



DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

BİLİNEN KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI
SOLUNUM YETMEZLİĞİ OLAN HASTALARDA AVAREGE
VOLUME ASSURED PRESSURE SUPPORT (AVAPS) VE
BILEVEL POSITIVE AIRWAY PRESSURE SPONTAN /TIMED
(BPAP-S/T) MODLARININ GÖZ İÇİ BASINCA ETKİLERİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Fuat AYTEKİN

Düzce- 2019



DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

BİLİNEN KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI
SOLUNUM YETMEZLİĞİ OLAN HASTALARDA AVAREGE
VOLUME ASSURED PRESSURE SUPPORT (AVAPS) VE
BILEVEL POSITIVE AIRWAY PRESSURE SPONTAN /TIMED
(BPAP-S/T) MODLARININ GÖZ İÇİ BASINCA ETKİLERİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Fuat AYTEKİN

TEZ DANIŞMANI

Dr.Öğretim Üyesi Pınar YILDIZ GÜLHAN

Düzce-2019

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, her zaman ilgi ve desteğini gördüğüm değerli hocalarım Prof.Dr.Öner Abidin BALBAY, Prof.Dr.Peri ARBAK, Doç.Dr.Ege GÜLEÇ BALBAY'a

Bu tezi hazırlamam sırasında çok emek gösteren, Prof.Dr.Ali Nihat ANNAKKAYA ve tez danışman hocam Dr.Öğr.Üyesi Pınar YILDIZ GÜLHAN'a

Bu bölümü seçmemde vesile olmuş, her konuda yanımda olan ve desteğini esirgemeyen sevgili kıdemlim Dr.Yağmur BAHAR'a

Asistanlık süreci boyunca beraber çalıştığımız Dr.Mehmet Fatih ELVERİŞLİ, Dr.Merve ERÇELİK, Dr.Özlem ATAÖĞLU, Dr.Fatih ALAŞAN, Dr.Zeynep Burçin YILMAZ, Dr.Şule YILDIZ, Dr.Salih ÖZENÇ, Dr.Nevra Ezgi YAŞLI'ya

Başta sorumlu hemşirelerimiz Hemş. Nevin ŞEN, Hemş. Sevgi DEMİR ve Hemş. Sacide ÖZKAN olmak üzere Düzce Üniversitesi Göğüs Hastalıkları servisi hemşire ve personellerine,

Asistanlık sürecinde beraber çalıştığımız tüm asistan, hemşire ve personel arkadaşlara,

Son olarak da varlıklarından gurur duyduğum babam Şevki AYTEKİN ve annem Asuman AYTEKİN'e teşekkürlerimi sunarım.

OCAK 2019

Dr.Fuat AYTEKİN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
KISALTMALAR DİZİNİ.....	iv
TABLolar DİZİNİ.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
ÖZET.....	ix
SUMMARY.....	x
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI	3
2.1.1 Epidemiyoloji.....	3
2.1.2 Prevelans.....	3
2.1.3 KOAH'ın Patogenezi.....	4
2.1.4 KOAH'ta Risk Faktörleri.....	7
2.1.5 KOAH'ta Klinik Bulgular.....	9
2.2.KOAH'IN TANISI VE EVRELENDİRİLMESİ.....	11
2.2.1 Öykü.....	12
2.2.2.Pulse oksimetri ve Arter Kan Gazları.....	16
2.2.3.Görüntüleme Yöntemleri: Postero-anterior Akciğer Grafisi, Bilgisayarlı tomografi, Elektrokardiyografi-Ekokardiyografi.....	16
2.3.KOAH TEDAVİSİ.....	17
2.3.1.Farmakolojik tedavi.....	17
2.3.2. Farmakolojik olmayan tedavi girişimleri.....	20
2.3.2.1.Sigara Bırakma.....	20
2.3.2.2.Pulmoner Rehabilitasyon	21
2.3.2.3.Oksijen Tedavisi.....	21
2.3.2.4.Stabil KOAH Hastalarında Noninvaziv Mekanik Ventilasyon Kullanımı.....	22
2.3.2.5.KOAH Alevlenmelerinde Solunum Desteği.....	22
2.3.2.6.Akut Alevlenmede Tanı ve Tedavi.....	23
2.3.3. NON İNVAZİV MEKANİK VENTİLASYON.....	24

2.3.3.1 Noninvaziv ventilasyonda kullanılan modlar.....	24
2.3.3.2 Noninvaziv ventilasyonda kullanılan ayarlar.....	25
2.3.3.4 Noninvaziv ventilasyonda kullanılan maskeler	26
2.3.4 Akut hiperkapnik solunum yetmezliğinde noninvaziv ventilasyonun kullanımı.....	26
2.4.GLOKOM VE GÖZ İÇİ BASINCI.....	27
2.4.1.Göziçi Basıncına Etkili Diğer Mekanizmalar	28
2.4.2 Santral Korneal Kalınlık(SKK).....	28
2.4.3.Göz İçi Basınç Ölçüm Yöntemi Tonopen.....	29
2.4.4. Göz İçi Basıncının Hipoksemi ile ilişkisi.....	30
2.4.5. Glokomda Medikal Tedavi.....	31
3.MATERYAL VE METOT.....	32
4. BULGULAR.....	35
5. TARTIŞMA.....	42
6.SONUÇ.....	46
7. KAYNAKLAR.....	47

KISALTMALAR DİZİNİ

A: Asiste mod

A/C: Asiste/kontrollü mod

AKG: Arter kan gazı

AKO: Astım-KOAH overlap

AVAPS: Volüm hedefli basınç desteği (Average volume assured)

BPAP-S: Bilevel spontan pozitif havayolu basınç desteği

BPAP-S/T: Bilevel spontan ve zamanlı pozitif havayolu basınç desteği

BKİ: Beden kitle indeksi

BT: Bilgisayarlı tomografi

C: Kontrollü mod

CAT: COPD Assessment Test

cmH₂o: Santimetre su (basınç)

CO₂: Karbondioksit

CPAP: Sürekli pozitif havayolu basıncı

EKG: Elektrokardiyografi

EKO: Ekokardiyografi

EPAP: Ekspiratuvar pozitif havayolu basıncı

FEV₁: Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuvar volüm

FRC: Fonksiyonel rezidüel kapasite

FVC: Zorlu Vital Kapasite

GAT: Goldmann Aplanasyon Tonometrisi

GOLD: The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

GİB: Göz İçi Basıncı

HA: Humor Aköz

HCO³: Bikarbonat

I/E: inspiryum/ekspiryum süresi

IL: İnterlökin

IPAP: inspiratuvar pozitif havayolu basıncı

İKS: İnhale kortikosteroidler

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

LABA: Uzun etkili β_2 agonistler

LAMA: Uzun etkili antimuskarinik

mmHg: Milimetre civa (basınç)

MMP: Matriks metalloproteinaz

mMRC: Modified Medical Research Council Questionnaire for Assessing the Severity of Breathlessness

MV: Dakika ventilasyon

NMV: Noninvaziv mekanik ventilatör

OSAS: Obstrüktif uyku apne sendromu

PA: Postero-anterior

PaCO₂: Parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı

PaO₂: Parsiyel arteriyel oksijen basıncı

PEEP: Pozitif ekspirasyon sonu basınç

PH: Pulmoner hipertansiyon

RV: Rezidüel volüm

SD: Standart deviasyon

SKK: Santral korneal kalınlık

SLPI: Sekretuar lökoproteaz inhibitörü

SO₂: Oksijen satürasyonu

SS: Solunum sayısı

TIMP: Doku matriks metalloproteinaz inhibitörü

TLC: Total akciğer kapasitesi

TNF- α : Tümör nekrozis faktör- α

VA: Vücut ağırlığı

VC: Vital Kapasite

TABLolar DİZİNİ

Tablo I. KOAH'ta risk faktörleri.....	9
Tablo II. mMRC skoru.....	13
Tablo III. CAT skoru.....	14
Tablo IV. Evrelere göre tedavi seçenekleri.....	20
Tablo V. Tüm Olguların Klinik Özellikleri.....	36
Tablo VI- NMV tedavisi verilen KOAH hastalarında kullanılan modların cinsiyete göre karşılaştırılması.....	37
Tablo VII- NMV tedavisi modlarına göre klinik bulguların karşılaştırılması...37	
Tablo VIII- NMV tedavisi modlarına göre tedavi öncesi ve tedavi sonrası klinik bulguların karşılaştırılması.....	38
Tablo IX: Çalışmaya katılan tüm olgularda NMV tedavisi öncesi ve sonrası ölçülen arteriyel tansiyon, arter kan gazı değerleri ve göz muayenesi bulgularının karşılaştırılması.....	39

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: KOAH patogenezi.....	5
Şekil 2: Güncellenen evreleme önerisi.....	11
Şekil 3: Çalışma grubu cinsiyet dağılımı.....	35
Şekil 4. KOAH hastalarında uygulanan NMV tedavisinin uygulanan modlara göre dağılımı	35
Şekil 5. NMV tedavisi öncesi ve sonrası göz içi basınçların karşılaştırması..	40
Şekil 6. Tedavi öncesi GİB ile kan pH değeri korelasyonu	41
Şekil 7. Tedavi sonrası santral korneal kalınlık ile kan pH değeri korelasyonu.....	41

ÖZET

Giriş: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı (KOAH); tam olarak geri dönüşümlü olmayan, ilerleyici hava akımı kısıtlanması ile karakterize bir hastalıktır. Bu hastalık, zararlı gaz ve partiküllere özellikle sigara dumanına karşı oluşan enflamatuvar bir süreç sonucu gelişir. İnflamasyon yalnızca akciğerlerle sınırlı olmayıp, sistemik özellikler de göstermektedir. Önlenabilir ve tedavi edilebilir bir hastalık olan KOAH, şiddeti ve sıklığı artan alevlenmelerle seyreder. Biz, bu çalışma ile 2018 Haziran-Aralık tarihleri arasında KOAH tanılı, Tip 2 solunum yetmezliği gelişmiş 40 hastada BPAP S/T ve AVAPS modlarının göz içi basınca (GİB) , santral korneal kalınlığa (SKK) olan etkisini saptamayı amaçladık.

Materyal-metot: Çalışmamızda atak tedavisi biten, arter kan gazı düzelen hastalarda sabah rutin kan gazı tetkik edildi. Diyabet tanısı olmayan hastalarda; GİB, görme keskinliği ve santral kornea kalınlığı (SKK) ölçüldükten sonra; 4 saat boyunca başlangıçta uygun görülen moda göre (AVAPS-BPAP S/T) non invaziv mekanik ventilasyon tedavisi sonrası tekrar GİB, SKK değerlendirerek modların GİB'e olan etkisine bakıldı.

Bulgular: Göz muayenesi bulgularından NMV tedavisi sonrası, tedavi öncesine göre ortalama intraoküler basıncın istatistiksel anlamlı düzeyde arttığı görüldü (12,3 mmHg ye karşı 13,6 mmHg; $p=0.001$, tablo IX ve Şekil 5). SKK; NMV tedavisi sonrasında istatistiksel anlamlılığa yakın düzeyde azalmaktaydı ($p=0.057$).

Sonuç olarak NMV tedavisi sonrası GİB'de artma ve SKK'da incelmeye saptadık. Daha önce literatürde böyle bir çalışmaya rastlanmamıştır.

SUMMARY

Introduction: Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD); It is a disease that is characterized by progressive restricting airflow that is not fully reversible. This disease develops as a result of an inflammatory process against harmful gases and particles, especially against cigarette smoke. Inflammation is not only limited to the lungs, but also shows systemic features. COPD, a preventable and treatable disease, is characterized by increased severity . In this study, we aimed to determine the effect of BPAP S/T and AVAPS on intraocular pressure (IOP), central corneal thickness (CCT) in 40 patients with type 2 respiratory failure between June 2018 and June 2018, who were diagnosed with COPD before.

Material-method: In our study, morning routine blood gas was examined in patients whose arterial blood gas was improved after the attack treatment was completed. In patients with no diagnosis of diabetes; IOP, visual acuity and central corneal thickness (CCT) were measured; After 4 hours of non-invasive mechanical ventilation therapy, IOP and CCP were evaluated and the effect of the modalities on IOP.

Results: After the treatment with NMV, mean intraocular pressure increased significantly compared to pre-treatment (13.3 mmHg versus 12.3 mmHg; $p = 0.001$, table IX and Figure 5). CCT; After treatment with NMV, there was a close decrease in statistical significance ($p = 0.057$)

As a result, we found increased IOP and thinning of CCT after NMV treatment. No such study has been found in the literature before.

1.GİRİŞ

KOAH; tam olarak geri dönüşümlü olmayan, ilerleyici hava akımı kısıtlanması ile karakterize bir hastalıktır. Bu hastalık, zararlı gaz ve partiküllere özellikle sigara dumanına karşı oluşan enflamatuar bir süreç sonucu gelişir. İnflamasyon yalnızca akciğerlerle sınırlı olmayıp, sistemik özellikler de göstermektedir (1-2). Önlenbilir ve tedavi edilebilir bir hastalık olan KOAH, şiddeti ve sıklığı artan alevlenmelerle seyrederek. Eşlik eden hastalıklar, hastalığın doğal gidişatını etkiler (3).

Yapılan çalışmalarda KOAH'lı hasta sayısının 2010 yılında 384 milyon, küresel prevalansın %11,7 (CI: %8,4-10,5) olduğu bildirilmiştir. Küresel olarak her yıl yaklaşık 3 milyon kişi KOAH'tan ölmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde sigara içiminin giderek artması ve gelişmiş ülkelerde nüfusun giderek yaşlanması nedeniyle KOAH prevalansının önümüzdeki 10 yılda artacağı ve 2030 yılına kadar KOAH ve ilişkili nedenlerden ölümlerin yılda 4.5 milyonu aşacağı öngörülmektedir (3).

Göz içi basıncı, glokom gelişiminde önemli bir risk faktörüdür. Glokom, görme alanı defekti ve optik sinir hasarı ile karakterize bir hastalıktır. Dünyadaki körlük nedenlerinin %20'sini oluşturur. Körlük nedenleri arasında ikinci sırada olup erken tanı ile önlenbilir körlük nedenidir (4-5). Günümüzde ortalama 66,8 milyon kişide glokom olduğu ve bunların da yaklaşık 6,7 milyonunda glokoma bağlı görme kaybı geliştiği tahmin edilmektedir (5). 2020 yılında 79,6 milyon kişide glokom ve 11,1 milyon hastada görme kaybının gelişeceği düşünülmektedir (4). Dolayısıyla glokom hastalığının sosyoekonomik anlamda önemi daha da artmaktadır. Bu nedenle birçok çalışmada ilişkili risk faktörleri belirlenmeye çalışılmıştır (6-7). Belirlenen risk faktörleri içinden en iyi bilinen ve kontrol altına alınabileceği düşünülen GİB'dir (5, 8, 9, 10, 11, 12).

Biz, bu çalışma ile 2018 Haziran ve 2018 Aralık tarihleri arasında KOAH tanılı, Tip 2 solunum yetmezliği gelişmiş hastalarda BPAP S/T ve AVAPS modlarının GiB(Göz İçi Basınç)'ı, SKK(Santral Korneal Kalınlık)'na olan etkisini saptamayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI (KOAİ)

KOAİ; tam olarak geri dönüşümlü olmayan, ilerleyici hava akımı kısıtlanması ile karakterize bir hastalıktır. Bu hastalık, zararlı gaz ve partiküllere özellikle sigara dumanına karşı oluşan enflamatuvar bir süreç sonucu gelişir. İnflamasyon yalnızca akciğerlerle sınırlı olmayıp, sistemik özellikler de göstermektedir (1-2). Önlenbilir ve tedavi edilebilir bir hastalık olan KOAİ, şiddeti ve sıklığı artan alevlenmelerle seyrederek. Eşlik eden hastalıklar, hastalığın doğal gidişatını etkiler (3).

2.1.1 Epidemiyoloji

KOAİ, tüm dünyada önde gelen morbidite ve mortalite nedenidir. Bu durum önemli boyutlarda ve giderek artan ekonomik ve sosyal yüke neden olmaktadır. KOAİ prevalansı, morbidite ve mortalitesi ülkeler arasında ve aynı ülke içindeki değişik kesimler arasında farklılıklar göstermektedir. KOAİ, zararlı gazlara ve partiküllere uzun süreli toplam maruziyeti ile, genetik, hava yolu aşırı cevaplılığı ve çocuklukta yetersiz akciğer gelişimi gibi birçok konakçı faktörünün karmaşık etkileşimi sonucu ortaya çıkmaktadır. KOAİ prevalansı genellikle doğrudan tütün kullanım prevalansı ile ilişkilidir. Ayrıca, birçok ülkede temel risk faktörleri mesleki maruziyet, dış ortam ve iç ortam hava kirliliğidir. KOAİ risk faktörleri ile maruziyetin devam etmesi ve dünya nüfusunun yaşlanmasına bağlı olarak önümüzdeki yıllarda KOAİ prevalansı ve yükünün artacağı öngörülmektedir.

