

Türkiye  
Solunum  
Araştırmaları  
Derneği  
(TÜSAD) **28.**  
**ULUSAL**  
**KONGRESİ**  
**SOLUNUM 2006**

**20-23 Eylül 2006**  
**Kervansaray Lara Oteli, Antalya**



[www.solunum.org.tr/solunum2006](http://www.solunum.org.tr/solunum2006)







## ASTIM GOAL'Ü YEDİ.



Yapılan GOAL çalışmasında Seretide ile hastaların %41'inde TAM KONTROL'e ulaşıldı.<sup>1</sup>

**Seretide™ 100 mcg, 250 mcg, 500 mcg Diskus™ Kısa Ürün Bilgisi Formülü:** Seretide 100 mcg, 250 mcg, 500 mcg Diskus, her bir uygulamada 50 mcg salmeterol ve 100 mcg, 250 mcg veya 500 mcg flutikazon propiyonat içeren inhalasyon preparatıdır. **Endikasyonları:** Seretide, kombinasyon (bronkodilatör ve inhale kortikosteroid) kullanımının uygun olduğu yetişkin ve 12 yaş ve üstü çocuklarda astım dahil reversibl obstrüktif akciğer hastalığının düzenli tedavisinde endikedir. Ayrıca orta ve ağır KOAH'lı hastalarda 6 hafta-3 ay içinde Seretide tedavisine cevap alındığında (veya semptomatik iyileşme görüldüğünde) düzenli tedavide endikedir. **Kontrendikasyonları:** Preparatın bileşimindeki maddelerden herhangi birine asırı duyarlılığı olan hastalarda kullanılmamalıdır. **Uyarılar, Önlemler:** Reversibl obstrüktif akciğer hastalıklarının tedavisi normalde kademeli bir program izlenmelidir ve hastalar hem klinik olarak hem de akciğer fonksiyon testleriyle izlenmelidir. Seretide Diskus hızlı ve kısa etkili bronkodilatör (ör. salbutamol) gerektiren akut semptomlarda hemen rahatlamak için önerilmez. Hastalara hemen rahatlamak için kullanılmaları gereken ilaçları her zaman yanlarında bulundurmaları hatırlatılmalıdır. Semptomları kontrol için kısa etkili inhale beta-2 adrenoseptör agonistlerin kullanımında artış astımın kötüleştiğini gösterir. Astımda ani ve artan kötüleşme hayatı tehdit edicidir ve hasta tekrar bir hekime görünmelidir. Kortikosteroid dozunun artırılması düşünülmelidir. Yetersiz adrenal cevap olasılığından dolayı, oral steroid tedavisinden sonra HPA fonksiyonlarının düzelmesi için birkaç ay geçmesi gerekmektedir. Sres ve şiddetli astım ataklarında sistemik steroid tedavisi kesilmiş olan hastalar tekrar oral kortikosteroid tedavisine başlamaları ve acil olarak hekimlerine başvurmaları hususunda bilgilendirilmelidir. Inhale flutikazon propiyonat tedavisine geçildiğinde, sistemik steroid dozu yavaş yavaş azaltılmalı ve hastalar stres zamanlarında ve şiddetli astım ataklarında ilave tedavi için gereklilik olabileceğini gösteren steroid uyarı kartları tasımları hususunda tesvik edilmelidir. **Gebelik ve emzirme döneminde kullanımı:** Gebelik kategorisi C'dir. Salmeterol katekolamin ve flutikazon propiyonatın insan gebelik ve emzirme döneminde kullanımı ile ilgili deneyim yoktur. Gebelerde ve emziren annelerde Seretide kullanımı ancak ilacın anneye sağlanması beklenen yararları fetüse ya da çocuğa olan muhtemel zararlarından büyük işe düşünülür. **Yan Etkiler/Advers Etkiler:** Seretide salmeterol ve flutikazon propiyonatın kombinasyonu olduğundan advers etkilerin tipi ve şiddetinin her bir bileşikle ilgili olması beklenir. Bu iki bileşimin bir arada verilmesiyle ilave advers etkiler bildirilmemiştir. **Salmeterol:** Titreme, subjektif palpasyon, başağrısı gibi beta-2 agonistlerin farmakolojik yan etkileri bildirilmemiştir. Bunlar gecici olup, düzenli tedavi ile azalır. Özellikle hassas olan bazı hastalarda kardiyak aritmiler (atrial fibrilasyon, supraventriküler taşikardi ve ekstrasistolli) içeren bildirilmiştir. **Flutikazon propiyonat:** Bazı hastalarda ağızda ve boğazda kandidiyazis ve ses kısıklığı görülür. Hem kandidiyazis hem de ses kısıklığı önlemek için inhalasyonu takiben ağız su ile gargara yapılarak calkalanması yararlı olabilir. Semptomatik kandidiyazis, Seretide Diskus tedavisine devam edilirken topikal antifungaliler ile tedavi edilebilir. Ciltte asırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir. **İlac Etkileşimleri:** Tiazid diüretiklerinin ortaya çıkardığı EKG değişiklikleri/hipokalemi, beta-agonistler beraber uygulandığında (özellikle beta-agonistlerin önerilen dozları aşıldığında) daha da kötüleşebilir. Selektif veya selektif olmayan beta-blokerler reversibl obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda kullanılmaları zorunlu olacak bir neden yoksa kullanılmamalıdır. Güçlü CYP3A4 inhibitörleri (örneğin ketokonazol, ritonavir) ile birlikte kullanıldığında, flutikazon propiyonatın sistemik olarak maruz kalma potansiyeli artacağından dikkat edilmelidir. Seretide Diskus monoaminoksidaz inhibitörleri ve trisiklik antidepresanlar ile beraber uygulanırken ya da bu tedavilerin birikimlerinden sonra henüz 2 hafta geçmedikçe çok dikkatli olunmalıdır. **Kullanım Sekli ve Dozu:** Seretide Diskus sadece oral inhalasyon yoluyla kullanılır. Optimum terapötik yarar sağlamak için semptomları kontrol altına alarak düzenli olarak doktor kontrolünde bulundurulmalıdır Seretide Diskus dozunun optimum düzeyde kalması sağlanmalı, sadece doktor önerisi ile değiştirilmelidir. **Yetişkinler ve 12 yaşından büyük çocuklar:** Günde 2 defa bir inhalasyon Seretide 100 mcg Diskus veya bir inhalasyon Seretide 250 mcg Diskus veya bir inhalasyon Seretide 500 mcg Diskus kullanılabilir. **4 yaş ve daha büyük çocuklar:** Günde 2 defa bir inhalasyon Seretide 100 mcg Diskus ile Seretide 500 mcg Diskus salmeterol/flutikazon propiyonat arasındadır. **Yenidoğan, bebek yetmezliği ve hepatik yetmezlik olan hastalar:** Dozu ayarlamaya gerek yoktur. **Asırı Dozaj:** Seretide'in asırı dozajı ile ilgili klinik çalışmalardan elde edilen herhangi bir veri yoktur. Ancak her iki ilacın asırı dozu ile ilgili bilgiler aşağıda verilmiştir: Salmeterolün asırı dozajında görülen semptomlar tremor, başağrısı ve taşikardidir. Seretide Diskus asırı dozajında tercih edilen antidot kardiyoselektif bir beta-bloker ajandır. Eğer Seretide, ilacın içindeki beta-agonist asırı dozajında dolayı kesilmişse, uygun steroid replasman tedavisine başlanması düşünülmelidir. Flutikazon propiyonatın asırı dozajı için acil olarak adrenal fonksiyonun baskılanmasına yol açabilir. Bu durum acil önlem alınmasını gerektirmez. Flutikazon propiyonatın asırı dozajı durumunda Seretide tedavisine hala semptomları kontrol edecek düzeyde devam edilmelidir. **Ticari Takdim Sekli ve Ambalaj Muhtevası:** Seretide 100 mcg, 250 mcg, 500 mcg Diskus, 60 blisterlik alüminyum folyo taşıyan bir adet Diskus cihazı içeren karton kutularda satılmaktadır. **Ruhsat Sahibinin İsim ve Adresi:** GlaxoSmithKline İlaçları San. ve Tic. A.Ş., Levent-İstanbul **Ruhsat Tarih ve Numarası:** Seretide 100 mcg Diskus: 20.12.2001 - 111/40, Seretide 250 mcg Diskus: 14.3.2002 - 111/96, Seretide 500 mcg Diskus: 20.12.2001 - 111/39. **Prospektüs Onay Tarihi:** Seretide 100 mcg, 250 mcg, 500 mcg Diskus: 01.07.2003 **Ruhsat ile satılır:** 15 Temmuz 2005 tarihi itibarıyla Seretide 100 mcg Diskus 60,37 YTL (60.370.000 TL), Seretide 250 mcg Diskus 82,40 YTL (82.400.000 TL), Seretide 500 mcg Diskus 110,29 YTL (110.290.000 TL)'dir. **Prospektüs Kodu:** Seretide 100 mcg, 250 mcg, 500 mcg Diskus: 12/18.06.03/MDPI/C

