonu artırarak tidal volümde artış sağlar. EPAP ise alveollerin çökmesini önleyen ve onları açık tutan ekspiratuar pozitif hava yolu basıncıdır.[93]

BPAP'ta kullanılan temel modlar, S (Spontan), ST (Spontan/Tetiklemeli) ve T (Tetiklemeli) modlarıdır.[94]

- **Spontan Mod (S):** En yaygın kullanılan moddur. Bu mod, hasta ile senkronize çalışır. Hasta, önceden belirlenmiş EPAP ve IPAP seviyelerini alır. Tidal volüm ve solunum sayısı ise hasta tarafından belirlenir.
- **Spontan Zamanlı Mod (S/T):** Apneik olan hastalarda, cihaz ek solunum desteği sağlar. Bu durumda, EPAP ve IPAP seviyelerine ek olarak solunum hızı da ayarlanır. Eğer hastanın solunum sayısı, önceden belirlenen minimum seviyenin altına düşerse, cihaz devreye girerek aktif solunumun devam etmesini sağlar.
- **Zamanlı Mod (T):** Bu mod nadir olarak kullanılır. IPAP, EPAP ve solunum sayısına ek olarak inspirasyon süresi de ayarlanır. Solunum işi tamamen cihaz tarafından kontrol edilir. Bu mod, ileri derecede solunum desteği ihtiyacı olan hastalarda kullanılmaktadır.[95]

AVAPS

Ortalama volüm sağlayan basınç destek modu, basınç destek moduna ek olarak sabit bir tidal volüm sağlayan kombine bir moddur. Bu mod, hastanın iyi bir ventilasyon yapmasını sağlamak amacıyla otomatik basınç ayarlaması yapan bir sistem içerir. IPAP, hastanın solunum eforuna göre cihaz tarafından ayarlanır, böylece hasta konforu artarken volüm desteği optimize edilir. IPAP değeri, minimum ve maksimum sınırlar arasında olacak şekilde ayarlanır ve ventilatör bu değerler arasında istenen tidal volümü elde etmek için gerekli IPAP desteğini sağlar. Bu nedenle, her solunum için verilen IPAP değeri ventilatör tarafından dinamik olarak ayarlanır. Akut durumlarda kullanımına dair çalışmalar oldukça azdır. [96]

2.7.4.2.2.5. NIMV Uygulaması

NIMV başarısı, büyük ölçüde hastanın uyumuna bağlıdır. Bu nedenle, hastanın motive edilmesi ve kullanılan cihazlar ile yapılan işlemler hakkında bilgilendirilmesi gereklidir. Özellikle nazal maske kullanımında, hastanın ağzının kapalı tutulması sağlanmalıdır. Uygulamaya başlarken maske bağı takılmadan, maske yarı oturur pozisyondaki hastanın yüzüne uygulanmalı ya da hastanın maskeyi kendisinin yüzüne yerleştirmesi istenmelidir. Yarı oturur pozisyon, hem total akciğer kapasitesini artırarak daha etkili bir ventilasyon sağladığı için, hem de ventilatöre bağlı pnömoniyi önlemede etkin olduğu için önemlidir.[97]

Maske genellikle dört noktadan bağlanmaktadır. Basınç kontrollü ventilatörlerin, belirli bir dereceye kadar hava kaçağını kompanse edebileceği unutulmamalıdır. İlk birkaç saat, NIMV uygulamasının başarısını artırmak için yakın gözlem büyük önem taşır. Uygulama sırasında uygun aralıklarla ara verilmesi, hastanın uyumunu artırmaktadır. En ağır klinik tabloda bile hastanın tolere edebileceği şekilde, her 4 saatte bir uygulamaya ara verilmesi önerilmektedir. Ayrıca maske bağlarının, yüz ile maske arasında iki parmağın girebileceği sıkılıkta ayarlanması gereklidir.[97]

Özellikle uygulamanın ilk saatlerinde daha belirgin olmak üzere, NIMV invaziv mekanik ventilasyona kıyasla hekim ve hemşirelerin daha fazla zamanını alabilmektedir.[78,89,98] Hastanın uygulamaya alışması ve uyumu genellikle 15 dakika içinde sağlanmakla birlikte, bu süre bireysel farklılıklar gösterebilmektedir.

Ventilatör Ayarları: Ventilatör ayarlarına genellikle düşük inspirasyon basınçları (8-10 cm H_2O) ile başlanabileceği gibi, klinik tabloya göre daha yüksek basınçlarla başlamak da mümkündür. Genellikle, en az 5 cm H_2O eksternal PEEP kullanılmaktadır.

Akut klinik tablolarda, apneleri önlemek ve hava kaçağı nedeniyle ventilatörün tetiklenememesi sonucu güvenli bir şekilde inspirasyondan ekspirasyona geçiş yapılamaması olasılığını engellemek amacıyla yedek solunum sayısı (*back-up rate*) ayarlanabilir.[78,89,98]

Ek Uygulamalar: Oksijen tedavisi, hastanın satürasyonu %90'ın üzerinde olacak şekilde ayarlanmalıdır. Hava kaçağının fazla olduğu durumlarda, nemlendirici kullanımı nazal direnci azaltabilir.

Nazogastrik sonda rutin olarak uygulanmaz. Aerofaji genellikle 25 cm H_2O altındaki uygulama basınçlarında görülmez. Ancak, bulantı ve kusma eğilimi olan hastalar ile hava girişi nedeniyle gastrik distansiyon gelişen hastalarda nazogastrik sonda uygulaması gereklidir.[78,89,98]

Bronkodilatör tedavi hastaya nebülizasyon yöntemiyle veya devreye takılan ara parça yardımıyla ölçülü doz inhaler kullanılarak uygulanabilir. Nebülizasyon sırasında mekanik ventilatör desteğinin kesilmemesi önemlidir.[99]

Sedasyon Uygulamaları: Sedasyon amacıyla haloperidol 0.5-10 mg IV olarak, 30 dakikada bir, en fazla 3 kez tekrarlanabilir. Alternatif olarak 15-30 dakika aralıklarla 2.5-5 mg IV midazolam uygulanabilir. Yeterli sedasyon sağlanamazsa, infüzyon şeklinde tedaviye başlanabilir ve doz, saatte 15 mg'a kadar artırılabilir.[97]

Monitörizasyon: Akut durumlarda hastanın dispne derecesi, solunum sıkıntısına ilişkin fizik muayene bulgularının seyri, bilinç durumu, maske veya hava akımından kaynaklanabilecek sorunlar, oksijenasyon düzeyi, sistemik kan basıncı, arter kan gazları ve diğer vital bulgular düzenli olarak izlenmelidir.

Solunum sayısının, NIMV başlandıktan sonraki 1-2 saat içinde normale dönmesi, tedavinin en önemli başarı göstergelerinden biridir. Bu süreçte, solunum sayısının 20-30/dakika aralığında tutulması hedeflenmektedir. İnterkostal ve supraklaviküler çekilmelerin, paradoksal solunumun ve sempatik aktivite artışına bağlı bulguların düzelmesi, uygulamanın başarılı olduğunu gösterir. Ayrıca, hava kaçağı ve hasta-ventilatör uyumu dikkatle izlenmelidir.[78]

Hastanın sistemik kan basıncı, nabzı ve oksijen satürasyonu, uygulanan tedaviden fayda görüp görmediğinin önemli göstergeleridir. Bu süreçte, arter kan gazı (AKG) analizi ile PaO_2 ve $PaCO_2$ değerleri, nabız oksimetre ile ise satürasyon değerleri takip edilmeli ve NIMV ayarları buna göre düzenlenmelidir.[100] Ayrıca, hastanın diğer vital bulguları da düzenli olarak izlenmelidir.

Akut klinik tabloda, SpO_2'nin sürekli izlenmesi ve %90'ın üzerinde tutulması gereklidir. Tedavinin ilk 2 saatinde arter kan gazı incelemesi yapılarak pH ve CO_2 düzeyleri değerlendirilmelidir. Daha sonraki dönemde bu inceleme yalnızca gerektiğinde tekrarlanır.[78]

Uyum: Akut durumlarda, inspirasyon basınçları hastanın tolere edebileceği seviyeye kadar artırılabilir. Başlangıçta hasta, zamanının büyük bir kısmını NIMV altında geçirirken, primer patolojinin iyileşmesine paralel olarak bu süre giderek azaltılır. Öncelikle yemek saatlerinde, daha sonra gündüz vakitlerinde ventilatör desteği olmadan hasta izlenebilir. Ancak, gece uyku sırasında ventilasyondaki azalma nedeniyle hipoksemi ve hiperkapni eğilimi artabileceği için genellikle gece desteği bir süre daha sürdürülür.

Hastanın klinik durumu ve kan gazı değerleri izlenerek ventilatör desteğinin sonlandırılmasına karar verilebilir. Ventilatörsüz dönemde, hastada solunum zorlanmasına ilişkin semptomlar ve bulgular görülmüyorsa, ayrıca kan gazı değerlerinde bozulma yoksa NIMV tedavisi sonlandırılır.[78,89,98]

2.7.4.2.2.6. NIMV Komplikasyonları

Aspirasyon Pnömonisi: Mide içeriği ve salgılarının aspirasyonu sonucu oluşur. Aspirasyon pnömonisi, NIMV hastalarının yaklaşık %5'inde tanımlanmıştır.[101] Bu riski en aza indirmek için, hastalar stabilize olana kadar ağızdan herhangi bir şey verilmemeli ve hasta oturur pozisyonda izlenmelidir. Ayrıca, aşırı gastrik distansiyonu, bulantı/kusması olan veya gastrik aspirasyon riski yüksek olan hastalarda daha dikkatli olunmalıdır.[102]

Barotravma: Barotravma, pozitif basınçlı ventilasyonun iyi bilinen bir komplikasyonudur. NIMV sırasında barotravma riski oldukça düşüktür ve invaziv mekanik ventilasyona (IMV) göre daha nadir görülür.[102] Barotravma riski, KOAH, pnömoniye bağlı ARDS, intraabdominal hipertansiyon, kistik fibröz ve nöromüsküler bozuklukların varlığında artabilir.

Hipotansiyon: Hipotansiyon, daha çok kardiyak debisi bozulmuş hastalarda nadiren görülmekle birlikte, ortaya çıktığında ciddi bir NIMV komplikasyonu olabilir.[103]

Majör komplikasyonlar, potansiyel olarak yaşamı tehdit eden veya artan morbiditeye yol açan komplikasyonlardır. Minör komplikasyonlar ise ara yüzler veya gaz akışı gibi NIMV'e özgü özelliklerle ilişkili, hafif veya geçici tıbbi sorunlar olarak tanımlanır. Yan etkiler, komplikasyonlar ve bunların görülme sıklıkları **Çizelge 11**'de detaylı olarak gösterilmiştir.

Çizelge 11. NIMV uygulamasında yan etkiler ve komplikasyonlar.[78]

Yan Etki / Komplikasyon	Görülme Sıklığı
Rahatsızlık hissi	%20-50
Ciltte eritem	%20-30
Klostrofobi	%5-10
Nazal ülser	%5-10
Burun tıkanıklığı	%20-50
Sinüs-kulak ağrısı	%10-30
Ağız kuruluğu	%10-20
Mide şişkinliği	%5-10
Aspirasyon pnömonisi	<%5
Barotravma (pnömotoraks)	<%5
Hipotansiyon	<%5

2.7.4.2.2.7. KOAH Alevlenmelerinde NIMV Uygulaması

KOAH alevlenmelerinde hastaların yaklaşık %20'sinde hiperkapnik solunum yetmezliği görülmektedir.[104] Akut hiperkapnik solunum yetmezliği gelişen ve kontrendikasyonu bulunmayan tüm KOAH hastalarında NIMV, ilk tercih olarak uygulanmalıdır. Bu grup hastalarda üç ana klinik amaçla NIMV kullanılabilir:[60,105] Akut respiratuvar asidoz gelişimini önlemek, endotrakeal entübasyonu engellemek ve ciddi hastalarda invaziv ventilasyona alternatif sunmak.

NIMV'de inspirasyon sırasında uygulanan pozitif havayolu basıncı, tidal volümü artırarak diyafram ve diğer inspiratuvar kasların iş yükünü azaltır.[106] Bu durum, özellikle solunum yetmezliği olan hastalarda solunum kaslarının daha etkin çalışmasına olanak tanır. Ekspirasyon sırasında uygulanan pozitif havayolu basıncı ise, atelektazik akciğer alanlarını azaltır, fonksiyonel rezidüel kapasiteyi (FRK) artırır ve alveolar ventilasyonu iyileştirerek gaz değişimini destekler. Ayrıca EPAP, intrinsik pozitif ekspirasyon sonu basıncını aşmayı kolaylaştırarak hiperinflasyonun neden olduğu ek yükü azaltır. Bu sayede solunum kasları dinlenebilir ve solunum iş yükü azalır. Aynı zamanda EPAP, solunum sisteminin karbondioksite yanıtını artırarak solunum merkezinin duyarlılığını yükseltir, bu da daha etkili bir solunum düzeni oluşturur.[37]

NIMV'nin, KOAH alevlenmelerinde endotrakeal entübasyon ve invaziv ventilasyon ihtiyacını azaltma, invaziv mekanik ventilasyon ile ilişkili komplikasyonları önleme, hastanede ve YBÜ'nde kalış sürelerini kısaltma ve mortaliteyi düşürme gibi olumlu etkileri, birçok çalışma ile desteklenmiştir. En son yayımlanan 2017 ERS/ATS (*European Respiratory Society / American Thoracic Society – Avrupa Solunum Derneği / Amerikan Toraks Derneği*) klinik uygulama kılavuzunda, akut solunum yetmezliği bulunan ve akut solunumsal asidoz gelişmiş KOAH alevlenmesi olan hastalarda bilevel NIMV önerilmektedir.[107]

Medikal tedaviye rağmen pH ≤ 7,35, $PaCO_2$> 45 mmHg ve solunum sayısı> 20-24 / dakika olan KOAH hastalarında NIMV uygulanması düşünülmelidir. Her ne kadar önceki yıllarda belirli alt pH limitleri önerilmiş olsa da günümüzde kanıta dayalı kesin bir alt pH sınırı bulunmamaktadır. Ancak pH seviyesi düştükçe NIMV başarısızlık riski artacağından,

derin asidozu bulunan hastalar yakın izlem altında tutulmalı ve entübasyon için hazırlıklı olunmalıdır.[108]

Hafif solunum yetmezliği bulguları olan ya da solunum yetmezliği gelişmeyen hastalarda ise öncelikli olarak NIMV tercih edilmelidir. Ancak, NIMV uygulanan hastalarda klinik bulguların veya kan gazı değerlerinin düzelmemesi durumunda entübasyon ve IMV düşünülmelidir.[37]

GOLD kılavuzunda belirtilen KOAH alevlenmesi sırasında NIMV endikasyonları **Çizelge 12**'de gösterilmiştir.[1]

Çizelge 12. NIMV endikasyonları.

Aşağıdakilerden en az birinin bulunması: • Respiratuvar asidoz ($PaCO_2 \geq 6,0$ kPa veya 45 mmHg ve arteriyel pH <7,35) • Aksesuar solunum kaslarının kullanımı, paradoksal karın hareketi veya interkostal aralıkların retraksiyonu gibi solunum kas yorgunluğu, artmış solunum işi veya her ikisini düşündüren klinik belirtilerle birlikte şiddetli dispne • Ek oksijen tedavisine rağmen devam eden hipoksemi

$PaCO_2$: Parsiyel Arteriyel Karbondioksit Basıncı, kPa: kilopascal, mmHg: milimetre civa

Hiperkapnik solunum yetmezliği olan hastalarda taşınabilir cihazlarla uygulanan temel NIMV modu, BPAP olarak bilinir. Genellikle düşük basınçlarla başlanır. EPAP için 4-5 cmH_2O ve IPAP için 8-12 cmH_2O değerleri önerilir. Tedavi süresince, oksijen satürasyonuna göre EPAP, tidal volüm (ideal vücut ağırlığına göre yaklaşık 8 ml/kg) ve $PaCO_2$ seviyelerine göre IPAP kademeli olarak artırılabilir.[37]

KOAH alevlenmesi olan hastalarda, yükselme zamanı (rise time) kısa tutulmalı ve inspirasyon zamanı başlangıçta <1,0 saniye olarak ayarlanmalıdır. Uyum problemi yaşayan hastalarda, expiratuvar flow trigger ayarı gerektiğinde hasta özelliklerine göre titizlikle ayarlanmalıdır. Ayrıca, ev tipi ventilatörlerin kullanımında rampa ayarının sıfırlanması önerilir.[84]

NIMV Sırasında Hastanın Monitörizasyonu: NIMV tedavisinin yanıt değerlendirmesi için ilk 1-2 saat kritik bir dönemdir ve bu değerlendirme hastanın klinik durumu ile AKG analizine dayanmalıdır. Hastanın bilincinde iyileşme, solunum sayısında azalma, aksesuar solunum kaslarının kullanımında gerileme ve solunum iş yükünde azalma gibi gözlemler, NIMV tedavisine yanıtın önemli klinik göstergeleridir. İlk iki saat içinde yapılan arteriyel kan gazı analizi ile pH, $PaCO_2$ ve PaO_2 değerleri değerlendirilmelidir. Asidoz ve hiperkapninin düzelmesi, tedavi başarısının önemli bir işareti olarak kabul edilir.[37]

2.7.4.2.2.8. NIMV Başarısızlığı

Amerikan Toraks Derneği (ATS) kılavuzuna göre, NIMV başarısızlığı, endotrakeal entübasyon gereksinimi olarak tanımlanmıştır. Endotrakeal entübasyon için önceden belirlenmiş kriterler şunlardır:[5]

1. NIMV uygulamasının 2. saatinden sonra arteriyel kan pH değerinin ve $PaCO_2$'nin kötüleşmesi ($pH \leq 0,04$ ve $PCO_2 \geq 6$ mmHg),
2. Hava yollarını koruma ihtiyacı (koma veya nöbet gibi durumlar) veya sekresyon miktarında ciddi artış,
3. Hemodinamik instabilite (kalp hızı <50 atım/dakika ve/veya sistolik kan basıncı <70 mmHg)
4. Ajitasyon ya da maskeyi tolere edememe durumu

Celli ve ark. ise entübasyon için farklı kriterler belirlemişlerdir.[109]

1. Arter kan gazında pH'nin 1-2 saat içinde kötüleşmesi veya 4 saat sonra düzelmemesi,
2. Şiddetli asidoz (pH <7,25) ve hiperkapni (PCO_2> 60 mmHg),
3. Hayati tehlike oluşturan hipoksemi (PaO_2/FiO_2 <200 mmHg)
4. Solunum sayısı> 35/dk

Solunum sayısında azalma, NIMV başarısını gösteren en önemli parametrelerden biridir. Yardımcı solunum kaslarının kullanımında azalma, paradoks solunumun düzelmesi ve interkostal çekilmelerin iyileşmesi de NIMV başarısını gösteren diğer önemli klinik göstergelerdir. Laboratuvar bulguları açısından ise arter kan gazında hipokseminin, hiperkapninin ve pH değerinin düzelmesi, başarı kriterleri arasında değerlendirilir.[110]

NIMV'nin başarısını artırmak için uygun hasta seçimi, doğru cihaz devresi ve maskenin kullanılması, tedavinin uygun bir ortamda yapılması ve hastanın yakın bir şekilde monitörize edilmesi gereklidir.

2005 yılında yapılan bir çalışmada, KOAH alevlenmesi olan hastalarda, başvuru sırasında pH'nin <7,25 olması, GKS <11 olması, APACHE II skorunun >29 olması ve solunum hızının ≥ 30/dakika olması, NIMV başarısızlığı için önemli risk faktörleri olarak tanımlanmıştır.[5] Bu bulgular, özellikle yüksek risk taşıyan hasta gruplarında tedaviye yaklaşımın dikkatli bir şekilde planlanması gerektiğini vurgulamaktadır.

NIMV başarısı, ventilatör ile senkronizasyonun sağlanmasına, hastanın düşük APACHE II skoruna sahip olmasına, maskeden hava kaçağının olmamasına, sekresyon miktarının az olmasına, oksijenasyonun düzelmesine, solunum hızının 20/dakika altına inmesine, nörolojik skorun iyileşmesine ve volüm yükünün olmaması gibi faktörlere bağlıdır. Bununla birlikte, NIMV'nin en önemli başarı göstergesi, uygulamanın ilk iki saatinde alınan yanıttır. Bu yanıt, solunum hızındaki düşüş, pH ve oksijenasyonun düzelmesi ve $PaCO_2$ düzeyinin azalması ile değerlendirilir.[67–71]

NIMV uygulamasında başarısızlık durumunda ise ciddi asidozun devam etmesi, hiperkapni, hipoksemi, konfüzyon veya koma hali, hemodinamik instabilite, dispne ya da takipnenin düzelmemesi, kardiyak iskemi veya aritmi gibi durumlar acil müdahale gerektirir. Bu gibi durumlarda zaman kaybetmeden invaziv mekanik ventilasyona geçilmesi önerilmektedir.[67,70–73,111,112]

NIMV uygulanan hastaların takibinde, kalp hızı, arter kan gazındaki pH değeri, GKS, PaO_2/FiO_2 ve solunum sayısını içeren bir değerlendirme ölçeği geliştirilmiştir. Bu ölçek HACOR skoru olarak adlandırılmaktadır. HACOR skoru, içerdiği parametreler nedeniyle NIMV uygulamasının takibinde ve etkinliğinin değerlendirilmesinde önemli bir yere sahiptir.[113]

HACOR skorlamasında kullanılan parametreler ve puanlama **Çizelge 13**'te yer almaktadır. Skorlama sistemi, 0 ile 25 puan arasında değer alır. Bu puanların açıklamaları ise **Çizelge 14**'te detaylandırılmıştır.