2.1.2 Prevalans

Mevcut KOAİ verileri, yapılan çalışmalarda kullanılan araştırma yönteminde, tanısal ölçütte ve analitik yaklaşımdaki farklılıklardan dolayı büyük çeşitlilik göstermektedir. Yapılan çalışmalarda, hastalığın sigara

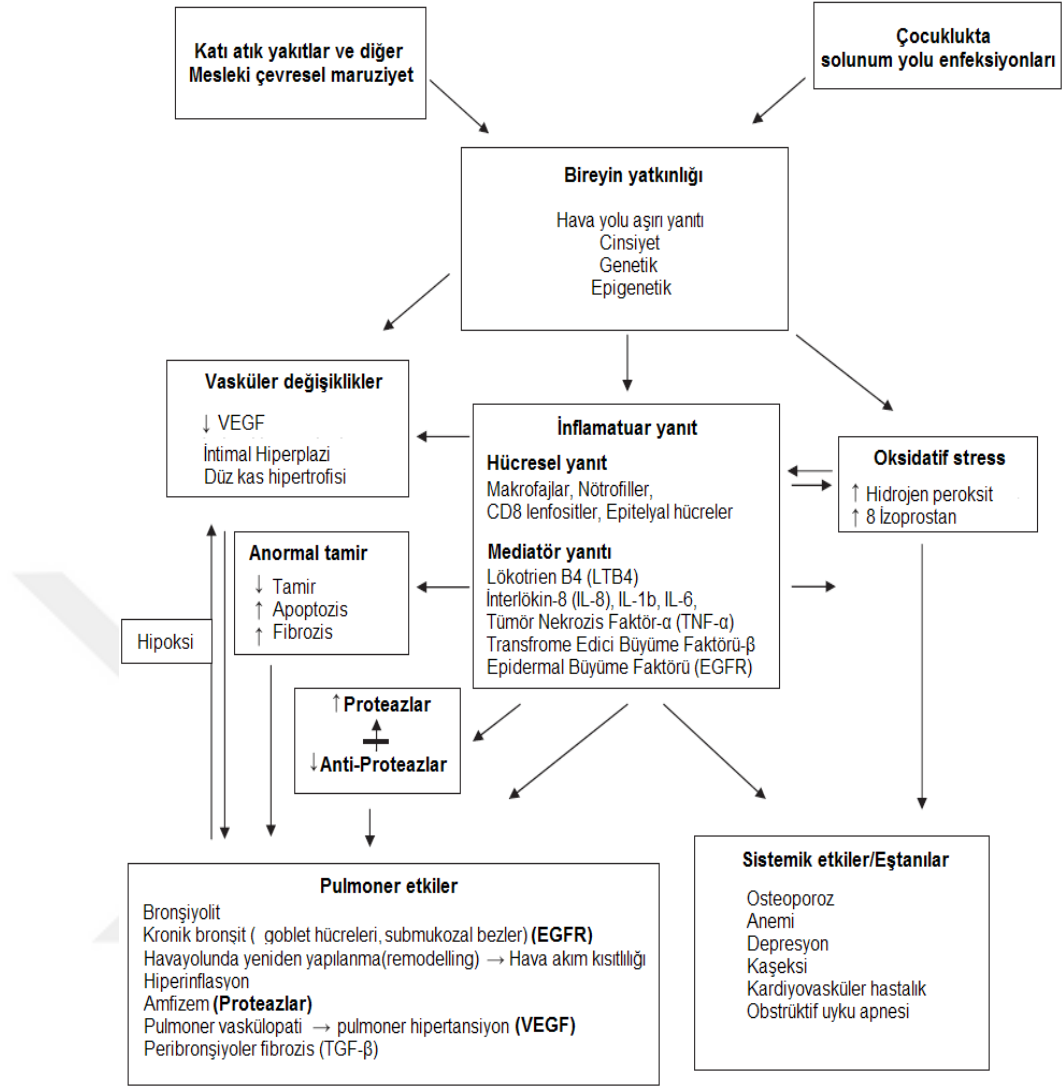
içenlerde ve ileri yaşlarda arttığı, gelişmekte olan ülkelerde erkeklerde, gelişmiş ülkelerde ise her iki cinsiyette eşit veya kadınlarda arttığını göstermektedir. 29 ülkede tamamlanan ve 8 ülkede devam eden Burden of Lung Disease (BOLD) çalışmasında, GOLD Evre II+ KOAH prevalansı toplam %10,1 (standart deviasyon (SD) 4,8) (erkeklerde %11,8, kadınlarda %8,5) bulunmuştur (3).

Yapılan çalışmalarda KOAH'lı hasta sayısının 2010 yılında 384 milyon, küresel prevalansın %11,7 (CI: %8,4-10,5) olduğu bildirilmiştir. Küresel olarak her yıl yaklaşık 3 milyon kişi KOAH'tan ölmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde sigara içiminin giderek artması ve gelişmiş ülkelerde nüfusun giderek yaşlanması nedeniyle KOAH prevalansının önümüzdeki 10 yılda artacağı ve 2030 yılına kadar KOAH ve ilişkili nedenlerden ölümlerin yılda 4.5 milyonu aşacağı öngörülmektedir (3).

KOAH, daha çok orta ve ileri yaş hastalığıdır. Yaş ilerledikçe ölüm oranı artar. Erkeklerde daha sık görülür. Bu durum erkeklerin kadınlara oranla KOAH'a neden olan faktörlere daha fazla maruz kalmalarıyla açıklanmaktadır. Günümüzde sigara içme alışkanlığının kadınlarda da giderek artmasına paralel olarak morbidite ve mortalitede cinsiyete bağlı olan bu farkın gelecekte ortadan kalkacağı düşünülmektedir (13).

2.1.3 KOAH'ın Patogenezi

KOAH'ta hastaya ait faktörler (cinsiyet, havayolu aşırı yanıtı, genetik, epigenetik) ile çevresel faktörler (maruziyet ve diyet gibi) arasında karmaşık etkileşimler vardır. Bu etkileşimler KOAH'a yatkınlık gelişmesine neden olur ve KOAH gelişiminde çeşitli patojenik mekanizmalar (inflamatuvar hücre yanıtı, inflamatuvar mediatör salınımı, oksidatif stres, doku yıkımı ve proteaz/antiproteaz dengesizliği, hücre tamiri, apoptozis ve fibrozis) katılır (**Şekil 1**).



Şekil 1. KOAH patogenezi (14).

KOAH'ta inflamasyon, havayolları, parankim ve pulmoner damarları kapsayan akciğer bölümlerine sınırlı değildir. Çizgili kaslarda, sistemik damarlarda ve periferik kanda inflamasyon geliştiğine dair kanıtlar hastalığın sistemik yönünü ortaya koymaktadır (15). KOAH'ta santral ve periferik hava yollarının tümünde başlıca makrofaj, nötrofil ve T-lenfositlerin (özellikle CD8+) bulunduğu karakteristik bir inflamasyon vardır (15,16). Nötrofiller daha çok hava yolu lümeninde; makrofajlar lümeninde, bronş duvarında ve parankimde; lenfositler ise parankimde ve bronş duvarında artmıştır ve bu hücreler arasında etkileşimler vardır (3). Makrofajların, gerek nötrofil

kemotaktik faktörler ve mediyatörler (interlökin (IL)-8, tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), lökotrien-B4 gibi), gerekse proteolitik enzimler (matriks metalloproteinazlar) üreterek, KOAH'taki inflamatuvar süreci yönlendirdiği düşünülmektedir. Kemotaktik faktörlerce hava yollarına çekilen nötrofiller, nötrofil elastaz ve diğer proteazları salgılayarak parankim harabiyetine katkıda bulunmakta, çeşitli sitokinlerin salınımını artırmakta ve mukus sekresyonunda artışa neden olmaktadır (16). T lenfositlerin salgıladıkları enzimler ve sitokinler ile (perforin, garanzim, TNF- α) hücre hasarına katkıda buldukları ve inflamasyonun devamlılığından sorumlu oldukları düşünülmektedir. Astımda temel rol oynayan eozinofillerin ise KOAH patogenezindeki rolleri tam olarak ortaya konamamış fakat atak sırasında hava yollarında eozinofil aktivitesinin arttığı gösterilmiştir (3). KOAH'ta ayrıca hava yolu epitel hücrelerinin de doğal bronkodilatör (nitrik oksit ve prostasiklin E2 gibi) salgılamalarının azaldığı, bronkokonstrüktörlerin salınımını artırarak ve hava yoluna inflamatuvar hücre göçünü sağlayacak sitokinler (IL-2 ve 8) serbestleştirerek hava akımı kısıtlanmasına ve hücre hasarına katkıda buldukları düşünülmektedir (15).

KOAH'ta artmış oksidan aktivitenin kaynağı, sigara dumanı, aktifleşmiş nötrofil ve makrofaj gibi inflamatuvar hücrelerden salınan oksidan maddelerdir (3, 15). Normal bireylerde akciğerlerde bulunan süperoksit dismutaz, glutasyon, vitamin C gibi antioksidanlar organizmayı oksidatif stresten korurlar. Fakat KOAH'ta artmış oksidan strese karşılık antioksidan seviyelerinde de azalma olduğu gösterilmiştir (3). KOAH'lı hastalarda periferik kanda, ekspiryum havasında ve indüklenmiş balgam incelemelerinde hidrojen peroksit, 8-izoprostan gibi oksidatif stres belirteçlerinin arttığı, bu artışın ataklarda daha belirgin hale geldiği ortaya konmuştur (3). Oksidanlar, lipid ve nükleik asit gibi çeşitli biyolojik moleküller ile reaksiyona girerek hücre hasarına ve disfonksiyonuna yol açarlar. Bunun yanı sıra, matriks metalloproteinaz (MMP) gibi proteazları aktive ederek ve sekretuar lökoproteaz inhibitörü (SLPI) gibi antiproteazları inaktive ederek proteaz/antiproteaz dengesizliğine neden olurlar. Çeşitli inflamatuvar genlerin transkripsiyonunu artırarak inflamasyonun devamını kolaylaştırdıkları gibi

direkt bronkokonstrüktif etkileri ile de hava akımı kısıtlılığına katkıda bulunurlar (3). Son yıllarda, oksidatif stres nedeniyle artan histon deasetilaz aktivitesinin, KOAH'lı hastalarda inhale kortikosteroide yetersiz yanıt ile ilişkili olduğu da ileri sürülmektedir (3).

KOAH'ta hem inflamasyonun ve oksidatif stresin etkisi ile hem de başta nötrofiller olmak üzere aktive olmuş inflamatuvar hücrelerden salgılanan proteolitik etkili enzimler nedeni ile proteaz aktivitesi artmıştır (3). Buna karşılık başta α_1 antitripsin olmak üzere α_2 makroglobulin, SLPI, elafin ve doku matriks metalloproteinaz inhibitörü (TIMP) gibi antiproteazların aktivitesinde azalma vardır (15). Alveol duvarının temel proteini olan elastin, başta nötrofil elastaz olmak üzere pek çok proteaz tarafından yıkıma uğratılır (17). Bu yıkım, amfizem gelişiminden sorumlu tutulmaktadır (3). KOAH'ta tespit edilen diğer proteazlar arasında, nötrofil kaynaklı katepsin G, makrofaj kaynaklı elastaz, katepsin S ve L ve lenfosit kaynaklı garanzim ve perforinler sayılabilir (15, 18).

2.1.4 KOAH'ta Risk Faktörleri

Sigara kullanımı, birçok yoldan inflamatuvar yanıtı başlatabilir (19). Tütün kullanımı, KOAH'ın en iyi bilinen nedenidir. Ancak, mesleki maruziyetler (çeşitli organik ve inorganik tozlar, kimyasal dumanlar) (20) ve az gelişmiş ülkelerdeki katı atık yakıtlar (biomass) (21) KOAH'a neden olabilmektedir. Esrar (Cannabis) kullanımının da KOAH'a katkısı olabileceği gösterilmiştir (22). Hava kirliliğinin KOAH'taki alevlenmeler üzerine belirgin etkisi olduğu bilinmekle birlikte, hava kirliliği ile KOAH oluşumu arasındaki ilişki halen tam olarak aydınlatılamamıştır (23).

Sigara kullanan bireylerin sadece % 20-30'unda KOAH geliştiği dikkate alındığında, KOAH'a yatkınlık oluşturan genlerin bulunması beklenebilir ve bu genler çeşitli medikal tedavilere yanıtı ve hastalığın şiddetini etkiliyor olabilir (24-25).

Hava yolu aşırı yanıtı KOAH gelişim riskini 12 kat kadar arttırmaktadır. Sigara içen astım hastaları veya astım tanısı konmayan

havayolu aşırı yanıtı olan hastaların KOAH'a daha yatkın olması bu duruma örnek olarak gösterilebilir (26). Sigara kullanan kadınlar, sigara dumanının etkilerine daha duyarlı olabilir. Ayrıca, sigara kullanan kadınlarda amfizem daha yaygındır ve hava yolu hastalığı erkek KOAH hastalarından daha kötü seyretmektedir ve yaşam kaliteleri daha düşüktür (27,28). Bu gözlem, sigara dumanı maruziyetini yüksek dozlarına göre akciğer boyutunun küçük olması ve hormonal etkilerle açıklanabilir (29). KOAH için hastaya ait faktörleri α -1 antitripsin eksikliği, genetik faktörler, aile öyküsü, etnik faktörler, yaş, hava yolu hiperreaktivitesi, atopi, düşük doğum ağırlığı olarak sıralanabilir (16) (**Tablo 1**).



Çevre faktörleri	Konakçı ile ilgili faktörler
Sigara İçimi	Alfa-1 antitripsin eksikliği
Aktif Sigara İçimi	Genetik faktörler
Pasif Sigara İçimi	Aile öyküsü
Annenin Sigara İçimi	Etnik faktörler
Mesleki Karşılaşmalar	Yaş
Hava Kirliliği	Hava yolu hiperreaktivitesi
Dış Ortam	Atopi
İç Ortam	Düşük doğum ağırlığı
Sosyoekonomik faktörler/yoksulluk	Semptomlar (aşırı mukus yapımı vb.)
Diyetle ilgili faktörler	
Yüksek tuzlu diyet	
Diyette antioksidan azlığı	
Vitaminlerin azlığı	
Diyette doymamış yağ asitlerinin azlığı	
Enfeksiyonlar	

Tablo I. KOAH'ta risk faktörleri.

2.1.5 KOAH'ta Klinik Bulgular

KOAH'ın en önemli belirtileri öksürük, balgam çıkarma ve eforla ortaya çıkan solunum sıkıntısıdır. Dispneye genellikle hışıltı eşlik eder. Belirtilerin

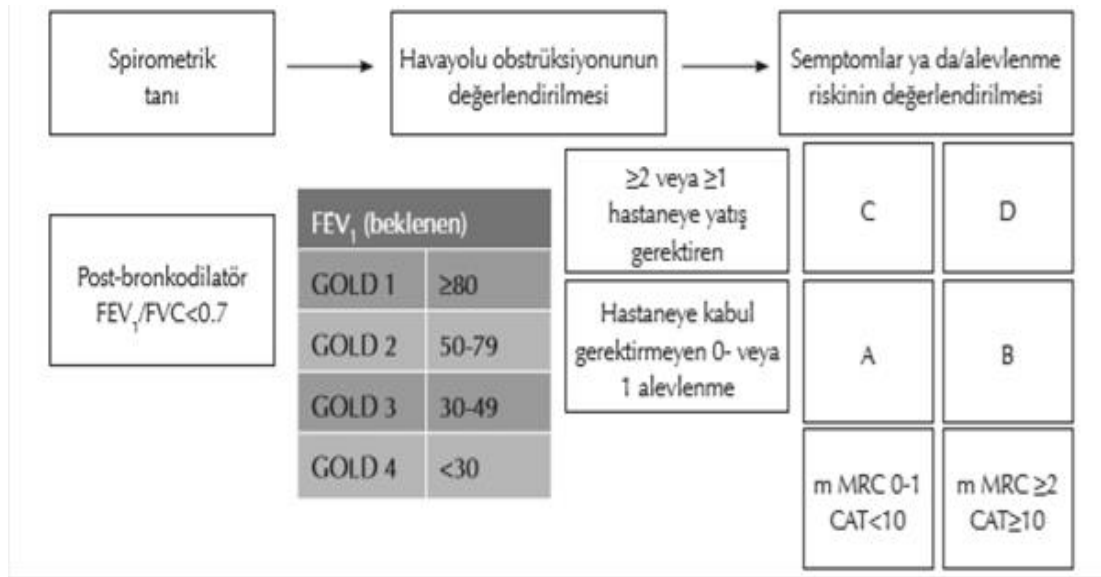
solunum yolu enfeksiyonları ile alevlenmesi tipiktir. Hastaların büyük çoğunluğu 50 yaş üzerinde, en az 20 paket/yıl sigara kullanımı olan erkeklerdir (30).