TM: Seretide ve Diskus, GlaxoSmithKline şirketler grubunun tescilli markalarıdır.

**Referans:** 1. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJK, Pauwels RA, Pedersen SE, and The GOAL Investigators Group. Can Guideline-defined Asthma Control be Achieved? The Gaining Optimal Asthma Control Study. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2004; 170:836-844.

DAHA GENİS BİLGİ İÇİN FİRMAMIZA BASVURUNUZ.

GlaxoSmithKline İlaçları San. ve Tic. A.Ş.

Büyükdere Cad. No: 173 1. Levent Plaza B Blok 34394 1. Levent/İSTANBUL

www.gsk.com.tr



www.solunum.com



Seretide  
salmeterol/flutikazon propiyonat  
Promise



## KONGRE SUNUŞ

Değerli meslektaşlarımız,

Göğüs Hastalıkları alanının en köklü uzmanlık derneği olan Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği (TÜSAD)'ın 28. Ulusal Kongresi- "SOLUNUM 2006"ya hoşgeldiniz. Göğüs Hastalıkları topluluğunun ilk uzmanlık örgütü olan TÜSAD 1970 yılında kurulmuş ve bugüne kadar 27 adet ulusal kongre ile sayısız sempozyum ve diğer bilimsel etkinliği sizlerin desteği ile gerçekleştirmiştir. 2000-2004 yılları arasında uluslararası boyutu ön planda olan sempozyum ve kongrelere ağırlık verilmiş ancak 2005 yılından itibaren, ulusal bir uzmanlık derneğinin vazgeçilmez bir fonksiyonu olarak ulusal kongreler 27. kongre ile tekrar ön plana çıkarılmıştır.

2000 yılında diğer uzmanlık derneği olan Toraks Derneği ile birlikte "Türk Göğüs Hastalıkları Yeterlilik Kurulu"nu oluşturan TÜSAD, son birkaç yıldır yapısal bir değişim sürecini de başlatmış, günümüz koşullarında bir uzmanlık derneğinin yürütmesi gereken tüm fonksiyonları yerine getirebilecek şekilde örgütlenmesini sürdürmüştür. Önümüzdeki yıllar hep birlikte uzmanlık alanımızda yoğun bir etkileşim, iletişim ve bilgi aktarımını yaşayacağımız bir dönem olacaktır.

Kongre'de; günlük pratikte gereksinme duyduğumuz bilgilerin farklı konu başlıklarında güncellenmesi yanısıra ülkemizde çok zor koşullarda elde edilen bilimsel üretimin daha interaktif ve etkin bir şekilde değerlendirilmesi sağlanacaktır. Uzmanlık alanımızla, yakın ilişkili olduğumuz uzmanlık alanları ve tıp uygulamaları ile ilgili sosyal ve ulusal konuların farklı boyutlarıyla değerlendirildiği oturumların ilginizi çekeceğini umuyor, bu platformlara aktif katılımınızı bekliyoruz. Sahada çalışan uzman meslektaşlarımız, geçen yıl olduğu gibi bu yıl da bilgilerini güncellemek için, beklentilerini karşılayacak bir kongre programı ile karşılaşacaklar ve birşeylerin farklı ve beklentileri doğrultusunda olduğunu hissedeceklerdir.

Geçen yıllarda TÜSAD'ın bilimsel aktivitelerinde biraz geri planda kalan sosyal program, bu kez eski kongrelerin tadını anımsatacak şekilde size ve kongre ortamına bir canlılık getirecek, dostlarınızla ve arkadaşlarınızla hoşça vakit geçirmenizi sağlayacaktır.

Genel olarak bir bilimsel toplantı enflasyonunun yaşandığı ve meslektaşlarımızın zaman ayırmakta artık zorlandığı bir ortamda, bilimsel olarak doyurucu ve birçok yönüyle farklı bir kongre olarak anılarınızda yer edecek "SOLUNUM 2006".

Katılımınızla zenginleşecek "SOLUNUM 2006"nın başarılı geçmesi dileklerimizle.

Prof. Dr. Can ÖZTÜRK  
TÜSAD Yönetim Kurulu ve  
SOLUNUM 2006 Kongre Başkanı



Doç. Dr. A. Filiz KOŞAR  
SOLUNUM 2006  
Kongre Genel Sekreteri





## KONGRE SUNUŞ

Değerli SOLUNUM 2006 katılımcıları,

Ülkemizde hızla büyüyen Göğüs Hastalıkları disiplininde artık tek ulusal kongrenin ihtiyaca yanıt veremediği aşikardır. Dört yıl aradan sonra geçen yıl yapılan TÜSAD 27. Ulusal Kongresine gösterilen ilgi bunu açıkça göstermiştir. Göğüs Cerrahisi, Alerji ve İmmünoloji, Medikal Onkoloji, Yoğun Bakım, Toraks Radyolojisi ve Kulak Burun Boğaz branşlarının da katılımları ile Göğüs Hastalıkları kongreleri oldukça zengin içerikleriyle gittikçe daha çok ilgi çekmektedir. Bilim adına yapılan her türlü faaliyete destek olmak ve katılmak gerçek bilim insanı ve aydın olmanın vazgeçilmez bir gereğidir. SOLUNUM 2006 kongresi bilimsel programında emeği geçen tüm meslektaşlarımıza teşekkür ediyoruz.

Kongrelerde bilimsel içeriğin yanısıra, toplantıların verimliliği üzerinde de durmak gerekir. Aynı anda çok sayıda paralel salonlarda yapılan toplantılarda, çoğu zaman az sayıda dinleyici olması hem toplantıların verimliliğini hem de konuşmaları için yoğun emek ve zaman harcayan konuşmacıların motivasyonlarını azaltmaktadır. Geçen yıl olduğu gibi bu kongremizde de katılımcıları sıkmadan, salondan salona koşuşturmak zorunda kalmayacakları bir program oluşturmaya gayret ettik. Sabah toplantılarını 09.00 da başlattık. İlk gün açılışı, tek salonda tüm kongre üyelerinin birlikte katılabileceği bir panel ile yapmaya karar verdik. SOLUNUM 2006 kongresinde, 19 panel, 11 konferans, 3 yuvarlak masa toplantısı, 2 olgu sunumu, 1 karşıt görüş yer almaktadır. Olgu sunumlarından birisi bilmece olgu sunumu şeklinde interaktif olarak düzenlendi. Ayrıca üç kurs programı planlandı ve bu programlardan birisini Toraks Radyolojisi Derneği üstlendi.