Çizelge 13. HACOR skoru parametre, sonuç ve puan tablosu.[114]

Parametre	Sonuç	Puan
Kalp hızı	≤120	0
	≥121	1
pH	≥7.35	0
	7.30-7.34	2
	7.25-7.29	3
	<7.25	4
GKS	15	0
	13-14	2
	11-12	5
	≤10	10
PaO2/FiO2	≥201	0
	176-200	2
	151-175	3
	126-150	4
	101-125	5
	≤100	6
Solunum Sayısı (Sayı/Dk)	≤30	0
	31-35	1
	36-40	2
	41-45	3
	≥46	4

Çizelge 14. HACOR skorlaması puan açıklaması.[114]

Puan	Açıklama
1-5 puan	Düşük NIMV başarısızlık olasılığı
6-25 puan	Yüksek NIMV başarısızlık olasılığı (endike ise entübasyon önerilir)

2.7.4.2.3. Yüksek Akımlı Nazal Oksijen (YANO)

Yüksek akımlı nazal oksijen (YANO), ısıtılmış ve nemlendirilmiş hava-oksijen karışımını yüksek akış hızlarında sunarak kritik hastalarda oksijen ve solunum desteği sağlayan özel bir tedavi yöntemidir.[115] YANO, genellikle 20-60 L/dakika akış hızıyla uygulanır ve nazal kanüller aracılığıyla hastanın oksijen alımını artırır.[116] Bu sistem, solunum sıkıntısını azaltmanın yanı sıra gaz değişimini iyileştirerek alveolar ventilasyonu artırır ve oksijenizasyonu destekler. Ayrıca, solunum yolu direncini azaltması ve hastanın spontan solunum çabasını desteklemesi sayesinde solunum yorgunluğunu hafifletir ve solunum işini azaltır.[1]

Hipoksemik solunum yetmezliği bulunan ancak hiperkapnik olmayan hastalarda, YANO'nun rezervuar maske tedavisine etkili bir alternatif olduğu gösterilmiştir.[117] Bu yöntem, hem klinik stabilizasyon hem de hastanın konforunu artırmada önemli bir seçenek sunmaktadır.

Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda popülasyonda heterojenite olması nedenli tedavi etkinliği kısıtlı olarak değerlendirilebilmiştir. Ayrıca bu çalışmalarda takip süresi kısa ve örneklem büyüklüğü sınırlıdır.[118] YANO etkilerini araştırabilmek için daha fazla prospektif, randomize kontrollü çok merkezli çalışmaya ihtiyaç vardır.[1]

2.7.4.2.4. İnvaziv Mekanik Ventilasyon (IMV)

KOAH alevlenmesi sırasında ağır solunum yetmezliği tablosuyla başvuran ve solunum arrestine ilerleme riski taşıyan hastalarda hava yolu güvenliğini sağlamak amacıyla birinci tercih olarak entübasyon ve IMV uygulanmalıdır.[37]

Akut solunum yetmezliği olan KOAH hastalarının tedavisinde NIMV, etkin bir solunum desteği sağlayarak IMV ihtiyacını azaltmıştır.[10] Bununla birlikte, IMV uygulanan hastalarda hastanede kalış süresi uzamakta, morbidite ve mortalite oranları artmaktadır. IMV'ye bağlı komplikasyonlar arasında ventilatör ilişkili pnömoni, barotravma ve trakeostomi gibi risklerin de daha yüksek olduğu bilinmektedir.[1]

GOLD kılavuzunda, KOAH alevlenmesi sırasında IMV endikasyonları detaylı olarak **Çizelge 15**'te sunulmuştur.

Çizelge 15. IMV endikasyonları.

- NIMV'yi tolere edememesi veya NIMV başarısızlığı
- Solunum veya kardiyak arrest sonrası durumlar
- Bilinç bulanıklığı, sedasyona ile kontrol altına alınamayan psikomotor ajitasyon
- Masif aspirasyon ve inatçı kusmalar
- Solunum sekresyonlarını uzaklaştırmada kalıcı yetersizlik
- Sıvı ve vazoaktif ilaçlara yanıtsız ciddi hemodinamik instabilite
- Ciddi ventriküler ve supraventriküler aritmiler
- NIMV'yi tolere edemeyen hastada yaşamı tehdit eden hipoksemi

IMV: İnvaziv Mekanik Ventilasyon, NIMV: Non-İnvaziv Mekanik Ventilasyon

2.7.5. Taburculuk ve Yatış

KOAH alevlenmeleri, her hastada farklı klinik bulgularla seyretmekte olup, taburculuk ve yatış kararları bireyselleştirilmelidir. Bu kararlar, hastanın komorbiditeleri, sosyal destek durumu ve klinik stabilitesi gibi faktörlere bağlıdır. Klinik ve laboratuvar bulguları stabil olan, ilk tedavi sonrasında semptomlarında düzelme gösteren ve yeterli sosyal desteğe sahip hastalar, eve taburculuk sonrasında ayaktan takip edilebilir.[37]

Taburculuk öncesinde hastalar, sigara bırakma, risk faktörlerinin azaltılması, beslenme, yaşam tarzı değişiklikleri ve pulmoner rehabilitasyon gibi konularda bilgilendirilmelidir. Ayrıca, taburculuk sonrası kullanılacak tedaviler planlanarak, kortikosteroidler ve/veya antibiyotiklerin kullanımı önerilmelidir.[37]

Taburculuk sonrası, 1-4 hafta içinde poliklinik kontrolü planlanmalı ve bu kontrollerde sigara kullanımı, tedavi uyumu, yaşam tarzı, aşılama, rehabilitasyon gereksinimleri ve oksijen tedavisi ihtiyacı değerlendirilmeye devam edilmelidir.[37]

KOAH alevlenmesi ile başvuran, solunum yetmezliği belirtileri olan, hemodinamik instabilite gösteren, başlangıç tedavisine yeterli yanıt alınamayan veya ciddi komorbid hastalıkları bulunan hastalar için hastaneye yatış kararı düşünülmelidir.[37] GOLD kılavuzunda KOAH alevlenmesi sırasında potansiyel hastaneye yatış ihtiyacını değerlendirme endikasyonları **Çizelge 16**'da ve yoğun bakım ünitesine kabul endikasyonları **Çizelge 17**'de gösterilmiştir.

Çizelge 16. KOAH alevlenmelerindeki potansiyel yatış endikasyonları.

- Nefes darlığında artış, artmış solunum sayısı, oksijen satürasyonunda düşme, konfüzyon ve uyuşukluk gibi semptomların aniden kötüleşmesi
- Akut solunum yetmezliği
- Siyanoz ve periferik ödem gibi yeni fiziksel belirtilerin başlaması
- Bir alevlenmenin başlangıçtaki tıbbi tedaviye yanıt vermemesi
- Kalp yetmezliği, yeni ortaya çıkan aritmiler gibi ciddi komorbiditelerin varlığı
- Yetersiz ev bakımı

Çizelge 17. KOAH alevlenmelerindeki YBÜ'ne kabul endikasyonları.

- Başlangıçtaki acil tedaviye yetersiz yanıt veren şiddetli nefes darlığı
- Mental durum değişiklikleri (konfüzyon, letarji, koma)
- İlave oksijen ve NIMV'e rağmen kalıcı veya kötülesen hipoksemi (PaO_2 < 5,3 kPa veya < 40 mmHg) ve/veya şiddetli/kötüleşen respiratuvar asidoz (pH < 7,25)
- İnvaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı
- Hemodinamik instabilite, vazopressör ihtiyacı

NIMV: Non-İnvaziv Mekanik Ventilasyon, PaO2: Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncı, kPa: kilopascal, mmHg: milimetre civa

2.7.6. Prognostik Belirteçler

KOAH alevlenmesi ile hastaneye başvuran hastaların yönetimini planlamak ve prognozlarını tahmin etmek amacıyla, çeşitli biyobelirteçler ve bu biyobelirteçlerin demografik özellikler ile mevcut komorbid hastalıklar gibi hasta verileriyle kombinasyonundan türetilmiş skorlama sistemleri kullanılmaktadır.[37]

2.7.6.1. Biyobelirteçler

KOAH alevlenmesi, olaya dayalı bir tanım olup, tanının doğrulanması ve yönetiminin standardizasyonu amacıyla kullanılan laboratuvar testleri ve biyobelirteç çalışmaları tartışmalı sonuçlar ortaya koymaktadır.[37] Bununla birlikte, biyobelirteçler; alevlenmenin ayırıcı tanısında, etiyolojinin belirlenmesinde, hastalık ciddiyetinin değerlendirilmesinde, antibiyotik kullanımına rehberlik edilmesinde, hastanede yatış süresi ve komplikasyonların öngörülmesinde, rekürrens ve mortalitenin tahmin edilmesinde önemli bir role sahiptir.[119]

KOAH hastalarında özellikle PCT ve CRP, stabil ve alevlenme dönemlerinde prognostik değerlendirme açısından en çok ön plana çıkan biyobelirteçlerdir.[37]

2.7.6.1.1. C-reaktif protein (CRP)

CRP, inflamasyon veya doku hasarına yanıt olarak hepatositler tarafından sentezlenen ve klinik uygulamalarda yaygın olarak kullanılan bir akut faz proteinidir.[120]Stabil KOAH hastalarında ve alevlenme dönemlerinde CRP seviyeleri pulmoner inflamasyon ile ilişkili olarak artış gösterebilir.[121]

KOAH alevlenmelerinde CRP düzeylerinin değerlendirilmesi, bakteriyel etiyolojiyi tanımlama, prognozu belirleme ve olumsuz sonuçları öngörme açısından önemlidir:[122–124]

- Bir çalışmada, 36 plazma biyobelirteci kullanılarak stabil ve alevlenme döneminde 90 KOAH hastası incelenmiş ve CRP için eşik değer 27,6 mg/L olarak alınmıştır. Bu eşik değerle alevlenme tanısı için sensitivite %40, spesifisite %90 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada CRP, en seçici biyobelirteç olarak belirlenmiş ancak tanıyı doğrulamak için tek başına yeterli olmadığı belirtilmiştir.[124]

- Serum CRP seviyesinin ≥8 mg/L olması ve bir ana semptomun (artan dispne, balgam hacmi veya pürülansı) birlikteliği, alevlenme tanısında %57 sensitivite ve %95 spesifisite ile ilişkilendirilmiştir.[124]

KOAH alevlenmelerinde CRP yüksekliğinin bakteriyel etiyolojiyle ilişkisi hakkında literatürde çelişkili bulgular bulunmaktadır:

- CRP için eşik değer 10 mg/L olarak alındığında, bakteriyel etiyoloji tanısında sensitivite %84 ve spesifisite %38 olarak rapor edilmiştir.[125,126]
- CRP'nin tanısal değerinin, balgam TNF-α düzeyleri gibi ilave parametrelerle kombine edilmesiyle arttığı gösterilmiştir.[125,126]

Artan CRP düzeyleri, yeniden hastaneye başvuru ve alevlenme sıklığı ile ilişkili bulunmuş ancak komplikasyon gelişimi ve mortalite üzerine doğrudan etkisi kanıtlanmamıştır.[19,119,127]

Bununla birlikte, CRP kılavuzluğunda antibiyotik kullanımı konusunda çelişkili bulgular mevcuttur:[1]

- Birleşik Krallık'ta yapılan randomize bir çalışma: Hasta başı CRP testi ile antibiyotik reçetesi sayısında belirgin bir azalma sağlanmış ve bu durum tedavi başarısızlığına yol açmamıştır.[128]
- Hollanda'da yapılan bir çalışma: KOAH alevlenmesi nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda düşük CRP seviyelerinde antibiyotik kullanımının %77,4'ten %47,7'ye düşürülebileceği güvenli bir şekilde gösterilmiştir.[129]
- Başka bir çalışmada ise, NIMV başarısızlık grubunda, NIMV başarı grubuna kıyasla daha yüksek serum CRP düzeyleri gözlemlenmiştir. Serum CRP düzeyleri, NIMV başarısızlığı ile bağımsız olarak ilişkilidir. Yüksek serum CRP düzeyleri (≥15,0 mg/mL) KOAH alevlenme hastalarında NIMV başarısızlığını öngörmüştür.[4]

Sonuç olarak CRP, KOAH alevlenmelerinde tanı ve yönetim açısından değerli bir biyobelirteçtir. Özellikle bakteriyel etiyolojiyi öngörmede, prognoz değerlendirilmesinde ve antibiyotik kullanımını optimize etmede yardımcı bir parametre olarak kullanılabilir.

2.7.6.1.2. Prokalsitonin (PCT)

PCT, tiroid bezindeki C hücreleri tarafından üretilen kalsitonin prekürsörüdür. Sağlıklı bireylerde PCT ekspresyonu sadece nöroendokrin hücrelerde sınırlıdır ve kandaki düzeyi ölçülemeyecek kadar düşük seviyededir (<0,01 ng/mL). Ancak, patolojik durumlarda PCT üretimi bakteriyel lipopolisakkaritler, mikrobiyal toksinler ve inflamatuvar tetikleyiciler (ör. IL-6, TNF-α) yardımıyla adipoz doku tarafından gerçekleştirilir.[130,131] PCT'nin yarı ömrü yaklaşık 30 saat olup, non-enfeksiyöz durumlarda nadiren 0,5 ng/mL'yi aşar.[132]

PCT bazlı yönetim protokollerinin KOAH alevlenmelerinde antibiyotik kullanımına etkisi çeşitli çalışmalarda incelenmiştir:

- Bir meta-analiz, PCT kılavuzlu protokollerin antibiyotik kullanım oranını ve süresini azalttığını, ancak toplam hastane yatış süresi ve mortalite üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığını göstermiştir.[133]
- Başka bir çalışma, PCT kılavuzlu yaklaşımların KOAH'ın pnömonik transformasyonunu engellediğini ve antibiyotik tedavi süresini kısalttığını, ancak mortalite üzerinde bir etkisinin olmadığını belirtmiştir.[134]

PCT kılavuzluğunda antibiyotik kullanımı, KOAH alevlenmesi yönetiminde standart yaklaşıma kıyasla mortaliteyi azaltmadığı için rutin olarak önerilmemektedir. Ancak güncel çalışmalardaki veriler, PCT'nin hasta yönetiminde bazı faydalar sağlayabileceğini göstermektedir. PCT, özellikle alevlenme etiyolojisinin belirlenmesine yardımcı olarak enfeksiyon kaynaklı durumların daha iyi tanınmasını sağlayabilir. Ayrıca, gereksiz antibiyotik kullanımını önleyerek tedavi süresini kısaltabilir ve böylece yeniden başvuru oranlarını azaltabilir. Bu nedenlerle, PCT'nin KOAH alevlenmesi olan hastaların değerlendirilmesinde destekleyici bir araç olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.[37]

PCT düzeyi ve NIMV başarısızlığıyla ilgili yapılan bir çalışmada, NIMV başarısızlık grubunda, NIMV başarı grubuna kıyasla daha yüksek serum PCT, düzeyleri gözlemlenmiştir. Serum PCT, NIMV başarısızlığı ile bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur. Yüksek serum PCT düzeyleri (≥0,31 ng/mL) KOAH alevlenme hastalarında NIMV başarısızlığını öngörmüştür.[4]

2.7.6.1.3. Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLR)

Periferik kandaki bağışıklık hücrelerinin sayımı ve oranları, kronik inflamasyonu yansıtabilecek önemli göstergelerdir. Bu bağlamda, NLR, sistemik inflamasyonun bir belirteci olarak son yıllarda yaygın şekilde kullanılmaktadır. Rutin tam kan sayımı aracılığıyla kolayca ölçülebilen NLR, hızlı, düşük maliyetli ve yaygın olarak erişilebilen bir parametre olma özelliklerine sahiptir.[135] Kardiyovasküler hastalıklar, sepsis, maligniteler ve iskemik serebrovasküler olaylar gibi birçok klinik durumda NLR'nin yüksekliği, kötü klinik sonuçlarla ilişkilendirilmiştir.[13,16]

KOAH'lı bireylerde yapılan NLR çalışmaları, stabil KOAH'lı hastaların NLR değerlerinin, akut alevlenme geçiren hastalara göre anlamlı şekilde düşük olduğunu göstermektedir.[136] NLR'nin, KOAH hastalarında hava akımı kısıtlılığı, hastalık şiddeti, alevlenmeler, hastaneye yatışlar ve tüm nedenlere bağlı mortalite ile ilişkilendirildiği birçok araştırmada vurgulanmıştır.[137]

Bir çalışmada, NLR (odds oranı [OR]: 10,7 %95'lik güven aralığı [GA]: 2,1–56,2; p=0,05) değerinin, KOAH alevlenme hastalarında NIMV başarısızlığını tahmin etmek için geleneksel inflamatuar belirteçlerden daha hassas bir marker olduğu ve NLR> 8,9'un, NIMV başarısızlığının bağımsız bir öngörücüsü olduğu bulunmuştur. Ayrıca, NLR'nin NIMV başarısızlığını tahmin etme odds oranı 10,7 olup, NLR > 8,9 olan hastaların NIMV başarısızlığı riski, NLR ≤ 8,9 olan hastalara göre çok daha yüksektir.[9]

2.7.6.1.4. Diğer Biyobelirteçler

Alevlenmelerde tanısal değerlilik açısından değerlendirilen en sık kullanılan diğer biyobelirteçler arasında IL-6, sTREM-1, BNP, pro-ANP, neopterin, copeptin ve proADM bulunmaktadır.[37,119,124,138] Ancak mevcut kanıtlar, bu biyobelirteçlerin alevlenme ile başvuran hastaların kısa dönem yönetiminde ve taburculuk sırasında kötü sonlanımı öngörmede yeterince yüksek doğruluğa sahip olmadığını göstermektedir.[37]

2.7.6.2. Risk Değerlendirme Araçları

KOAH alevlenmelerinde prognozun belirlenmesi, alevlenme sürecinin etkin yönetimi ve uygun tedavi planlaması açısından kritik öneme sahiptir. KOAH hastalarında mortalite, hastalık şiddeti ve kısa-uzun vadeli advers olayların öngörülmesine yönelik çalışmalar sonucunda birçok risk değerlendirme aracı geliştirilmiştir. BAP-65, DECAF ve Ottawa KOAH skorları, alevlenmelerde mortalite riskini öngörmek için yaygın olarak kullanılan ve validasyonu yapılmış skorlama sistemleridir.[139–141]

BODE skoru, vücut kitle indeksi, hava akımı obstrüksiyonu, nefes darlığı ve egzersiz kapasitesini değerlendirerek mortalite riskini tahmin eden çok boyutlu bir sistemdir.[142] BAP-65 skoru ise kan üre azotu (BUN), mental durum değişikliği, nabız ve yaş gibi değişkenlere dayanarak mortalite ve mekanik ventilasyon ihtiyacını sınıflandırır.[140]

ADO skoru, yaş, hava akımı obstrüksiyonu ve nefes darlığını değerlendirerek kısa ve uzun vadeli mortaliteyi öngörürken;[143] Ottawa KOAH skoru, ciddi advers olayları öngörmek için geliştirilmiştir.[141]

DECAF skoru Steer ve ark.[139] tarafından mevcut klinik ve laboratuvar verileri kullanılarak oluşturulmuş, hastaneye yatış gerektiren alevlenmelerde kullanılan en önemli prognostik araçlardan biridir (**Çizelge 18**). Basit ve kullanımı kolay bir araç olan DECAF skoru nefes darlığı, eozinopeni, konsolidasyon, asidemi ve atriyal fibrilasyon gibi parametrelere dayanarak mortaliteyi tahmin eder ve hasta yönetiminde rol oynar.[139]

Çizelge 18. DECAF skoru.

Parametreler	Puan
Dispne düzeyi:	
eMRCD 1-4: Evinden çıkamayacak kadar dispneik değil.	0
eMRCD 5a: Evinden çıkamayacak kadar dispneik, ama giyinme ve yıkanma gibi işleri kendi yapabiliyor.	1
eMRCD 5b: Evinden çıkamayacak durumda; giyinme ve yıkanma gibi işlerini de kendi yapamıyor.	2
Eozinopeni: <0,05 *10^9 /L	1
Akciğer grafisinde konsolidasyon	1
Asidemi (pH<7,30)	1
Atriyal fibrilasyon (paroksismal AF dahil)	1

eMRCD: Extended Medical Research Council Dyspnoea Score, AF: Atriyal fibrilasyon

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Dizaynı

Bu araştırma Mart 2023 ile Aralık 2024 tarihleri arasında, yıllık yaklaşık 70 bin hasta başvurusu olan Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi acil servisinde; tek merkezli, gözlemsel, prospektif kohort yöntemle gerçekleştirilen bir çalışmadır. Araştırmaya Kocaeli Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 06/04/2023 tarihinde onay alınmasını takiben başlandı (Karar No: KÜ GOKAEK-2023/07.11, Proje No: 2023/92).