KOAH'ı olan hastalar, dispne ancak günlük yaşam ve aktivitelerini etkilemeye başladığında, yani birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm (FEV₁) genellikle % 50 düzeylerine düştüğünde klinisyene başvururlar. Dispne uzun yıllardır progresif bir seyir göstermekte olup majör bir fonksiyon kaybı belirtisidir. İstirahatte var olan dispne ise çok ciddi bir bulgudur ve ortaya çıktığında FEV₁ genellikle % 30'un altındadır. Dispne, tek belirti ise amfizem bileşeni ön plandadır (31). Dispneye çoğunlukla öksürük eşlik eder. Hastaların % 75'inde öksürük dispneden önce ortaya çıkar ya da dispne ile birlikte başlar. Öksürük, kronik, genellikle prodüktif ve sabahları daha belirgindir. Öksürüğe eşlik eden diğer önemli bir belirti ise balgamdır. Normal bireylerde 24 saatte 100 ml kadar balgam oluşabilir ve farkında olmadan yutulur. Bu nedenle hastanın farkına vardığı balgam patolojik olarak kabul edilir. KOAH hastalarında zaman zaman hemoptizi ve göğüs ağrısı yakınması olabilir. Özellikle atak sırasında dispne, öksürük ve balgam ile birlikte hemoptizi de görülebilir. Göğüs ağrısı, genellikle hastalığın kendisine bağlı olmayıp gelişen bir komplikasyon nedeni ile ortaya çıkar. Pnömotoraks veya pulmoner emboli en sık nedenlerdir. Göğüs ağrısı peptik ülser veya gastroözofajiyal reflüye de bağlı olabilir. Sigara ve teofilin alt özofagus sfinkterinin basıncını azaltarak reflüye neden olur (32). Yorgunluk ve göğüs ağrısı (pulmoner anjina) pulmoner hipertansiyon (PH) akla getirmelidir. Hastalık ilerledikçe ve sağ ventrikül yetmezliği tablosu yerleştikçe, kor pulmonalenin iyi bilinen belirti ve bulguları egzersiz toleransında kötüleşme, periferik ödem, siyanoz ve abdominal distansiyon ortaya çıkar (33).

Hastalığın ileri döneminde anoreksi, iştahsızlık ve kilo kaybı gelişir. Kilo kaybı kötü prognoz göstergesidir. Hastalık ilerledikçe gelişen aktivite kısıtlaması, hareketsizlik ve sosyal izolasyon psikiyatrik bozuklukların gelişmesinde rol oynar. Hipoksemi ve hiperkarbi, hafıza kaybı ve dikkat gibi bilişsel işlevlerde kötüleşmeye neden olabilir (34).

2.2.KOAH'IN TANISI VE EVRELENDİRİLMESİ

GOLD 2017 raporunda GOLD 2011'de oluşturulan birleşik değerlendirme sistemi güncellenmiştir. 2011 öncesi FEV1 ölçümüne dayalı evreleme sistemi ile 2011 sonrası Türk Toraks Derneği'nin GOLD 2017 KOAH Raporuna Bakışı; 8 değerlendirmeye dayalı evreleme sistemi, mortaliteyi öngörme gücü bakımından karşılaştırıldığında birleşik indeksin bir avantajı gösterilememiştir (35,36). Bu değerlendirme karmaşık bulunduğu için ülkemizde ve dünya pratiğinde klinisyenler tarafından kabul görmemiştir. Bu nedenle bireysel tedaviye bir adım olarak görülen birleşik değerlendirme sisteminin kullanılmasının yaygınlaştırılması ancak basitleştirilmesi halinde mümkün olabilir. Bu nedenle farmakolojik tedaviyi yönlendirmede GOLD 2017 raporunda FEV1 dışarıda bırakılmıştır. Bu sayede 2011 versiyonunda ortaya konan FEV1 ve/veya alevlenme sayısına dayalı karmaşık değerlendirme sadece 'alevlenme sayısına ve semptom düzeyine bağlı kılınmış ve böylece basitleşmiştir. Komitenin bu şekilde kılavuz uyumunun artacağını hedeflediğini tahmin etmekteyiz. Güncellenen evreleme önerisi Şekil 2'de verilmiştir (3).



Şekil 2. Güncellenen evreleme önerisi(3).

2.2.1.Öykü

Öksürük ve/veya dispne, KOAH'ı olan hastalarda en sık başvuru belirtisidir. Çoğu hasta, solunumdaki değişikliklerin yaşa bağlı genel bir durum olduğunu kabul eder. Yaşlanmayla birlikte ortaya çıkan, göreceli sedanter yaşam tarzı nedeni ile solunumdaki bu değişim kısmen doğru kabul edilebilir. Çoğu hasta, solunum gücünü, yeti yitimine neden olana kadar, solunumla ilgili değişiklikleri gözden geçirir ve bu aşamada hastalık ilerler ve kısmen geri dönüşsüz hale gelir. Balgamlı öksürük önlenmemelidir. Kronik günlük öksürük, sık alevlenmenin bir prediktörü olarak düşünülmektedir (37). Çoğu hasta, sigara kullanımına ara verdikten hemen sonra öksürük ve balgamda artış olduğunu bildirmektedir. Ancak, uzun süreli sigara bırakma dönemlerini takiben aşamalı bir düzelme gözlenir (38). Yorgunluk, göğüs ağrısı, güçsüzlük, hemoptizi kilo kaybı gibi belirtilerin varlığında ilerlemiş hastalık, komplikasyonlar, eş tanılar ve akciğer kanseri akılda tutulmalıdır.

Buna göre spirometrinin tanıda, nonfarmakolojik tedavi değerlendirmesinde ve prognoz takibinde kullanımı önerilirken tedavi kararında kullanımına gerek duyulmadığı bildirilmiştir (3). Birleşik değerlendirmede modifiye medical research council (mMRC) ya da KOAH değerlendirme anketi (CAT)'in kullanılması önerilmektedir (39).

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

Tablo II. mMRC skoru

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

Tablo III. CAT skoru

2011'den beri süregelen tartışmalardan biri CAT ve mMRC uyumunda kullanılan kesim noktalarıdır. mMRC'nin kullanım kolaylığı avantajı vardır. Ancak, CAT nefes darlığı dışındaki diğer semptomları da içerir ve sadece 8 sorudan oluşur (3). Günlük pratikte CAT ile mMRC arasında uyumsuzluklar görülmektedir. mMRC düşük saptanan bir hastanın CAT skorunun yüksek olmasıyla sıkça karşılaşılmaktadır. Bunun tersi de mümkün olabilir. Türk Toraks Derneği; KOAH Çalışma grubu, CAT kullanımını önermekle beraber bir hasta başına düşen muayene süresi ülkemizde çok kısıtlı olduğu için CAT uygulanması zor bir değerlendirme aracıdır. Birleşik değerlendirmenin en

önemli komponenti olan alevlenmeler 2017 dokümanında ayrıntılı olarak tanımlanmıştır. Hafif alevlenme (sadece kısa etkili beta2 agonistler ile tedavi gerektiren), orta (kısa etkili beta2 agonistler yanı sıra antibiyotikler ve/veya oral kortikosteroidler ile tedavi gerektiren), ağır (acil servis başvurusu veya hospitalizasyon gerektiren) alevlenmeler olarak sınıflandırılmıştır. Ağır alevlenmelere solunum yetmezliği eşlik edebilir. Yılda iki ve üzerinde orta alevlenme ya da bir ve üzerinde hastane yatışı gerektiren alevlenme geçirilmesi 'sık alevlenme' olarak tanımlanmaktadır. Sık alevlenmenin en önemli prediktörü; daha önce geçirilmiş alevlenmelerdir. Havayolu obstrüksiyonunun ağırlaşması; alevlenme sıklığının, hospitalizasyonun ve ölüm riskinin artışına neden olur. Popülasyon düzeyinde; orta düzeyde havayolu obstrüksiyonu olan olguların yaklaşık %20'si antibiyotik ve/veya sistemik kortikosteroid gerektiren alevlenme geçirmektedirler. Alevlenme riski ağır (GOLD 2010 Evre 3) ve çok ağır (GOLD 2010 Evre 4) olgularda daha fazladır. Ancak sadece FEV1, alevlenme ya da mortaliteyi öngörmemektedir. Tüm bu nedenlerle alevlenme sayısı ve şiddetinin değerlendirilmesi ve tedavinin planlanması açısından, birleşik değerlendirmenin çok önemli bir parçasıdır (3). Ancak alevlenme öyküsünün hastanın ifadesine dayanması bazı kısıtlamalara neden olmaktadır. Olguların büyük bir kısmı alevlenmeleri hatırlamamakta ve sağlık kuruluşuna başvurmamaktalar. Ayrıca, KOAH'ta alevlenme dışı nedenlerden dolayı da antibiyotik kullanımı mümkündür ve hastalar bazen bu durumun ayırımına da gidememektedir. Son yıllarda kan eozinofil sayısının alevlenme engellemesinde seçilecek farmakolojik ajanlara yol gösterebileceğine yönelik veriler mevcuttur. Alevlenme öyküsü olan KOAH'lı olgularda yapılan iki klinik çalışmanın sonucunda; sadece uzun etkili beta-2 agonistlerle (LABA) tedavi edilen olgularda yüksek kan eozinofil sayılarının, sık alevlenmeyi ön görebildiği gösterilmiştir (40,41). Çalışmalardaki farklı sonuçlar, önceki alevlenme öykülerinin ve İKS kullanımının farklılığına bağlanmıştır (3).

KOAH' da erken dönemde akciğer volümleri genelde değişmemiş iken, zamanla özellikle de amfizemin artışı ile birlikte rezidüel volum (RV), fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) ve total akciğer kapasitesinde (TLC) artış

meydana gelir. Yine RV'nin TLC'ye oranı artar. Artmış TLC'ye karşın RV'deki daha belirgin artıştan dolayı VC azalmıştır (42).

2.2.2.Pulse oksimetri ve Arter Kan Gazları

Kan gazlarının ölçümü arteryel ponksiyon ile yapılmalıdır. Oksimetreler oksijenasyonu değerlendirmek için akut alevlenmeler sırasında kullanılabilir. Ancak, parmak ya da kulak oksimetresi kan gazına göre daha az güvenilirdir. SaO₂< % 92 olduğunda arteryel kan gazı (AKG) ölçümüne başvurulur. AKG, orta şiddette ve ağır KOAH hastalarının değerlendirilmesinde gereklidir. KOAH'ta başlangıçta hiperkapni olmaksızın hafif veya orta şiddette hipoksemi vardır. Hastalık ilerledikçe hipoksemi şiddetlenir; hiperkapni gelişir. Kan gazı anormalliği akut ataklarda, efor ve uyku sırasında daha da ağırlaşır (43).

2.2.3.Görüntüleme Yöntemleri

2.2.3.1.Postero-anterior Akciğer Grafisi, Bilgisayarlı tomografi (BT), Elektrokardiyografi (EKG)-Ekokardiyografi (EKO)

Amfizemde görülebilen radyolojik bulgular; göğüs ön-arka çapında artma, interkostal aralıklarda genişleme, lateral grafide retrosternal alanda genişleme, diyafram kubbelerinde çökme, damla kalp, hiluslarda genişleme, akciğerlerde havalanma fazlalığı ve hiperlüsensi biçiminde sıralanabilir (44) . Kor pulmonale gelişmesi ile sağ ventrikül hipertrofisine bağlı olarak kalp gölgesi genişler ve retrosternal aralığı doldurur (45).

KOAH'ta bilgisayarlı tomografinin (BT) rolü, cerrahi rezeksiyona uygun hastaların belirlenmedi, volüm azaltıcı cerrahi kararı ve ayırıcı tanı ile sınırlıdır (16).

KOAH'ta sağ ventrikül hipertrofisi ve dilatasyonuna ait EKG değişiklikleri gözlenebilir. Aşırı havalanmanın EKG'de neden olduğu düşük voltaj miyokard enfarktüsü yanlış tanısına neden olabilir (16). Ekokardiyografi

(EKO) ile pulmoner vasküler basınç, sağ ventrikül fonksiyonu ve boyutları değerlendirilebilir (46).

2.3.KOAH TEDAVİSİ

KOAH, FEV₁'deki azalma hızını arttırabilir, solunum fonksiyon kaybı, solunum yetmezliği ve ölüme neden olabilir. KOAH tedavisi, akciğer işlev kaybının ilerleyişini önlemek veya yavaşlatmak, belirtileri yatıştırmak, egzersiz toleransını arttırmak ve hastanın sağlık durumunu düzeltmeyi, alevlenmelerin ve komplikasyonların önlenmesi ve tedavisini, tedavinin yan etkilerinin azaltılmasını ve mortalite oranlarının düşürülmesini hedeflemektedir Akciğer fonksiyonları, KOAH'a tanı konulması ve şiddetinin belirlenmesi önemlidir. Ancak, klinisyenler ve hastalar, belirtiler, solunum fonksiyon kaybı, yaşam kalitesi ve sağlık durumu gibi hasta merkezli sonuçlarla daha yakından ilgilenmektedirler (47). Son yıllarda akciğer fonksiyonları, egzersiz toleransı, dispne skorları ve yaşam kalitesi gibi çeşitli hastalık sonuçlarında "klinik açıdan önemli minimal değişimin" tanımlanması gerektiği vurgulanmaktadır (48).

2.3.1.Farmakolojik Tedavi

GOLD 2017 raporunda yeni A,B,C,D evreleme sistemi farmakolojik tedavi kararında FEV₁ 'i dışarıda bırakmıştır. Tedavi semptom kontrolü ve alevlenme önlenmesine odaklanmıştır. GOLD 2017 tedavi önerileri bazı kısıtlamalar içermektedir. Bunların en önemlisi GOLD 2011'den bu yana yapılan önerilerin dayanağı olan çalışmaların yeni evrelemeye uygun oluşturulmuş hasta gruplarını tam olarak içermiyor olması ve heterojenite göstermesidir. Bu nedenlerle bu kısımda farmakolojik tedavi yaklaşımlarına dair belirtilen kanıt ve anahtar öneri tabloları GOLD 2017 raporunda yer aldığı şekliyle verildikten sonra, yeni A,B,C,D gruplarındaki başlangıç tedavisi, tedavi arttırılması ve azaltılmasına dair önerilere dayanak olan araştırmalar sınırlılıkları ile beraber yorumlanmıştır. Bu çalışmalardaki en

önemli kısıtlama tüm araştırmaların GOLD spirometrik derecelendirmeye göre yapıldığı ve çoğunda birincil sonlanım noktasının FEV1 'deki değişim olduğudur. Bu nedenle yapılan önerilerin kanıt düzeyleri düşüktür.