SOLUNUM 2006 kongresine katılımınız nedeniyle teşekkür eder, bilimsel ve sosyal açıdan mutlu olabileceğiniz bir kongre geçirmenizi dileriz.

Saygı ve sevgilerim ile

Prof. Dr. Mecit SÜERDEM  
SOLUNUM 2006  
Bilimsel Komite Başkanı





## BİLİMSEL PROGRAM

20 Eylül 2006, Çarşamba

### EĞİTİCİ KURSLAR

#### SALON D

##### EK1 - EĞİTİCİ KURS

##### "AKCİĞER HASTALIKLARINDA ACİLLER"

Kurs Yöneticisi: Arzu MİRİCİ

##### "Dispne"

Sezai VATANSEVER

##### "Hemoptizi"

Canan HASANOĞLU

##### "Göğüs Ağrısı"

Kemal EROL

##### "Toraks Travmaları"

Cemal ÖZÇELİK

#### SALON E

##### EK2 - EĞİTİCİ KURS

##### "AKCİĞER KANSERİ GÖRÜNTÜLENMESİ"

Kurs Yöneticisi: Uğur TOPAL

##### "Akciğer Kanseri Taraması"

Nevzat KARABULUT

##### "Soliter Pulmoner Nodüle Yaklaşım"

Can KARAMAN

##### "Akciğer Kanseri Tanısında Düz Akciğer Grafileri"

Uğur TOPAL

##### "BT ile Tanı ve Evreleme"

Çetin ATASOY

##### "Akciğer Kanseri Evreleme ve Takibinde MRG"

Atadan TUNACI

##### "Akciğer Kanseri Görüntülemesinde PET-BT"

Tamer ATASEVER

#### SALON F

##### EK3 - EĞİTİCİ KURS

##### "GÖĞÜS HASTALIKLARINDA VE GÖĞÜS CERRAHİSİNDE ARAŞTIRMA YÖNTEMLERİ"

Kurs Yöneticisi: Levent ELBEYLİ

##### "Deneyisel Çalışmanın Planlanması ve Yürütülmesi (Hayvan için Girişimler ve Değerlendirme)"

Hamit OKUR

##### "Solunum Yolu Hücre Kültürleri"

Hasan BAYRAM

##### "Deneyisel ve Klinik Araştırmanın Planlanması"

Hakan ÖRER

##### "Deneyisel Cerrahi Modeller"

Cumhur SİVRİKOZ

##### "Uluslararası Klinik Araştırmalara Bakış"

Tuncay GÖKSEL

13:30  
17:00



**21 Eylül 2006, Perşembe****SALON A****P1 - PANEL****"MELİHA TERZİOĞLU PANELİ"****Oturum Başkanları:** Müzeyyen ERK, Günseli KILINÇ**"KOAİ Tedavisinde Yükselen Beklentiler"****"Bronkodilatör Seçimi"** - Mecit SÜERDEM**"Kombinasyon Tedavisi"** - Neil BARNES**"Fosfodiesteraz Enzim İnhibitörleri"** - Tükan TATLİCİOĞLU09:00  
10:30**ARA**10:30  
10:50**SALON A****P2 - PANEL****Oturum Başkanları:** İbrahim AKKURT, Abdurrahman ŞENYİĞİT**"Mesleki Akciğer Hastalıklarında (MAH) Tanı Yöntemleri"****"İnorganik Toz Hastalıkları"** - Peri ARBAK**"Bissinosis"** - Osman ELBEK**"Meslek Astımı"** - Öznur ABADOĞLU**"Mesleki Akciğer Hastalıkları Tanısında Hukuksal Sorunlar"** - İbrahim AKKURT**SALON B****P3 - PANEL****Oturum Başkanları:** Tülin AYSAN, Rifat ÖZACAR**"Dispne ve Tedavi Yaklaşımı"****"Dispne Fizyopatolojisi"** - Semra BİLAÇEROĞLU**"Dispnenin Değerlendirilmesi"** - Günseli BALCI**"Tedavi Yaklaşımı"** - Çiğdem BİBER10:50  
12:20**SALON C****P4 - PANEL****Oturum Başkanları:** Mustafa YÜKSEL, Levent ELBEYLİ**"Pektus Ekskavatum ve Cerrahisi"****"Kardiyopulmoner Fonksiyon Bozuklukları"** - Akif TURNA**"Cerrahi Teknik ve Emilebilen Materyal Kullanımı"** - Onur GENÇ**"NUSS Tekniği"** - Kamil KAYNAK12:20  
13:30**ÖĞLE ARASI**



## BİLİMSEL PROGRAM

**21 Eylül 2006, Perşembe (Devamı)**

### SALON A

#### KG1 - KARŞIT GÖRÜŞ

Oturum Başkanı: İlker ÖKTEN

#### "Ampiyemde Konservatif Tedavi"

Gary LEE

#### "Ampiyemde Cerrahi Tedavi"

Cemal ÖZÇELİK

### SALON B

#### P5 - PANEL

Oturum Başkanları: Levent ERKAN, Kemal ÖDEV

#### "Pulmoner Tromboembolide Tanı"

"Risk Faktörlerine Yaklaşım" - Reyhan KÜÇÜKKAYA

"Klinik Değerlendirme ve Tanısal Algoritmalar" - Serhat FINDIK

"Görüntüleme Yöntemleri" - Kemal ÖDEV

### SALON C

#### P6 - PANEL

Oturum Başkanları: Hüseyin HALİLÇOLAR, Benan ÇAĞLAYAN

#### "Diabet ve Akciğerler"

"Diabet ve Akciğerler" - Meftun ÜNSAL

"Diabet ve Non-Mikobakteriyel Akciğer Enfeksiyonları" - Tülin ÇAĞATAY

"Diabet ve Tüberküloz" - Ali FİDAN

### ARA

### SALON A

#### P7 - PANEL

Oturum Başkanları: Richard LIGHT, Öner DİKENSOY

#### "Malign Plevral Efüzyonlara Yaklaşım"

"Tanı" - Öner DİKENSOY

"Plöredezis" - Kirk LANE

"Diğer Tedavi Yöntemleri" - Richard LIGHT

### SALON B

#### YM1 - YUVARLAK MASA

Oturum Başkanları: Saadettin ÇIKRIKÇIOĞLU, Arzu MİRİCİ

#### "Ülkemizde Sağlık Politikaları: Nereye Gidiyoruz ve Gelecek Beklentileri "

"Sağlık Bakanlığı Gözüyle Sağlıkta Dönüşüm Programı (SDP)" - Sağlık Bakanlığı Temsilcisi