3.2. Araştırma Düzeni ve Popülasyonu

Bu araştırma, acil servise nefes darlığı şikâyeti ile başvuran hastalardan KOAH alevlenme tanısına uyan ve NIMV endikasyonu olan hastalar ile gerçekleştirildi. KOAH alevlenme tanısı ve NIMV endikasyonları araştırmanın başlangıç tarihinde mevcut olan GOLD kılavuzuna göre belirlendi. Buna göre KOAH alevlenmesi 'hastaların solunum semptomlarında ek tedavi gereksinimi oluşturan düzeyde akut kötüleşmenin olması' olarak tanımlandı.[1] NIMV endikasyonu ise KOAH alevlenmesi nedeniyle akut hiperkapnik solunum yetmezliği gelişmiş (ph≤7,35, $PaCO_2$ > 45 mmHg, solunum sayısı>20-24/dk) olan standart oksijenizasyon yöntemlerine dirençli, solunum sıkıntısının devam ettiği, solunum kas güçsüzlüğü gelişmesine aday olan hipoksemik hastalar olarak tanımlandı. Hastadan alınan anamnez ve yapılan fizik muayene sonucunda KOAH alevlenme tanısı alan ve noninvaziv mekanik ventilasyon endikasyonu olan hastaların aynı kılavuza göre tedavisi başlandı.

3.2.1. Araştırmaya Dahil Etme Kriterleri

- Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Acil Servisine KOAH alevlenme (GOLD kılavuzu KOAH alevlenme tanımına göre) ile başvurup NIMV uygulanan 18 yaş ve üstü tüm hastalar
- Aydınlatılmış onamı okuyup imzalayarak çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar

3.2.2. Araştırmadan Dışlama Kriterleri

- Hemodinamik olarak anstabil hastalar (başvuruda sistolik kan basıncı <90 mmHg)
- Acil servise başvuru sırasında prokalsitonin, CRP düzeyi veya hemogram çalışılamamış hastalar
- CRP ve prokalsitonin düzeyini artırabilecek kronik enfeksiyon veya medüller tiroid karsinomu olan hastalar
- Aktif antibiyoterapi alan hastalar (son 7 gün içinde)

3.3. Araştırma Protokolü

Hasta acil servise başvurduğunda ilk olarak triyajda acil tıp teknisyeni/paramedik tarafından karşılanıp değerlendirilerek monitörlü alanda uygun sedyeye alındı. Monitörlü alanda hastayı teslim alan acil servis asistan hekimi tarafından klinik KOAH alevlenme olarak değerlendirildiğinde araştırmacı hekim veya araştırmacı hekimin görevlendirdiği kişi (günün kıdemli hekimi) tarafından değerlendirilip durum teyit edildi. İlk tetkik ve tedavilerden sonra NIMV endikasyonu olan, çalışmaya katılmayı kabul eden hastalardan aydınlatılmış onam alındı. Hastalar ardışık olarak çalışmaya alındı. Hastalara araştırmaya özgü olarak herhangi bir girişimsel işlem uygulanmadı ve kan tetkiki istenmedi. Hastaların temel demografik bilgileri, komorbid hastalıkları, uzun süreli oksijen tedavileri, ev tipi noninvaziv mekanik ventilasyon öyküleri, vital bulguları, antibiyotik, inhale bronkodilatör, inhale glukokortikoid kullanım öyküleri, NIMV başarısızlığını öngören HACOR skoru, laboratuvar ve radyolojik tetkik sonuçları, hasta dosyasından Olgu Rapor Formu'na kaydedildi. Hastalar halihazırda almakta oldukları tedavileri aldılar ve tanısal süreçler araştırmadan bağımsız şekilde devam ettirildi. Hastalara acil servis başvurusu sırasında istenen rutin kan tetkikleri (hemogram, CRP, PCT, arteriyel kan gazı) değerlendirildi ve uygun medikal tedaviye başlandı. Hastalardan, tedavi öncesi başlangıç arteriyel kan gazı (AKG) ve NIMV uygulamasının ilk 2 saati içinde AKG parametreleri klinik değerlendirme sürecinin bir parçası olarak kaydedildi. Rutin klinik uygulamada, bu hastalardan başlangıç AKG ölçümü, herhangi bir tedavi başlanmadan önce alınmaktadır. Ancak vasküler

erişimde zorluk, ciddi solunum sıkıntısı veya acil tedavi gereksinimi gibi durumlarda, AKG ölçümü, oksijen tedavisi veya NIMV başladıktan sonra gerçekleştirilebilmektedir.

Araştırmada *Respironics Trilogy 202* (*Philips Inc, USA*) modelli NIMV cihazının S/T modu kullanıldı. Başlanan IPAP/EPAP oranı ve diğer başlangıç ayarları hastanın sorumlu hekimince belirlendi, rutin bir uygulama kullanılmadı.

NLR, toplam nötrofil sayısının toplam lenfosit sayısına bölünmesiyle hesaplandı. Serum CRP konsantrasyonu, *Cobas CRP4* (Roche Diagnostics, Almanya) kullanılarak immüntürbidimetrik yöntem ile ölçüldü ve normal CRP değeri 0-5 mg/L'ydi. Serum PCT konsantrasyonu ise *Elecsys BRAHMS PCT* (Roche Diagnostics, Almanya) kullanılarak elektrokemilüminesans immünoassay (ECLIA) yöntemi ile ölçüldü ve normal PCT değeri 0-0.046 ng/mL idi.

Uygulamada GOLD kılavuzuna göre kabul edilen NIMV kriterleri şunlardır:[1]

NIMV endikasyonu:

- KOAH alevlenmesi nedeniyle akut hiperkapnik solunum yetmezliği gelişmiş (ph≤7,35, $PaCO_2$> 45 mmHg, solunum sayısı>20-24), standart oksijenizasyon yöntemlerine dirençli, solunum sıkıntısının devam ettiği, solunum kas güçsüzlüğü gelişmesine aday olan hipoksemik hastalar

NIMV kontrendikasyonları:

- Solunum ve dolaşımın durması (solunum arresti veya kardiyak arrest)
- Şiddetli hemodinamik anstabilite (sıvı replasmanı ve vazopressöre yanıtsız hipotansiyon, sistolik kan basıncı<90 mmHg
- Hayatı tehdit edici disritmiler
- Bol ve yönetilemez solunum sekresyonu varlığı
- Havayolunun korunamaması
- Hastanın tedaviyi tolere edememesi
- Yüz yanıkları/travma/yakın zamanda yüz veya üst havayolu ameliyatı gibi NIMV arayüzünün rahat şekilde kullanılamayacağı durumlar

NIMV uygulanan hastalarda normal şartlarda 1. ve 2. saat AKG sonuçları ve bazı klinik işaretlere göre değerlendirme yapılmaktadır. NIMV başarısızlığı, araştırmacı hekim veya araştırmacı hekimin görevlendirdiği kişi (günün kıdemli hekimi) tarafından değerlendirildi. Araştırmamız için, 2 saatlik dönem içinde hastalarda aşağıdaki kriterlerden herhangi birinin gerçekleşmesi NIMV başarısızlığı olarak kabul edildi:[4]

- Solunum arresti, kardiyak arrest veya ciddi hemodinamik anstabilite (sıvı ve vazopressöre yanıtsız hipotansiyon, sistolik kan basıncı <90 mmHg)
- Hiperkapnik somnolans, koma, entübasyon ihtiyacı
- Solunum sayısında artış, sekresyonları temizlemede zorluk
- Alınan kontrol kan gazlarında kötüleşme (asidozun derinleşmesi, $PaCO_2$ artışı, derinleşen hipoksemi)
- Hasta-ventilatör uyumsuzluğu nedeniyle NIMV'nin sonlandırılması

3.4. Sonlanımlar

Primer sonlanım noktası, NIMV başarısızlığı olarak kabul edildi.

Sekonder sonlanım noktaları ise;

- 30 günlük süre içinde tüm nedenlere bağlı mortalite
- İndeks başvuruda yoğun bakım yatış ihtiyacı olarak belirlendi.

Gönüllülerin temel demografik bilgileri ve primer sonlanım noktasına yönelik bilgiler hasta dosyalarından elde edildi. Sekonder sonlanım noktasına yönelik bilgiler hastane bilgi yönetim sistemi aracılığıyla elde edildi. Gönüllülerin NIMV başarısı olan ve olmayan şeklinde iki grup halinde değerlendirilerek analiz edilmeleri planlandı.

3.5. Örneklem Büyüklüğü Analizi

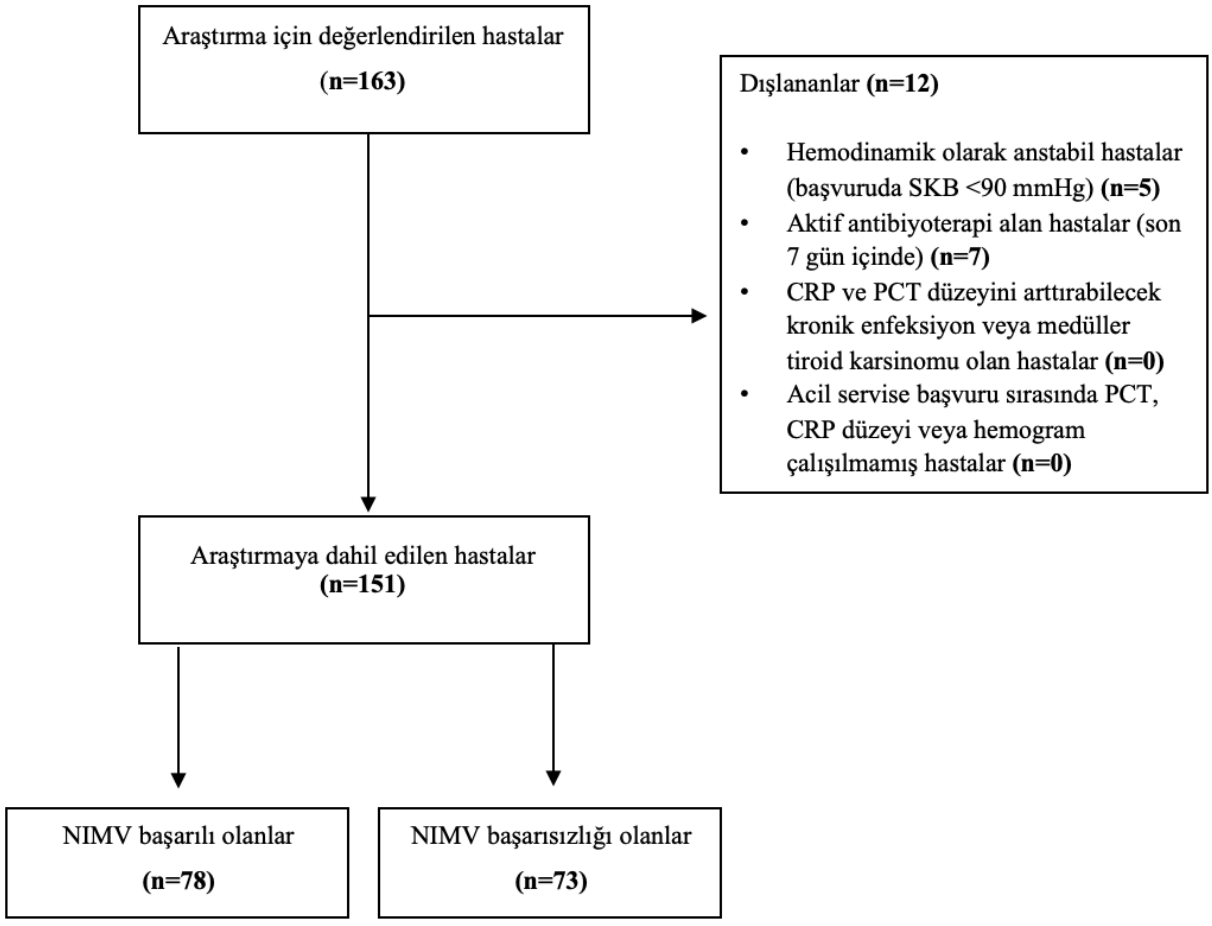
Araştırmada örneklem büyüklüğü analizi için MedCalc programı kullanıldı. Sun ve ark.'nın araştırmasında,[9] NIMV başarısızlığının saptanmasında prokalsitonin için eğri altında kalan alan (EAA) değeri 0,719 (%95 GA: 0,615-0,823), NLR için EAA değeri 0,858 (%95 GA: 0,785-0,931), CRP için EAA değeri ise 0,670 (%95 GA: 0,567-0,773) olarak bulunmuştu. NLR-CRP korelasyon katsayısı (r) 0,258, NLR-PCT korelasyon katsayısı 0,306 olarak bulunmuştu. Örneklem büyüklüğü analizi için, EAA değeri için NLR ve PCT farkı değerlendirilerek, alfa değeri 0,05 olarak alındığında, %80 güç için her gruba 72'şer hasta olmak üzere toplamda 144 hasta dahil edilmesi gerektiği bulundu.

3.6. İstatistiksel Analiz

Araştırmadaki verilerin analizi, R tabanlı Jamovi istatistik programı (Jamovi Project, ver. 1.6, https://www.jamovi.org) yardımıyla gerçekleştirildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uymayan sürekli ve bağımsız değişkenlerin analizi için Mann Whitney U testi, bağımlı değişkenlerin analizi için Wilcoxon testi kullanıldı; veriler ortanca/çeyreklikler aralığı (InterQuartile Range, IQR) ile ifade edildi. Kategorik değişkenlerin analizinde ki-kare ve Fisher's exact testleri kullanıldı; veriler sayı/yüzde ile ifade edildi. CRP, prokalsitonin ve NLR'nin prognostik performans değerlendirmesi için ROC eğrisi çizildi ve eğri altında kalan alanlar (EAA) hesaplanarak De-Long yöntemiyle karşılaştırıldı, farklar %95'lik güven aralığı (GA) ile ifade edildi. Negatif prediktif değer (NPV), pozitif prediktif değer (PPV), pozitif olabilirlik oranı (PLR), negatif olabilirlik oranı (NLR) ve bunların güven aralıkları VassarStats çevrimiçi hesaplayıcısı ile analiz edildi (http://vassarstats.net/clin1.html). $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu araştırma kapsamında toplam 163 hasta değerlendirildi. Değerlendirilen hastalardan; hemodinamik olarak anstabil olan 5 hasta ve aktif antibiyoterapi alan 7 hasta çalışma dışı bırakıldı. Sonuç olarak, toplam 151 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastalar, NIMV başarısına göre iki gruba ayrıldı. NIMV'nin başarılı olduğu grup 78 hastadan (%51,7) oluşurken, NIMV başarısızlığı gözlenen grup 73 hasta (%48,3) içermekteydi **(Çizim 8)**.



NIMV: Non-İnvaziv Mekanik Ventilasyon, SKB: Sistolik Kan Basıncı, CRP: C-Reaktif Protein, PCT: Prokalsitonin

Çizim 8. Hasta akış şeması.

Tüm hastaların medyan yaşı 70 (IQR: 62-76) olarak saptandı. NIMV başarılı ve başarısız gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p=0,384). NIMV başarısız olan grupta oksijen konsantratörü kullanım oranı (%71,2), NIMV başarılı gruba (%55,1) göre anlamlı derecede daha yüksekti (p=0,041). HACOR skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı; NIMV başarısız olan grupta skorun daha yüksek olduğu görüldü (medyan 7 [IQR: 5-10], p<0,001). Diğer demografik ve klinik değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Hasta gruplarının temel demografik ve klinik özellikleri **Çizelge 19**'da verildi.

Çizelge 19. Hasta gruplarına ait temel demografik ve klinik özellikler.

	Tüm hastalar (n=151)	**NIMV başarılı (n=78)**	**NIMV başarısız (n=73)**	**p değeri**
Yaş, medyan (IQR)	70 (62-76)	69 (61-76)	70 (63-76)	0,384
Erkek cinsiyet, n (%)	92 (%60,9)	43 (%55,1)	49 (%67,1)	0,131
Diyabetes mellitus, n (%)	59 (%39,1)	30 (%38,5)	29 (%39,7)	0,874
Hipertansiyon, n (%)	97 (%64,2)	49 (%62,8)	48 (%65,8)	0,707
KAH, n (%)	56 (%37,1)	27 (%34,6)	29 (%39,7)	0,516
Kalp yetmezliği, n (%)	55 (%36,4)	25 (%32,1)	30 (%41,1)	0,248
KBH / KBY, n (%)	13 (%8,6)	9 (%11,5)	4 (%5,5)	0,185
SVO, n (%)	9 (%6,0)	5 (%6,4)	4 (%5,5)	1,000
Aktif sigara kullanımı, n (%)	32 (%21,2)	16 (%20,5)	16 (%21,9)	0,833
Oksijen konsantratörü kullanımı, n (%)	95 (%62,9)	43 (%55,1)	52 (%71,2)	**0,041**
Ev tipi BPAP kullanımı, n (%)	43 (%28,5)	23 (%29,5)	20 (%27,4)	0,776
Sistemik/inhaler kortikosteroid kullanımı, n (%)	127 (%84,1)	65 (%83,3)	62 (%84,9)	0,788
Son 1 yıl içinde KOAH alevlenme nedeniyle acil servise başvuru, n (%)	135 (%89,4)	70 (%89,7)	65 (%89,0)	0,889
Son 1 yıl içinde uygulanan NIMV, n (%)	83 (%55,0)	41 (%52,6)	42 (%57,5)	0,655
Son 1 yıl içinde uygulanan IMV, n (%)	14 (%9,3)	5 (%6,4)	9 (%12,3)	0,330
HACOR skoru, medyan (IQR)	4 (2-7)	2 (0-3)	7 (5-10)	**<0,001**

IQR: InterQuartile Range-Çeyrekler Aralığı, KAH: Koroner Arter Hastalığı, KBH: Kronik Böbrek Hastalığı, KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği, SVO: Serebrovasküler Olay, KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, BİPAP: Bilevel Positive Airway Pressure-Bilevel Pozitif Hava yolu Basıncı, NIMV: Non-İnvaziv Mekanik Ventilasyon, IMV: İnvaziv Mekanik Ventilasyon

NIMV başarılı olan grupta medyan sistolik kan basıncı 149 mmHg (IQR: 130-182) olarak ölçülürken, başarısız grupta 134 mmHg (IQR: 120-153) olarak daha düşük bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,002). NIMV başarılı olan grupta medyan diyastolik kan basıncı 82 mmHg (IQR: 73-97) olarak tespit edilirken, başarısız grupta ise 72 mmHg (IQR: 63-82) olarak daha düşük bulundu (p=0,002). Diğer vital bulgular (ateş, nabız, solunum sayısı, oksijen satürasyonu) açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Hastaların acil servise başvurusundaki ilk vital bulguları **Çizelge 20**'de verildi.

Çizelge 20. Hasta gruplarına ait başvuru vital bulguları.

Vital bulgular, medyan (IQR)	**Tüm hastalar (n=151)**	**NIMV başarılı (n=78)**	**NIMV başarısız (n=73)**	**p değeri**
Ateş (°C)	36,5 (36,4-36,8)	36,5 (36,4-36,7)	36,6 (36,3-36,8)	0,651
Nabız (atım/dakika)	103 (86-120)	102 (85-118)	106 (88-120)	0,262
Solunum sayısı (soluk/dakika)	32 (28-40)	32 (28-40)	32 (28-38)	0,961
Sistolik kan basıncı (mmHg)	140 (122-162)	149 (130-182)	134 (120-153)	**0,002**
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	79 (66-90)	82 (73-97)	72 (63-82)	**0,002**
Oksijen satürasyonu (%)	81 (70-88)	82 (71-90)	80 (66-86)	0,072

IQR: InterQuartile Range-Çeyrekler Aralığı, mmHg: Milimetre Civa

NIMV başarılı olan hastaların 58'inde (%74,4), NIMV başarısız olanların 42'sinde (57,5) ekspiryum uzaması görüldü ve başarılı grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti (p=0,029). NIMV başarısız grubun 16'sında (%21,9), başarılı gruptaki hastaların ise 3'ünde (%3,8) periferik ödem görüldü ve başarısız grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti (p<0,001). Diğer semptomlar ve fizik muayene bulguları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Hasta gruplarına ait başvuru semptomları ve diğer fizik muayene bulguları **Çizelge 21**'de gösterildi.

Çizelge 21. Hasta gruplarına ait başvuru semptomları ve fizik muayene bulguları.

	Tüm hastalar (n=151)	**NIMV başarılı (n=78)**	**NIMV başarısız (n=73)**	**p değeri**
Dispne, n (%)	149 (%98,7)	78 (%100,0)	71 (%97,3)	0,232
Balgam miktarında artış, n (%)	64 (%42,4)	33 (%42,3)	31 (%42,5)	0,984
Balgam pürülansında artış, n (%)	30 (%19,9)	15 (%19,2)	15 (%20,5)	0,839
Öksürük, n (%)	85 (%56,3)	47 (%60,3)	38 (%52,1)	0,310
Göğüs ağrısı, n (%)	9 (%6,0)	6 (%7,7)	3 (%4,1)	0,497
Bilinç değişikliği, n (%)	28 (%18,5)	13 (%16,7)	15 (%20,5)	0,540
Ekspiryum uzaması, n (%)	100 (%66,2)	58 (%74,4)	42 (%57,5)	**0,029**
Aksesuar solunum kası kullanımı, n (%)	53 (%35,1)	23 (%29,5)	30 (%41,1)	0,135
Ral, n (%)	58 (%38,4)	26 (%33,3)	32 (%43,8)	0,185
Ronküs, n (%)	82 (%54,3)	45 (%57,7)	37 (%50,7)	0,388
Sessiz akciğer, n (%)	29 (%19,2)	15 (%19,2)	14 (%19,2)	0,993
Siyanoz, n (%)	4 (%2,6)	3 (%3,8)	1 (%1,4)	0,621
Periferik ödem, n (%)	19 (%12,6)	3 (%3,8)	16 (%21,9)	**<0,001**

Lökosit sayısı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,640). Nötrofil sayısı medyan değeri NIMV başarısız grupta 7750/µL (IQR: 6290-12130) iken, NIMV başarılı grupta 6955/µL (IQR: 5230-9283) olarak sonuçlandı (p=0,025). Ayrıca, lenfosit ve eozinofil sayısı NIMV başarısız grubunda anlamlı derecede daha düşüktü (p<0,001). NLR medyan değeri NIMV başarısız grupta 9,4 (IQR: 6,2-16,7) iken, başarılı grupta 4,6 (IQR: 3,0-6,6) olarak bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,001).