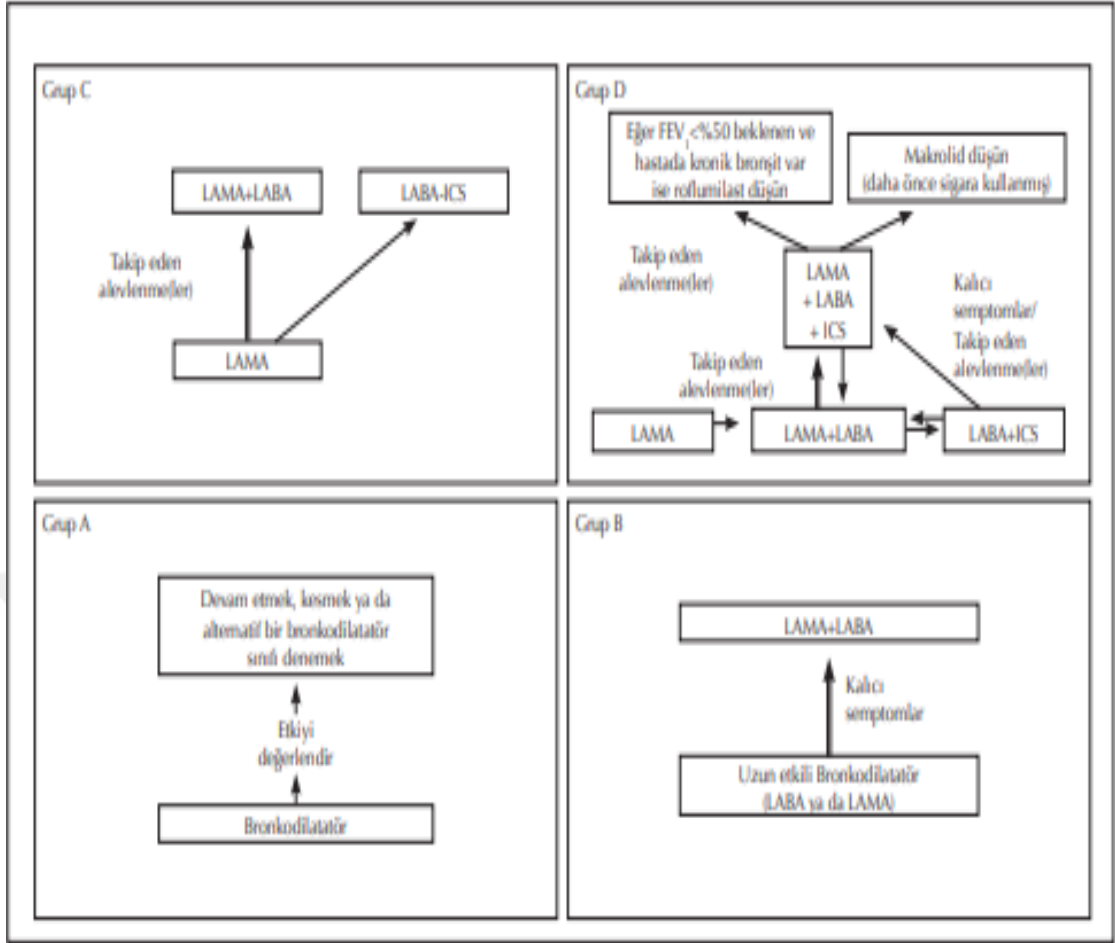
Grup A GOLD 2017 raporuna göre bu gruptaki hastalara bronkodilatör tedavi başlanması önerilmekte ve başlangıç tedavide kısa veya uzun etkili bronkodilatör başlanabileceği belirtilmektedir. Tedavi yanıtı alınmayan hastalarda bronkodilatör değişikliği önerilmektedir (3). GOLD 2017 raporunda sürekli nefes darlığı olan hastalarda uzun etkili bronkodilatörler önerilmektedir. Zaman zaman nefes darlığı tanımlayan hastalarda ise kısa etkili bronkodilatörlerin gerektiğinde kullanımı önerilir (60,61). Öte yandan Grup A için yapılan bu öneriler, daha çok daha semptomatik olan ve alevlenme profilleri bakımından da heterojen olan hasta gruplarında yapılmış çalışmaları baz almaktadır. Ayrıca FEV1 'in 80'in üzerinde olduğu düşük semptomlu hastalara randomize kontrollü çalışmaların büyük bir kısmında yer verilmediği dikkate alınırsa bu gruba ait önerilerin kanıt düzeyinin çok düşük olduğu anlaşılır. Burada vurgulanması gereken nokta, çok az semptomlu olguların gereksiz şekilde düzenli tedavi almalarının zorunlu olmadığıdır.

Grup B GOLD 2017 raporuna göre bu gruptaki hastalara uzun etkili bir bronkodilatör tedavi (LABA ya da LAMA) başlanması ve tedavi yanıtı alınmayan hastalarda bu iki grubun kombine edilmesi önerilmektedir (62). GOLD 2017 raporunda başlangıç tedavisinin uzun etkili bir bronkodilatör olması gerektiği önerisi yer almaktadır. Seçilecek bronkodilatör sınıfına yönelik herhangi bir tercih belirtilmemiştir. Tekli tedavi ile nefes darlığı devam eden hastalarda ikili bronkodilatör tedaviye geçilmesi önerisi yapılmaktadır. Eğer bronkodilatör eklenmesi semptomlarda düzelme sağlamıyor ise tek bronkodilatör tedaviye geri dönülebileceği önerilmiştir. Bu hastalarda olası komorbiditeler semptom artışına neden olabileceği ve prognoza etki edebileceğinden aktif olarak araştırılması gerektiği vurgulanmaktadır. GOLD 2017 raporunda B grubu önerilerine göre LAMA/LABA birlikte kullanılması (dual bronkodilatör) tek başına LABA veya LAMA kullanılmasına göre akciğer fonksiyonları, semptomlar ve alevlenmeler üzerine daha etkilidirler. Grup C

GOLD 2017 raporuna göre bu gruptaki hastalarda başlangıç tedavisinin LAMA ile yapılması ve tedavi yanıtı alınmayan hastalarda LABA ile kombine edilmesi önerilmektedir. LAMA ile yanıt alınamayan olgularda bir seçenek IKS+LABA'ya geçiş olabilir. Ayrıca IKS+LABA, AKO olgularında önerilir (3). GOLD 2017'ye göre başlangıç tedavinin tek bir uzun etkili bronkodilatör ile yapılması önerilmektedir. LAMA'nın alevlenmelerin önlenmesinde LABA'ya göre daha etkin olduğunun gösterilmesi nedeniyle tedaviye bu grup hastalarda LAMA ile başlanması önerilmiştir. LABA/İKS kullanılması pnömoni riski nedeniyle sadece AKO düşünülen olgularda tercih edilmektedir (63,64).

Grup C hastalar az semptomlu olup çok alevlenen hastalardır. Burada alevlenme için sınır kriteri 2 ve üzeri orta alevlenme ya da 1 ve üzeri hastane yatışı gerektiren alevlenmedir. mMRC değeri 2'nin altıdır. Ayrıca yine alevlenme kontrolünde LAMA'dan LABA+LAMA'ya basamak çıkmaya yönelik kanıt yoktur. Aynı şekilde LAMA'dan LABA+İKS'ye değişime ait kanıt yoktur. Aksine LAMA veya LABA+IKS karşılaştırmasına ait kanıt vardır.

Grup D GOLD 2017 raporu grupta LAMA+LABA kombinasyonu ile tedavi başlanmasını alevlenme kontrolünün sağlanamadığı olgularda LAMA+LABA+IKS'ye çıkılabileceğini önermiştir. Bu grupta başlangıç LABA+IKS kombinasyonu yine Astım-KOAH overlap (AKO) grubunda önerilmektedir. Başlangıçta alternatif olarak tek LAMA'ya da yer verilmiştir. Üçlü tedaviye rağmen halen alevlenen olgularda uzun süreli makrolid ya da kronik bronşiti olan olgularda FEV1 <%50 ise roflumilastın tedaviye eklenmesi önerilmektedir. Alevlenmenin az olduğu LABA+LAMA+IKS alan olgularda, LABA+LAMA tedavisine inilebilir (3).



Tablo IV: Evrelere göre tedavi seçenekleri(1).

2.3.2 Farmakolojik Olmayan Tedavi Girişimleri

2.3.2.1. Sigara Bırakma

Birleşik Devletlerde 2009 yılında “ Family Smoking Prevention and Tobacco Control Act” ile tütünle ilişkili morbidite ve mortalitenin azaltılmasını amaçlayan halk sağlığı stratejileri geliştirmiş ve tütün pazarını yeniden düzenlemiştir. Nikotin sakızı ile 12 aydan daha uzun süre sigara bırakma oranları yaklaşık 1.5-2 kat yüksektir (49). Nikotin replasman tedavisine alternatif olarak geliştirilen bupropion, noradrenalin ve dopaminin nöronal geri alınımını inhibe etmektedir. Vareniklin ise, $\alpha_4 \beta_2$ nikotin reseptörlerinde kısmi agonist olarak rol oynar (50). Vareniklin, sigara bırakmayı uzamış salınımlı bupropion veya plaseboya göre yaklaşık 3 kat artırmaktadır (50,51).

2.3.2.2.Pulmoner Rehabilitasyon

Çeşitli çalışmalarda, KOAH'ta uygulanan pulmoner rehabilitasyon tedavisinin sağlıklı ilişkili yaşam kalitesi, belirtilerde yatışma, periferik kas gücünde düzelme, egzersiz toleransında iyileşme, hastane yatış sayısında/gününde ve acil başvurularında azalma ve psikososyal durumda düzelme sağladığı gösterilmiştir (52,53).

2.3.2.3.Oksijen Tedavisi

Oksijen tedavisinin esas amacı; deniz seviyesinde oksijen parsiyel basıncını 60 mmHg ve üzerinde, oksijen saturasyonunu ise %90 düzeyinde tutmaktır (3, 54). Bu değerler ile vital organ fonksiyonları sağlanabilmektedir. Sürekli oksijen tedavisi için seçilecek hastalar; optimal tedavi altında iken, alevlenmelerden en az 4-6 hafta sonra değerlendirilmelidir. Evde uzun süreli oksijen tedavisinin verilebilmesi için, hastaların stabil dönemde hipoksik olmaları gerekmektedir. Bu durumun saptanması için arteriyel kan gazı ile değerlendirme yapılmalıdır (55).

Uzun süreli oksijen tedavisi endikasyonları

- Hiperkapnik olsun ya da olmasın üç hafta boyunca iki kez $PaO_2 \leq 55$ mmHg veya $SaO_2 \leq \% 88$ olması

- PaO_2 55-59 mmHg aralığında ve/veya $SaO_2 < \% 88-92$ ancak aşağıdaki durumlardan biri varlığında;

- Pulmoner hipertansiyon
- Polisitemi (hematokrit $> \% 55$)
- Periferik ödem
- Konjestif kalp yetmezliği

Oksijen verme yöntemleri

Oksijen yüz maskesi veya nazal yolla uygulanabilir. Yüz maskelerinin kullanımı, uygun oksijen titrasyonuna olanak verir. Ancak yemek yeme ve konuşmayı engellediğinden, kullanımı çok kolay değildir. Bu nedenle birçok

olgu, nazal kanülleri tercih etmektedir. Nazal kanülle oksijen uygulandığında, etkin oksijenizasyonu kontrol etmek için arteriyel kan gazı ölçümü gereklidir. Uzun süreli oksijen, genellikle oksijen konsantratörleri ile hastanın evinde yatak odası ya da yaşam odalarında sağlanmaktadır. Tedavi süresi uykuyu kapsayacak şekilde, günde en az 16 saat ve üzerinde önerilmektedir (56).

2.3.2.4.Stabil KOAH Hastalarında Noninvaziv Mekanik Ventilasyon Kullanımı

Noninvaziv mekanik ventilasyon (NMV), stabil çok ağır KOAH hastalarında sıklıkla kullanılmaktadır. Gündüz hiperkapnisi olan ve yakın zamanda hastaneye yatırılan seçilmiş bazı hastalarda NMV kullanımı akılda tutulmalıdır (57). Kronik solunum yetmezliği zemininde alevlenme gelişen ve hastaneye yatırılan KOAH hastalarının taburcu olduktan sonra evde kronik NMV kullanımı netlik kazanmamıştır. İki retrospektif çalışmada (58,59); NMV kullanımı ile, hastaneden taburcu olduktan sonra tekrar hastaneye yatış oranlarında azalma ve sağkalımda artış bildirilmiş ancak diğer çalışmalarda düzelme saptanmamıştır. Randomize kontrollü çalışmalarda saptanan farklı sonuçların nedeni, hasta sayısının az olması, hasta seçimindeki farklılıklar, yeterli ventilasyonun sağlanamadığı NMV uygulamaları ve uygulamaya uyumsuzluk olabilir. NMV endikasyonu konduktan sonra uygulama eğitimi ve takibi konunun uzmanı kişilerce yapılmalıdır. NMV, özellikle belirgin gündüz hiperkapnisi ($\text{PaCO}_2 \geq 52 \text{ mmHg}$) olan kişilerde, hastaneye yatış süresini uzatmaktadır (57).

2.3.2.5.KOAH Alevlenmelerinde Solunum Desteği

Solunumsal asidoz ($\text{PaCO}_2 \geq 45 \text{ mmHg}$ ve arteriyel $\text{pH} \leq 7,35$), ciddi dispne veya oksijen tedavisine rağmen hipoksemi devam eden hastalarda solunum desteği sağlanması gerekir. Akut solunum yetmezliğiyle hastaneye yatan hastalarda başlangıç tedavi yöntemi olarak noninvaziv mekanik ventilasyon (NMV), invaziv ventilasyondan daha çok tercih edilmektedir. NMV başarı oranı %80-85'dir. NMV, oksijenizasyonu ve akut solunumsal asidozu

düzeltilir; pH'ı artırır ve PaCO₂ 'i azaltır. NMV ayrıca solunum hızını, solunum iş yükünü ve dispneyi de azaltır. NMV ile ventilatör ilişkili pnömoni ve hastaneye yatış süresi gibi komplikasyonlar ve en önemlisi de mortalite ve entübasyon oranları daha azdır. NMV uygulamasının başarısız olması durumunda invazif mekanik ventilasyon uygulanır (57).

2.3.2.6.Akut Alevlenmede Tanı ve Tedavi

Anthonisen'in tanımlamasına göre KOAH akut alevlenme tanısı için aşağıdaki bulgulardan birisinin veya daha fazlasının bulunması gerekir: balgam pürülansında artış, balgam volümünde artış ve dispne de kötüleşme (65). Atağın ağırlığı ise şu şekilde değerlendirilir:

- Tip I (ağır) üç semptomun hepsini,
- Tip II (orta) üç semptomun ikisini,
- Tip III (hafif) semptomlardan sadece birini ve aşağıdakilerden en az birini içerir: Son 5 gün içinde üst solunum yolu infeksiyonu, başka bir nedeni olmayan ateş, hışıltıda artış, artmış öksürük, solunum hızında veya kalp hızında bazale göre %20 artış.

KOAH'taki akut alevlenme, yoğun bakım ve yoğun bakım dışındaki hastane mortalite oranlarının yaklaşık % 10'undan sorumludur (66). Bu nedenle, akut alevlenmelerin agresif ve erken dönem tedavisi önemlidir. Bronkodilatörler, akut alevlenme sırasında agresif bir biçimde kullanılmalıdır. Hızlı etki gösteren ajanlar ve nebulize formülasyonlar, ağır hastalığı olan bireylerde ve diğer tedavi yaklaşımları için gerekli hava akımını oluşturamayan hastalarda kullanılmalıdır. Oksijen destek tedavisi, PaO₂ düzeyini 60 mm Hg'nın ve oksijen saturasyon (SaO₂) düzeyini % 90'nın üzerinde olmasını sağlayacak biçimde sürdürülmelidir (48). Öksürük, balgam ve dispne belirtileri daha belirgin olan, balgamı daha pürülan olan hastalar ampirik antibiyotik tedavisinden fayda görmeleri daha olasıdır (67).

Akciğer hacim azaltıcı cerrahi, KOAH'taki sağ kalımda, işlevsellikte, fizyolojik parametrelerde ve yaşam kalitesinde belirgin düzelmeye sağlamaktadır (68).

2.3.3. NON İNVAZİV MEKANİK VENTİLASYON

Noninvaziv mekanik ventilasyon (NMV) genel olarak ventilasyonun akciğerlere endotrakeal entübasyon ihtiyacı olmadan ulaştırılmasıdır.

2.3.3.1 Noninvaziv ventilasyonda kullanılan modlar

Volüm hedefli ventilasyon

Bu mod ile ventilatör belirlenen zaman süresinde tidal volümü değişken basınçlar altında verir(69). İstenilen volümü verirken gereken havayolu basıncı havayolu direncine istenen volüm ve solunum çabasına göre değişebilir. Volüm hedefli ventilasyonun avantajı kaçak olmaması durumunda istenilen volüm hastaya verilir. Ancak hastanın değişen ihtiyaçlarına karşı sabit bir volüm verilmesi dezavantajdır. Sistemdeki kaçakları kompanse etmek için cihazın hastaya daha fazla volüm vermesiyle sonuçlanabilir.

Basınç hedefli ventilasyon

Bu mod ile ventilatör istenilen basınç ayarlarında havayolu basıncıyla beraber volüm desteği sağlar (69). İstenilen volümü verirken gereken havayolu basıncı havayolu direncine, istenen volüm ve solunum çabasına göre değişebilir. Bu modun volüm hedefli ventilasyona göre avantajı hafif düzeyde kaçakları kompanse etme özelliğidir.

Volüm hedefli basınç desteği (AVAPS)

AVAPS, sabit bir tidal volümü değişken basınç desteği ile veren bir moddur. AVAPS cihazı belirlenen tidal volümü sağlamak için belirlenen inspiratuar basınç aralığını, her nefes alışı veya ortalamalara göre ayarlayarak artırıp azaltmaktadır. AVAPS modu, akut durumlarda, KOAH tanılı hastalarda kullanılmış ve klinik faydaları bildirilmiştir (70,71).

Basınç destekli mod

Bu modda inspirasyon ve ekspirasyon hastaya göre belirlenir. Inspirasyon olduğu sürece basınç desteği devam eder. Cihaz, hastanın inspirasyon akım hızının düşmesiyle inspiratuvar basınç desteğini sonlandırır. Solunum süresi, inspirasyon ekspirasyon oranı, solunum paterni hasta tarafından belirlenir (72).