"TTB Gözüyle SDP" - Orhan ODABAŞI

"Eğitim Hastaneleri Gözüyle SDP" - Attila SAYGI

"Üniversite Gözüyle SDP" - Zafer ÖZTEK



**21 Eylül 2006, Perşembe (Devamı)**

16:50  
17:00

**ARA****SALON A****K1 - KONFERANS**

**Oturum Başkanı:** Günseli KILINÇ

**"Akciğer Kanseri Taramasında Son Görüşler"**

Paul KVALE

**SALON B**

17:00  
17:45

**K2 - KONFERANS**

**Oturum Başkanı:** Can ÖZTÜRK

**"KOAİ'da Oksidan Stres ve Antioksidan Tedavi"**

Zeki YILDIRIM

**SALON C****K3 - MİNİ KONFERANSLAR**

**Oturum Başkanı:** Figen ATALAY

**"2006'da Neredeyiz ?"**

"NİMV" - Cenk KIRAKLI

"Uyku Apnesi" - Ahmet AKKAYA

21:30  
23:30

**KUMSAL PARTİSİ**



## BİLİMSEL PROGRAM

**22 Eylül 2006, Cuma**

### SALON A

#### P8 - PANEL

**Oturum Başkanları:** Müzeyyen ERK, Pınar ERGÜN

#### "KOAİ da Solunum Rehabilitasyonu"

"Aday Olgunun Değerlendirilmesi ve Egzersiz Reçetelendirilmesi" - Pınar ERGÜN

"Fizyoterapi, Rehabilitasyon ve Egzersiz Eğitimi" - Nilgün GÜRSES

"Nutrisyonel Değerlendirme ve Nutrisyonel Destek Tedavisi" - Ülkü Yılmaz TURAY

"NİMV Yeri" - Tülay YARKIN

### SALON B

#### P9 - PANEL

**Oturum Başkanları:** Can ÖZTÜRK, İlgaç DOĞUSOY

#### "Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Tedavileri"

"Neoadjuvan Tedaviler" - Pınar ÇELİK

"Adjuvan Tedaviler" - Meral GÜLHAN

"Tartışmalı Olgularda Rezeksiyon Olasılıkları" - Bülent TUNÇÖZGÜR

### SALON C

#### OS1 - OLGU SUNUMLARI

**Oturum Başkanı:** Hayati BİLGİÇ

#### "Değişik Yüzleriyle Tüberküloz"

**Konuşmacılar:** Deniz KÖKSAL, Levent ERKAN

### ARA

### SALON A

#### P10 - PANEL

**Oturum Başkanları:** Yavuz DEMİREL, Bülent TUTLUOĞLU

#### "Astımda Tamamlayıcı Kontrol Edici Tedaviler"

"Teofilin" - Bülent TUTLUOĞLU

"Antilökotrienler" - Ziya GÜLBARAN

"Anti-IgE Tedavisi" - Eckard HAMELMANN

### SALON B

#### P11 - PANEL

**Oturum Başkanları:** Serap HASTÜRK, Mehmet Ali BEDİRHAN

#### "Küçük Hücreli Akciğer Kanseri Tedavi"

"Standart Tedavi Yaklaşımları" - Murat KIYIK

"Cerrahinin Hiç mi Yeri Yok?" - Kamil KAYNAK

"İkinci Basamak Tedavi Rejimleri" - Ferah ECE

### ÖĞLE ARASI



**22 Eylül 2006, Cuma (Devamı)****SALON B****SB1 - SERBEST BİLDİRİLER (SS-01 / SS-08)****Oturum Başkanları:** Füsün TOPÇU, Candan ÖĞÜŞ**SS-01****"Tüberküloz Plöreziye Tekrarlanan Torosentez ve Kapalı Plevral İğne Biyopsinin Tanıya Katkısı"**E. Demirer, E. Kunter, Z. Kartaloğlu, H. Çermik, H. Kaya**SS-02****"Tüberküloz Plöreziye Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi ile Saptanan Parankim Lezyonlarının Basil Pozitifliği ile İlişkisi"**E. Demirer, E. Kunter, Z. Kartaloğlu, O. Sezer, H. Mutlu**SS-03****"Akciğer Tüberkülozlu Hastalarda Stromal Kökenli Faktör-1α'nın Tanısal Değeri"**İ. Koca, A. Gözü, E. Tansel, Ş. N. Kalaç, B. Samurkaşoğlu, H. Şimşek**SS-04****"Sağlık Çalışanlarında Tüberküloz Bilgi Düzeyi ve Risk Algılaması"**F. Çiftçi, Ö. Torun, E. Bozkanat, C. H. Açikel, C. Başoğlu, Z. Kartaloğlu**SS-05****"Toplum Kökenli Pnömoni Olgularımızın Genel Değerlendirilmesi"**Z. D. Kanmaz, E. Yentürk, N. Alkan, E. Tuncay, F. Polat**SS-06****"Ventilatör İlişkili Pnömonide 'Non-Bronkoskopik mini-bal'ın Tanısal Değeri"**F. Elmas Uysal, Ö. Kaçmaz Başoğlu, Ş. Aydemir, B. Arda, F. Bacakoğlu**SS-07****"Çok İlaça Dirençli Tüberküloz Hastalarında Saptanan Etionamid Direncinin Klinik Önemi"**N. Çimen Özışık, Z. Arslan, K. Ocak, A. Saygı, Z. Ö. Tümer, G. Yurteri, M. Kurutepe, F. Babacan**SS-08****"Çok İlaça Dirençli Tüberküloz Hastalarında Etionamid Direncini Saptamada BACTEC ve Agar Proporsiyon Yöntemlerinin Karşılaştırılması"**N. Çimen Özışık, K. Ocak, Z. Arslan, A. Saygı, Z. Ö. Tümer, G. Yurteri, M. Kurutepe, F. Babacan**SALON C****SB2- SERBEST BİLDİRİLER (SS-09 / SS-16)****Oturum Başkanları:** Abdurrahman ŞENYİĞİT, Ülkü Yılmaz TURAY**SS-09****"Transbronşial İğne Aspirasyonunun (WANG 22 Gauge sitoloji iğnesi) Mediastinal Lenfadenopatilerin Tanı ve Evrelemesinde Değeri"**A. F. Koşar, N. Işık, B. Arpınar, S. Yurt, N. Ürer



## BİLİMSEL PROGRAM

22 Eylül 2006, Cuma (Devamı)

### SALON C

#### SB2 - SERBEST BİLDİRİLER (Devamı)

##### SS-10

**"Akut Karbon Monoksit Zehirlenmesine Maruz Kalan Sıçanlarda Normobarik, Hiperbarik Oksijen ve N-asetilsistein Tedavilerinin Akciğer ve Beyin Dokularına Histopatolojik Etkileri"**

D. E. Alici, A. Saygı, G. Dabak, Ş. Yavuz, S. Kurtar, M. N. Demircan, U. Berber

##### SS-11

**"Tüberkülozlu Asker Hastalarda Allerji Deri Testi Pozitifliğinin Radyolojik Yaygınlık Üzerine Etkisi"**

A. Kutlu, F. Çiftçi, E. Bozkanat, O. Taşkan, Z. Kartaloğlu

##### SS-12

**"Helicobacter Pylori İnfeksiyonu ve İdyopatik Pulmoner Fibroz İlişkisi"**

D. K. Yılmaz, Ü. Y. Turay, Y. Erdoğan, P. Ergün, Ç. Biber, A. Yılmaz, B. Çiftçi, Ö. Doğan, F. Demirağ

##### SS-13

**"Akciğer Tüberkülozu Tanısında Non İnvaziv Bir Yöntem Olarak İdrarda Neopterin Ölçümü"**

Ş. Korkmaz, M. Z. Özdemir, A. Saygı, G. Dabak, N. Yaylı

##### SS-14

**"Sağlık Çalışanlarında Mesleki Allerjiler"**

B. Subaşı, B. Tutluoğlu

##### SS-15

**"Türban İğnesi Aspirasyonlarında Floroskopi Rehberliğinde Rijid Bronkoskopi"**

S. Ceran, G. S. Sunam

##### SS-16

**"Performansa Dayalı Döner Sermaye Uygulamalarının Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahi Eğitim Araştırma Hastanesindeki Farklı Hekim Grupları Üzerinde Yansımaları; Bir Anket Çalışması"**