CRP medyan değeri NIMV başarısız grupta 59 mg/L (IQR: 15-133) iken, başarılı grupta 18 mg/L (IQR: 8-37) olarak sonuçlandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,01). PCT medyan değeri NIMV başarısız grupta 0,12 ng/mL (IQR: 0,07-0,21) iken, başarılı grupta 0,07 (IQR: 0,04-0,10) olarak sonuçlandı ve bu fark da istatiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001).

Görüntüleme bulgularına göre, NIMV başarısız olan grupta infiltrasyon oranı %45,2, plevral efüzyon oranı %33,3 ile başarılı gruba göre daha sık görüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla; p=0,028 ve p=0,020). Çalışmada değerlendirmeye alınan laboratuvar sonuçları ve akciğer radyografisi/bilgisayarlı toraks tomografisi bulguları ile ilgili veriler **Çizelge 22'**de gösterildi.

Çizelge 22. Hasta gruplarına ait laboratuvar sonuçları ve akciğer radyografisi/ bilgisayarlı toraks tomografi sonuçları.

	Tüm hastalar (n=151)	**NIMV başarılı (n=78)**	**NIMV başarısız, (n=73)**	**p değeri**
Hemoglobin (g/dL), medyan (IQR)	11,9 (10,3-14.0)	12,4 (10,6-14,4)	11,3 (9,8-13,3)	**0,035**
Platelet sayısı (10^3/µL), medyan (IQR)	253 (204-324)	255 (216-324)	238 (183-324)	0,268
Lökosit sayısı (1/µL), medyan (IQR)	9700 (8110-13575)	10030 (8020-12303)	9620 (8160-14310)	0,640
Nötrofil sayısı (1/µL), medyan (IQR)	7440 (5585-10430)	6955 (5203-9283)	7750 (6290-12130)	**0,025**
Lenfosit sayısı (1/µL), medyan (IQR)	1250 (830-1850)	1610 (1150-2245)	870 (590-1310)	**<0,001**
Eozinofil sayısı (1/µL), medyan (IQR)	60 (10-175)	100 (33-228)	30 (10-90)	**<0,001**
Nötrofil/Lenfosit oranı (NLR)	6,5 (4,1-10,7)	4,6 (3,0-6,6)	9,4 (6,2-16,7)	**<0,001**
Glukoz (mg/dL), medyan (IQR)	141 (115-184)	138 (110-183)	145 (117-185)	0,533
BUN (mg/dL), medyan (IQR)	20 (16-31)	19 (14-27)	24 (17-34)	**0,008**
Kreatinin (mg/dL), medyan (IQR)	0,9 (0,6-1,2)	0,9 (0,6-1,1)	0,9 (0,5-1,2)	0,937
AST (U/L), medyan (IQR)	20 (17-30)	21 (17-29)	20 (16-30)	0,908
ALT (U/L), medyan (IQR)	15 (11-24)	16 (11-23)	14 (12-27)	0,764
Albümin (gr/L), medyan (IQR)	3,7 (3,3-4,0)	3,8 (3,5-4,1)	3,6 (3,2-4,0)	**0,023**
Sodyum (mmol/L), medyan (IQR)	139 (136-141)	140 (136-141)	138 (135-141)	0,070
Potasyum (mmol/L), medyan (IQR)	4,8 (4,3-5,2)	4,7 (4,3-5,1)	4,8 (4,3-5,2)	0,447
CRP (mg/L), medyan (IQR)	25 (10-70)	18 (8-37)	59 (15-133)	**<0,001**
PCT (ng/mL), medyan (IQR)	0,08 (0,05-0,15)	0,07 (0,04-0,10)	0,12 (0,07-0,21)	**<0,001**
hs-Troponin T (ng/L), medyan (IQR)	27 (15-52)	23 (13-45)	33 (21-55)	**0,024**
NT-proBNP (ng/L), medyan (IQR)	1521 (318-5063)	1237 (171-5640)	1815 (604-4521)	0,113
İnfiltrasyon, n (%)	75 (%49,7)	32 (%41,0)	43 (%58,9)	**0,028**
Plevral effüzyon, n (%)	64 (%42,4)	26 (%33,3)	38 (%52,1)	**0,020**

BUN: Kan Üre Azotu, AST: Aspartat Aminotransferaz ALT: Alanin Aminotransferaz, CRP: C-reaktif Protein, mmHg: Milimetre Civa, gr: Gram, L: Litre, dL: Desilitre, mg: Miligram, mL: mililitre, U/L: Unit per Liter, mmol: milimol, ng: nanogram, IQR: InterQuartile Range-Çeyrekler Aralığı, hs-Troponin T: Yüksek Duyarlıklı Troponin T, NT-proBNP: N-terminal pro-B Natriüretik Peptid,

.

Hasta gruplarına ait başvuruda ve 2 saatlik takip sürecinde alınan kan gazı parametreleri ile ilgili sonuçlar **Çizelge 23**'te gösterildi. Her iki grupta hipoksinin düzeldiği, buna karşın NIMV başarısız olan grupta hiperkapninin arttığı ve asidozun derinleştiği görüldü.

Çizelge 23. Hasta gruplarına ait başvuru ve takip sürecinde alınan arter kan gazı parametreleri.

Değişken (Medyan (IQR))	NIMV başarılı (n=78)			NIMV başarısız (n=73)		
	Başvuru AKG	**Takip AKG**	**p değeri**	**Başvuru AKG**	**Takip AKG**	**p değeri**
pH	7,30 (7,27-7,34)	7,35 (7,32-7,38)	**<0,001**	7,30 (7,24-7,35)	7,28 (7,21-7,33)	**<0,001**
PaO_2 (mmHg)	70,5 (55,1-82,9)	86,8 (61,9-116,0)	**<0,001**	73,6 (56,4-89,9)	93,0 (66,8-116,0)	**0,012**
$PaCO_2$ (mmHg)	63,5 (56,1-70,5)	53,5 (46,1-59,4)	**<0,001**	62,1 (52,5-71,9)	68,8 (57,7-79,3)	**<0,001**
HCO3 (mmol/L)	30,6 (27,3-34,0)	30,1 (25,8-32,8)	0,949	31,1 (26,5-34,4)	31,5 (27,6-35,3)	**<0,001**
SpO_2 (%)	92,7 (88,2-95,6)	96,7 (91,8-98,6)	**0,023**	94,4 (86,0-97,0)	95,8 (91,1-98,1)	0,091
Laktat (mg/dL)	13 (9-21)	11 (8-15)	**0,002**	13 (9-18)	12 (8-21)	0,414

PaO_2: Parsiyel Oksijen Basıncı, PCO_2: Parsiyel Karbondioksit Basıncı, SpO_2: Satürasyon, HCO_3: Bikarbonat, IQR: Çeyreklikler Arası, mmHg: Milimetre Civa, L: Litre, dL: Desilitre, mg: Miligram, mmol: milimol, AKG: Arter Kan Gazı

Bu çalışmada, tüm hastalara BPAP modu ile NIMV tedavisi uygulandı. NIMV başarılı ve başarısız gruplar arasında başlangıç NIMV ayarları açısından anlamlı bir fark bulunmadı. Tüm hastalara uygulanan BPAP tedavisinde IPAP: 15 cmH_2O, EPAP: 5 cmH_2O, FiO_2: %30-49, solunum sayısı: 15/dakika ve I/E oranı: 1/3 en sık tercih edilen ayarlar olarak öne çıktı. NIMV başarılı ve başarısız gruplar arasında başlangıç tedavi ayarlarının karşılaştırması **Çizelge 24**'te gösterildi.

Çizelge 24. Hasta gruplarına ait başlangıç NIMV ayarları.

Değişkenler	**Tüm hastalar (n=151)**	**NIMV başarılı (n=78)**	**NIMV başarısız, (n=73)**	**p değeri**
IPAP (cmH_2O)				0,511
15	100 (%66,2)	55 (%70,5)	45 (%61,6)	
17	44 (%29,1)	20 (%25,6)	24 (%32,9)	
19	7 (%4,6)	3 (%3,8)	4 (%5,5)	
EPAP (cmH_2O)				0,511
5	100 (%66,2)	55 (%70,5)	45 (%61,6)	
6	44 (%29,1)	20 (%25,6)	24 (%32,9)	
7	7 (%4,6)	3 (%3,8)	4 (%5,5)	
FiO_2 (%)				0,454
30-49	56 (%37,1)	38 (%48,7)	18 (%24,7)	
50-79	51 (%33,8)	23 (%29,5)	28 (%38,4)	
80-100	44 (%29,1)	17 (%21,8)	27 (%37,0)	
Solunum sayısı (soluk/dakika)				0,816
12	16 (%10,6)	8 (%10,3)	8 (%11,0)	
15	127 (%84,1)	65 (%83,3)	62 (%84,9)	
20	8 (%5,3)	5 (%6,4)	3 (%4,1)	
I/E				0,816
1/2	8 (%5,3)	5 (%6,4)	3 (%4,1)	
1/3	127 (%84,1)	65 (%83,3)	62 (%84,9)	
1/4	16 (%10,6)	8 (%10,3)	8 (%11,0)	

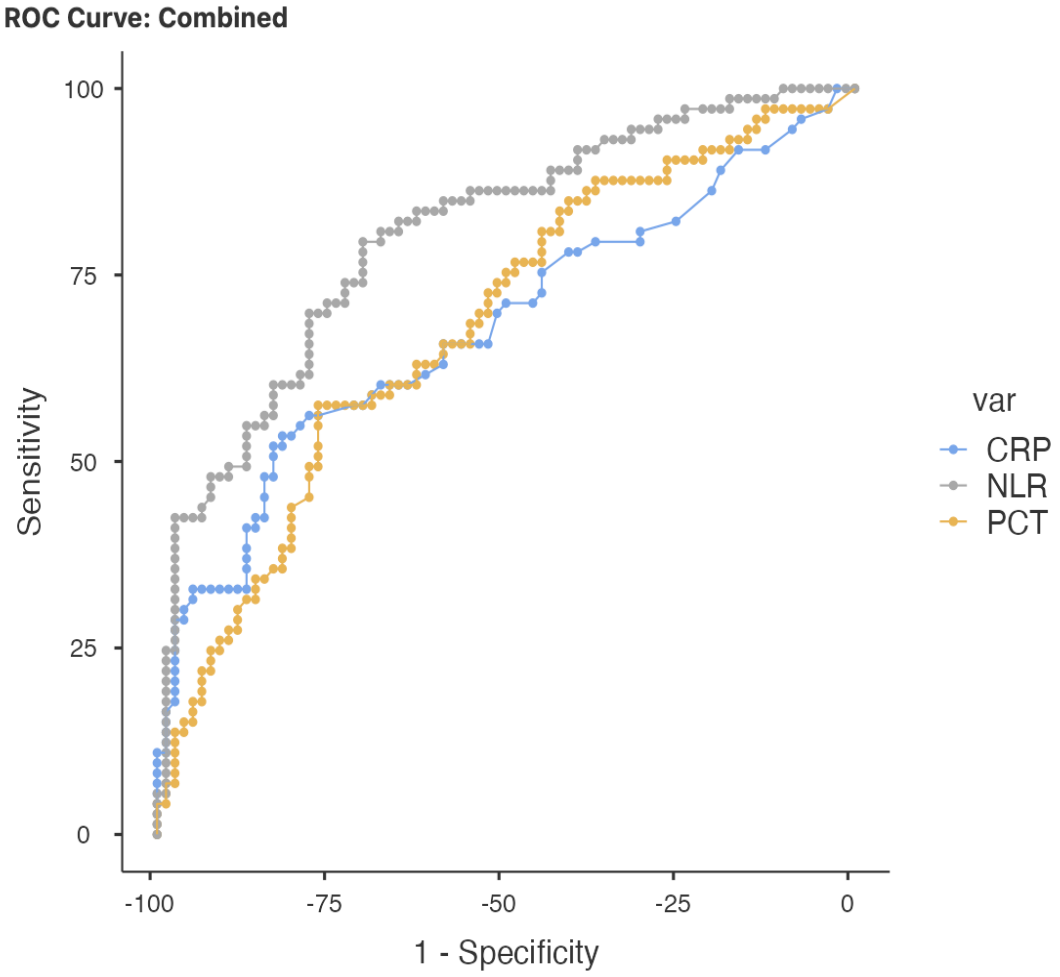
IPAP: İnspiratuvar Pozitif Havayolu Basıncı, EPAP: Ekspiratuvar Pozitif Havayolu Basıncı, FiO_2: Fraksiyone Oksijen Konsantrasyonu, I/E: İnspirasyon/Ekspirasyon Oranı

NIMV başarısız olan hasta grubunda, en sık başarısızlık nedeni takip kontrol kan gazlarında kötüleşme olup, tüm vakaların %61,6'sında görüldü. NIMV uygulaması başarısız olan hastaların başarısızlık nedenlerine göre dağılımı **Çizelge 25**'te gösterildi.

Çizelge 25. NIMV başarısızlığı olan hastaların başarısızlık kriterlerine göre dağılımı.

NIMV başarısızlık kriterleri	**NIMV başarısız, n (%) (n=73)**
Kontrol kan gazlarında kötüleşme	45 (%61,6)
Hiperkapnik somnolans, koma, entübasyon ihtiyacı	18 (%24,6)
Hasta-ventilatör uyumsuzluğu	16 (%21,9)
Solunum sayısında artış, sekresyonları temizlemede zorluk	11 (%15,1)
Kardiyak arrest	1 (%1,4)
Solunum arresti	1 (%1,4)
Ciddi hemodinamik anstabilite	0 (%0,0)

CRP, NLR ve PCT'nin NIMV başarısızlığını öngörmedeki prognostik performanslarının karşılaştırılmasına yönelik olarak ROC eğrileri çizildi (**Çizim 9**). Buna göre CRP için EAA: 0,680 (%95 GA: 0,594-0,765), PCT için EAA: 0,682 (%95 GA: 0,596-0,767), NLR için EAA: 0,804 (%95 GA: 0,734-0,875) olarak bulundu.



Çizim 9. CRP, NLR ve PCT'nin NIMV başarısızlığını öngörmedeki prognostik performanslarının ROC eğrisi ile karşılaştırılması.

CRP, PCT ve NLR'nin prognostik performanslarının karşılaştırmalarına yönelik EAA farkları ve bu farkların istatistiksel anlamlılıkları **Çizelge 26**'da gösterildi. CRP ve PCT'nin NIMV başarısızlığını öngörme açısından benzer prognostik performansa sahip olduğu ve aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (p=0,973). Buna karşın, PCT ve NLR (p=0,008) ile CRP ve NLR (p=0,004) arasındaki EAA farkları istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Çizelge 26. CRP, PCT ve NLR'nin NIMV başarısızlığını öngörme performanslarındaki EAA farkları ve istatistiksel anlamlılıkları.

	EAA farkı	**p değeri**
CRP-PCT	0,002 (%95 GA: -0,093 ile 0,090)	p=0,973
PCT-NLR	0,123 (%95 GA: 0,032 ile 0,214)	**p=0,008**
CRP-NLR	0,125 (%95 GA: 0,040 ile 0,209)	**p=0,004**

EAA: Eğri Altında Kalan Alan, GA: Güven Aralığı, CRP: C-Reaktif Protein, PCT: Prokalsitonin, NLR: Nötrofil/Lenfosit Oranı

NIMV başarısızlığını öngörmede PCT, CRP ve NLR'nin prognostik değerini değerlendirmek amacıyla oluşturulan dört göz tablosu **Çizelge 27**'de gösterildi.

Çizelge 27. PCT, CRP ve NLR'nin NIMV başarısızlığını öngörmedeki dağılımı.

	PCT ≤ 0,11 ng/mL, n (%)	**PCT> 0,11 ng/mL, n (%)**	**CRP ≤ 50 mg/L, n (%)**	**CRP> 50 mg/L, n (%)**	**NLR ≤ 5,8 n (%)**	**NLR> 5,8 n (%)**
NIMV Başarılı	60 (%65,2)	18 (%30,5)	64 (%64,6)	14 (%26,9)	54 (%77,1)	24 (%29,6)
NIMV Başarısız	32 (%34,8)	41 (%69,5)	35 (%35,4)	38 (%73,1)	16 (%22,9)	57 (%70,4)
Toplam	92 (%100)	59 (%100)	99 (%100)	52 (%100)	70 (%100)	81 (%100)

NIMV: Non-İnvaziv Mekanik Ventilasyon, CRP: C-Reaktif Protein, PCT: Prokalsitonin, NLR: Nötrofil/Lenfosit Oranı

Çalışmada, CRP için belirlenen kesim noktası 50 mg/L olup, sensitivite %53,4 (%95 GA: 42,1-64,4) ve spesifisite %82,1 (%95 GA: 72,1-89,0) olarak bulundu. PCT için belirlenen kesim noktası 0,11 ng/mL olup, sensitivite %57,5 (%95 GA: 46,1-68,2) ve spesifisite %76,9 (%95 GA: 66,4-84,9) ile CRP'ye benzer bir performans sergiledi. NLR için belirlenen kesim noktası ise 5,8 olup, sensitivite %79,5 (%95 GA: 68,8-87,1) ve spesifisite %70,5 (%95 GA: 59,6-79,5) ile en iyi dengeyi sağlayan biyobelirteç oldu. NLR'nin EAA değeri, CRP ve PCT'ye kıyasla daha yüksek olup, CRP ve PCT'nin EAA değerleri ise birbirine yakın bulundu ve prognostik performans açısından anlamlı fark göstermedi.

Ek olarak yapılan analizde, HACOR skoru için EAA: 0,956 (%95 GA: 0,921-0,990) olup tüm biyobelirteçlere kıyasla anlamlı derecede üstün bulundu. HACOR'un %95,9 sensitivite, %83,3 spesifisite, %84,3 PPV ve %95,6 NPV ile en iyi prognostik performansı sağladığı görüldü.

NIMV başarısızlığını öngörmede kullanılan farklı belirteçlerin (CRP, PCT, NLR, HACOR) prognostik performans ölçütleri **Çizelge 28**'de gösterildi.

Çizelge 28. NIMV başarısızlığını öngörmede CRP, PCT, NLR ve HACOR skorunun prognostik performansları.

	CRP	**PCT**	**NLR**	**HACOR**
Kesim noktası	50 (mg/L)	0,11 (ng/mL)	5,8	5
Sensitivite (%95 GA)	%53,4 (42,1-64,4)	%57,5 (46,1-68,2)	%79,5 (68,8-87,1)	%95,9 (88,6-98,6)
Spesifisite (%95 GA)	%82,1 (72,1-89,0)	%76,9 (66,4-84,9)	%70,5 (59,6-79,5)	%83,3 (73,5-90,0)
PPV (%95 GA)	%73,6 (61,4-%85,7)	%70,0 (58,2-81,8)	%71,6 (61,6-%81,6)	%84,3 (76,4-92,7)
NPV (%95 GA)	%65,3 (%55,8-%74,8)	%65,9 (56,1-75,8)	%78,6 (68,8-88,4)	%95,6 (90,6-100,0)
Doğruluk (%95 GA)	%68,2 (60,4-75,1)	%67,6 (59,7-74,5)	%74,8 (67,4-81,1)	%89,4 (83,5-93,4)
PLR (%95 GA)	2,98 (2,35-3,78)	2,49 (1,98-3,14)	2,69 (2,24-3,24)	5,75 (5,15-6,42)
NLR (%95 GA)	0,57 (0,45-0,72)	0,55 (0,44-0,70)	0,29 (0,24-0,35)	0,05 (0,04-0,06)
Youden indeksi	0,355	0,345	0,500	0,792
EAA (%95 GA)	0,680 (0,594-0,765)	0,682 (0,596-0,767)	0,804 (0,734-0,875)	0,956 (0,921-0,990)

EAA: Eğri Altında Kalan Alan, GA: Güven Aralığı, PPV: Positive Predictive Value-Pozitif Öngörme Değeri, NPV: Negative Predictive Value-Negatif Öngörme Değeri, PLR: Positive Likelihood Ratio-Pozitif Olabilirlik Oranı, NLR: Negative Likelihood Ratio-Negatif Olabilirlik Oranı, PCT: Prokalsitonin, CRP: C-Reaktif Protein, NLR: Nötrofil/Lenfosit Oranı

CRP, PCT ve NLR'nin, NIMV başarısızlığı öngörüsüne katkısını değerlendirmek amacıyla HACOR skoru ile kombine ederek değerlendirdik. NLR ≥ 5,8 ve HACOR ≥ 5 kombinasyonunu, %57,5 sensitivite ve %97,4 spesifisite ile diğer kombinasyonlara kıyasla en iyi dengeyi sağladı ve EAA değeri 0,775 ile CRP ve PCT kombinasyonlarından daha yüksek bulundu. Ayrıca, CRP >50 mg/L ve HACOR >5 kombinasyonunun NIMV başarısızlığını öngörme performansına bakıldığında, spesifisite %100, PPV %100 ve PLR ∞ olarak bulundu.