2.3.3.2. Noninvaziv ventilasyonda kullanılan ayarlar

İnspiratuvar tetikleme

Tetikleme, cihazın hastanın solunum eforunu algılamasına yardımcı olur. Klasik olarak iki tip tetikleme vardır; kapalı devredeki basınç düşüşünü algılayan basınç-tetikleme ve inspiratuvar akışı algılayan akış tetikleme (69).

Ekspiratuvar tetikleme

İnspiratuvar tepe akımın yüzde kaçında inspiyumun sonlandırılıp, ekspiryumun başlatılacağını belirler. İnspiyum ekspiryum oranının belirlemede kullanılır (69).

Rise time

Basınç-destekli modda, istenilen basınca çıkma süresi olarak tanımlanır. Hastanın uyumunu arttırıp, solunum çabasını azaltmak için kullanılır (69).

Rampa zamanı

Ayarlanan inspiratuvar basıncına ulaşma zamanıdır. Ekspiratuvar basınç değerinden başlayarak her solukta basınç arttırılır (69)

Back-up solunum sayısı

Apne durumunda devreye girer ve istenilen solunum sayısını devam ettirmek için kullanılır (69).

Pozitif ekspirasyon sonu basınç (PEEP)

PEEP, ekspirasyon sırasında uygulanan pozitif basınçtır. PEEP uygulaması; uygulama sırasında alveollerin ve havayollarının açık kalmasını sağlar (72).

2.3.3.4 Noninvaziv ventilasyonda kullanılan maskeler

Uygun maske seçimi NMV başarısında en önemli etkenidir. Maske boyutu ile ilgili hasta üzerinde deneyerek en uyumlu maske seçilmelidir (73). Nazal maske özellikle uzun süreli CPAP ve NMV uygulamalarında sıklıkla kullanılmaktadır. Burun sırtı, yanlarda burun deliklerinin hemen yanı, altta ise üst dudak üstünde burun deliklerine en yakın noktaya temas eden üçgen şekilli aparatlardır. Oronazal maske burun, ağız yan kısımları ve alt dudak altına temas eden ve ağız açıklığına izin veren, akut solunum yetmezliklerinde tercih edilen aparatlardır. Nasal maskelerde kusma, aspirasyon ve mide şişliği daha az görülür. Sekresyon atmaya, yemek yemeye izin verir. Nazal maske kullanan bir hastanın ağız açık kalıyorsa basınç desteği akciğerlere ulaşamıyorsa oronazal maskeye geçilmesi önerilir. Akut solunum yetmezliğinde yüz maskesinin nazal maskeye etkinlik açısından üstün olduğu kanıtlanmıştır. Yüz maskesinde bası yerlerindeki ülserasyonları engellemek için en uygun boyutta maske seçilmelidir. Maske ile temas noktalarına basıyı azaltmak için çeşitli malzemeler yerleştirilebilir. Helmet tip maskeler başı tamamen içine alan maskelerdir. Helmet tip maskelerin toleransı arttırdığı ve bası gibi komplikasyonların önlenmesinde faydalıdır. Yüz travması ve şekil bozukluklarında kullanılabilirler. Çok fazla ölü boşluk oluştuğundan hiperkapnik solunum yetmezliğinde kullanımı uygun değildir (73).

2.3.4 Akut hiperkapnik solunum yetmezliğinde noninvaziv ventilasyonun kullanımı

Hiperkapnik solunum yetmezliğinin başlıca sebepleri pompa yetmezliği ve solunum yükündeki artıştır (73). Pompa yetmezliği yapan durumlar özellikle parankim dışı lezyonlardır; nöromüsküler hastalıkları, göğüs duvarı

patolojileri, medulla hasarı ve santral sinir sistemi depresyonu yapan durumlardır. İş yükünün artışı ise genellikle havayolu obstrüksiyonuyla beraber solunum kasları yorgunluğuna neden olan; KOAH, astım, bronşektazi gibi hastalıklardır. Solunum yetmezliklerinde NMV uygulanması ile kardiyak debi artar, solunum iş yükü azalır ve oksijenizasyon düzeltilmeye çalışılır (74). Günümüzde NMV kullanımının giderek artmasının en önemli nedeni, invaziv ventilasyondan kaçınma isteğidir. Bunun sebebi invaziv ventilasyona sekonder; mekanik, basınca ve havayolu savunma mekanizmasının azalmasına bağlı komplikasyonlardır (75). NMV uygulamalarında ise hastanın üst havayolu geçilmediği için üst hava yolu savunma mekanizmaları korunmaktadır. NMV'nin invaziv mekanik ventilasyona göre enfeksiyöz komplikasyonları azalttığı bildirilmiştir (76,77). İnvaziv mekanik ventilasyon esnasında ventilatöre bağlı pnömoni riski ilk 3 gün %30'dur ve ventilasyon süresince artmaktadır. NMV'de ise ventilatöre bağlı pnömoni riski %5'in altındadır. Akut solunum yetmezliklerinde NMV kullanımı ile mortalite, morbidite ve dolayısıyla maliyetlerde azalma, hasta konforunda artma ve mekanik ventilasyondan ayrılma sürelerinde kısalma sağlanabilmektedir (78). NMV uygulaması için hasta seçimi önemlidir. NMV uygulaması için hastanın bilincinin açık olması, kliniğinin anstabil olmaması, maske-yüz uyumunun tam olması gerekmektedir (73).

2.4.GLOKOM VE GÖZ İÇİ BASINCI

Glokom; ana riskin göz içi basınç yüksekliğinden kaynaklı ilerleyici, kronik, optik disk zararı ve görme alanı kaybı ile seyreden bir hastalıktır(79).

Glokomdaki optik sinir hasarının nedeni aksonal dokulardaki kayıptır. Aksonal doku kaybından vasküler, genetik, mekanik ve diğer risk faktörleri sorumludur. En büyük risk faktörü olan yüksek GİB, optik sinir başında iskemik etki ile optik sinirin kanlanması bozmakta ve mekanik etki ile sinir lifi kaybına yol açarak nöron kaybına neden olmaktadır. İkinci sıradaki etmenler ise vasküler faktörlerdir; sistemik ve lokal olarak iki alt gruba ayrılır.

Tansiyon artışı glokomun risk faktörlerinden biridir ve glokomun progresyonundan sorumludur (80). Lokal vasküler risk faktörleri: peripapiller atrofi, koroidal skleroz, disk hemorajileri olarak sıralanabilir. Glokom patogenezinde ileri yaş, siyah ırk, yüksek miyopi (>4D) rol oynayan diğer faktörlerdendir (81).

2.4.1.Göz İçi Basıncına Etkili Diğer Mekanizmalar

Soğuk GİB'ini düşürürken, sıcak GİB'ini artırır (82). Gebelikte GİB'i düşer. Menapoz döneminde, mens gören kadınlara nazaran daha yüksek GİB tespit edilmişken, yapılan çalışmalarda hormonal değişikliklerle GİB arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Sistemik asidoz varlığında HA üretimi azalır, alkalozda artar. Hipotiroidi ve tedavisinde kullanılan tiroid hormonları GİB'ini etkilemez ancak GİB hipertiroididen etkilenir (82). Diyabette HA dinamiği ciddi olarak etkilenmez (83). Tansiyon, nabız ve hemotokrit ile GİB doğru orantılıdır. Hemodializ esnasında HA üretimi artar, özellikle dışa akım yollarında obstrüksiyonu bulunan olgularda GİB artar. Kış mevsiminde GİB artar. Kısa sürede bol miktarda su içilmesi GİB'ini artırır. Egzersiz yapılması GİB'i azaltır. Sıkı yaka, valsalva manevrası, öksürük, nefes tutma ve göz kapaklarına bası uygulanması GİB'ini artırır (84). Yeni doğan döneminde GİB 6-8 mmHg iken, doğuştan 12 yaşına kadar her iki yılda bir GİB'te 1 mmHg lik bir basınç artışı gelişmekte ve 12 yaş civarında ortalama 12 mmHg ye ulaşmaktadır. Yaşlanmayla birlikte HA üretimi yaklaşık %30 civarında azalmaktadır (85).

2.4.2 Santral Korneal Kalınlık (SKK)

Kornea, saydam ve esnek yapıda damarsız elips şeklinde bir dokudur. Yatay uzunluğu yaklaşık 12,5mm ve dikey uzunluğu 11,5mm çapındadır. Ortalama kalınlığı merkezde yaklaşık 500–550 µm olup, bu kalınlık periferde doğru artarak 700–900 µm civarına ulaşmaktadır. Korneanın göz içi

yapılarını korur, hava ve gözyaşı tabakası sayesinde gözün en önemli kırıcılık yüzeyini oluşturur. Kornea ön yüzünün kırma gücü 48 diyoptri, arka yüzeyinin kırma gücü – 6 diyoptridir. Korneanın asıl beslenmesi gözyaşı ve HA sayesinde olur. Kornea, epitel (30–50µm), bowman zarı (10–14µm), stroma (400–700µm), descemet membranı (3–12µm) ve endotel (4–6µ) olmak üzere beş tabakadan oluşmuştur. SKK ölçümleri korneanın hidrasyonu ve metabolik durumu gibi yapısal durumunu gösterir. Normal popülasyonda bile SKK geniş bir standart deviasyon gösterir. İnce kornealara basınç bağımlı daha fazla deforme olur, bu da göz içi basıncının düşük saptanma nedenini açıklayabilir (86). Kalın korneaları ise bunun tam tersi daha fazla basınca ihtiyaç vardır, bu sebeple GİB daha yüksek ölçülebilir. Normal gözlerde ortalama SKK 540 µm olarak ölçülür. Bazı çalışmalarda yaş ile SKK arasında ters ilişki varken, bazılarında ise böyle bir ilişki tesbit edilememiştir. Kotecha yapmış olduğu çalışmada kırma kusuru ve SKK arasında ters ilişki bulmuş ancak, aksiyel uzunluk ve SKK arasında ters ilişki bulamamıştır (87). Prostaglandin analogları (PA) SKK ve elastikiyeti etkileyerek aplanasyon ile olan GİB ölçümünü etkileyebilir ve kronik tedavide SKK'yı 11µm kadar azaltabilirler (88).

2.4.3.Göz İçi Basınç Ölçüm Yöntemi Tonopen

GAT'in düzensiz, ödemli kornealarda ve yatağa bağımlı hastalarda ölçüm olanağının olmaması, bu hastaların ihtiyacını karşılayabilecek yeni tonometrelerin geliştirilmesine ihtiyaç duyulduğunu göstermiştir. Bu amaçla geliştirilen tonopenin düzensiz korneal yapıya sahip hastalarda bile güvenle kullanılabilir olması yanında kolay kullanımı, çabuk kalibre olması, bulaş riskinin olmaması, hızlı ölçümler yapılmasına olanak sağlaması, kontakt lens üzerinden ölçüm yapabilmesi ve kolay taşınmasıyla günlük pratikte kullanımını giderek artırmaktadır. Tonopen kornea yüzeyinde elektriksel sinyaller üreten gergin bir ölçeğe sahiptir. Tek mikroprosessor chipi kavisli uçla uygun kuvvetle dalga yaratır ve ortalama 4 – 10 okumayla dijital ekranda sonuç verir. Dijital ekranda ayrıca %5'den %20'ye kadar değerler arasında

ölçüm güvenilirliği gösterilmektedir. Frenkel ve ark. (89) 142 gözde GAT ile tonopen ölçümlerini kıyaslamışlardır. 4 – 10 mmHg basınçlarda 0.8 mmHg fark olduğu, 11 – 20 mmHg arası basınçlarda 0.07 mmHg fark olduğu, 21 – 30 mmHg aralığında 1.27 mmHg fark olduğu, 30 – 45 mmHg arasında ise 4.15 mmHg fark olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar ile tonopenin 11 – 20 mmHg arası değerlerde çok doğru sonuçlar verdiğini, 4 – 10 mmHg ve 21 – 30 mmHg arası değerlerde de doğruluğu kabul edilebilir sonuçlar verdiğini, fakat 30 mmHg'nın üzerinde hatalı sonuç verdiğini bildirmiştir. Başla bir çalışmada ise tonopenin GAT ile kıyaslandığında 21 mmHg GİB'e kadar çok yakın ve uyumlu değerler ölçtüğü ve klinik anlamlı bir fark olmadığı, 21 mmHg'dan sonra ise tonopenin daha düşük ölçümler yaptığı görülmüştür (90). Tonopenin kontakt lens üzerinden uygulanabilme avantajı vardır. Panek ve ark. (91) 20 kadavranın 40 gözüne yaptıkları manometrik çalışmada, yerleştirmiş oldukları bandaj kontakt lensler üzerinden ve lensleri çıkararak tonopen ile ölçüm yaptıklarında ölçümler arasında anlamlı fark olmadığını görmüşlerdir. Tonopenin yumuşak kontakt lens kullanan hastalarda doğru 10 ölçümler yaptığı, korneal epitel problemi olan ve bandaj kontakt lens kullanan hastalarda lensi çıkarmadan güvenli ölçümler yapabildiği bildirilmiştir. Benzer şekilde Khan ve ark.'da (92) 24 hastanın 48 gözünde bandaj kontakt lens takılması öncesinde ve kontakt lens üzerinden tonopen ile ölçümler yaptıklarında ortalama 0.3 mmHg fark olduğu, bunun da istatistiksel olarak anlamlı olmadığını görmüş ve tonopenin bandaj kontakt lensli hastalarda güvenle kullanabileceğini belirtmişlerdir.

2.4.4.Göz İçi Basıncının Hipoksemi ile ilişkisi

Kergoat ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (2006) hafif hipoksemili hastalarda ganglion hücre fonksiyonu, azalmış arteriyel oksijen düzeyine bağlı olarak azalmaktadır. Hipoksemi sırasındaki nöral fonksiyon, metabolik değişikliklerin sonucunda etkilenir ancak bu değişiklikler retina vasküler değişiklikler ile kompanse edilemez (93).

Palombi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre (2006) en sık görülen solunumsal olaylardan desaturasyon ve tekrar oksijenizasyonun sonucu olarak, oksijen bağımlı vasküler endotelial hasara neden olur (94).

Kargi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre obstrüktif uyku sendromlu hastalarda vazokonstrüksiyon yapan endotelin ve vasodilatör nitrik oksit arasındaki hipoksemi ilişkili dengesizlik ganglion hücre ölümüne ve retina sinir lifi tabakasında incelmeye neden olur (95).

Karaküçük ve arkadaşları uyku sırasında meydana gelen aralıklı hipokseminin optik sinir perfüzyonundaki bozulmaya neden olabileceğini belirtmiştir (96).

Mills ve arkadaşları 2008 yılında yaptığı çalışmada KOAH tanısının arteryel kalınlık ve kan basıncında artış olduğu bulunmuştur. Endotelial disfonksiyon ve aterosklerotik değişiklikler oküler kan akışı ve retinal otoregülasyonu etkileyebileceği düşünülmüştür (97).

2.4.5 Glokomda Medikal Tedavi

Glokom tedavisinde kullanılan medikal tedavi seçenekleri: prostoglandin analogları, beta adrenerjik antagonistler, parasempatometik (kolinerjik ajanlar), karbonik anhidraz inhibitörleri, $\alpha 2$ agonistler, kombinasyon tedavileri ve hiperosmolar ajanlardır. Bu tedaviler arasından beta blokörler ve parasempatometik ilaçların bronkospazm yan etkileri dolayısıyla KOAH tanılı hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (98) .

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Çalışma Grubu

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Haziran 2018-Aralık 2018 tarihleri arasında Tip 2 solunum yetmezliği ve KOAH atak ile servise yatırılı yapılan, KOAH tanılı 40 hasta değerlendirmeye alındı. Başta çalışmaya alınan ancak diyabet ve katarakt sebebiyle 4 hasta çalışmadan çıkartıldı. Çalışmamıza Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi İnvaziv Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Komitesinden onay alındı.

3.1.1.Dahil olma kriterleri

Daha önceden tanı almış KOAH, solunum yetmezliği sebebiyle hastane yatırılı olan, son 12 saat non invaziv kullanımı olmayan, akut atak dışında olan, çalışmayı dahil olmayı kabul eden hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

3.1.2.Dışlama kriterleri

Kronik sistemik kortikosteroid kullanımı, diyabet ve konjestif kalp yetmezliği tanısı, tiroid disfonksiyonu mevcut olanlar ve daha önceden bilinen katarakt tanısı olanlar çalışmanın dışında bırakılmıştır.

3.1.3.Randomizasyon

Hasta için uygun mod seçimi rastgele yapılmıştır, dışlanma kriterleri sonrası AVAPS modundaki hasta sayısı 21, BPAP S/T modundaki hasta sayısı 19 olarak belirlenmiştir.