H. Kara, M. Günlüoğlu, A. Demir, N. Bekiroğlu, Ö. Erzen, S. Dinçer

13:30  
15:00

### ARA

### SALON A

#### YM2 - YUVARLAK MASA

**Oturum Başkanı:** Mustafa YAMAN, Erkan TOPUZ

**"Hasta ve Hekim Gözüyle Akciğer Kanseri Tıbbın ve Hekimin Rolü.**

**Amaç Yalnızca Yaşam Uzatmak mı ?"**

**Konuşmacılar:** Aydın BOYSAN, Behçet COŞAR, Mustafa ÖZ,  
Fuat DEMİRELLİ

15:20  
16:50



## 22 Eylül 2006, Cuma (Devamı)

15:00  
15:20

## ARA

## SALON B.

## P12 - PANEL

Oturma Başkanları: Tuncay ÇAĞLAR, Sedat DEMİRCAN

## "Bronşektazi"

"Etyopatogenez" - Hasan YÜKSEL

"Tanı" - Arzu BALKAN

"Medikal Tedavi" - Gündeniz ALTIAY

"Cerrahi Tedavi" - Sedat DEMİRCAN

15:20  
16:50

## SALON C

## P13 - PANEL

Oturma Başkanları: Füsün KALPAKLIOĞLU, Reha BARAN

## "Tek Havayolu Hastalığı (Alerjik Rinit ve Astım)"

"Risk Faktörleri ve Tetikleyiciler" - Öznur ABADOĞLU

"Ortak Tedavi" - Füsün KALPAKLIOĞLU

"Patogenetik Mekanizmalar" - Betül SİN

16:50  
17:00

## ARA

## SALON A

## RAUF SAYGIN KONFERANSI

Oturma Başkanı: Mustafa YAMAN

## K4 - KONFERANS

"Girişimsel Bronkoskopinin Son Beş Yılı"

Paul KVALE

17:00  
17:45

## SALON B

## K5 - KONFERANS

Oturma Başkanı: Erhan EKİNCİ

"Göğüs Hastalıklarında Maluliyet Değerlendirilmesi"

İbrahim AKKURT

## SALON C

## K6 - KONFERANS

Oturma Başkanı: Oktay GÖZÜ

"KOAH: Dünü Bugünü ve Yarını"

Türkan TATLICIOĞLU

20:00  
23:30

## GALA YEMEĞİ



## BİLİMSEL PROGRAM

**23 Eylül 2006, Cumartesi**

### SALON A

#### P14 - PANEL

**Oturum Başkanları:** Turhan ECE, Füsün TOPCU

#### "Alt Solunum Yolu Enfeksiyonlarında Tedavi Yaklaşımları"

"Akut Trakeobronşiyal Enfeksiyonlar" - Feza UĞURMAN

"Toplum Kökenli Pnömoni" - Remzi BAĞ

"KOAİ'da Enfekte Atak" - Oğuz UZUN

"Akciğer Absesi" - Erdoğan ÇETİNKAYA

### SALON B

#### P15 - PANEL

**Oturum Başkanları:** Arzu MİRİCİ, Hasan BAYRAM

#### "KOAİ'da Erken Tanı"

"İnflamatuvar Belirteçler" - Hasan BAYRAM

"Klinik ve Fonksiyonel Değerlendirme" - Günseli KILINÇ

"Görüntüleme Yöntemleri" - Metin AKGÜN

### SALON C

#### P16 - PANEL

**Oturum Başkanları:** Veysel YILMAZ, Kürşat ÖZVARAN

#### "Özel Durumlarda Tüberküloz Tedavisi"

"Kronik Karaciğer ve Böbrek Hastalığında Tedavi" - Gönenç ORTAKÖYLÜ

"İmmünsuprese Olgularda Tedavi" - Ali Kadri ÇIRAK

"Gebelikte Tedavi" - Dilek ERNAM

### ARA

### SALON A

#### P17 - PANEL

**Oturum Başkanları:** Mustafa ÖZHAN, Nahit ÇAKAR

#### "ARDS"

"Tanım ve Etiyopatogeneizde Güncel Durum" - Filiz KOŞAR

"Mekanik Ventilasyon" - Gordon BERNARD

"Rekrutman Manevraları ve Pron Pozisyon" - Nahit ÇAKAR

### SALON B

#### P18 - PANEL

**Oturum Başkanları:** Atilla SAYGI, Atilla GÜRSES

#### "Yaşlılık ve Akciğer Sorunları"

"Astım ve KOAH" - Faruk ÖZER

"İnterstisyel Akciğer Hastalıkları" - Sefa Levent ÖZŞAHİN

"Akciğer Kanseri" - Ayşe Füsün ÜLGER

"Toraks Cerrahisi" - Serdar HAN



## 23 Eylül 2006, Cumartesi (Devamı)

## SALON C

10:50  
12:20**PULMONER EMBOLİ KONFERANSLARI****Oturum Başkanı:** Tülay ÖZDEMİR**K7 - KONFERANS****"Pulmoner Tromboembolide Profilaksi"**

Levent ERKAN

**K8 - KONFERANS****"Pulmoner Tromboembolide Tedavi Sorunları"**

Candan ÖĞÜŞ

12:20  
13:30

## ÖĞLE ARASI

## SALON B

**SB3 - SERBEST BİLDİRİLER (SS-17 / SS-24)****Oturum Başkanları:** Levent ELBEYLİ, Ahmet ILGAZLI**SS-17****"Travmatik Beyin Hasarı Sonrası Rat Akciğerindeki Antiapoptotik Survivin ve Aven Gen Ekspresyonunda Eritropoietin ve Metilprednisolonun Etkileri"**

B. Koçer, E. Yıldırım, N. H. Aydın, P. Özışık, G. Gülbahar, S. Tuncer, K. Özışık

**SS-18****"Akciğer Kanseri Tanısı Almış Olguların Genel Özelliklerinin Değerlendirilmesi"**

F. Şahin, F. Seçik, M. Bayraktaroğlu, G. Karapınar, F. Atabey, P. Yıldız

**SS-19****"Endobronşiyal Olarak Görülebilen Malignitelerin Tanısında Bronkoskopik İşlemler"**

A. Bahadır, M. G. Ortaköylü, G. Özgül, F. Alkan, E. Aynacı, F. Şenel, E. Çağlar

**SS-20****"Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Ne Değişti? 17 Yıllık Gözlem"**

L. Erkan, S. Findık, Ş. Özkaya, O. Uzun, A. G. Atıcı, A. Dirican

**SS-21****"Primer Akciğer Karsinomu Nedeniyle Opere Edilecek Hastalarda Otofloresan Bronkoskopi ile Prekanseroz Lezyonların Araştırılması"**

B. A. Yiğitbaş, E. Canel, S. Yurt, N. Işık, C. Tigin, K. Özdemir, N. Ürer, A. F. Koşar

**SS-22****"Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Mediasten Lenf Nodu Evrelemesinde PET-BT'nin Yeri"**

E. Şengül, S. S. Erturan, M. Halac, K. Sönmezoğlu, K. Kaynak, K. Bozkurt, C. Akman, B. Öz, G. Aydın, M. Yaman

**SS-23****"Malign Mezotelyoma'da Tanı Ve Tedavi Amaçlı Cerrahi Yaklaşımlarımız"**

M. Metin, A. Turna, A. Pekçolaklar, O. Solak, A. Sayar, H. Akin, A. Kılıçgün, İ. Dinçer, A. Gürses

**SS-24****"Göğüs Duvarı Deformitelerinde 5 Yıllık Cerrahi Deneyimimiz"**

E. Erşen, F. Şimşek, M. Akçıl, A. Demirkaya, K. Kaynak

13:30  
15:00



## BİLİMSEL PROGRAM

**23 Eylül 2006, Cumartesi (Devamı)**

### SALON C

#### **SB4 - SERBEST BİLDİRİLER (SS-25 / SS-32)**

**Oturum Başkanları:** Arzu MİRİCİ, Mustafa ERELEL

##### **S-25**

**"KOAİ ve Toplum Kökenli Pnömoni Olgularında Serum Neopterin ve IL-8 Düzeyleri ve Hastalık Ağırlığı İle İlişkisi"**

S. Özyurt, Ö. Öztürk, A. Akkaya, R. Sütçü, A. Bircan, Ü. Şahin, M. Gökırmak, N. Songür

##### **SS-26**

**"Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Pulmoner Hipertansiyon ve Kor Pulmonale Gelişimine Anjiotensin Konverting Enzimin Katkısı"**