NIMV başarısızlığını öngörmek amacıyla, HACOR skoru (>5) ile kombine edilen farklı biyobelirteçlerin (CRP >50, PCT >0,11, NLR >5,8) prognostik performansları **Çizelge 29**'da gösterildi.

Çizelge 29. HACOR skoru ile kombine edilen CRP, PCT ve NLR'nin NIMV başarısızlığını öngörmedeki prognostik performansları.

	CRP> 50 mg/L ve HACOR> 5	**PCT> 0,11 ng/mL ve HACOR >5**	**NLR> 5,8 ve HACOR >5**
Sensitivite (%95 GA)	%48,3 (40,2-56,6)	%43,8 (32,4-55,9)	%57,5 (45,4-68,8)
Spesifisite (%95 GA)	%100,0 (94,2-100,0)	%98,7 (92,1-99,9)	%97,4 (90,1-99,5)
PPV (%95 GA)	%100 (85,9-100,0)	%97,0 (82,5-99,8)	%95,5 (83,3-99,2)
NPV (%95 GA)	%64,5 (55,2-72,8)	%65,3 (55,9-73,6)	%71,0 (61,3-79,2)
PLR (%95 GA)	∞ (∞-∞)	34,2 (4,8-243,9)	22,4 (5,6-89,3)
NLR (%95 GA)	0,6 (0,5-0,7)	0,6 (0,5-0,7)	0,4 (0,3-0,6)
Doğruluk (%95 GA)	%71,5 (63,9-78,1)	%72,2 (64,6-78,7)	%78,1 (70,9-84,0)
EAA (%95 GA)	0,706 (0,622-0,789)	0,713 (0,630-0,795)	0,775 (0,700-0,850)

EAA: Eğri Altında Kalan Alan, GA: Güven Aralığı, PPV: Positive Predictive Value-Pozitif Öngörme Değeri, NPV: Negative Predictive Value-Negatif Öngörme Değeri, PLR: Positive Likelihood Ratio-Pozitif Olabilirlik Oranı, NLR: Negative Likelihood Ratio-Negatif Olabilirlik Oranı, PCT: Prokalsitonin, CRP: C-Reaktif Protein, NLR: Nötrofil/Lenfosit Oranı

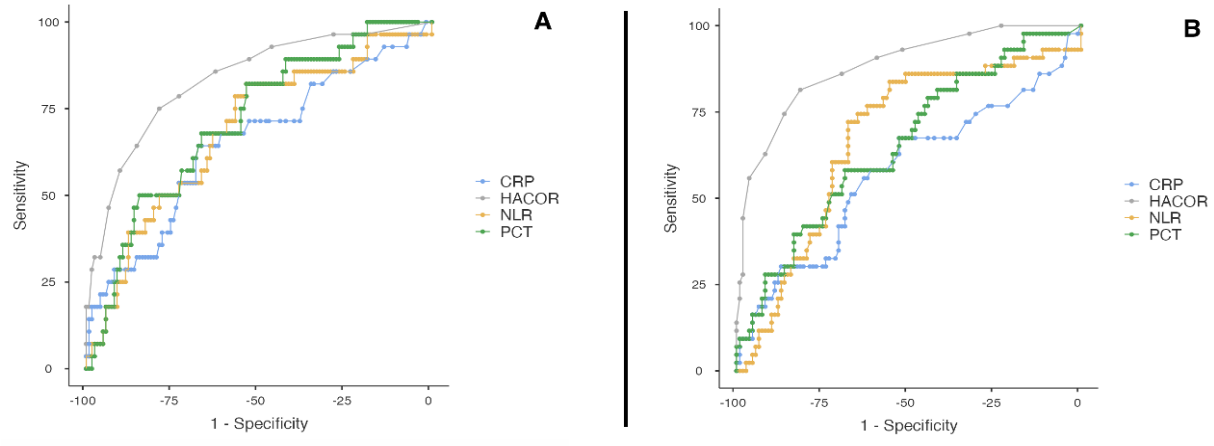
Araştırmanın sekonder sonlanım ölçütleri açısından değerlendirildiğinde, tüm hastalar arasında 30 gün içinde tüm nedenlere bağlı mortalite oranı %18,5, NIMV başarılı olanlarda %7,7, NIMV başarısız olanlarda ise %30,1 olarak bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,001). Yoğun bakım ünitesi yatışı oranı tüm hastalarda %28,5 iken, NIMV başarılı olanlarda %11,5, NIMV başarısız olanlarda %46,6 olarak tespit edildi ve bu fark da istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001). Hasta gruplarına ait sekonder sonlanım değişkenleri bilgileri **Çizelge 30**'da verildi

Çizelge 30. Hasta gruplarına ait sekonder sonlanım değişkenleri.

	Tüm hastalar (n=151)	**NIMV başarılı (n=78)**	**NIMV başarısız (n=73)**	**p değeri**
30 gün içinde tüm nedenlere bağlı mortalite, n (%)	28 (%18,5)	6 (%7,7)	22 (%30,1)	**<0,001**
İndeks başvuruda hastanın yoğun bakım ünitesi yatışı, n (%)	43 (%28,5)	9 (%11,5)	34 (%46,6)	**<0,001**

NIMV: Non-İnvaziv Mekanik Ventilasyon

CRP, PCT, NLR ve HACOR skorunun 30 gün içinde tüm nedenlere bağlı mortalite (**Çizim 10. A**) ve indeks başvuruda yoğun bakım ünitesi yatışı (**Çizim 10. B**) sonlanımlarını öngörmedeki prognostik performanslarının karşılaştırılmasına yönelik ROC eğrileri çizildi (**Çizim 10)**. Buna göre PCT ve NLR'nin prognostik performansları birbirine benzer olup, CRP bu iki parametreye göre daha düşük bir prognostik performansa sahip bulundu. HACOR skoru ise her iki sonlanım açısından da en yüksek prognostik performansa sahip bulundu.



A. 30 gün içinde tüm nedenlere bağlı mortalite

B. İndeks başvuruda YBÜ yatışı

Çizim 10. CRP, PCT, NLR ve HACOR skorunun sekonder sonlanımları öngörmedeki prognostik performanslarına ilişkin ROC eğrileri.

Mortaliteyi öngörmede en yüksek sensitivite PCT ve NLR (%82,1) ile elde edilirken, HACOR en yüksek EAA değerine (%0,835) sahip bulundu. CRP'nin EAA değeri en düşük bulunurken (%0,651), PCT ve NLR'nin EAA değerleri sırasıyla %0,714 ve %0,685 olarak saptandı. CRP, PCT, NLR ve HACOR skorunun mortaliteyi öngörmedeki prognostik performansları **Çizelge 31**'de verildi.

Çizelge 31. Mortaliteyi öngörmede CRP, PCT, NLR ve HACOR skorunun prognostik performansları.

	CRP	**PCT**	**NLR**	**HACOR**
Kesim noktası	43 (mg/L)	0,08 (ng/mL)	6,1	8
Sensitivite	%64,3	%82,1	%82,1	%75,0
Spesifisite	%67,5	%53,7	%53,7	%78,9
PPV	%31,0	%28,8	%28,8	%44,7
NPV	%89,3	%93,0	%91,7	%93,3
Youden indeksi	0,318	0,358	0,358	0,539
EAA (%95 GA)	0,651 (0,532-0,770	0,714 (0,599-0,829)	0,685 (0,568-0,802)	0,835 (0,738-0,931)

EAA: Eğri Altında Kalan Alan, GA: Güven Aralığı, PPV: Positive Predictive Value-Pozitif Öngörme Değeri, NPV: Negative Predictive Value-Negatif Öngörme Değeri, PCT: Prokalsitonin, CRP: C-Reaktif Protein, NLR: Nötrofil/Lenfosit Oranı

Mortaliteyi öngörmedeki CRP, PCT, NLR ve HACOR skorunun prognostik performanslarının karşılaştırılmasına yönelik EAA farkları ve istatistiksel anlamlılıkları **Çizelge 32**'de gösterildi. CRP, PCT ve NLR arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi. Ek olarak yapılan analizde, HACOR skoru, NLR ve CRP ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede üstün bulundu (sırasıyla; p=0,004 ve p=0,005).

Çizelge 32. CRP, PCT, NLR ve HACOR skorunun mortaliteyi öngörmedeki EAA farkları ve istatistiksel anlamlılıkları.

	EAA farkı (%95 GA)	**p değeri**
HACOR-NLR	0,150 (0,049- 0,250)	**p=0,004**
HACOR-CRP	0,184 (0,056- 0,311	**p=0,005**
HACOR-PCT	0,120 (0,000- 0,241)	p=0,051
NLR-CRP	0,034 (-0,083- 0,151)	p=0,568
NLR-PCT	0,029 (-0,167- 0,108)	p=0,678
CRP-PCT	0,063 (-0,169- 0,043)	p=0,244

EAA: Eğri Altında Kalan Alan, GA: Güven Aralığı, PCT: Prokalsitonin, CRP: C-Reaktif Protein, NLR: Nötrofil/Lenfosit Oranı

YBÜ yatışını öngörmede en yüksek sensitivite NLR'de (%83,7) bulunurken, HACOR skoru en yüksek EAA değerine (%0,882) sahipti. CRP'nin EAA değeri en düşük (%0,576) bulunurken, PCT ve NLR'nin EAA değerleri sırasıyla %0,655 ve %0,674 olarak saptandı. CRP, PCT, NLR ve HACOR skorunun YBÜ yatışını öngörmedeki prognostik performansları **Çizelge 33**'te verildi.

Çizelge 33. YBÜ yatışını öngörmede CRP, PCT, NLR ve HACOR skorunun prognostik performansları.

	CRP	**PCT**	**NLR**	**HACOR**
Kesim noktası	24 (mg/L)	0,11 (ng/mL)	5,7	7
Sensitivite	%67,4	%58,1	%83,7	%81,4
Spesifisite	%52,8	%68,5	%55,6	%81,5
PPV	%36,3	%42,4	%42,9	%63,6
NPV	%80,3	%80,4	%89,6	%91,7
Youden indeksi	0,202	0,267	0,393	0,629
EAA	0,576	0,655	0,674	0,882

EAA: Eğri Altında Kalan Alan, PPV: Positive Predictive Value-Pozitif Öngörme Değeri, NPV: Negative Predictive Value-Negatif Öngörme Değeri, PCT: Prokalsitonin, CRP: C-Reaktif Protein, NLR: Nötrofil/Lenfosit Oranı

NLR, CRP'ye kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p=0,039), ancak PCT ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi (p=0,719). Ek olarak yapılan HACOR skoru analizinde, HACOR skoru tüm biyobelirteçlere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p<0,001).

İndeks başvuruda YBÜ yatışını öngörmedeki CRP, PCT, NLR ve HACOR skorunun prognostik performanslarının karşılaştırılmasına yönelik EAA farkları ve istatistiksel anlamlılıkları **Çizelge 34**'te gösterildi

Çizelge 34. CRP, PCT, NLR ve HACOR skorunun YBÜ yatışını öngörmedeki EAA farkları ve istatistiksel anlamlılıkları.

	EAA farkı (%95 GA)	**p değeri**
HACOR-NLR	0,208 (0,124- 0,293)	**p<0,001**
HACOR-CRP	0,307 (0,205- 0,408)	**p<0,001**
HACOR-PCT	0,227 (0,137- 0,317)	**p<0,001**
NLR-CRP	0,098 (0,005- 0,191)	**p=0,039**
NLR-PCT	0,019 (-0,082- 0,119)	p=0,719
CRP-PCT	0,080 (-0,173- 0,013)	p=0,094

EAA: Eğri Altında Kalan Alan, GA: Güven Aralığı, PCT: Prokalsitonin, CRP: C-Reaktif Protein, NLR: Nötrofil/Lenfosit Oranı

5. TARTIŞMA

Prospektif kohort tasarımında yürütülen çalışmamızda, KOAH alevlenmesi nedeniyle acil servise başvuran hastalarda PCT, CRP ve NLR'nin NIMV başarısızlığını, bir aylık mortaliteyi ve YBÜ yatışını öngörmedeki performanslarını belirledik ve karşılaştırdık.

NLR, KOAH alevlenmelerinde artan nötrofil aracılı inflamasyon ve bakteriyel enfeksiyon yükünü yansıtarak, hava akımı obstrüksiyonu ve NIMV başarısızlığı ile ilişkili bulunmuştur.[9] PCT, bakteriyel enfeksiyonların belirteci olup, şiddetli KOAH hastalarında mortalite ve NIMV başarısızlığı riskini öngörebilmektedir.[9] CRP ise akut faz reaktanı olarak sistemik inflamasyonu gösterir ve artışı, hava yolu inflamasyonunun şiddetlendiğini, dolayısıyla NIMV başarısızlığı ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.[9] Bu nedenle, çalışmamızda bu üç biyobelirtecin NIMV başarısızlığı ile ilişkili olabileceğini varsaydık. Ayrıca, klinik değerlendirmede yaygın olarak kullanılan HACOR skoru ile bu biyobelirteçlerin prognostik değerlerini karşılaştırdık.

Bulgularımız, PCT, CRP ve NLR seviyelerinin NIMV başarısızlığını öngördüğünü ortaya koyarken, NLR'nin bu süreçte CRP ve PCT'ye kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bir prognostik değere sahip olduğunu gösterdi. Bu biyobelirteçlerin HACOR skoru ile kombine edildiğinde, prognostik değerlerinin arttığı ve NIMV başarısızlığını daha güvenilir bir şekilde öngörebildiği saptandı. Bildiğimiz kadarıyla, bu çalışma KOAH alevlenmesi nedeniyle başvuran hastalarda NIMV başarısızlığını değerlendiren ve acil servis koşullarında gerçekleştirilen ilk prospektif kohort çalışmalardan biridir.

Çalışmamızda yer alan hasta gruplarının temel demografik özellikleri incelendiğinde, hastaların büyük çoğunluğunun yaşlı ve erkek bireylerden oluştuğu görüldü. NIMV başarısını etkileyen hasta ile ilişkili en önemli faktörlerden biri eşlik eden komorbiditelerdir. Literatürde, kardiyovasküler hastalıkların NIMV başarısızlığı ile güçlü bir ilişki gösterdiği bildirilmiştir.[144,145] Çalışmamızda da en sık gözlenen komorbiditeler sırasıyla hipertansiyon, diyabetes mellitus ve koroner arter hastalığı olarak tespit edildi. Çalışmamızda hasta grupları arasında eşlik eden komorbid hastalıklar açısından belirgin bir fark saptanmadı. Literatürle uyumlu olarak, oksijen konsantratörü kullanım oranı NIMV başarısız olan hastalarda anlamlı derecede yüksek bulundu.[9] Bu bulgu, oksijen bağımlılığının daha ağır solunum yetmezliği ve daha şiddetli KOAH fenotipi ile ilişkili

olabileceğini düşündürmektedir. Ek olarak, HACOR skoru açısından da anlamlı bir fark bulundu ve NIMV başarısız hasta grubunda skorun belirgin şekilde daha yüksek olduğu gözlemlendi. Solunum yetmezliği ve hiperkapni şiddetini değerlendirmede yaygın olarak kullanılan HACOR skorunun, önceki çalışmalarda NIMV başarısızlığını öngörmede güçlü bir belirteç olduğu bildirilmiştir.[114,146] Çalışmamızın sonuçları da bunu doğrulamaktadır. Bu doğrultuda, klinik uygulamada HACOR skorunun erken dönemde değerlendirilmesi, NIMV başarısızlığı açısından riskli hastaların tespit edilmesine katkı sağlayabilir.

Başvuru vital bulguları değerlendirildiğinde, NIMV başarısız hasta grubunda sistolik ve diyastolik kan basıncı anlamlı derecede daha düşük bulundu. NIMV'nin intratorasik basıncı artırarak sağ kalbe venöz dönüşü azaltması sonucunda, hemodinamik stabilitenin bozulmasına ve hastaların klinik seyrinin olumsuz etkilenmesine yol açmış olabileceği düşünülmektedir. Diğer vital bulgular açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Her iki grupta da en sık başvuru semptomu dispne, en sık fizik muayene bulgusu ise ekspiryum uzamasıydı. Ayrıca, NIMV başarısız hasta grubunda periferik ödem oranı anlamlı derecede daha yüksek bulundu. Altta yatan kalp yetmezliği gibi kardiyovasküler hastalıkların varlığı, hastaların NIMV'e daha kötü yanıt vermelerine neden olmuş olabilir.

Çalışmamızda, NIMV başarısız hasta grubunda nötrofil sayısının ve NLR'nin anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptandı. Literatürde de yüksek NLR'nin inflamasyonun şiddetini ve kötü klinik sonuçları öngördüğü bildirilmiştir.[4] Bu bulgu, inflamasyonun ve solunum yetmezliğinin NIMV başarısızlığına katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. CRP ve PCT seviyeleri de NIMV başarısız grubunda belirgin şekilde daha yüksek tespit edildi. Literatürde, yüksek CRP ve PCT seviyelerinin kötü prognoz ve enfeksiyon şiddeti ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.[4] Ek olarak, NIMV başarısız hasta grubunda infiltrasyon ve plevral efüzyon oranlarının anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptandı. Bu bulgu, hastaların daha komplike bir solunum yetmezliği ile başvurduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda hastaların kan gazları değerlendirildiğinde, her iki grupta da PaO_2'yi arttırdığı, NIMV başarısız olan hasta grubunda hiperkapninin arttığı ve asidozun derinleştiği gözlemlendi. NIMV başarılı ve başarısız hastalar arasında başvuru kan gazı

değerleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Çoğu çalışma, özellikle düşük başlangıç pH seviyelerinin ve yüksek $PaCO_2$ değerlerinin NIMV başarısızlığı ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Sun ve ark.[9] tarafından yapılan bir çalışmada, NIMV başarısızlığı olan KOAH alevlenme hastalarında başlangıç pH daha düşük ve $PaCO_2$ daha yüksek bulunmuştur. Ambrosino ve ark.[147], 47 KOAH alevlenme hastasından oluşan bir grupta, düşük başlangıç pH ve yüksek $PaCO_2$ seviyelerinin NIMV başarısızlığını öngördüğünü gözlemlemiştir. Ayrıca, başlangıç pH ve NIMV sonrası bir saatlik pH değerlerinin güçlü bir öngörücü olduğu belirlenmiştir. Meduri ve ark.[148] çalışmasında, KOAH tanılı hiperkapnik solunum yetmezliği bulunan 74 hastalık grupta, başlangıç $PaCO_2$ değeri daha yüksek olan hastalarda NIMV başarısız olmuş, ancak NIMV uygulamasının 2. saatinde asidozun düzelmesi tedavi başarısını öngörmüştür. Literatür bulgularının aksine çalışmamızda hem NIMV başarılı hem de başarısız hasta grubunda başlangıç kan gazı parametreleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Her iki grubun daha homojen olması, çalışmamızın daha güvenilir olmasını sağlayan unsurlardan biri olarak değerlendirilebilir. Dolayısıyla, çalışmamızda başlangıç kan gazı değerlerinin NIMV başarısını veya başarısızlığını belirlemede etkili bir faktör olmadığı görülmüştür. Bu bulgu, incelediğimiz biyobelirteçlerin prognostik değerini daha da ön plana çıkarmakta ve NIMV başarısızlığını öngörmede biyobelirteçlerin rolünün önemini vurgulamaktadır.

Sun ve ark.[9] çalışmasında, NIMV başarısız olan KOAH alevlenme hastalarında IPAP ve EPAP değerleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Ancak bizim çalışmamızda, başlangıçtaki NIMV ayarlarının, NIMV'nin başarılı veya başarısız olmasına doğrudan etkisinin olmadığı saptadık. Bu bulgu, başlangıç parametrelerinden ziyade hastanın klinik yanıtının ve takip sürecinde yapılan ventilatör ayarlamalarının daha belirleyici olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle, NIMV uygulaması sırasında hastaların dinamik takibi ve bireyselleştirilmiş ventilasyon stratejileri, tedavi başarısını artırmada kritik bir rol oynayabilir.

Çalışmamızda, NIMV başarısızlığının en sık nedeni kontrol arter kan gazlarında kötüleşme olarak saptandı (%61,6). Literatürde de hiperkapninin düzelmemesi ve solunum asidozunun devam etmesinin NIMV başarısızlığı ile anlamlı ilişki gösterdiği bildirilmiştir.[4] Başka bir çalışmada, Anton ve ark.[149], NIMV başladıktan 1 saat sonra $PaCO_2$ ve pH'taki iyileşmenin güçlü bir öngörücü olduğu ve hastaların yaklaşık %95'inde NIMV'in başarılı

veya başarısız olacağını doğru şekilde tahmin ettiği belirtilmiştir. Bu bulgular, erken dönemde arter kan gazı takibinin, NIMV başarısızlığını önlemede kritik bir rol oynayabileceğini ortaya koymaktadır. Bu nedenle, tedavi sürecinde arter kan gazlarının yakından izlenmesi, ventilasyon stratejilerinin zamanında optimize edilmesine katkı sağlayabilir.