3.2. NMV uygulamaları

KOAH atak tanısıyla servise yatırılı yapılan Tip 2 solunum yetmezliği olan tüm hastalara Philips Respironics Trilogy 202 ile non invaziv mekanik

ventilasyon tedavisi uygulandı. Göz muayenesi sonrası hastalara yatış sırasında başlanan mod (AVAPS veya BPAP S/T), 30 dakika yemek arası sonrası 4 saat uygulandı. 16:00' da hastalar tekrar göz muayenesine yönlendirildi. Tüm hastaların NMV tedavisi öncesi ve sonrası rutin olarak bakılan arter kan gazı analizi ve tansiyon ölçümü yapıldı.

3.3. Göz muayenesi

KOAH atak tanısıyla servise yatış yapılan Tip 2 solunum yetmezliği tanılı hastaların atak tedavileri bittikten sonra, servisimizde 12 saat NMV verilmeden takip edilen hastalar saat 11:00' da göz muayenesi için göz hastalıkları polikliniğine yönlendirildi. Tüm hastaların göz muayenesi aynı saatte, aynı pozisyonda ve aynı hekim tarafından yapıldı. Her muayene sırasında aynı hekim tarafından bakılan göz muayenesinde hastaların GİB, SKK ve düzeltilmiş en iyi görme keskinliği değerlendirildi. Bu işlem 4 saat NMV tedavisi sonrası tekrar edildi. Hastaların GİB ölçümü Perkins El Aplanasyon Tonometresi kullanılarak ölçüldü. Hastaların santral korneal kalınlığı Canon Tx-20p cihazı kullanılarak non kontakt olarak ölçülmüştür.

3.3. Olguların Değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen hastalara, rutin olarak inhale ipratropiyum+salbutamol ve intravenöz steroid tedavileri tüm hastalarda uygulandı. Hastalarının tümünün son 1 sene içerisinde hastane yatışı ve 10 günden kısa süreli intravenöz steroid tedavi öyküleri mevcuttu. Yatışı yapılan hastalardan rutin olarak, hastanemizde uygulanan şekilde tiroid fonksiyon testi ve HbA1c tahlilleri gönderildi, diyabetik ve tiroid fonksiyon bozukluğu olanlar çalışma dışı bırakıldı.

3.4. İstatistiksel Analiz

İstatistik analizler SPSS 22.0 programı kullanılarak yapıldı. Olguların genel tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama \pm standart sapma (SD) kullanıldı. NİMV tedavi modlarından AVAPS ve BPAP S/T modları karşılaştırıldı. Kategorik veriler için Ki kare testi uygulandı. Sayısal verilere normal dağılım gösterdiği için (Kolmogorov-Smirnov normal dağılım testi) student t testi (independent t test) kullanıldı. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası sayısal değerler tekrarlı ölçüm student t (paired t test) ile yapıldı. Ayrıca arter kan gazı parametreleri ile göz muayene bulguları arasında korelasyon olup olmadığına spearmans korelasyon analizi ile bakıldı. $p < 0.05$ istatistiksel anlamlı kabul edildi.

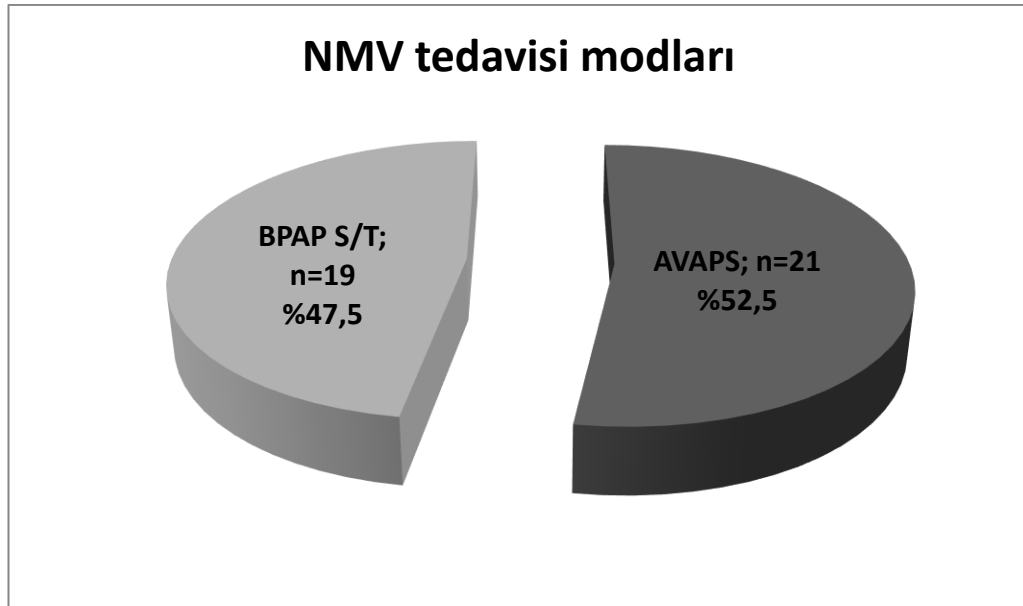
4. BULGULAR

Çalışmaya dahil olan 40 KOAH hastasının yaş ortalaması 67 ± 10 yıl olup, %17,5'i (7/40) kadındı (şekil 3).



Şekil 3. Çalışma grubu cinsiyet dağılımı

Tüm olguların tiroid fonksiyon testleri, başlangıç arter kan gazı ölçüm değerleri ve göz muayenesi bulguları tablo V'de özetlenmiştir.



Şekil 4. KOAH hastalarında uygulanan NMV tedavisinin uygulanan modlara göre dağılımı

Tablo V- Tüm Olguların Klinik Özellikleri

	N=40 Ortalama ± SD
Yaş (yıl)	67 ± 10
Sigara (paket yıl)	35 ± 27
Tiroid Fonksiyon Testleri	
Serbest T3 (pmol/L)	2,82 ± 0,51
Serbest T4 (pmol/L)	1,04 ± 0,26
TSH (mIU/L)	0,93 ± 1,21
Başlangıç Arter Kan Gazı Ölçümleri	
pH	7,38 ± 0,54
pCO ₂ (mmHg)	57,4 ± 11,2
pO ₂ (mmHg)	78,3 ± 26,4
HCO ⁻³ (mEq/L)	31,7 ± 4,4
p(A-a)O ₂	110 ± 44
Başlangıç Göz Muayenesi Bulguları	
İntraoküler Basıncı (mmHg)	12,3 ± 3,7
SKK (mikron)	542 ± 33,4
Düzeltilmiş En İyi Görme Keskinliği (%)	70 ± 20
NİMV parametreleri	
Maksimum IPAP (cmH ₂ O)	20 ± 3
Minimum IPAP (cmH ₂ O)	17 ± 2
EPAP (cmH ₂ O)	7 ± 1
Tidal Volüm (mililitre)	485 ± 50

P(A-a) O₂: alveolo arteriyel gradyant; SD: standart deviasyon; NİMV: non-invaziv mekanik ventilasyon; pCO₂:parsiyel karbondioksit basıncı; HCO³⁻:serum bikarbonat düzeyi; pO₂:parsiyel oksijen basıncı; TSH: tiroid stimulan hormon; IPAP: inspiratuar pozitif hava yolu basıncı; EPAP: ekspiratuar pozitif hava yolu basıncı; SKK: Santral kornea kalınlığı (Hastaların arter kan gazı oksijen tedavisi altında alınmıştır.)

KOAH atağında olan olguların %52,5'ine (21/40) AVAPS modunda, %47,5'ine (19/40) ise BPAP/ST modunda NMV tedavisi uygulandı (şekil 4). AVAPS modunda tedavi verilen hastalarla BPAP S/T modunda tedavi verilen hastaların cinsiyet dağılımı benzerdi (AVAPS tedavisi alan hastaların %76.2'si erkek, %23.8'i kadın, BPAP S/T alan hastaların %89.5'si erkek, 10.5'si kadın; p=0.248, tablo VI).

Tablo VI- NMV tedavisi verilen KOAH hastalarında kullanılan modların cinsiyete göre karşılaştırılması

	AVAPS Tedavisi	BPAP S/T Tedavisi	<i>p</i> değeri
	N (%)	N (%)	
Cinsiyet			
Erkek	16 (76,2)	17 (89,5)	0,248
Kadın	5 (23,8)	2 (10,5)	

AVAPS: Average volüme assured pressure support; BPAP S/T: Bilevel positive airway pressure spontan /timed

AVAPS modunda NMV tedavisi alan hasta grubu ile BPAP S/T modunda NMV tedavisi alan grubun yaş ortalamaları benzerdi. AVAPS ve BPAP S/T alan NMV tedavisi grupları arasında tiroid fonksiyon testleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (tablo VII).

Tablo VII- NMV tedavisi modlarına göre klinik bulguların karşılaştırılması

	AVAPS Tedavisi	BPAP S/T Tedavisi	<i>p</i> değeri
	N=21 Ortalama ± SD	N=19 Ortalama ± SD	
Yaş (yıl)	65 ± 10	69 ± 10	0,249
Troid Fonksiyon Testleri			
Serbest T3 (pmol/L)	2,80 ± 0,55	2,85 ± 0,48	0,777
Serbest T4 (pmol/L)	1,10 ± 0,30	0,98 ± 0,18	0,120
TSH (mIU/L)	0,89 ± 1,26	0,97 ± 1,20	0,845

AVAPS: Average volüme assured pressure support; BPAP S/T: Bilevel positive airway pressure spontan /timed; TSH: tiroid stimulan hormon;

AVAPS modunda tedavi verilen hastalarla BPAP S/T modunda tedavi verilen gruplar karşılaştırıldığında tedavi öncesi tansiyon arteryal, arter kan gazı değerleri ve göz muayene bulguları açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. Yine tedavi sonrası tansiyon arteryal, arter kan gazı değerleri ve göz muayene bulguları AVAPS ve BPAP S/T gruplarında benzer bulundu (tablo VIII).

Tablo VIII- NMV tedavisi modlarına göre tedavi öncesi ve tedavi sonrası klinik bulguların karşılaştırılması

	AVAPS Tedavisi N=21 Ortalama ± SD	BPAP S/T Tedavisi N=19 Ortalama ± SD	p değeri
Tansiyon Arteryal			
Tedavi Öncesi			
Sistolik tansiyon (mmHg)	122 ± 11	120 ± 13	0,666
Diastolik tansiyon (mmHg)	71 ± 7	68 ± 5	0,086
Tedavi Sonrası			
Sistolik tansiyon (mmHg)	120 ± 11	117 ± 11	0,376
Diastolik tansiyon (mmHg)	70 ± 9	66 ± 10	0,240
Arter Kan Gazı Ölçümleri			
Tedavi Öncesi			
pH	7,39 ± 0.52	7,37 ± 0.55	0,224
pCO ₂ (mmHg)	56,3 ± 12,6	58,7 ± 9,7	0,455
pO ₂ (mmHg)	79,1 ± 26,1	71,1 ± 27,5	0,807
HCO ³ (mEq/L)	31,5 ± 4,4	30,4 ± 4,4	0,463
p(A-a)O ₂	119 ± 36	101 ± 51	0,205
Tedavi Sonrası			
pH	7,41 ± 0.04	7,40 ± 0.54	0,453
pCO ₂ (mmHg)	54,1 ± 10,6	51,7 ± 10,9	0,500
pO ₂ (mmHg)	69,1 ± 31,1	93,2 ± 46,1	0,065
HCO ³ (mEq/L)	31,6 ± 3,4	31,0 ± 6,2	0,693
p(A-a)O ₂	95 ± 30	89 ± 43	0,621
Göz Muayenesi Bulguları			
Tedavi Öncesi			
İntraoküler basınç (mmHg)	13,0 ± 3,3	11.5 ± 4,0	0.217
SKK (mikron)	541 ± 34	544 ± 33	0,775
Düzeltilmiş En İyi Görme Keskinliği	70 ± 10	70 ± 20	
Tedavi Sonrası			
İntraoküler basınç (mmHg)	14,5 ± 3,4	12,7 ± 4,8	0,171
SKK (mikron)	540 ± 32	541 ± 3	0,844

AVAPS: Average volüme assured pressure support; BPAP S/T: Bilevel positive airway pressure spontan /timed; p(A-a) O₂: alveolo arteryal gradyant; SD: standart deviasyon; NMV: non-invaziv mekanik ventilasyon; pCO₂:parsiyel karbondioksit basıncı; HCO₃:serum bikarbonat düzeyi; pO₂:parsiyel oksijen basıncı; SKK: Santral kornea kalınlığı

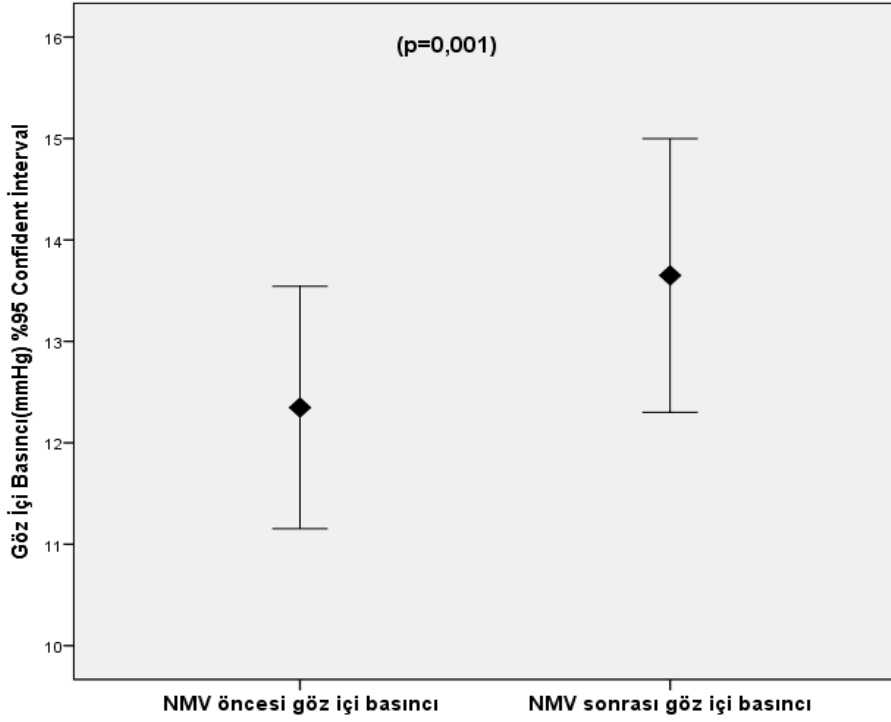
NMV tedavisi öncesi ve sonrası hastaların sistolik ve diastolik tansiyon ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Arter kan gazı değerlendirmesinde moddan bağımsız olarak NMV tedavisi sonrası, tedavi öncesine göre pH'da anlamlı artış, alveolo arteryel gradient ve pCO₂'de anlamlı azalma tespit edildi (tablo IX). Göz muayenesi bulgularından NMV tedavisi sonrası, tedavi öncesine göre ortalama intraoküler basıncın istatistiksel anlamlı düzeyde arttığı görüldü (12,3 mmHg ye karşı 13,6 mmHg;

p=0.001, tablo IX ve Şekil 5). SKK; NMV tedavisi sonrasında istatistiksel anlamlılığa yakın düzeyde azalmaktaydı (p=0.057, tablo V).