D. Dayıoğlu, A. Özcan, C. Şimşek

##### **SS-27**

**"Şanlıurfa'da İzot Biberi Özü İnhalasyonuna Bağlı Gelişen Astım Egsazerbasyonları"**

E. Ceylan, M. Gencer, Z. Şentürk

##### **SS-28**

**"Biomaz Maruziyetine Bağlı Yüksek Rezolusyonlu Bilgisayarlı Tomografi ve Spirometre Bulguları"**

S. Yurt, P. Uysal, N. Işık, H. C. Tigin, M. Özcan, G. Günlüoğlu, B. A. Yiğitbaş, E. Canel, A. F.

##### **SS-29**

**"KOAİ'da Artmış Oksidatif Stres"**

E. Ceylan, M. Gencer, H. Çelik

##### **SS-30**

**"Bronşektazili 11 Olguda Monosit ve Granülosit Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi"**

A. Ertürk, S. Canbakan, M. Gülhan, E. Ünsal, A. Şengül, A. Pekel, N. Çapan

##### **SS-31**

**"Sigara İçen Sağlık Personelinde Nikotin Bağımlılık Düzeyini Etkileyen Faktörler"**

O. Okutan, D. Taş, H. Kaya, Z. Kartaloğlu

##### **SS-32**

**"Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon Merkezi Deneyimleri"**

R. Bağ, H. Alahdab

13:30  
15:00

15:00  
15:20

### ARA

### SALON A

15:20  
16:50

#### **OS2 - OLGU SUNUMLARI**

**"İTERAKTİF OTURUM (Keypad Kullanımlı)"**

**Oturum Başkanları:** Mecit SÜERDEM, Bahar KURT



**23 Eylül 2006, Cumartesi (Devamı)****SALON B****YM3 - YUVARLAK MASA****Oturum Başkanı:** Oya KAYACAN**"Diffüz Parankimal Akciğer Hastalıklarında Tanısal Yaklaşım"****"Klinik ve Fonksiyonel Değerlendirme"** - Oya KAYACAN**"Radyoloji"** - Çetin ATASOY**"İnvaziv Girişimler"** - Hakan KUTLAY

15:20

16:50

**SALON C****P19 - PANEL****Oturum Başkanları:** Ercüment EGE, İnci GÜLMEZ**"Pulmoner Vaskülitler"****"Patogenez"** - Oğuzhan OKUTAN**"Tanısal Yaklaşım"** - Füsun TOPÇU**"Tedavi Yaklaşımı"** - İnci GÜLMEZ

16:50

17:00

**ARA****SALON A****K9 - KONFERANS****Oturum Başkanı:** Pınar YILDIZ**"Sepsiste Tedavi Yaklaşımları"**

Gordon BERNARD

**SALON B**

17:00

17:45

**K10 - KONFERANS****Oturum Başkanı:** Orhan ÇİLDAĞ**"Nozokomiyal Pnömoniler ve Tedavisi"**

Günay AYDIN

**SALON C****K11 - KONFERANS****Oturum Başkanı:** Birsen MUTLU**"Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon ve Tedavisi"**

Arzu MİRİCİ



**Sahibi**

Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği adına  
Mustafa YAMAN

**Editör (Editor - in - Chief)**

Mecit SÜERDEM

**Editör Yardımcıları (Associate Editors)**

Günay AYDIN  
Benan ÇAĞLAYAN  
Filiz KOŞAR  
Attila SAYGI  
Gülderen ŞAHİN  
Bülent TUTLUOĞLU

**İstatistik Editörü (Statistics Editor)**

Sait BODUR

**Yazı İşleri Müdürü**

Serdar ERTURAN

**Yayın Sekreteri**

Nilüfer KILIÇ

**Haberleşme (Communication)**

Kocamustafapaşa Cad. Esmer İş Hanı  
No: 134 34303 Cerrahpaşa-İstanbul  
Tel: (0212) 632 27 17  
Faks: (0212) 529 58 68  
e-posta:solunumdergisi@solunum.org.tr  
www.solunum.org.tr

Solunum Dergisi Türkiye Solunum  
Araştırmaları Derneğinin yayın organıdır.  
Yılda dört periyodik sayı (Ocak-Nisan-  
Temmuz-Ekim) ve iki özel sayı olmak  
üzere toplam 6 sayı olarak yayınlanmak-  
tadır.

**ANT**  
**TİBBİ**  
**YAYINLARI**

Nato yolu, Çamlıktepe Mah. Doktorlar  
Site A-12 D-3 Üsküdar, İSTANBUL  
Tel.: (0216) 523 88 18 pbx  
(0216) 523 87 54  
Fax: (0216) 344 45 12  
www.ajansant.com  
e-mail:info@ajansant.com

**Can Matbaacılık Ltd. Şti.**

Davutpaşa Cad. İpek İş Merkezi No: 4 / 7 / 15  
Bayrampaşa, İstanbul  
Tel: (0212) 613 10 77 - (0212) 613 15 47

Yayın türü: Yaygın süreli

# SOLUNUM

Cilt: 8

TÜSAD 28. Ulusal Kongresi Eylül 2006

## İÇİNDEKİLER

**Eğitici Kurs: Akciğer Hastalıklarında Aciller**

Hemoptizi  
Toraks Travmaları

Canan HASANOĞLU  
Cemal ÖZÇELİK

**Eğitici Kurs: Akciğer Kanseri Görüntülenmesi**

Akciğer Kanseri Taraması  
Soliter Pulmoner Nodüle Yaklaşım  
Akciğer Kanseri Görüntülenmesinde PET-BT

Nevzat KARABULUT  
Can KARAMAN  
Tamer ATASEVER

**Panel: Mesleki Akciğer Hastalıklarında Tanı Yöntemleri**

İnorganik Toz Hastalıkları  
Bissinosis  
Meslek Astımı  
Mesleki Akciğer Hastalıkları Tanısında Hukuk Sorunları

Peri ARBAK  
Osman ELBEK  
Öznur ABADOĞLU  
İbrahim AKKURT

**Panel: Dispne ve Tedavi Yaklaşımı**

Dispne Fizyopatolojisi  
Tedavi Yaklaşımı

Semra BİLACEROĞLU  
Çiğdem BİBER

**Panel: Pektus Ekskavatum ve Cerrahisi**

Cerrahi Teknik ve Emilebilir Materyal Kullanımı  
Nuss Tekniği

Onur GENÇ  
Kamil KAYNAK

**Panel: Pulmoner Tromboemboliye Tanı**

Klinik Değerlendirme ve Tanısal Algoritmalar  
Görüntüleme Yöntemleri

Serhat FINDIK  
Kemal ÖDEV

**Panel: Diyabet ve Akciğerler**

Diyabet ve Akciğerler

Meftun ÜNSAL

**Panel: Malign Plevral Efüzyonlara Yaklaşım**

Tanı  
Plöredezis

Öner DİKENSÖY  
Kirk LANE

**Konferans: KOAH'da Oksidan Stres ve Antioksidan Tedavi**

KOAH'da Oksidan Stres ve Antioksidan Tedavi

Zeki YILDIRIM

**Mini Konferans: 2006'da Neredeyiz**

NIMV

Cenk KIRAKLI

**Panel: KOAH'da Solunum Rehabilitasyonu**

Aday Olgunun Değerlendirilmesi ve Egzersiz Reçetelendirilmesi  
Fizyoterapi, Rehabilitasyon ve Egzersiz Eğitimi  
Nutrisional Değerlendirme ve Nutrisyonel Destek Tedavisi  
NIMV Yeri