Literatürde, birçok çalışmada NIMV başarısızlığının en iyi öngörücüleri değerlendirilmeye çalışılmıştır. Ancak, bizim araştırmamıza benzer şekilde PCT, CRP ve NLR'nin NIMV başarısızlığını öngörmedeki performanslarının hem birlikte hem de ayrı ayrı karşılaştırıldığı çok az sayıda çalışma mevcuttur. Sun ve ark.[9] tarafından yapılan, 2015-2020 yılları arasında hastanede yatış süresince NIMV kullanımı olan, 212 KOAH alevlenme hastasını içeren retrospektif gözlemsel çalışmada NLR, lökosit, CRP ve PCT'nin NIMV başarısızlığını öngörme yetenekleri karşılaştırılmıştır. Toplamda 38 hastada NIMV başarısızlığı gözlenmiştir. NLR, NIMV başarısızlığını öngörmede en güçlü biyobelirteç olarak bulunmuştur (EAA: 0,858) ve CRP (EAA: 0,670) ile PCT'ye (EAA: 0,719) göre daha üstün olduğu saptanmıştır. NIMV başarısızlığını öngörmede NLR için belirlenen kesim noktası 8,9 olup sensitivite %68,8, spesifisite %88,6, pozitif olabilirlik oranı 7,123 ve negatif olabilirlik oranı 0,294 olarak hesaplanmıştır. Bizim çalışmamızda ise NLR için belirlenen kesim noktası 5,8 olup sensitivite %79,5, spesifisite %70,5, pozitif olabilirlik oranı 2,69 ve negatif olabilirlik oranı 0,29 olarak hesaplanmıştır. Çalışmamızın bulguları büyük ölçüde Sun ve ark. çalışmasıyla uyumludur ancak onların daha yüksek bir kesim noktası değeri belirlemiş olmaları nedeniyle spesifisite ve pozitif olabilirlik oranının daha yüksek bulunmuş olduğunu düşünüyoruz. Bizim çalışmamızda ise daha düşük bir kesim noktası belirlenmesi, sensitivitenin daha yüksek olmasına neden olmuştur. Bu bulgular, NLR'nin prognostik gücünü değerlendirirken kesim noktası değerinin klinik bağlamda dikkatle belirlenmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Aynı çalışmada PCT için belirlenen kesim noktası 0,11 ng/mL olup sensitivite %53,1, spesifisite 80,5, pozitif olabilirlik oranı 2,596 ve negatif olabilirlik oranı 0,605 olarak bulunmuş olup çalışmamızın bulgularıyla büyük ölçüde benzer bulunmuştur.

Wang ve ark.[4] tarafından yapılan, 2014-2015 yılları arasında YBÜ'nde KOAH alevlenme nedeniyle NIMV uygulanan 376 hastayı içeren retrospektif olgu-kontrol çalışmasında, PCT, CRP ve $PaCO_2$ seviyelerinin NIMV başarısızlığını öngörme

yetenekleri karşılaştırılmıştır. Toplamda 90 hastada NIMV başarısızlığı gözlenmiştir. PCT, CRP ve $PaCO_2$, NIMV başarısızlığını öngören güçlü biyobelirteçler olarak belirlenmiştir. Optimum kesim noktaları PCT için 0,31 ng/mL ve CRP için 15,0 mg/mL olarak belirlenmiş ve her biri yüksek sensitivite ve spesifisite göstermiştir. EAA değerleri PCT için 0,854, CRP için 0,849 olarak hesaplanmıştır. Çalışmamızda ise PCT ve CRP için EAA değerleri Wang ve ark. çalışmasına kıyasla daha düşük bulunmuştur. Bu farklılığın nedeni olarak, Wang ve ark. çalışmasının daha şiddetli hastalık profiline sahip yalnızca YBÜ hastalarını kapsaması, inflamatuvar belirteçlerin daha yüksek prediktif güce sahip olmasını sağlamış olabilir. Zhu ve ark.[7] tarafından YBÜ'nde KOAH alevlenme hastaları üzerine yapılan retrospektif vaka-kontrol çalışmasında, yüksek PCT seviyesi, NIMV başarısızlığının bağımsız öngörücüsü olarak saptanmıştır (OR: 2,374, p=0,016). Çalışmamızdan elde edilen bulgular, literatürdeki verilerle tutarlılık göstermektedir ve NLR'nin NIMV başarısızlığını öngörmede en yüksek prognostik değere sahip bir belirteç olduğunu desteklemektedir. Bununla birlikte, CRP ve PCT de NIMV başarısızlığını öngörmede anlamlı biyobelirteçler olarak öne çıkmaktadır ve prognostik değerleri dikkate alınmalıdır.

HACOR skoru, KOAH alevlenmesi veya hipoksemik solunum yetmezliği olan hastalarda, NIMV başarısızlığını erken dönemde öngörmek ve entübasyon ihtiyacını belirlemek amacıyla kullanılan, valide edilmiş bir skorlama sistemidir. Duan ve ark.[114] tarafından yapılan HACOR skoru validasyon çalışması, hipoksemik solunum yetmezliği olan hastalarda NIMV başarısızlığını tahmin etmek üzerine yapılmıştır. NIMV'in 1. saatinde HACOR skorunun EAA: 0,88 olup, NIMV başarısızlığını öngörmede güçlü bir prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir. Kesim noktası 5 puan olarak belirlendiğinde, NIMV başarısızlığı için sensitivite %72,6, spesifisite %90,2 olarak hesaplanmış ve validasyon kohortunda da doğrulanmıştır. Başka bir çalışmada, NIMV başarısızlığını öngörmede HACOR skorunu değerlendirmek amacıyla, Duan ve ark.[150], 500 KOAH hastasını türetilmiş bir kohorta dahil etmiştir. İnternal ve eksternal kohortlarda toplamda 323 ve 395 hasta üzerinde çalışılmıştır. NIMV'nin 1-2. saatinde hesaplanan HACOR skorunun NIMV başarısızlığını öngörmedeki EAA değerleri sırasıyla türetilmiş kohort için 0,90, internal validasyon kohortu için 0,89 ve eksternal validasyon kohortu için 0,71 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda HACOR skoru, NIMV başarısızlığını öngörmede en güçlü prognostik belirteç olarak bulundu (EAA: 0,956).

Yüksek sensitivite ve spesifisite değerleri ile HACOR skoru hem yanlış negatif hem de yanlış pozitif oranlarını minimize ederek güvenilir bir öngörü sağlamaktadır. HACOR skorunun, NIMV başarısızlığı olan ve olmayan hastaları yüksek doğrulukla ayırt edebildiği görüldü. Youden indeksi hem sensitiviteyi hem de spesifisiteyi en iyi dengeleyen kesim noktasının 5 olduğunu destekledi. Sonuç olarak, bulgularımız literatürdeki çalışmalarla genel olarak uyumlu olmakla birlikte, çalışmamızda HACOR skorunun prognostik performansı diğer çalışmalara kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Bunun sebebi hastaların klinik özellikleri, komorbiditeleri ve hastalık şiddetinin farklılık göstermiş olması olabilir. Daha homojen veya daha ağır hastalığı olan bir popülasyonun değerlendirilmesi, HACOR skorunun prognostik gücünü artırmış olabilir. Bu bulgular, HACOR skorunun, erken dönemde yapılan değerlendirme ile yüksek doğrulukla riskli hastaların belirlenmesine olanak tanıyabileceğini ve klinik pratiğe entegre edilerek erken dönemde entübasyon ihtiyacını öngörmede etkili bir skorlama aracı olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda, CRP, PCT ve NLR'nin tek başına NIMV başarısızlığını öngörmede belirli bir prognostik değere sahip olduğunu, HACOR skoru ile kombine edildiğinde ise bu belirteçlerin prognostik performanslarının arttığını gördük. Özellikle NLR ≥ 5,8 ve HACOR> 5 kombinasyonu, en yüksek sensitiviteye sahip olup spesifitesi de yüksek bulundu. Bu sonuç, NLR'nin HACOR ile kullanıldığında tek başına kullanımına göre daha güçlü bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir. CRP ve PCT'nin HACOR ile kombinasyonu ise yüksek spesifisiteye sahip bulundu. Bu sonuçlar biyobelirteçlerin HACOR ile kombine edildiğinde öngörü gücünün arttığını göstermektedir. Özellikle, CRP ≥ 50 mg/L ve HACOR >5 kombinasyonunun pozitif olabilirlik oranı sonsuz (∞) olarak hesaplanmıştır. Bu, pozitif test sonucuna sahip her hastanın gerçekten NIMV başarısızlığı yaşayacağını göstererek klinik pratiğe önemli bir katkı sağlayabilir. Literatürde, bildiğimiz kadarıyla, HACOR skoru ile biyobelirteçlerin birlikte değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Bu açıdan, çalışmamız ilk olma niteliği taşıyarak, HACOR skorunun klinik karar süreçlerinde biyobelirteçlerle birlikte kullanılmasının prognostik değeri artırabileceğini göstermektedir. HACOR skoru, NIMV başarısızlığını öngörmede etkili bir prognostik araç olarak bilinmektedir. Çalışmamızda, biyobelirteçlerin HACOR skoruna eklenmesiyle öngörü gücünde bir artış gözlemlenmiştir. CRP, PCT ve NLR'nin tek başlarına anlamlı prognostik değere sahip olduğu görülmüş, ancak HACOR ile kombine edildiklerinde bu değerin daha belirgin hale geldiği ve klinik karar süreçlerinde ek bir yol

gösterici olabileceği düşünülmüştür. Gelecekte farklı hasta gruplarında yapılacak çalışmalar, bu kombinasyonun daha geniş bir hasta popülasyonunda validasyonunu sağlayarak klinik uygulamalara yön verebilir.

NIMV kullanımının, KOAH alevlenmesi nedeniyle solunum yetmezliği gelişen hastalarda mortalite oranlarını azalttığı birçok çalışmada gösterilmiştir.[5,151–154,155] Ancak, NIMV uygulanan hastalarda başarılı ve başarısız olan grupların mortalite oranlarını karşılaştıran çalışma sayısı oldukça sınırlıdır. Correa ve ark.[156] tarafından yapılan, üçüncü basamak bir hastanenin YBÜ'nde gerçekleştirilen prospektif gözlemsel tek merkezli bir kohort çalışmasında, mortalite oranı NIMV başarısızlığı olan hastalarda (%38,5) NIMV başarılı hastalara (%11,9) kıyasla daha yüksekti. Putinati ve ark.[157] tarafından yapılan, KOAH alevlenmesi nedeniyle akut solunum yetmezliği gelişen hastalarda NIMV etkinliğini değerlendiren retrospektif gözlemsel çalışmada, genel mortalite oranı %11,8, NIMV başarısız hastalarda ise %50 olarak rapor edilmiştir. Acartürk ve ark.[157] çalışmasında, NIMV başarısızlığı olan hastalarda 28 günlük mortalite oranı %9 olarak tespit edilmiştir. Phua ve ark.[70] çalışmasında, NIMV başarısızlığının, hastane içi mortalitenin bağımsız bir belirleyicisi olduğu belirtilmiştir.

Çalışmamızda genel mortalite oranı %18,5 olarak bulunmuş olup, NIMV başarılı hastalarda %7,7, başarısız hastalarda ise %30,1 olarak tespit edilmiştir. Sonuçlarımız, NIMV başarısızlığının mortaliteyi artırdığı yönüyle literatürle uyumludur. NIMV başarısız hastalardaki mortalite oranımız, literatürde bildirilen değerlere göre nispeten daha düşük seyretmiştir. Bu durum, hastalarımızda erken entübasyonun etkili bir şekilde uygulanması, hasta popülasyonundaki değişkenlikler, uygulanan tedavi protokolleri ve merkezler arasındaki farklarla açıklanabilir.

Biyobelirteçlerin KOAH alevlenme hastalarında prognoz göstergesi olabilecekleri öne sürülmektedir. Literatürde, PCT'nin KOAH alevlenmesi nedeniyle hastaneye başvuran hastalarda hem mortalite hem de YBÜ yatış ihtiyacını öngörmede prognostik bir belirteç olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Araştırmamızın yapıldığı acil serviste Candemir ve ark.[158] tarafından yapılan, KOAH alevlenme ile acil servise başvuran hastalarda DECAF skoru ve PCT düzeyinin mortalite ve kötü sonlanımı öngörmedeki etkinliklerinin incelendiği retrospektif kohort araştırmada 130 hasta değerlendirilmiştir. Hastaların 25'inde mortalite gelişmiş, mortalite için çizilen ROC eğrisinde EAA 0,764 olarak

bulunmuş ve PCT düzeyinin mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Stolz ve ark.[19] tarafından 2007 yılında yapılan çalışmada, KOAH alevlenmesi nedeniyle acil servise başvuran hastalarda PCT > 0,25 ng/mL olmasının artan YBÜ yatış ihtiyacı ve mortalite oranları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Daubin ve ark.[159], YBÜ'ne kabul edilen KOAH hastalarında PCT'nin yüksek olmasının mortaliteyle ilişkili olduğunu bildirmiştir. Benzer şekilde, Rammaert ve ark.[160], PCT seviyeleri >0,24 ng/mL olan hastalarda yüksek mortalite oranları gösterdiğini ve PCT'nin KOAH hastalarında YBÜ mortalite riskinin bağımsız bir belirteci olduğunu ortaya koymuştur. Bizim çalışmamız literatürle genel uyum gösterse de belirlenen PCT kesim noktalarının daha düşük olması (mortalite için 0,08 ng/mL, YBÜ yatışı için 0,11 ng/mL) nedeniyle spesifisite ve PPV görece daha düşük olabilir. Bu sonuç, hasta popülasyonunun klinik özellikleri, hastalık şiddeti ve yönetim süreçlerindeki farklılıklardan kaynaklanmış olabilir. Ayrıca PCT için daha düşük bir eşik değerin belirlenmesi, daha yüksek sensitivite ve NPV sağlamış, bu da mortaliteyi dışlamada daha güçlü bir belirteç olmasını mümkün kılmıştır.

Literatürde CRP'nin KOAH alevlenmesi, hastaneye yatış ve mortaliteyi öngörmedeki etkinliği konusunda çelişkili bulgular rapor edilmiştir. Bazı çalışmalar, CRP'nin bu klinik sonuçları belirlemede etkisiz olduğunu belirtirken,[19,161] diğer bazı çalışmalar ise, CRP'nin olumsuz klinik sonuçları öngörmede etkili bir belirteç olduğunu bildirmiştir.[162,163] Bizim çalışmamızda CRP'nin hem mortaliteyi hem de YBÜ yatışını öngörmede tek başına güçlü bir prediktör olmadığını ve PCT ve NLR'ye kıyasla daha düşük prognostik güce sahip olduğunu desteklemektedir. Çalışmamızın bulguları literatürdeki çelişkili sonuçlarla büyük ölçüde örtüşmektedir. CRP'nin prognostik gücünün düşük bulunması, hastalarımızın klinik özellikleri, altta yatan inflamatuar süreçler veya KOAH alevlenmesine neden olan etiyolojik faktörlerden kaynaklanıyor olabilir. Bu nedenle, CRP tek başına değil, diğer biyobelirteçlerle birlikte değerlendirilerek klinik karar verme süreçlerinde destekleyici bir rol üstlenebilir.

Literatürde, NLR'nin mortalite ve yoğun bakım yatışı üzerindeki prognostik değeri çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır. Rahimirad ve ark.[164], Teng ve ark.[165], Liu ve ark.[166], Ardestani ve ark.[167], Luo ve ark.[168] çalışmaları, NLR'nin mortalite ile bağımsız olarak ilişkili olduğunu göstermiştir. Teng ve ark.[165] ile Gòmez-Rosero ve ark.[169], NLR'nin YBÜ yatışı ile bağımsız ilişkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca, NLR >5 olan hastalarda sağ

kalma olasılığının %27 azaldığı ve hastanede kalış süresinin %37 arttığı rapor edilmiştir. Bizim çalışmamızda da NLR'nin hem mortaliteyi hem de YBÜ yatışını öngörmede güçlü bir belirteç olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlar, literatürdeki çalışmalarla büyük ölçüde uyumludur. Ancak, farklı kesim noktaları, hasta popülasyonundaki değişkenlikler ve inflamasyonun altta yatan diğer nedenleri gibi faktörler, NLR'nin prognostik gücünü etkileyebilir. Çalışmamızda belirlenen kesim noktası ve istatistiksel parametreler, NLR'nin mortalite ve YBÜ yatışını öngörmedeki etkinliğini desteklemektedir ve bu biyobelirtecin klinik pratiğe entegrasyonu açısından önemli veriler sunmaktadır.

6. KISITLILIKLAR

Bu çalışma, KOAH alevlenmesi nedeniyle acil servise başvuran ve NIMV uygulanan hastalarda NIMV başarısızlığını öngörmede prognostik belirteçlerin değerlendirilmesini hedefleyen tek merkezli, prospektif bir gözlemsel çalışmadır. Ancak, çalışmanın sonuçlarının yorumlanması sırasında dikkate alınması gereken bazı kısıtlılıklar bulunmaktadır:

Çalışmamız, yalnızca bir üçüncü basamak hastanede yürütülen tek merkezli bir çalışmadır. Bu durum, sonuçların farklı coğrafi bölgelerdeki veya farklı seviyelerdeki sağlık kuruluşlarına genellenebilirliğini sınırlamaktadır.

NIMV modu ve başlangıç ayarları, hastanın sorumlu hekimince belirlendiği için tedavi yönetiminde standart bir protokol uygulanmamıştır. Bu durum, sonuçlarda tedaviye bağlı değişkenliğe yol açmış olabilir.

Çalışmamızda hastaların bazal KOAH şiddetlerine, GOLD evrelerine ilişkin veriler mevcut olmadığından, bu durumun NIMV tedavi başarısı üzerinde potansiyel bir etkisi olup olmadığını değerlendiremedik.

AKG ve diğer biyokimyasal parametrelerin zamanlaması bazı hastalarda ideal koşullarda alınamamış olabilir. Özellikle başvuru arteriyel kan gazlarının alınmasındaki farklılıklar, sonuçların standardizasyonunu etkileyebilir. Benzer şekilde, 2 saatlik takip sürecinde alınan kontrol arteriyel kan gazının da kesin zamanlamasına dair bir standardizasyon bulunmamaktadır. Kan gazlarının farklı zaman dilimlerinde alınmış olması, değerlendirilen parametrelerin zamana bağlı değişimini tam olarak yansıtamayabilir ve sonuçların yorumlanmasını etkileyebilir.

Çalışma, hastaların yalnızca acil servis başvurusundan sonraki kısa dönemde değerlendirilmesini içermektedir. Daha uzun süreli takipler, biyobelirteçlerin uzun vadeli prognostik değerini daha iyi anlamayı sağlayabilir.

Bu kısıtlılıklar, çalışmanın sonuçlarının dikkatli yorumlanmasını gerektirmektedir. Daha geniş popülasyonlarda, çok merkezli ve uzun süreli takipler içeren çalışmalar ile bu kısıtlılıkların etkisi en aza indirilebilir.

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamız KOAH alevlenmesi nedeniyle acil servise başvuran hastalarda PCT, CRP ve NLR'nin NIMV başarısızlığı, mortalite ve YBÜ yatışını öngörmedeki performanslarını değerlendiren ilk prospektif kohort çalışmalardan biridir.

Çalışmamızın sonuçlarına göre, yüksek serum PCT (≥0,11 ng/mL), CRP (≥50 mg/L) ve NLR (≥5,8) seviyeleri, NIMV başarısızlığını öngörmede faydalı belirteçler olabilir. NLR'nin PCT ve CRP'ye kıyasla NIMV başarısızlığını öngörmede daha yüksek prognostik değere sahip olduğu gösterilmiştir. Mortalite ve YBÜ yatışı öngörüsünde ise PCT ve NLR benzer prognostik performansa sahipken, CRP'nin prognostik performansının daha düşük olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca, HACOR skoru ile bu biyobelirteçlerin kombinasyonunun prognostik gücü artırdığı ve özellikle CRP ile kombinasyonunun NIMV başarısızlığının en iyi öngörücüsü olduğu belirlenmiştir.

Çalışmamızın sonuçlarını dikkate aldığımızda, biyobelirteçlere ait laboratuvar sonuçlarının daha kısa sürede elde edilebilmesi, NIMV başarısızlığının daha erken öngörülmesinde ve erken müdahale ile hasta yönetiminde daha etkin bir rol oynayabilir. Bu nedenle, biyobelirteçlerin erken sonuçlanmasının klinik pratiğe önemli bir katkı sunabileceğini düşünüyoruz ve hızlı tanısal testlerin kullanımı öneriyoruz. Gelecekte yapılacak çalışmalarda, biyobelirteçlerin erken dönemdeki prognostik değerlerinin daha ayrıntılı olarak araştırılması faydalı olacaktır.

Çalışmamızın sonuçları, acil serviste NIMV başarısızlığını öngörmede biyobelirteçlerin önemli bir rol oynayabileceğini ve klinik karar süreçlerinde HACOR skoru ile birlikte kullanılmalarının hasta yönetimini daha etkin hale getirebileceğini göstermektedir. Ancak, bu bulguların farklı hasta gruplarında doğrulanması için daha geniş çaplı, çok merkezli çalışmalar gerekmektedir. Gelecekte yapılacak araştırmalar, biyobelirteçlerin klinik pratiğe entegrasyonunu daha iyi anlamak ve hasta yönetiminde daha kişiselleştirilmiş yaklaşımlar geliştirmek açısından önemli olacaktır.