Tablo IX: Çalışmaya katılan tüm olgularda NMV tedavisi öncesi ve sonrası ölçülen arteriyel tansiyon, arter kan gazı değerleri, GİB ve SKK karşılaştırılması

	NMV Tedavisi	NMV Tedavisi	<i>p</i> <i>değeri</i>
	Öncesi	Sonrası	
	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	
Tansiyon Arteriyel			
Sistolik tansiyon (<i>mmHg</i>)	121 ± 11	118 ± 11	0,193
Diastolik tansiyon (<i>mmHg</i>)	69 ± 6	68 ± 9	0,481
Arter Kan Gazı Ölçümleri			
pH	7,38 ± 0,54	7,41 ± 0,47	0,002
pCO ₂ (<i>mmHg</i>)	57,3 ± 11,2	31,8 ± 5,7	0,014
pO ₂ (<i>mmHg</i>)	78,6 ± 26,4	80,8 ± 40,3	0,746
HCO ³⁻ (<i>mEq/L</i>)	31,2 ± 4,4	31,3 ± 4,8	0,555
p(A-a)O ₂	110 ± 44	92 ± 36	0,028
Göz Muayenesi Bulguları			
İntraoküler basınç (<i>mmHg</i>)	12,3 ± 3,7	13,6 ± 4,2	0,001
SKK (<i>mikron</i>)	542 ± 33	540 ± 33	0,057

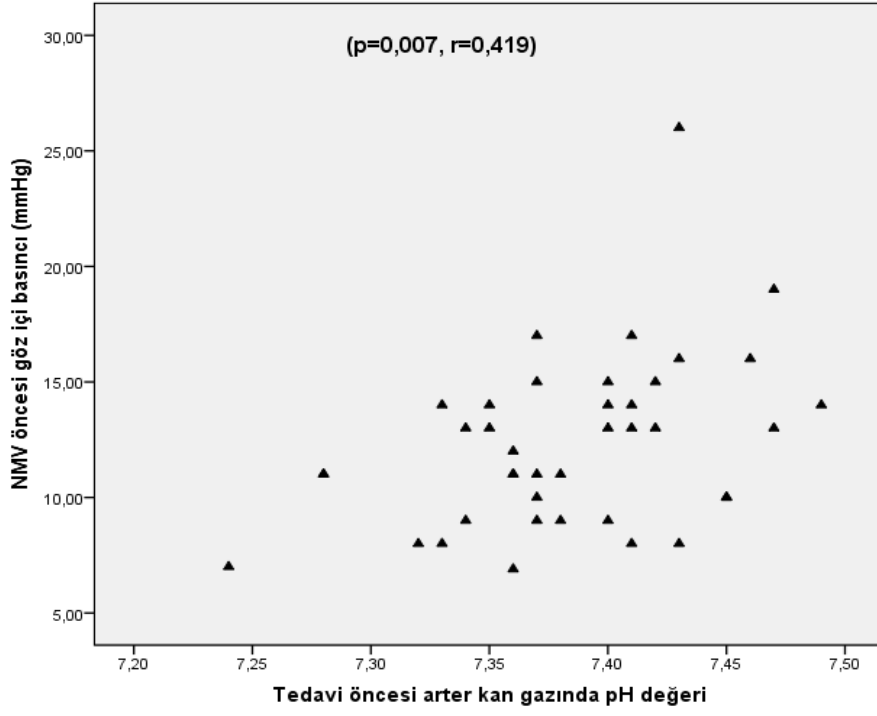
P(A-a) O₂ :alveolo arteriyel gradyant; SD: standart deviasyon; pCO₂:parsiyel karbondioksit basıncı; HCO³⁻:serum bikarbonat düzeyi; pO₂:parsiyel oksijen basıncı; NMV: non-invaziv mekanik ventilasyon, SKK: Santral kornea kalınlığı



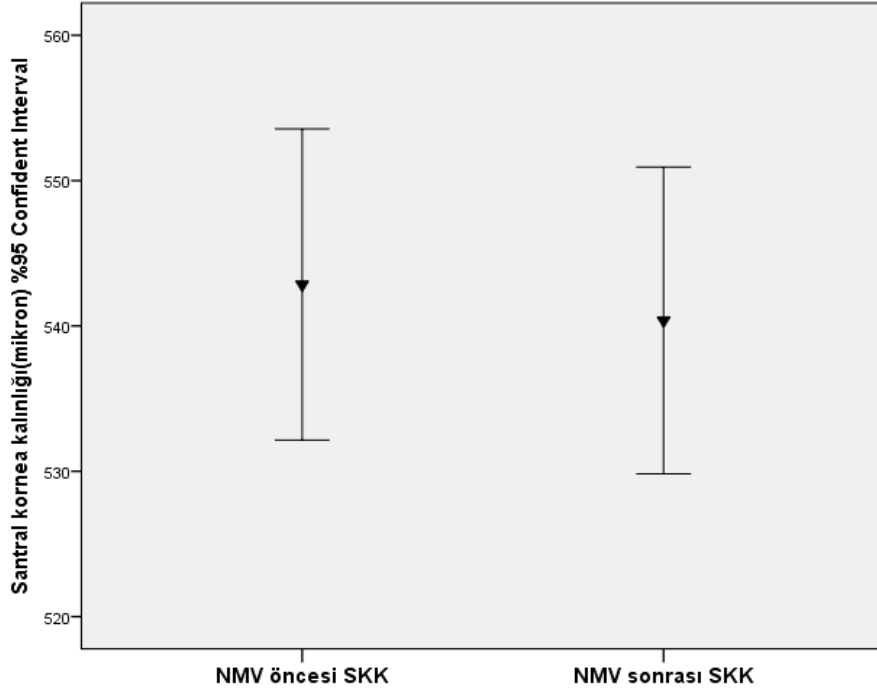
Şekil 5. NMV tedavisi öncesi ve sonrası göz içi basınçların karşılaştırması

NMV tedavisi öncesi arter kan gazı pH değeri ile GİB değeri arasında pozitif korelasyon tespit edildi ($p=0,007$, $r=0,419$; şekil 6).

NMV tedavisi sonrası arter kan gazı pH değeri ile tedavi sonrası SKK arasında anlamlı negatif korelasyon bulundu ($p=0,032$, $r=-0.340$; şekil 7).



Şekil 6. Tedavi öncesi GİB ile kan pH değeri korelasyonu



Şekil 7. Tedavi sonrası santral korneal kalınlık ile kan pH değeri korelasyonu (SKK:Santral kornea kalınlığı)

5.TARTIŞMA

Bu çalışmada KOAH Tip 2 solunum yetmezliği tanısı ile AVAPS ve BPAP S/T modu uygulanan hastalarda, NMV'un her iki modunda da GİB'ini istatistiksel olarak anlamlı oranda arttırdığı görüldü. Ayrıca NMV uygulanan iki grupta da istatistiksel anlamlılığa yakın olacak şekilde SKK'nın azaldığı izlendi. Bu çalışma bize GİB'i yüksek olgularda NMV'nun, GİB'i arttırdığı gerekçesiyle kullanımda dikkatli olunması gerekliliğini göstermiştir.

GİB; diüurnal, mevsimsel, kalp atımı, solunum, egzersiz, sıvı alımı, sistemik medikasyon ve topikal ilaçlarla değişim gösterebilir (99). GİB'deki günlük değişim ilk kez Sidler Huguen tarafından tariflenmiştir. GİB'de fizyolojik ritm gün içinde 3-6 mmHg, kardiyak ve solunum aktivitesine göre saniyeler içinde, menstrüel sıklusa göre aylar içinde değişebilir. GİB genellikle sabahları daha yüksek olmaktadır. Mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte plazma kortizol düzeyinin bunda etkili olabileceği düşünülmektedir (100, 101, 102). Yaptığımız ölçümde diüurnal varyasyondan kayanlanan ölçüm hatasına neden olmamak için; tüm hastalarımıza ölçümler aynı saatte yapılmıştır. (saat: 11.00)

GİB'i etkileyen faktörlerden biri de ilaç kullanımımızdır. Antikolinergikler; GİB'i arttırmaları (103). Beta reseptörleri göz boyunca eksprese edilir ve antagonistleri, hücre içi cAMP konsantrasyonunu azaltarak siliyer cisimdeki humör aköz üretimini azaltır. Beta reseptör antagonistlerinin GİB düşürücü potansiyelinin, başlangıç değerlerinden % 20 ila % 25 arasında olduğu tarif edilmiştir (104,105). Bizim çalışmamızda tüm hastalarımız aynı dozda beta-agonist almaktaydı (10 miligram salbutamol).

Ailesinde glokom öyküsü olanlarda yüksek doz inhaler steroid kullanımı ile oküler hipertansiyon arasında güçlü ilişki gösterilmiştir (106). Duyarlı

bireylerde hangi yolla uygulanırsa uygulansın kortikosteroid tedavisiyle dışı akımda azalma oluşarak GİB'de artış gelişebilmektedir (107). Çalışmaya aldığımız tüm hastaların son bir yılda KOAH atak nedeniyle en az bir yatışı vardı ve yatışlarında sistemik steroid tedavisi almışlardı. Tüm hastalar evde inhaler kortikosteroid kullanmaktaydı (1 mg/ml/gün).

Yanagi ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptığı çalışmada KOAH ilişkili vasküler değişiklikler, düşük oksijen saturasyonu, artmış oksidatif stres ve yaşlanma, iskemi ve hipoksemi lokal etkilerle retinal hücre hassasiyetini etkileyebilmektedir. Sigara içiminin gözdeki etkisi oküler ve retinal damarlarda azalmış kan akımı, otopregülasyonun bozulması, kororetinal ve optik sinir dolaşımında artan vasküler rezistans ve anormal koroidal vasküler aktivitesi olarak özetlenebilir (108). Bizim tüm hastalarımız sigara içicisi idi; ortalama 35 paket/yıl sigara öyküsü mevcuttu.

Pozitif basınçla tedavinin GİB etkileri için sonuçlar çelişkilidir. Sebastian RT ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada glokumu olan Obstrüktif Sleep Apne (OSA) tanılı hastada CPAP tedavisi sonrası göz bulgularının düzeldiği gözlemlenmişler (109). OSA tanılı hastalarda glokomun daha sık görüldüğünü belirten çalışmalar mevcuttur (110, 111). OSA; arteriyel hipertansiyon ve arteriyoskleroza ikincil optik sinir damar düzensizliği veya nitrik oksit (bir vazodilatör) ile endotelin (bir vazokonstriktör) arasındaki dengesizliğin optik nöropatiye katkıda bulunur. OSA tanılı hastalarda vazokonstrüksiyon yapan endotelin ve vazodilatör nitrik oksit arasındaki hipoksemi ilişkili dengesizlik ganglion hücre ölümüne ve retina sinir lifi tabakasında incelmeye neden olur. CPAP tedavisi ile bu patofizyolojik mekanizmaların düzelmesi glokomun tedavisine CPAP ın katkısını açıklayabilir (112).

Kiekens ve arkadaşları 21 hastada CPAP öncesi ve CPAP başladıktan 1 ay sonra GİB ölçmüşler. CPAP tedavisi sonrası GİB'in başlangıç değerine göre anlamlı olarak arttığını bulmuşlar. Aynı çalışmada CPAP kesilmesinden

30 dk sonra tekrar ölçümler yapmışlar ve CPAP kesilmesiyle GİB'te anlamlı düşüş tespit edilmiş (113).

Chaitanya ve arkadaşları yaptıkları derlemede OSA hastalarında GİB'ten bağımsız olarak glokom prevalansının fazla olduğunu söylenmiş. CPAP tedavisi alan OSA hastalarında düzenli glokom taraması ve GİB izlemesine tabi tutulması gerektiği belirtilmiş. CPAP tedavisinin, glokom hasarını ve ilerlemesini GİB'i yükselterek tetikleyebileceği söylenmiştir (114).

Ulusoy ve arkadaşlarının 70 OSA tanılı 36 sağlıklı bireyde yaptığı bir çalışmada 70 OSA hastası CPAP kullanan (n: 38) ve CPAP kullanmayan (n:32) grup olarak 2'ye ayrılmış. CPAP tedavisi alan hastalarda GİB'nin daha düşük olduğunu tespit edilmiş (115). Bu OSA 'nin vasküler sisteme yaptığı etkilerden glokoma neden olduğu ve CPAP tedavisi ile vasküler sistemdeki düzelmeye sekonder GİB düşüklüğü ile açıklanabilir.

Pepin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; OSA'lı yeni tanı almış 18 hastada ve yine 1 aylık CPAP tedavisi sonrasında GİB ve kan basıncı 24 saat boyunca her saat ölçülmüş. CPAP cihazı kullanımından önce, 18 hastanın 9'unda (% 50) GİB'de sirkadiyen değişiklik görülmemiş. OSA'lı hastalarda GİB'in günlük ritmini incelemişler. CPAP ile basıncı arttığını ve bu tedavi ile günlük GİB ritminin düzeldiğini bulmuşlar (116).

Çalışmamızda kan pH değeri arttıkça GİB'de artma saptadık. Petnounis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada rutin genel anestezi alan hastalara ventilatör ayarları ayarlanarak alkaloz ve asidoz oluşturulmuş ve hastaların GİB'leri incelenmiş. Hastalarda pH arttıkça GİB'de çok anlamlı bir şekilde azalma, pH azaldıkça GİB'de çok anlamlı bir şekilde artış tespit edilmiş (117). Bizim çalışmamızda buna tam ters olarak hastaların NMV tedavisi altında asidozlarının düzeldiği yani pH'larının arttığını tespit ettik. Buna rağmen GİB'lerinde de artış tespit ettik. Buna NMV tedavisinin asidozun düzelmesine rağmen GİB' i arttırdığını göstermiştir.

NMV modlarından BPAP S/T ve AVAPS modlarının Tip 2 solunum yetmezliği, obezite hipoventilasyon tedavisindeki etkinliklerini karşılaştıran çalışmalar literatürde bulunmaktadır (118,119). Bildiđimiz kadarıyla NMV'nin GİB ve SKK'na etkilerini karşılaştıran ilk çalışma bizim alışmamızdır. Çalışmamızda modlar arasında GİB ve SKK'na etkileri arasında bir fark bulmadık.



6 SONUÇ

Sonuç olarak biz çalışmamızda Tip 2 solunum yetmezliği gelişmiş hastalarımızda NMV tedavisi sonrası GİB'de artış ve SKK da incelmeye tespit ettik. Glokom tanılı hastalarda GİB'in 1 mmHg artışının glokom progresyonunu %10 azalttığı düşünüldüğünde (120) bu artışın glokom tanılı KOAH hastalarında önemli olduğunu düşünmekteyiz. Glokom hastalarında bu artışın daha belirgin olabileceği düşünebilir, bu konuda daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.



7 KAYNAKLAR

1. Jeffrey PK. Remodelling in asthma and chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 28-38
2. Fabri LM, Romagnoli M, Corbetta L. Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:418-24
3. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Available from: <http://goldcopd.org>
4. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol.* 2006 Mar;90(3):253-4
5. Quigley HA. Number of people with glaucoma worldwide. *Br J Ophthalmol.* 1996 May;80(5):389-93
6. Klein BE, Klein R, Linton KL. Intraocular pressure in an American community. The Beaver Dam Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1992 Jun;33(7):2224-8
7. Mitchell P, Smith W, Chey T, Healey PR. Open-angle glaucoma and diabetes. The Blue Mountains Eye Study, Australia. *Ophthalmology* 1997; 104: 712-718
8. Leske MC, Connell AM, Wu SY, et al: Risk factors for open angle glaucoma. The Barbados Eye Study. *ArchOphthalmol* 113:918_24, 1995
9. Shiose Y, Kitazawa Y, Tsukahara S, Akamatsu T, Mizokami K, Futa R, Katsushima H, Kosaki H Epidemiology of glaucoma in Japan--a nationwide glaucoma survey. *Jpn J Ophthalmol.* 1991;35(2):133-55
10. Leske MC, Connell AM, Wu SY, Nemesure B, Li X, Schachat A, Hennis A. Incidence of open-angle glaucoma: the Barbados Eye Studies. The Barbados Eye Studies Group. *Arch Ophthalmol.* 2001 Jan;119(1):89-95
11. Sommer A, Tielsch JM, Katz J, et al. Relationship between intra ocular pressure and primary open angle glaucoma among white and black Americans. The Baltimore Eye Survey. *Arch Ophthalmol* 109:1090_5, 1991
12. Mitchell P, Smith W, Attebo K, et al. Prevalence of open angle glaucoma in Australia. The Blue Mountain Eye Study *Ophthalmology* 1996;103:1661-9

13. Tzanakis N, Anagnostopoulou U, Filaditaki V, Christaki P, Siafakas N. Prevalence of COPD in Greece. *Chest* 2004;125(3):892-900
14. Balkissoon R, Lommatzsch S, Carolan B, Make B. Chronic obstructive pulmonary disease: a concise review. *Med Clin North Am* 2011;95(6):1125-41
15. Yıldırım N. KOAH patogenezi. In: Umut S, Yıldırım N, editors. *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH)*; 2005. p. 41-57.
16. Toraks Derneği. *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı tanı ve tedavi rehberi*. *Toraks Dergisi* 2000; 1: 1-25
17. Gülbay BE, Acıcan T. Patogenez ve inflamasyon. In: Saryal S, Acıcan T, editors. *Güncel bilgiler ışığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı*; 2003. p. 21-33
18. Stockley RA. Neutrophils and protease/antiprotease imbalance. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160: 49-52
19. Wright DT, Cohn LA, Li H, Fischer B, Li CM, Adler KB. Interactions of oxygen radicals with airway epithelium. *Environ Health Perspect* 1994;102 Suppl 10: 85-90
20. Blanc PD, Iribarren C, Trupin L, Earnest G, Katz PP, Balmes J, et al. Occupational exposures and the risk of COPD: dusty trades revisited. *Thorax* 2009;64(1):6-12
21. Task force on the phenotype of the polycystic ovary syndrome of the Androgen Excess Society. Position statement: The Androgen Excess Society evidence-based criteria for defining the polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91 : 9237 - 9245
22. Lee MH, Hancox RJ. Effects of smoking cannabis on lung function. *Expert Rev Respir Med* 2011;5(4):537-46; quiz 547
23. Ko FW, Hui DS. Outdoor air pollution: impact on chronic obstructive pulmonary disease patients. *Curr Opin Pulm Med* 2009;15(2):150-7
24. Han MK. Update in chronic obstructive pulmonary disease in 2010. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183(10):1311-5
25. Seibold MA, Schwartz DA. The lung: the natural boundary between nature and nurture. *Annu Rev Physiol* 2011; 73 : 457-78
26. Guerra S. Overlap of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 2005;11(1):7-13
27. Camp PG, O'Donnell DE, Postma DS. Chronic obstructive pulmonary disease in men and women: myths and reality. *Proc Am Thorac Soc* 2009;6(6):535-8
28. Sin DD, Cohen SB, Day A, Coxson H, Pare PD. Understanding the biological differences in susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease between men and women. *Proc Am Thorac Soc* 2007;4(8):671-4