Pınar ERGÜN  
Nilgün GÜRSER  
Ülkü Yılmaz TURAY  
Tulay YARKIN

**Panel: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseriinde Tartışılan Tedaviler**

Adjuvan Tedaviler

Meral GÜLHAN

**Panel: Astımda Tamamlayıcı Kontrol Edici Tedaviler**

Antilökotrienler

Ziya GÜLBARAN

**Panel: Küçük Hücreli Akciğer Kanseriinde Tedavi**

Cerrahinin Hiç mi Yeri Yok ?  
İkinci Basamak Tedavi Rejimleri

Kamil KAYNAK  
Ferah ECE

**Panel: Bronşektazi**

Etyopatogenezi  
Tanı  
Medikal Tedavi

Hasan YÜKSEL  
Arzu BALKAN  
Gündeniz ALTİYAY

**Panel: Tek Hava Yolu Hastalığı (Alerjik Rinit ve Astım)**

Risk Faktörleri ve Tetikleyiciler  
Ortak Tedavi

Öznur ABADOĞLU  
Fusun KALPAKLIOĞLU

**Konferans: Göğüs Hastalıklarında Maluliyet Değerlendirilmesi**

Göğüs Hastalıklarında Maluliyet Değerlendirilmesi

İbrahim AKKURT

**Panel: Alt Solunum Yolu Enfeksiyonlarında Tedavi Yaklaşımları**

Akut Trakeobronşiyal Enfeksiyonlar  
KOAH'da Enfekte Atak  
Akciğer Absesi

Feza UĞURMAN  
Oğuz UZUN  
Erdoğan ÇETİNKAYA

**Panel: KOAH'da Erken Tanı**

Görüntüleme Yöntemleri

Metin AKGÜN

**Panel: Özel Durumlarda Tüberküloz Tedavisi**

İmmüno-suprese Olgularda Tedavi  
Gebelikte Tedavi

Ali Kadri ÇIRAK  
Dilek ERNAM

**Panel: ARDS**

Tanım ve Etyopatogenezi Güncel Durum  
Mekanik Ventilasyon  
Rekrutment Manevraları ve Pron Pozisyon

Filiz KOŞAR  
Gordon BERNARD  
Nahit ÇAKAR

**Panel: Yaşlılık ve Akciğer Sorunları**

İnterstisyel Akciğer Hastalıkları  
Toraks Cerrahisi

Sefa Levent ÖZŞAHİN  
Serdar HAN

**Konferans: Pulmoner Emboli Konferansları**

Pulmoner Tromboemboliye Profilaksi  
Pulmoner Tromboemboliye Tedavi Sorunları

Levent ERKAN  
Candan ÖĞÜŞ

**Yuvarlak Masa: Diffüz Parankimal Akciğer Hastalıklarında Tanısal Yaklaşım**

Klinik ve Fonksiyonel Değerlendirme

Oya KAYACAN

**Panel: Pulmoner Vaskülitler**

Patogenezi  
Tanısal Yaklaşım  
Tedavi Yaklaşımı

Oğuzhan OKUTAN  
Fusun TOPÇU  
İnci GÜLMEZ

**Konferans: Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon ve Tedavisi**

Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon ve Tedavisi

Arzu MİRİCİ







## **EĞİTİCİ KURS**

### **“Akciğer Hastalıklarında Aciller”**

Kurs Yöneticisi

Dispne

Hemoptizi

Göğüs Ağrısı

Toraks Travmaları

Arzu MİRİCİ

Sezai VATANSEVER

Canan HASANOĞLU

Kemal EROL

Cemal ÖZÇELİK



## HEMOPTİZİ

Canan HASANOĞLU

Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Bilkent Ankara

### TANIM

Hemoptizi pulmoner veya bronşiyal kanama sonucunda akciğerlerden veya bronşlardan gelen kanın ekspektoryonudur. Hemoptiziler masif ve masif olmayan şeklinde sınıflandırılır. Bu sınıflamanın gerekliliği tedavi yöntemlerinin farklılığından kaynaklanmaktadır. Masif hemoptizi tedavi edilmediği zaman ölüm oranı % 50'dir. Çok miktarda kanama hemoptizili olguların yaklaşık %5'inde görülür. Masif hemoptizinin kabul edilmiş kesin bir tanımı yapılmamıştır ve çalışmalar 24 saatte 100 mL ile 1000 mL arasında bir miktarda kanamadan bahsetmektedirler. Büyük havayollarının anatomik ölü boşluğunun yaklaşık 150 mL olduğunu göz önüne aldığımızda masif hemoptizi hayati tehdit eden havayolu obstruksiyonu yapabilecek hacimde kanama olarak tanımlayabiliriz. Asfiksiye yol açabilecek kan miktarı birçok çalışmada 24 saatte >200 mL olarak bildirilmiştir. Hastanın eşlik eden kardiyovasküler hastalıklarına, akciğer fonksiyonlarına ve alveolar boşluğa geçen kan miktarına bağlı olarak bu rakamlarda değişiklikler gözlenebilir. Son 24 saatte 30 ila 50 mL kan kaybı olan hastaların hayati tehlikesi vardır; tetkik ve tedavi edilmek üzere hastaneye yatırılmalıdır.

### ETYOLOJİ

Hemoptizi tanısını koymadan önce üst solunum yolları, ağız ve diş bölgesi, gastrointestinal sistem kanamaları ve hematolojik problemler ekarte edilmelidir.

Hemoptizinin vasküler kaynağı aşağıdakilerden biri veya birkaçı olabilir:

1. Bronşiyal arterial sistem (ör. Bronsektazi, tümör)
2. Bronşiyal venöz sistem (ör. tümör, travma)
3. Pulmoner arter (ör. arteriovenöz malformasyon, kateter)
4. Pulmoner ven (ör. Veno-oklüziv hastalık, pulmoner ven stenoza)
5. Alveolo-kapiller interfaz (ör. Alveolar hemoraji sendromları, mitral darlık)
6. Havayolu-damar birleşkeleri (ör. travma, fistül)
7. Neovaskularizasyon (ör. postradyasyon)
8. Diğer kaynaklar (ör. endometriozis)

Hemoptizi % 90 sistemik dolaşımdan, bronşiyal arteriyel sistemden ve % 5 oranında da pulmoner dolaşımdan kaynaklanır. Bronşiyal arteriyel sistemden kanamanın daha sık olmasının sebebi sistemik dolaşımdaki yüksek basınçtır. Hemoptizi birçok hastalıkta karşımıza çıkmaktadır (Tablo I). En sık hemoptizi yapan hastalıklar bronsektazi, tüberküloz, nekrotizan pnömoniler ve malignitelerdir. Masif hemoptizi yapan hastalıklar ise Tablo II'de görülmektedir.

### TANI VE TEDAVİ

**Anamnez ve fizik muayene:** Hastanın çocukluğunda veya daha önce geçirdiği hastalıklar, kalp veya romatizmal hastalıklar, yakınlarında tüberküloz olup olmadığı, sigara kullanımı, travma, kullandığı ilaçlar ve kokain kullanımı gibi alışkanlıkları sorgulanır. Üst solunum yollarından kaynaklanan bir kanamayı tesbit etmek için ağız ve boğaz bölgesi dikkatle muayene edilir. Kalp muayenesinde S3 gallop ve üfürüm duyulabilir. Solunum sistemi muayenesinde duyulan ince raller pnömoni, kalp yetmezliği, aspire edilmiş kan; lokalize ronkus malignite; orta ve kaba raller bronsektaziye akla getirir. Çomak parmak akciğer kanseri, bronsektazi ve abseyi düşündürür.