8. ÖZET

KOAH Alevlenmesi ile Acil Servise Başvuran Hastalarda Noninvaziv Mekanik Ventilasyon Başarısızlığını Tahmin Etmede Prokalsitonin, C-Reaktif Protein ve Nötrofil/Lenfosit Oranının Karşılaştırılması

Giriş ve Amaç: KOAH alevlenmesi, acil servislere başvuruların ve mortalitenin önemli nedenlerinden biridir. Noninvaziv mekanik ventilasyon (NIMV), KOAH alevlenmesi olan hastalar için standart tedavinin bir parçası haline gelmiştir. NIMV başarısızlığı, endotrakeal entübasyon ihtiyacı ve mortalite ile sonuçlanabilir. Bu araştırmada, prokalsitonin (PCT), C-reaktif protein (CRP) ve Nötrofil/Lenfosit oranının (NLR) NIMV başarısızlığı, bir aylık süre içinde mortalite, yoğun bakım yatışı gibi sonlanımları öngörme açısından ne kadar etkin olduklarını ve birbirlerine üstünlüklerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu tek merkezli, prospektif gözlemsel kohort çalışması, Mart 2023-Aralık 2024 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Acil Servisi'nde gerçekleştirildi. Araştırmaya KOAH alevlenme ile başvuran ve NIMV endikasyonu olan 18 yaş ve üstü tüm hastalar dahil edildi. Hemodinamik anstabilite, eksik veriler ve biyobelirteç düzeylerini etkileyebilecek durumlar dışlandı. Hastalar, NIMV başarısız ve başarılı olanlar olarak iki gruba ayrıldı. NIMV başarısızlığı, ilk 2 saatlik takip sürecinde değerlendirildi. Tüm hastalardan elektronik hasta kayıt sistemi ve hasta dosyalarından elde edilen demografik, klinik, laboratuvar ve radyolojik veriler kaydedildi. CRP, PCT ve NLR'nin prognostik performans değerlendirmesi için ROC analizi yapıldı ve farklar De-Long yöntemiyle karşılaştırıldı.

Bulgular: Toplam 151 hasta çalışmaya dahil edildi ve hastaların 73'ünde (%48,3) NIMV başarısızlığı gelişti. NIMV başarısızlığı olan grupta mortalite %30,1, YBÜ yatışı %46,6 idi. Primer sonlanım noktası olan NIMV başarısızlığı için çizilen ROC eğrilerine göre CRP için eğri altında kalan alan (EAA): 0,680 (%95 güven aralığı [GA]: 0,594-0,765), PCT için EAA: 0,682 (%95 GA: 0,596-0,767), NLR için EAA: 0,804 (%95 GA: 0,734-0,875), olarak bulundu. NLR'nin EAA değeri hem CRP'ye hem de prokalsitonine göre daha yüksekti (sırasıyla $p<0,004$ ve $p<0,008$). HACOR skoru ile kombine analiz yapıldığında, biyobelirteçlerin prognostik gücünün anlamlı şekilde arttığı gözlemlendi.

Sonuç: Çalışmamız; NLR'nin NIMV başarısızlığını öngörmede en güçlü belirteç olduğunu göstermektedir. HACOR skoru ile biyobelirteçlerin kombinasyonu, prognostik gücü artırmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, alevlenme, prokalsitonin, C-reaktif protein, Nötrofil/Lenfosit Oranı

9. SUMMARY

Comparison of Procalcitonin, C-Reactive Protein, and Neutrophil/Lymphocyte Ratio in Predicting Noninvasive Mechanical Ventilation Failure in Patients Admitted to the Emergency Department with Acute Exacerbation of COPD

Introduction and Objective: Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) is a major cause of emergency department (ED) visits and mortality. Noninvasive mechanical ventilation (NIMV) has become a standard treatment component for patients with AECOPD. NIMV failure can result in the need for endotracheal intubation and increased mortality. This study aimed to investigate the effectiveness of procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP), and neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in predicting NIMV failure, as well as one-month mortality and intensive care unit (ICU) admission, and to determine their superiority over each other.

Materials and Methods: This single-center, prospective observational cohort study was conducted at the Emergency Department of Kocaeli University Hospital between March 2023 and December 2024. All patients aged 18 years and older who presented with AECOPD and had an indication for NIMV were included in the study. Hemodynamic instability, missing data, and conditions that could affect biomarker levels were excluded. Patients were classified into two groups: those with NIMV failure and those with successful NIMV. NIMV failure was evaluated within the first two hours of follow-up. Demographic, clinical, laboratory, and radiological data obtained from the electronic patient record system and patient files were recorded. ROC analysis was performed to evaluate the prognostic performance of CRP, PCT, and NLR, and the differences were compared using the De-Long method.

Results: A total of 151 patients were included in the study, and 73 patients (48.3%) experienced NIMV failure. In the NIMV failure group, mortality was 30.1%, and ICU admission was 46.6%. According to the ROC curves for predicting NIMV failure, the area under the curve (AUC) was 0.680 (95% confidence interval [CI]: 0.594–0.765) for CRP, 0.682 (95% CI: 0.596–0.767) for PCT, and 0.804 (95% CI: 0.734–0.875) for NLR. The AUC value of NLR was significantly higher than that of CRP and procalcitonin ($p<0.004$

and p<0.008, respectively). When combined with the HACOR score, the prognostic power of the biomarkers increased significantly.

Conclusion: Our study demonstrates that NLR is the most powerful biomarker in predicting NIMV failure. The combination of HACOR score with biomarkers enhances prognostic accuracy.

Keywords: Chronic obstructive pulmonary disease, exacerbation, procalcitonin, C-reactive protein, neutrophil-to-lymphocyte ratio.

10. EK

10.1. Olgu Rapor Formu

KOAH Alevlenmesi ile Acil Servise Başvuran Hastalarda Noninvaziv Mekanik Ventilasyon Başarısızlığını Tahmin Etmede Prokalsitonin,C-Reaktif Protein ve Nötrofil/Lenfosit Oranının Karşılaştırılması

DAHİL EDİLME KRİTERLERİ	**DIŞLAMA KRİTERLERİ**
- Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Acil Servis'ine KOAH alevlenme (GOLD 2022 KOAH alevlenme tanımına göre) ile başvurup NIMV uygulanan 18 yaş ve üstü tüm hastalar - Aydınlatılmış onamı okuyup imzalayarak çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar	- Hemodinamik olarak anstabil hastalar(başvurudaki sistolik kan basıncı<90 mmHg) - Acil servise başvuru sırasında prokalsitonin,CRP düzeyi veya hemogram çalışılmamış hastalar - CRP ve prokalsitonin düzeyini arttırabilecek kronik enfeksiyon veya medüller tiroid karsinomu olan hastalar - Aktif antibiyoterapi alan hastalar(son 7 gün içinde)

ORF Kod:				DM	☐	HT	☐	Konsantratör kullanımı Var ☐ / Yok ☐
Başvuru tarihi:				KAH	☐	CABG	☐	
Yaş:				KY	☐	AF	☐	Ev tipi BiPAP kullanımı Var ☐ / Yok ☐
Cinsiyet:	Kadın☐	Erkek☐		KBH	☐	SVO	☐	
Aktif sigara kullanımı:	Var ☐	Yok ☐		Kullandığı ilaçlar:				Son 7 gün içinde antibiyotik kullanımı Var ☐ / Yok ☐
Sigara:	.....	paket / yıl						
NİMV MODU:								Son 1 yıl içinde KOAH alevlenme nedeniyle acil servise başvuru sayısı .....
TV :								
İPAP :								
EPAP(PEEP) :								
FiO2 :								Son 1 yıl içinde uygulanan invaziv/noninvaziv MV sayısı...../.....
SS :								
İ/E :								

Ateş	**Nabız**	**Solunum**	**Kan basıncı**	**SPO2**
..... °C	..... /dk	..... /dk	.....mmHg	% .....

Hastanın Şikayetleri (birden fazla seçenek işaretleyebilirsiniz)					
Dispne derinliğinde artış	Balgam miktarında artış	Balgam pürülansında artış	Öksürük	Göğüs ağrısı	Bilinç değişikliği

Hastanın Fizik Muayenesi (birden fazla seçenek işaretleyebilirsiniz)							
Doğal	Ekspirium uzaması	Ral	Ronküs	Aks. Solunum kası kull.	Ciddi b.spazm (sessiz AC)	Siyanoz	Periferik ödem

Akciğer radyografisi / toraks BT (çekildiyse)				
Doğal☐	İnfiltrasyon		Plevral effüzyon	
	Var ☐	Yok☐	Var ☐	Yok☐

Laboratuvar Değerleri							
WBC	NEU(sayı)	NEU(%)	LYM(sayı)	LYM(%)	EOS(sayı)	EOS(%)	
NLR (Nötrofil/Lenfosit oranı)	HGB	PLT	GLU	BUN	CRE	AST	
ALT	ALBÜMİN	NA	K	CRP	PCT	TROP	ProBNP .....

	0.saat AKG (Başvuru)	**Kontrol AKG (1.-2. saat arası) (NIMV sonrası)**	**Diğer**
pH			
PaCO2			
PaO2			
HCO3			
SaO2			
PaO2/FİO2			
Lactat			

HACOR SKORU	
Parametre	**Hacor skoru**
Kalp hızı	
≤120 /dk	0
≥121 /dk	1
pH	
≥7.35	0
7.30-7.34	2
7.25-7.29	3
<7.25	4
GKS	
15	0
13-14	2
11-12	5
≤10	10
PaO2/FiO2	
≥201 mmHg	0
176-200 mmHg	2
151-175 mmHg	3
126-150 mmHg	4
101-125 mmHg	5
≤100 mmHg	6
Solunum sayısı	
≤30 /dk	0
31-35 /dk	1
36-40 /dk	2
41-45	3
≥46 /dk	4
TOPLAM:	
****NIMV başarısızlığını tahmin etmeye yardımcı olmak için, NIMV uygulandıktan 1 saat sonra hesaplayın***	

Takip Bulguları ve Sonlanımlar			
NIMV başarısızlığı	☐Var	☐ Yok	☐Bilgiye ulaşılamadı
Acil servis ziyaretinden sonraki 30 gün içinde tüm nedenlere bağlı mortalite	☐Var	☐ Yok	☐Bilgiye ulaşılamadı
Başvuruda yoğun bakım ünitesi yatışı	☐Var	☐ Yok	☐Bilgiye ulaşılamadı

NIMV başarısızlığı kriterleri (başarısız ise işaretleyiniz)	
Kardiyak arrest	☐
Solunum arresti	☐
Ciddi hemodinamik anstabilite **(sıvı ve vazopressöre yanıtsız hipotansiyon, sistolik kan basıncı <90 mmHg**	☐
Hiperkapnik somnolans, koma **Entübasyon ihtiyacı**	☐
Solunum sayısında artış **Sekresyonları temizlemede zorluk**	☐
Alınan kontrol kan gazlarında kötüleşme **(asidozun derinleşmesi, PaCO2 artışı, derinleşen hipoksemi)** ***(2 saatlik takipte)**	☐
Hasta-ventilatör uyumsuzluğu nedeniyle NIMV'in sonlandırılması	☐

10.2. Etik Kurul Onam Formu

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU

Etik Kurul Bilgileri	Adı	Kocaeli Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu	
	Adres	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, 3. Kat, 41380 Umuttepe Yerleşkesi / KOCAELİ	
	Tel / Faks / E-posta	0262 303 74 50 - 0262 303 74 63, gokaetikkurul@kocaeli.edu.tr	
Başvuru Bilgileri	Araştırmanın Adı	KOAH Alevlenmesi ile Acil Servise Başvuran Hastalarda Noninvaziv Mekanik Ventilasyon Başarısızlığını Tahmin Etmede Prokalsitonin, C-Reaktif Protein ve Nötrofil/Lenfosit Oranının Karşılaştırılması	
	Sorumlu Araştırmacı	Prof. Dr. Nurettin Özgür Doğan	
	Sorumlu Arş. Uzmanlığı	Acil Tıp	
	Araştırma Merkez(ler)i	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi	
	Destekleyici		
	Araştırmanın Türü		
	Araştırmanın Tipi		
Karar ve Dayanak	**Tarih : 06/04/2023**	**Karar No: KÜ GOKAEK-2023/07.11**	**Proje No: 2023/92**
	Hasta Hakları Yönetmeliği (01.08.1998/23420); Biyoloji ve Tıbbın Uygulanması Bakımından İnsan Hakları ve İnsan Haysiyetinin Korunması Sözleşmesi: İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesinin Uygun Bulunduğuna Dair Kanun (09.12.2003/25311); Biyotıp Araştırmalarına İlişkin İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesine Ek Protokolün Onaylanmasının Uygun Bulunduğuna Dair Kanun (29.03.2011/27899); İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik (13.04.2013/28617); Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliği (06.09.2014/29111); Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi; İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu; Türk Tabipleri Birliği Hekimlik Meslek Etiği Kuralları; Türk Tabipleri Birliği Araştırma Etiği Bildirgesi ilgili maddelerine göre; yukarıda ismi geçmekte olan araştırmacının sorumluluğunda yapılan ve yukarıda bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler, araştırmanın gerekçesi, amacı, yaklaşım ve yöntemleri, gönüllüler için beklenen yarar ve riskler dikkate alınarak değerlendirilmiş ve araştırmanın ilgili protokol doğrultusunda belirtilen merkezlerde yürütülmesi etik ve bilimsel açıdan, ☒ Uygun bulunmuştur. ☐ Uygun bulunmamıştır. ☐ Kapsam dışı olarak değerlendirilmiştir.		

ETİK KURUL ÜYELERİ						
Unvanı/Adı/Soyadı	**Uzmanlık Alanı**	**Kurumu**	**Cinsiyet**	**Toplantıda Bulunma**		**İmza**
Prof. Dr. Nurettin Özgür DOĞAN Başkan	Acil Tıp	Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Cem CERİT Başkan Yardımcısı	Psikiyatri	Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Canan BAYDEMİR Üye	Biyoistatistik	Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi	Kadın	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Yusufhan YAZIR Üye	Histoloji ve Embriyoloji	Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi	Erkek	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Evren DEMİRSOY Üye	Dermatoloji	Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi	Kadın	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Çiğdem VURAL Üye	Patoloji	Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi	Kadın	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Ceyla ERALDEMİR Üye	Biyokimya	Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç. Dr. Enver Alper SİNANOĞLU Üye	Ağız Diş ve Çene Radyolojisi	Kocaeli Üni. Diş Hek. Fak.	Erkek	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Aslıhan AKPINAR Raportör	Tıp Tarihi ve Etik	Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi	Kadın	E ☒	H ☐	

11. KAYNAKLAR

1. 2024 GOLD Report. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD. Web sitesi: https://goldcopd.org/2024-gold-report/ Erişim tarihi: 19 Mayıs 2024.

2. Lindskou TA, Pilgaard L, Søvsø MB ve ark. Symptom, diagnosis and mortality among respiratory emergency medical service patients. PLoS One. 2019;14(2): e0213145.

3. Kauppi W, Herlitz J, Magnusson C ve ark. Characteristics and outcomes of patients with dyspnoea as the main symptom, assessed by prehospital emergency nurses- a retrospective observational study. BMC Emerg Med. 2020;20(1):67.

4. Wang J, Shang H, Yang X ve ark. Procalcitonin, C-reactive protein, PaCO2, and noninvasive mechanical ventilation failure in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. Medicine (Baltimore). 2019;98(17): e15171.

5. Confalonieri M, Garuti G, Cattaruzza MS ve ark. A chart of failure risk for noninvasive ventilation in patients with COPD exacerbation. Eur Respir J. 2005;25(2):348-355.

6. Nava S, Ceriana P. Causes of failure of noninvasive mechanical ventilation. Respir Care. 2004;49(3):295-303.

7. Zhu JJ, Liu LJ. Analysis of factors influenced by the effectiveness of non-invasive ventilation in the treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease with different severities. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2016;20(22):4775-4781.

8. Duan J, Chen L, Liu X ve ark. An updated HACOR score for predicting the failure of noninvasive ventilation: a multicenter prospective observational study. Crit Care. 2022;26(1):196.

9. Sun W, Luo Z, Jin J ve ark. The Neutrophil/Lymphocyte Ratio Could Predict Noninvasive Mechanical Ventilation Failure in Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Retrospective Observational Study. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2021; 16:2267-2277.

10. Conti G, Antonelli M, Navalesi P ve ark. Noninvasive vs. conventional mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease after failure of medical treatment in the ward: a randomized trial. Intensive Care Med. 2002;28(12):1701-1707.

11. Celikel T, Sungur M, Ceyhan B ve ark. Comparison of noninvasive positive pressure ventilation with standard medical therapy in hypercapnic acute respiratory failure. Chest. 1998;114(6):1636-1642.

12. Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2008;359(22):2355-2365.

13. Angkananard T, Anothaisintawee T, McEvoy M ve ark. Neutrophil Lymphocyte Ratio and Cardiovascular Disease Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. Biomed Res Int. 2018; 2018:2703518.

14. Ma A, Cheng J, Yang J ve ark. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictive biomarker for moderate-severe ARDS in severe COVID-19 patients. Crit Care. 2020;24(1):288.

15. Li W, Ai X, Ni Y ve ark. The Association Between the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Mortality in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Retrospective Cohort Study. Shock. 2019;51(2):161-167.

16. Liu X, Shen Y, Wang H ve ark. Prognostic Significance of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Patients with Sepsis: A Prospective Observational Study. Mediators Inflamm. 2016; 2016:8191254.

17. Taylan M, Demir M, Kaya H ve ark. Alterations of the neutrophil-lymphocyte ratio during the period of stable and acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease patients. Clin Respir J. 2017;11(3):311-317.

18. Farah R, Ibrahim R, Nassar M ve ark. The neutrophil/lymphocyte ratio is a better addition to C-reactive protein than CD64 index as a marker for infection in COPD. Panminerva Med. 2017;59(3):203-209.

19. Stolz D, Christ-Crain M, Morgenthaler NG ve ark. Copeptin, C-reactive protein, and procalcitonin as prognostic biomarkers in acute exacerbation of COPD. Chest. 2007;131(4):1058-1067.

20. Pazarli AC, Koseoglu HI, Doruk S ve ark. Procalcitonin: Is it a predictor of noninvasive positive pressure ventilation necessity in acute chronic obstructive pulmonary disease exacerbation?. J Res Med Sci. 2012;17(11):1047-1051.

21. Agustí A, Melén E, DeMeo DL ve ark. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: understanding the contributions of gene-environment interactions across the lifespan. Lancet Respir Med. 2022;10(5):512-524.

22. Ulubay G, Dilektaşlı AG, Börekçi Ş ve ark. Turkish Thoracic Society Consensus Report: Interpretation of Spirometry. Turk Thorac J. 2019;20(1):69-89.

23. World Health Organization. The top 10 causes of death. Web sitesi: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death Erişim tarihi: 22 Haziran 2024.

24. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2022. Web sitesi: https://www.saglik.gov.tr/TR-103184/saglik-istatistikleri-yilligi-2022-yayinlanmistir.html Erişim tarihi: 25 Haziran 2024.

25. Rennard SI, Vestbo J. COPD: the dangerous underestimate of 15%. Lancet. 2006;367(9518):1216-1219.

26. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D ve ark. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2010;182(5):693-718.

27. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. Lancet. 2009;374(9691):733-743.

28. Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha1-antitrypsin deficiency. Lancet. 2005;365(9478):2225-2236.

29. McDonough JE, Yuan R, Suzuki M ve ark. Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2011;365(17):1567-1575.

30. Elbehairy AF, Ciavaglia CE, Webb KA ve ark. Pulmonary Gas Exchange Abnormalities in Mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Implications for Dyspnea and Exercise Intolerance. Am J Respir Crit Care Med. 2015;191(12):1384-1394.

31. Domej W, Oettl K, Renner W. Oxidative stress and free radicals in COPD--implications and relevance for treatment. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2014; 9:1207-1224.

32. Kessler R, Partridge MR, Miravitlles M ve ark. Symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European cross-sectional study. Eur Respir J. 2011;37(2):264-272.

33. Elliott MW, Adams L, Cockcroft A ve ark. The language of breathlessness. Use of verbal descriptors by patients with cardiopulmonary disease. Am Rev Respir Dis. 1991;144(4):826-832.

34. Bestall JC, Paul EA, Garrod R ve ark. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 1999;54(7):581-586.

35. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M ve ark. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. Chest. 2002;121(5):1434-1440.

36. Sundh J, Janson C, Lisspers K ve ark. The Dyspnoea, Obstruction, Smoking, Exacerbation (DOSE) index is predictive of mortality in COPD. Prim Care Respir J. 2012;21(3):295-301.

37. Doğan NÖ, Varol Y, Köktürk N ve ark. 2021 Guideline for the Management of COPD Exacerbations: Emergency Medicine Association of Turkey (EMAT) / Turkish Thoracic Society (TTS) Clinical Practice Guideline Task Force. Turk J Emerg Med. 2021;21(4):137-176.

38. Celli BR, Fabbri LM, Aaron SD ve ark. An Updated Definition and Severity Classification of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations: The Rome Proposal. Am J Respir Crit Care Med. 2021;204(11):1251-1258.

39. Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. Lancet. 2007;370(9589):786-796.

40. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP ve ark. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Ann Intern Med. 1987;106(2):196-204.

41. Noell G, Cosío BG, Faner R ve ark. Multi-level differential network analysis of COPD exacerbations. Eur Respir J. 2017;50(3):1700075.

42. Agusti A, Faner R, Celli B ve ark. Precision medicine in COPD exacerbations. Lancet Respir Med. 2018;6(9):657-659.

43. Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A ve ark. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2000;161(5):1608-1613.

44. Scioscia G, Blanco I, Arismendi E ve ark. Different dyspnoea perception in COPD patients with frequent and infrequent exacerbations. Thorax. 2017;72(2):117-121.

45. Woodhead M, Blasi F, Ewig S ve ark. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections [published correction appears in Eur Respir J. 2006 Feb;27(2):439. Leven, M [corrected to Ieven, M]]. Eur Respir J. 2005;26(6):1138-1180.

46. Hogea SP, Tudorache E, Fildan AP ve ark. Risk factors of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. Clin Respir J. 2020;14(3):183-197.