29. Tam A, Morrish D, Wadsworth S, Dorscheid D, Man SF, Sin DD. The role of female hormones on lung function in chronic lung diseases. *BMC Womens Health* 2011; 11: 24
30. Georgopoulos D, Anthonisen NR. Symptoms and Signs of COPD. In: Chaniak NS, editor. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. Philadelphia: WB Saunders Company; 1991. p. 357-363
31. Romagnoli I, Rcheldi L, Fabbri LM. Asthma and COPD. In: Bapnes P, Diazen J, Rannard S, Thomson L, editors. *Diagnosis*. Amsterdam: Academic Press; 2002. p. 447-455
32. Irwin RS, Richter JE. Gastroesophageal reflux and chronic cough. *Am J Gastroenterol* 2000;95(8 Suppl):S9-14
33. Chhabra SK. Pulmonary hypertension associated with chronic obstructive pulmonary disease. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2010;52(1):29-40
34. van Ede L, Yzermans CJ, Brouwer HJ. Prevalence of depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Thorax* 1999;54(8):688-92
35. Soriano JB, Lamprecht B, Ramirez AS, et al. Mortality prediction in chronic obstructive pulmonary disease comparing the GOLD 2007 and 2011 staging systems: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Respir Med* 2015;3: 443-50
36. Kim J, Yoon HI, Oh YM, et al. Lung function decline rates according to GOLD group in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10: 181927
37. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(5 Pt 1):1418-22
38. Buist AS, Sexton GJ, Nagy JM, Ross BB. The effect of smoking cessation and modification on lung function. *Am Rev Respir Dis* 1976;114(1):115-22
39. Kocabaş A, Atış S, Çöplü L, ve ark. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOA) Koruma, Tanı ve Tedavi raporu 2014. *Turk Thorac J* 2014;15:S1-S76
40. Pascoe S, Locantore N, Dransfield M, et al. Blood eosinophil counts, exacerbations and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2015;3: 435-42
41. Siddiqui SH, Guasconi A, Vestbo J, et al. Blood Eosinophils: A biomarker of Response to Extrafine Beclomethasone/Formoterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:523-5

42. Demir T. KOAH'ta Solunum fonksiyon testleri. In: Umut S, Yıldırım N, editors. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. İstanbul: Turgut Yayıncılık ve Ticaret A.Ş.; 2005. p. 74-82
43. Wagner PD. Effects of COPD on gas exchange. In: NS C, editor. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Philadelphia: WB Saunders Co; 1991. p. 73-79
44. Osma E. Solunum Sistemi Radyolojisi (Normal ve Patolojik). In: Havayolu hastalıkları. İzmir: Çağdaş Ofset; 2000. p. 159-172
45. O'Brien C, Guest PJ, Hill SL, Stockley RA. Physiological and radiological characterisation of patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Thorax* 2000;55(8):635-42
46. Naeije R, MacNee W. Pulmonary circulation. In: MacNee W, Pride N, Rennard SI, editors. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2nd ed. London: Chapman and Hall; 2003. p. 228-242
47. Glaab T, Vogelmeier C, Buhl R. Outcome measures in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): strengths and limitations. *Respir Res* 2010; 11: 79
48. Sethi S, Evans N, Grant BJ, Murphy TF. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2002;347(7):465-71
49. Wu J, Sin DD. Improved patient outcome with smoking cessation: when is it too late? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011; 6: 259-67
50. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2011(2):CD006103
51. Wu P, Wilson K, Dimoulas P, Mills EJ. Effectiveness of smoking cessation therapies: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2006; 6: 300
52. Ries AL, Bauldoff GS, Carlin BW, Casaburi R, Emery CF, Mahler DA, et al. Pulmonary Rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2007;131(5 Suppl):4S-42S
53. Rice KL, Dewan N, Bloomfield HE, Grill J, Schult TM, Nelson DB, et al. Disease management program for chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182(7):890-6
54. Umut S. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Oksijen Tedavisi. In: Umut S, Erdiñç E, editors. Tanımdan Tedaviye Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. 6th ed. İstanbul: Toraks Kitapları; 2008. p. 177-84
55. Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23(6):932-46

56. Nannini L, Cates CJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long acting beta-agonist in one inhaler for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;3
57. Pauwels RA, Rabe KF. Burden and clinical features of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Lancet* 2004;364(9434):613-20
58. Liu HM, Zhen GH, Zhang ZX, Zhang HL, Cao Y, Wang T, et al. [Effects of bone marrow mesenchymal stem cells transplantation on the apoptosis of alveolar wall cells in papain and Co60-induced pulmonary emphysema rats]. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi* 2008;24(2):210-4
59. Gupta N, Su X, Popov B, Lee JW, Serikov V, Matthay MA. Intrapulmonary delivery of bone marrow-derived mesenchymal stem cells improves survival and attenuates endotoxin-induced acute lung injury in mice. *J Immunol* 2007;179(3):1855-63
60. Cheyne L, Irvin-Sellers MJ, White J. Tiotropium versus ipratropiumbromide for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD009552
61. Appleton S, Jones T, Poole P, et al. Ipratropium bromide versus shortacting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD001387
62. Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:332-8
63. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;364:1093-103
64. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, et al. IndacaterolGlycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N Engl J Med* 2016;374:2222-34
65. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987;106(2):196-204
66. Connors AF, Jr., Dawson NV, Thomas C, Harrell FE, Jr., Desbiens N, Fulkerson WJ, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154(4 Pt 1):959-67
67. Ram FS, Rodriguez-Roisin R, Granados-Navarrete A, Garcia-Aymerich J, Barnes NC. WITHDRAWN: Antibiotics for

- exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011(1):CD004403
68. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, Piantadosi S, Wise R, Ries A, et al. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003;348(21):2059-73
 69. Rabec C, Rodenstein D, Leger P, Rouault S, Perrin C, Gonzalez-Bermejo J et al. Ventilator modes and settings during non-invasive ventilation: effects on respiratory events and implications for their identification. *Thorax* 2011; 66(2): 170-8
 70. Briones Claudett KH, Briones Claudett M, Chung Sang Wong M, Nuques Martinez A, Soto Espinoza R, Montalvo M et al. 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
 71. Crisafulli E, Manni G, Kidonias M, Trianni L, Clini EM. Subjective sleep quality during average volume assured pressure support (AVAPS) ventilation in patients with hypercapnic COPD: a physiological pilot study. *Lung* 2009; 187(5): 299-305
 72. Akciğer Sağlığı ve Yoğun Bakım Derneği (TR). Noninvaziv mekanik ventilasyon. Ankara: Grafitürk; 2013
 73. Türk Toraks Derneği (TR). Solunum yetmezliği ve mekanik ventilasyon. İstanbul: AVES Yayıncılık; 2010
 74. Metha S, Hill N. Noninvasive ventilatoin. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(2): 540-77
 75. Pingleton SK. Complications of acute respiratory failure. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137(6): 1463-93
 76. Antonelli M, Conti G, Rocco M, Bui M, De Blasi RA, Vivino G et al. A comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 1998; 339(7): 429-35
 77. Nouridine K, Combes P, Carton MJ, Beuret P, Cannamela A, Ducreux JC. Does noninvasive ventilation reduce the ICU nosocomial infection risk? A prospective clinical survey. *Intensive Care Med* 1999; 25(6): 567-73
 78. Carrillo A, Ferrer M, Gonzalez-Diaz G, Lopez-Martinez A, Llamas N, Alcazar M et al. Noninvasive ventilation in acute hypercapnic respiratory failure caused by obesity hypoventilation syndrome and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186(12): 1279-85
 79. American Academy Of Ophthalmology. Glaucoma, 2007-2008
 80. Hayreh S.S., Zimmerman M.B., Podhajski P., Alward W.L.M.: Nocturnal arterial hypotension and its role in optic nevre head and ocular ischemic disorders, *Am J Ophthalmol*; 117: 603-24,1994

81. Rader J., Feuer W.J., Anderson D.R. Peripapillary vasoconstriction in the glaucomas and the anterior ischemic optic neuropathies, *Am J Ophthalmol*; 117: 72-80, 1994
82. Karadimas P: Hypothyroidizm and glaucoma *Am J Ophtalmol.*;131(1):126128,2001
83. Larsson L. I., Pach J.M., Brubaker R.F., Rettig E.S.:Aqueous humor dynamics inpatients with diabetes mellitus. *Am J Ophtalmol.*;120(3):362-367,1995
84. Orhan M. Hümör Aköz Dinamiği. *Glokom*, 2003; American Academy Of Ophtalmology. *Glaucoma*,2007-2008; Türk Oftalmoloji Derneği Akademik Eğitim Programı,26.Ulusal oftalmoloji kursu, *Glokom*, Nisan-2006
85. Toris C.B.,Pederson J.E.: Aqueous humor dynamics in the aging human eye.*Am J Ophtalmol.*;127(4):407-412,1999.
86. David K. Dueker, Kuldev Singh , Shan C. Lin , Robert D. Fechtner , Don S. Minckler,John R. Samples and Joel S. Schuman: Corneal Thickness Measurement in the Management of Primary Open-angle Glaucoma A Report by the American Academy of Ophthalmology; Volume 114, Issue 9, 17791787,2007
87. Aachal Kotecha: What Biomechanical Properties of the Cornea Are Relevant for the Clinician? *Survey of ophtalmology* ; Volume 52, Issue 6, Supplement 1,2007
88. Türk Oftalmoloji Derneği Akademik Eğitim Programı,26.Ulusal oftalmoloji kursu, *Glokom*, Nisan-2006
89. Frenkel R, Hong Y, Shin D. Comparison of the Tono-Pen to the Goldmann applanation tonometer. *Arch Ophthalmol* 1988; 106: 750-3
90. Kao SF, Lichter PR, Bergstrom TJ, Rowe S, Musch DC. Clinical comparison of the Oculab Tono-Pen to the Goldmann applanation tonometer. *Ophthalmology* 1987; 94: 1541-4.
91. Panek WC, Boothe WA, Lee DA, Zemplyeni E, Pettit TH. Intraocular pressure measurement with the Tono-Pen through soft contact lenses. *Am J Ophthalmol* 1990;109: 62-5.
92. Khan JA. LaGreca BA. Tono-Pen estimation of intraocular pressure through bandage contact lenses. *Am J Ophthalmol* 1989; 108: 422-5.
93. Kergoat H, He´rard ME & Lemay M (2006): RGC sensitivity to mild systemic hypoxia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47: 5423–5427.
94. Palombi K, Renard E, Levy P, Chiquet C, Deschaux Ch, Romanet JP & Pe´pin JL (2006): Non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy is nearly systematically associated with obstructive sleep apnoea. *Br J Ophthalmol* 90: 879–882.
95. Kargi SH, Altin R, Koksall M, Kart L, Cinar F, Ugurbas SH & Ayoglu F (2005): Retinal nerve fibre layer measurements are reduced in

- patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eye* 19: 575–579.
96. Karakucuk S, Goktas S, Aksu M, Erdogan N, Demirci S, Oner A, Arda H & Gumus K (2008): Ocular Blood flow in patients Fig. 2. Normal visual evoked potential recordings of the same patient in each eye. *Acta Ophthalmologica* 2012 with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 246: 129–134
 97. Mills NL, Miller JJ, Anand A et al. (2008): Increased arterial stiffness in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a mechanism for increased cardiovascular risk. *Thorax* 63: 306–311.
 98. Öge İ.: Glokomun medikal tedavisindeki yenilikler. *MN Ophthalmol.* 2010;17:29-35
 99. Hoskins HD, Kass MA (Eds). *Becker-Shaffer's Diagnosis and therapy of Glaucoma.* The C.V. Mosby Co, St. Louis 1989
 100. Ufuk Şahin Tiğ. Göz içi basınç ölçümünde hata kaynakları. *S.D.Ü. Tıp Fak. Derg.* 2006 : 13 (3)/ 32-35
 101. Sihota R, Saxena R, Gogoi M, Sood A, Gulati V, Pandey RM. A comparison of the circadian rhythm of intraocular pressure in primary phronic angle closure glaucoma, primary open angle glaucoma and normal eyes. *Indian J Ophthalmol.* 2005 Dec;53(4):243-7. 77
 102. David R, Zangwill L, Briscoe D, Dagan M, Yagev R, Yassur Y. Diurnal intraocular pressure variations: an analysis of 690 diurnal curves. *Br J Ophthalmol.* 1992 May;76(5):280-3
 103. Yuji Oba, Tareq Zaza, and Danish M Thameem. Safety, tolerability and risk benefit analysis of tiotropium in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2008 Dec; 3(4): 575–584
 104. Schmidl D1, Schmetterer L, Garhöfer G, Popa-Cherecheanu A. Pharmacotherapy of glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2015 Mar;31(2):63-77.
 105. European Glaucoma Society. Terminology and guidelines for glaucoma. 3rd ed. Savona: Editrice DOGMA; 2008. Pfeiffer N., Lamparter J., Gericke A., Grus F.H., Hoffmann E.M., and Wahl J. Neuroprotection of medical IOP-lowering therapy. *Cell. Tissue Res.* 353:245–251, 2013
 106. Opatowsky I, Feldman RM, Gross R, Fedman ST. Intraocular pressure elevation associated with inhalation and nasal corticosteroids. *Ophthalmology.* 102:177-179, 1995
 107. Yanoff M, Duker J.S, 2007; European Glaucoma Society, Glokom için terminoloji ve rehber, 2003
 108. Yanagi M, Kawasaki R, Wang JJ, Wong TY, Crowston J & Kiuchi Y (2011): Vascular risk factors in glaucoma: a review. *Clin Experiment Ophthalmol* 39: 252–258.

109. Sebastian RT, Johns S, Gibson RA (2006) Treating obstructive sleep apnoea syndrome: does it improve visual field changes? *Eye (Lond)* 20 : 118–120
110. Karakucuk S, Goktas S, Aksu M, Erdogan N, Demirci S, Oner A, Arda H, Gumus K. Ocular blood flow in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008 Jan;246(1):129-34
111. Ege G Balbay *, Oner Balbay, Ali N Annakkaya, Kezban O Suner, Harun Yuksel, Murat Tunç, Peri Arbak. Obstructive sleep apnoea syndrome in patients with primary open-angle glaucoma.
112. Hayreh SS. Acute ischemia disorders of the optic nerve: pathogenesis, clinical manifestations, and management. *Ophthalmol Clin North Am* 1996; 9: 407–442
113. Kiekens S, De Groot V, Coeckelbergh T, Tassignon MJ, van de Heyning P, De Backer W, et al. Continuous positive airway pressure therapy is associated with an increase in intraocular pressure in obstructive sleep apnea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49: 934-40
114. Chaitanya A, Pai VH, Mohapatra AK, Ve RS. Glaucoma and its association with obstructive sleep apnea: A narrative review. *Oman J Ophthalmol*. 2016 Sep-Dec;9(3):125-134
115. Ulusoy S, Erden M, Dinc ME, Yavuz N, Caglar E, Dalgic A, Erdogan C. Effects of Use of a Continuous Positive Airway Pressure Device on Glaucoma. *Med Sci Monit*. 2015 Nov 8; 21: 3415-9.
116. Pépin J-L, Chiquet C, Tamisier R et al: Frequent loss of nyctohemeral rhythm of intraocular pressure restored by nCPAP treatment in patients with severe apnea. *Arch Ophthalmol*, 2010; 128: 1257–63
117. Petounis AD, s. Chondrelis S, and a. Vadaluka-Sekioti, Effect of hypercapnea and hyperventilation on human intraocular pressure during general anaesthesia following acetazolamide administration. *British Journal of Ophthalmology*, 1980, 64, 422-425
118. Briones Claudett KH, Briones Claudett M, Chung Sang Wong M et al. Noninvasive mechanical ventilation with average volume assured pressure support (AVAPS) in patients with chronic obstructive pulmonary disease and hypercapnic encephalopathy.. *BMC Pulm Med*. 2013 Mar 12;13:12.
119. Maxime Patout, Frédéric Gagnadoux, Claudio Rabec. et al. AVAPS-AE vs. ST mode: A randomised controlled trial in patients with obesity hypoventilation syndrome. *European Respiratory Journal* 2018 52: PA1674
120. Gregg Heatley. Does Every mmHg Really Matter?. *Review of ophthalmology*. 2005