47. Li J, Sun S, Tang R ve ark. Major air pollutants and risk of COPD exacerbations: a systematic review and meta-analysis. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2016; 11:3079-3091.

48. Javorac J, Jevtić M, Živanović D ve ark. What Are the Effects of Meteorological Factors on Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease? Atmosphere. 2021; 12(4):442.

49. Martinez FJ, Han MK, Flaherty K ve ark. Role of infection and antimicrobial therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Expert Rev Anti Infect Ther. 2006;4(1):101-124.

50. Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J. 2007;29(6):1224-1238.

51. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2019 Jul. (NICE Guideline, No. 115.)

52. van Geffen WH, Douma WR, Slebos DJ ve ark. Bronchodilators delivered by nebuliser versus pMDI with spacer or DPI for exacerbations of COPD. Cochrane Database Syst Rev. 2016;2016(8):CD011826.

53. van Velzen P, Ter Riet G, Bresser P ve ark. Doxycycline for outpatient-treated acute exacerbations of COPD: a randomised double-blind placebo-controlled trial. Lancet Respir Med. 2017;5(6):492-499.

54. Walters JA, Tan DJ, White CJ ve ark. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2014;2014(9):CD001288.

55. Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R ve ark. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the REDUCE randomized clinical trial. JAMA. 2013;309(21):2223-2231.

56. Ställberg B, Selroos O, Vogelmeier C ve ark. Budesonide/formoterol as effective as prednisolone plus formoterol in acute exacerbations of COPD. A double-blind, randomised, non-inferiority, parallel-group, multicentre study. Respir Res. 2009;10(1):11.

57. Austin M A, Wills K E, Blizzard L ve ark. Effect of high flow oxygen on mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients in prehospital setting: randomised controlled trial. BMJ 2010; 341: c5462

58. Kopsaftis Z, Carson-Chahhoud KV, Austin MA ve ark. Oxygen therapy in the pre-hospital setting for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2020;1(1):CD005534.

59. Lacasse Y, Thériault S, St-Pierre B ve ark. Oximetry neither to prescribe long-term oxygen therapy nor to screen for severe hypoxaemia. ERJ Open Res. 2021; 7:00272-02021.

60. Nava, S. Stefano, Francesco Fanfulla. Non invasive artificial ventilation. Springer, 2014. ISBN: 978-88-470-5525-4

61. Nava S, Hill N. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. Lancet. 2009;374(9685):250-259.

62. Davidson AC, Banham S, Elliott M ve ark. BTS/ICS guideline for the ventilatory management of acute hypercapnic respiratory failure in adults. Thorax. 2016;71 Suppl 2:ii1-ii35.

63. Bello G, De Pascale G, Antonelli M. Noninvasive ventilation: practical advice. Curr Opin Crit Care. 2013;19(1):1-8.

64. Pisani L, Nava S. Noninvasive ventilation in acute hypercapnic respiratory failure. Semin Respir Crit Care Med. 2014;35(4):501-506.

65. Brochard L, Lefebvre JC, Cordioli RL ve ark. Noninvasive ventilation for patients with hypoxemic acute respiratory failure. Semin Respir Crit Care Med. 2014;35(4):492-500.

66. Keenan SP, Sinuff T, Burns KE ve ark. Clinical practice guidelines for the use of noninvasive positive-pressure ventilation and noninvasive continuous positive airway pressure in the acute care setting. CMAJ. 2011;183(3): E195-E214.

67. Gray A, Goodacre S, Newby DE ve ark. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic

pulmonary edema. N Engl J Med. 2008;359(2):142-151.

68. L'Her E, Duquesne F, Girou E ve ark. Noninvasive continuous positive airway pressure in elderly cardiogenic pulmonary edema patients. Intensive Care Med. 2004;30(5):882-888.

69. Mehta S, Al-Hashim AH, Keenan SP. Noninvasive ventilation in patients with acute cardiogenic pulmonary edema. Respir Care. 2009;54(2):186-197.

70. Phua J, Kong K, Lee KH ve ark. Noninvasive ventilation in hypercapnic acute respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease vs. other conditions: effectiveness and predictors of failure. Intensive Care Med. 2005;31(4):533-539.

71. Saxena P, Mani RK. Noninvasive ventilation success: Combining knowledge and experience. Indian J Crit Care Med. 2014;18(8):492-493.

72. Keenan SP, Sinuff T, Cook DJ ve ark. Which patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease benefit from noninvasive positive-pressure ventilation? A systematic review of the literature. Ann Intern Med. 2003;138(11):861-870.

73. Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta D. Is noninvasive pressure support ventilation as effective and safe as continuous positive airway pressure in cardiogenic pulmonary oedema?. Singapore Med J. 2009;50(6):595-603.

74. Hill NS. Where should noninvasive ventilation be delivered?. Respir Care. 2009;54(1):62-70.

75. Cabrini L, Idone C, Colombo S ve ark. Medical emergency team and non-invasive ventilation outside ICU for acute respiratory failure. Intensive Care Med. 2009;35(2):339-343.

76. Schneider AG, Calzavacca P, Mercer I ve ark. The epidemiology and outcome of medical emergency team call patients treated with non-invasive ventilation. Resuscitation. 2011;82(9):1218-1223.

77. Çekmen N, Kuruca Özdemir E. Noninvasive mechanical ventilation. GKD Anest Yoğ Bak Dern Derg. 2015;21(3):129-133

78. Mehta S, Hill NS. Noninvasive ventilation. Am J Respir Crit Care Med. 2001;163(2):540-577.

79. Kallet RH, Diaz JV. The physiologic effects of noninvasive ventilation. Respir Care. 2009;54(1):102-115.

80. Göksu E, Kılıç D, İbze S. Non-invasive ventilation in the ED: Whom, When, How?. Turk J Emerg Med. 2018;18(2):52-56.

81. L'Her E, Deye N, Lellouche F ve ark. Physiologic effects of noninvasive ventilation during acute lung injury. Am J Respir Crit Care Med. 2005;172(9):1112-1118.

82. Schönhofer B, Sortor-Leger S. Equipment needs for noninvasive mechanical ventilation. Eur Respir J. 2002;20(4):1029-1036.

83. Ambrosino N, Vagheggini G. Noninvasive positive pressure ventilation in the acute care setting: where are we?. Eur Respir J. 2008;31(4):874-886.

84. Carlucci A, Pisani L, Ceriana P ve ark. Patient-ventilator asynchronies: may the respiratory mechanics play a role?. Crit Care. 2013;17(2): R54.

85. Nava S, Navalesi P, Gregoretti C. Interfaces and humidification for noninvasive mechanical ventilation. Respir Care. 2009;54(1):71-84.

86. Navalesi P, Fanfulla F, Frigerio P ve ark. Physiologic evaluation of noninvasive mechanical ventilation delivered with three types of masks in patients with chronic hypercapnic respiratory failure. Crit Care Med. 2000;28(6):1785-1790.

87. Ozsancak A, Sidhom SS, Liesching TN ve ark. Evaluation of the total face mask for noninvasive ventilation to treat acute respiratory failure. Chest. 2011;139(5):1034-1041.

88. Uzun K. Noninvaziv Mekanik Ventilasyonda Kullanilan Maskeler. Turk Toraks Dergisi. 2011;12(Suppl.1):35-37.

89. International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: noninvasive positive pressure ventilation in acute Respiratory failure. Am J Respir Crit Care Med. 2001;163(1):283-291.

90. Antonaglia V, Ferluga M, Molino R ve ark. Comparison of noninvasive ventilation by sequential use of mask and helmet versus mask in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a preliminary study. Respiration. 2011;82(2):148-154.

91. Moerer O, Plock E, Mgbor U ve ark. A German national prevalence study on the cost of intensive care: an evaluation from 51 intensive care units. Crit Care. 2007;11(3):R69.

92. Masip J. Non-invasive ventilation. Heart Fail Rev. 2007;12(2):119-124.

93. Yosefy C, Hay E, Ben-Barak A ve ark. BiPAP ventilation as assistance for patients presenting with respiratory distress in the department of emergency medicine. Am J Respir Med. 2003;2(4):343-347.

94. Rashid S. Noninvasive ventilation bi-pap basic use and modes. J Lung Pulm Respir Res. 2016;3(3):74.

95. Rabec C, Rodenstein D, Leger P ve ark. Ventilator modes and settings during non-invasive ventilation: effects on respiratory events and implications for their identification. Thorax. 2011;66(2):170-178.

96. Briones Claudett KH, Briones Claudett M, Chung Sang Wong M ve ark. Noninvasive mechanical ventilation with average volume assured pressure support (AVAPS) in patients with chronic obstructive pulmonary disease and hypercapnic encephalopathy. BMC Pulm Med. 2013; 13:12.

97. Türk Toraks Derneği, Non-invaziv mekanik ventilasyon uygulaması. Web sitesi: https://toraks.org.tr/site/sf/wgmf/rfic/f63ac04518ba3d9a05ee40757a4200a3f85c57c34fa6c8c259a2e9ba8acd92a8.pdf Erişim tarihi: 22 Ekim 2024

98. British Thoracic Society Standards of Care Committee. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. Thorax. 2002;57(3):192-211.

99. Nava S, Karakurt S, Rampulla C ve ark. Salbutamol delivery during non-invasive mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, controlled study. Intensive Care Med. 2001;27(10):1627-1635.

100. Georges M, Rabec C, Monin E ve ark. Monitoring of noninvasive ventilation: comparative analysis of different strategies. Respir Res. 2020;21(1):324.

101. Hess DR. Noninvasive positive-pressure ventilation and ventilator-associated pneumonia. Respir Care. 2005;50(7):924-931.

102. Carron M, Freo U, BaHammam AS ve ark. Complications of non-invasive ventilation techniques: a comprehensive qualitative review of randomized trials. Br J Anaesth. 2013;110(6):896-914.

103. Gay PC. Complications of noninvasive ventilation in acute care. Respir Care. 2009;54(2):246-258.

104. Roberts CM, Stone RA, Buckingham RJ ve ark; National Chronic Obstructive Pulmonary Disease Resources and Outcomes Project implementation group. Acidosis, non-invasive ventilation and mortality in hospitalised COPD exacerbations. Thorax. 2011;66(1):43-48.

105. Nava S, Navalesi P, Conti G. Time of non-invasive ventilation. Intensive Care Med. 2006;32(3):361-370.

106. Brochard L, Isabey D, Piquet J ve ark. Reversal of acute exacerbations of chronic obstructive lung disease by inspiratory assistance with a face mask. N Engl J Med. 1990;323(22):1523-1530.

107. Rochwerg B, Brochard L, Elliott MW ve ark. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. Eur Respir J. 2017;50(2):1602426.

108. Ergan B, Nasiłowski J, Winck JC. How should we monitor patients with acute respiratory failure treated with noninvasive ventilation?. Eur Respir Rev. 2018;27(148):170101.

109. 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(6):932-946.

110. Karakurt S. Noninvazif Mekanik Ventilasyon. Marmara Med J. August 2015;24(1):44-58.

111. Peter JV, Moran JL, Phillips-Hughes J ve ark. Effect of non-invasive positive pressure ventilation (NIPPV) on mortality in patients with acute cardiogenic pulmonary oedema: a meta-analysis. Lancet. 2006;367(9517):1155-1163.

112. Winck JC, Azevedo LF, Costa-Pereira A ve ark. Efficacy and safety of non-invasive ventilation in the treatment of acute cardiogenic pulmonary edema--a systematic review and meta-analysis. Crit Care. 2006;10(2): R69.

113. Ding M, Han X, Bai L ve ark. Impact of HACOR Score on Noninvasive Ventilation Failure in Non-COPD Patients with Acute-on-Chronic Respiratory Failure. Can Respir J. 2021; 2021:9960667.

114. Duan J, Han X, Bai L ve ark. Assessment of heart rate, acidosis, consciousness, oxygenation, and respiratory rate to predict noninvasive ventilation failure in hypoxemic patients. Intensive Care Med. 2017;43(2):192-199.

115. Nishimura M. High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy Devices. Respir Care. 2019;64(6):735-742.

116. Mauri T, Turrini C, Eronia N ve ark. Physiologic Effects of High-Flow Nasal Cannula in Acute Hypoxemic Respiratory Failure. Am J Respir Crit Care Med. 2017;195(9):1207-1215.

117. O'Driscoll BR, Howard LS, Earis J ve ark; British Thoracic Society Emergency Oxygen Guideline Group; BTS Emergency Oxygen Guideline Development Group. BTS guideline for oxygen use in adults in healthcare and emergency settings. Thorax. 2017;72(Suppl 1): ii1-ii90.

118. Bonnevie T, Elkins M, Paumier C ve ark. Nasal High Flow for Stable Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. COPD. 2019;16(5-6):368-377.

119. Koutsokera A, Stolz D, Loukides S ve ark. Systemic biomarkers in exacerbations of COPD: the evolving clinical challenge. Chest. 2012;141(2):396-405.

120. Clark TW, Medina MJ, Batham S ve ark. C-reactive protein level and microbial aetiology in patients hospitalised with acute exacerbation of COPD. Eur Respir J. 2015;45(1):76-86.

121. Dahl M, Vestbo J, Lange P ve ark. C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2007;175(3):250-255.

122. Brightling CE. Biomarkers that predict and guide therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Ann Am Thorac Soc. 2013;10 Suppl: S214-S219.

123. Thomsen M, Ingebrigtsen TS, Marott JL ve ark. Inflammatory biomarkers and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. JAMA. 2013;309(22):2353-2361.

124. Hurst JR, Donaldson GC, Perera WR ve ark. Use of plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2006;174(8):867-874.

125. Bircan A, Gokirmak M, Kilic O ve ark. C-reactive protein levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease: role of infection. Med Princ Pract. 2008;17(3):202-208.

126. Sethi S, Wrona C, Eschberger K ve ark. Inflammatory profile of new bacterial strain exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2008;177(5):491-497.

127. Perera WR, Hurst JR, Wilkinson TM ve ark. Inflammatory changes, recovery and recurrence at COPD exacerbation. Eur Respir J. 2007;29(3):527-534.

128. Peng C, Tian C, Zhang Y ve ark. C-reactive protein levels predict bacterial exacerbation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Med Sci. 2013;345(3):190-194.

129. Butler CC, Gillespie D, White P ve ark. C-Reactive Protein Testing to Guide Antibiotic Prescribing for COPD Exacerbations. N Engl J Med. 2019;381(2):111-120.

130. Schuetz P, Albrich W, Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. BMC Med. 2011; 9:107.

131. Vijayan AL, Vanimaya, Ravindran S ve ark. Procalcitonin: a promising diagnostic marker for sepsis and antibiotic therapy. J Intensive Care. 2017; 5:51.

132. Bassetti M, Russo A, Righi E ve ark. Role of procalcitonin in predicting etiology in bacteremic patients: Report from a large single-center experience. J Infect Public Health. 2020;13(1):40-45.

133. Mathioudakis AG, Chatzimavridou-Grigoriadou V, Corlateanu A ve ark. Procalcitonin to guide antibiotic administration in COPD exacerbations: a meta-analysis. Eur Respir Rev. 2017;26(143):160073.

134. Hankey B, Riley B. BET 1: use of a procalcitonin algorithm to guide antimicrobial therapy in COPD exacerbations can reduce antibiotic consumption with no increase in rates of treatment failure or mortality. Emerg Med J. 2015; 32:493-495.

135. Nathan C. Neutrophils and immunity: challenges and opportunities. Nat Rev Immunol. 2006;6(3):173-182.

136. Paliogiannis P, Fois AG, Sotgia S ve ark. The neutrophil-to-lymphocyte ratio as a marker of chronic obstructive pulmonary disease and its exacerbations: A systematic review and meta-analysis. Eur J Clin Invest. 2018;48(8): e12984.

137. Xiong W, Xu M, Zhao Y, Wu X, Pudasaini B, Liu JM. Can we predict the prognosis of COPD with a routine blood test?. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2017; 12:615-625.

138. Celli BR, Locantore N, Yates J ve ark. Inflammatory biomarkers improve clinical prediction of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2012;185(10):1065-1072.

139. Steer J, Gibson J, Bourke SC. The DECAF Score: predicting hospital mortality in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 2012;67(11):970-976.

140. Tabak YP, Sun X, Johannes RS ve ark. Mortality and need for mechanical ventilation in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: development and validation of a simple risk score. Arch Intern Med. 2009;169(17):1595-1602.

141. Stiell IG, Clement CM, Aaron SD ve ark. Clinical characteristics associated with adverse events in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective cohort study. CMAJ. 2014;186(6): E193-E204.

142. Celli BR, Cote CG, Marin JM ve ark. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2004;350(10):1005-1012. doi:10.1056/NEJMoa021322

143. Abu Hussein N, Ter Riet G, Schoenenberger L ve ark. The ADO index as a predictor of two-year mortality in general practice-based chronic obstructive pulmonary disease cohorts. Respiration. 2014;88(3):208-214.

144. Moretti M, Cilione C, Tampieri A ve ark. Incidence and causes of non-invasive mechanical ventilation failure after initial success. Thorax. 2000;55(10):819-825.

145. Scala R, Bartolucci S, Naldi M ve ark. Co-morbidity and acute decompensations of COPD requiring non-invasive positive-pressure ventilation. Intensive Care Med. 2004;30(9):1747-1754.

146. Duan J, Chen L, Liu X ve ark. An updated HACOR score for predicting the failure of noninvasive ventilation: a multicenter prospective observational study. Crit Care. 2022;26(1):196.

147. Ambrosino N, Foglio K, Rubini F ve ark. Non-invasive mechanical ventilation in acute respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease: correlates for success. Thorax. 1995;50(7):755-757.

148. Meduri GU, Turner RE, Abou-Shala N ve ark. Noninvasive positive pressure ventilation via face mask. First-line intervention in patients with acute hypercapnic and hypoxemic respiratory failure. Chest. 1996;109(1):179-193.

149. Antón A, Güell R, Gómez J ve ark. Predicting the result of noninvasive ventilation in severe acute exacerbations of patients with chronic airflow limitation. Chest. 2000;117(3):828-833.

150. Duan J, Wang S, Liu P ve ark. Early prediction of noninvasive ventilation failure in COPD patients: derivation, internal validation, and external validation of a simple risk score. Ann Intensive Care. 2019;9(1):108.

151. Bott J, Carroll MP, Conway JH ve ark. Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. Lancet. 1993;341(8860):1555-1557.

152. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M ve ark. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 1995;333(13):817-822.

153. Kramer N, Meyer TJ, Meharg J ve ark. Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. Am J Respir Crit Care Med. 1995;151(6):1799-1806.

154. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2000;355(9219):1931-1935.

155. Corbetta L, Ballerin L, Putinati S ve ark. Efficacy of noninvasive positive pressure ventilation by facial and nasal mask in hypercapnic acute respiratory failure: experience in a respiratory ward under usual care. Monaldi Arch Chest Dis. 1997;52(5):421-428.

156. Corrêa TD, Sanches PR, de Morais LC ve ark. Performance of noninvasive ventilation in acute respiratory failure in critically ill patients: a prospective, observational, cohort study. BMC Pulm Med. 2015; 15:144.

157. Putinati S, Ballerin L, Piattella M ve ark. Is it possible to predict the success of non-invasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure due to COPD?. Respir Med. 2000;94(10):997-1001.

158. Candemir Ergene, G., DOĞAN, N. Ö., Ergül, T. ve ark. Evaluating the prognostic value of DECAF score and procalcitonin in patients with COPD exacerbation. Am J of Emerg Med. cilt.90, 23-30 (2025).

159. Daubin, C., Parienti, JJ., Vabret, A ve ark. Procalcitonin levels in acute exacerbation of COPD admitted in ICU: a prospective cohort study. BMC Infect Dis 8, 145 (2008).

160. Rammaert B, Verdier N, Cavestri B ve ark. Procalcitonin as a prognostic factor in severe acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Respirology. 2009;14(7):969-974.

161. Antonescu-Turcu AL, Tomic R. C-reactive protein and copeptin: prognostic predictors in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. Curr Opin Pulm Med. 2009;15(2):120-125.

162. Karadeniz G, Polat G, Senol G ve ark. C-reactive protein measurements as a marker of the severity of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. Inflammation. 2013;36(4):948-953.

163. Ruiz-González A, Lacasta D, Ibarz M ve ark. C-reactive protein and other predictors of poor outcome in patients hospitalized with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Respirology. 2008;13(7):1028-1033.

164. Rahimirad S, Ghaffary MR, Rahimirad MH ve ark. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Tuberk Toraks. 2017;65(1):25-31.

165. Teng F, Ye H, Xue T. Predictive value of neutrophil to lymphocyte ratio in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. PLoS One. 2018;13(9):e0204377.

166. Liu J, Liu J, Zou Y. Relationship between neutrophil-lymphocyte ratio and short-term prognosis in the chronic obstructive pulmonary patients with acute exacerbation. Biosci Rep. 2019;39(5): BSR20190675.

167. Emami Ardestani M, Alavi-Naeini N. Evaluation of the relationship of neutrophil-to lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio with in-hospital mortality in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Clin Respir J. 2021;15(4):382-388.

168. Luo Z, Zhang W, Chen L ve ark. Prognostic Value of Neutrophil:Lymphocyte and Platelet:Lymphocyte Ratios for 28-Day Mortality of Patients with AECOPD. Int J Gen Med. 2021; 14:2839-2848.

169. Gómez-Rosero JA, Cáceres-Galvis C, Ascuntar J ve ark. Biomarkers as a Prognostic Factor in COPD Exacerbation: A Cohort Study. COPD. 2021;18(3):325-332.