**Laboratuvar tetkiki:** Standart PA ve yan grafipler hemoptizili hastalarda mutlaka çekilmelidir. Kanamanın lokalizasyonu için çok önemlidir. Hemoptizili hastaların yaklaşık % 30'unda akciğer grafisi normaldir. Rutin olarak tam kan, koagülasyon paneli ve tam idrar tetkiki yapılmalıdır. Diğer tetkikler hastanın durumu değerlendirildikten sonra istenebilir.

### Minor hemoptizi

Minor hemoptizi ölümcül bir durum olmadığı için altta yatan hastalığın tanısı ve buna yönelik tedavi planlanması yeterlidir. Bunun için gerekli tetkik ve yaklaşım Şekil 1'de görülmektedir. Hemoptizili hastalarda; yüksek rezolusyonlu toraks bilgisayar tomografisinin (YRBT) bronsektazi, kitle, fungus topu ve kaviter hastalıkların tesbitinde yüksek sensitivitesi olduğu için, fiberoptik bronkoskopi (FOB) uygulanmadan önce istenmesi önerilmektedir.

**Tablo I:** Hemoptizi sebepleri

#### Enfeksiyon

Kronik bronşit  
Bronsektazi  
Tüberküloz  
Nontüberküloz mycobacteria  
Pnömoni  
Nekrotizan pnömoni  
Akciğer absesi  
Mıçetom  
Kistik fibrozis  
Paraziter hastalıklar

#### Hematolojik

Koagülopatiler  
Trombosit anomalileri

#### Vasküler

Ciddi sol ventrikül yetmezliği  
Mitral darlık  
Pulmoner emboli  
Septik pulmoner emboli veya endokardit  
Aort anevrizması  
Bronkovasküler fistül  
Pulmoner hipertansiyon  
Bronşiyal damar anomalileri

#### Vaskülitler

Wegener granülomatosisi  
Sistemik lupus eritematozis  
Behçet hastalığı  
Goodpasture sendromu

#### Travma

Künt veya kesici toraks yaralanmaları  
Aspiratöre bağlı trakeal ülserler  
Pulmoner arter yırtılması  
Transtrakeal işlemler  
Bronkoskopik işlemler  
Transtoraksik işlemler

#### Neoplastik

Akciğer kanseri  
Bronşiyal adenom  
Metastatik hastalık (osteojenik sarkom, koryokarsinom)

#### İlaçlar ve toksinler

Antikoagulanlar  
Trombolitik ajanlar  
Kokain ("crack") akciğeri  
Penicillamin  
Trimellitik anhidrit  
Solventler

#### Diğer

Pulmoner hemosiderozis  
Yabancı cisim aspirasyonu  
Bronkolitiazis  
Endometriozis  
Lenfanjiyomatozis  
İdiopatik



**Tablo II:** Masif hemoptizi sebepleri**Sık rastlananlar**

Bronsektazi  
Kistik fibrozis  
Tüberküloz  
Nontüberküloz mikobakteri enfeksiyonları  
Akciğer absesi  
Mıçetoma (aspergilloma veya fungus topu)  
Pulmoner kontüzyon veya travma

**Daha az rastlananlar**

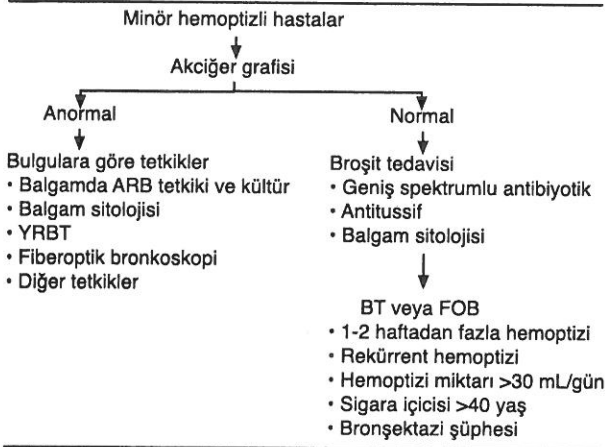
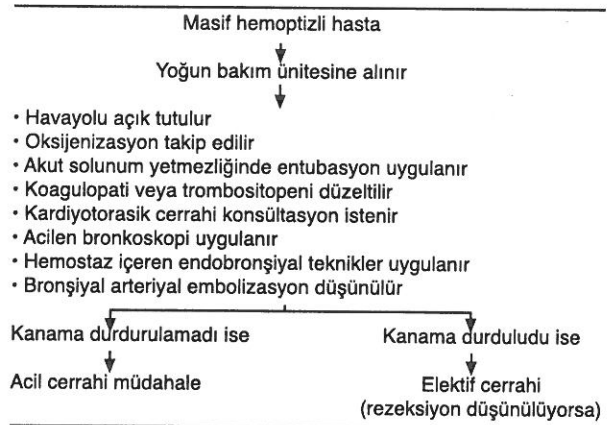
İnvazif aspergillozis veya mukormikozis  
Kist hidatik rüptürü  
Mitral darlık  
Pulmoner arteriovenöz malformasyon  
Bronkovasküler fistül  
Kanama diatezi  
Yabancı cisim aspirasyonu  
Pulmoner hemosiderozis  
Nekrotizan pnömoniler  
Bronşiyal adenom  
İnfarkta sebep olan pulmoner emboli  
Triküspid endokarditinden septik emboli  
Pulmoner-renal sendromlar  
Pulmoner arter kateterizasyonu sonucu pulmoner arter rüptürü

**Orta derecede hemoptizi**

Bu hastalar klinik gözlem altına alınmalı, tetkik ve tedavileri yapılmalıdır. Uyanırken hastalar yarı dik pozisyonda tutulmalı, akciğer grafisinde ve fizik muayenesinde kanayan taraf belirlenmişse bu taraf aşağıya gelecek şekilde yatırılmalıdır. Bu şekilde kanamanın sağlam akciğeri etkilemesi önlenmiş olur. Sedatize etmeyecek dozda kodein ile öksürük baskılanması faydalı olur. Gereğinde oksijen tedavisi verilir. Daha sonra başta FOB olmak üzere diğer tetkikler yapılır.

**Masif hemoptizi**

Masif hemoptizi acil tedavi yaklaşımı gerektiren ölümcül bir durumdur (Şekil 2). Asfiksi genellikle ölüm nedenidir. Kanama miktarı ve altta yatan hastalık en önemli prognostik faktörlerdir.

**Şekil 1:** Minor hemoptizli hastalara yaklaşım**Şekil 2:** Masif hemoptizli hastalara yaklaşım



## TORAKS TRAVMASI

**Cemal ÖZÇELİK**

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Diyarbakır

Travma 40 yaş altı ölümlerin en sık nedenidir. Travma ölümlerinin 1/4 ünden tek başına toraks travmaları sorumludur. Travma ölümlerinin 1/4 üne toraks travması katkıda bulunmaktadır.

**Etiology:** Künt travma (trafik kazaları ve yüksekten düşme) ve penetrant travma (kesici delici alet yaralanmaları ve ateşli silah yaralanmaları)  
**Medikal/legal sorunlar:** Giriş çıkış yaraları dikkatlice tanımlanmalıdır. Elbiseler, çıkarılan fragmanlar ve yaradan ve etrafından çıkan kan tüm dokular saklanmalıdır. Giriş çıkış delikleri ameliyat insizyonuna katılmamalıdır.

### İlk değerlendirme:

**Havayolu:** Hava yolunda yabancı cisim varlığı araştırılmalı ve havayolu obstrüksiyonu yapabilecek yüz, mandibula, trakea ve larinks fraktürlerinin olup olmadığı kontrol edilmelidir. Havayolu sağlanırken servikal vertebranın korunmasına dikkat edilmelidir.

**Solunum:** Havayolunun açık olması ventilasyonun yeterli olduğu anlamına gelmemektedir. Oksijen iletimi için yeterli gaz alışverişi olması ve CO<sub>2</sub> atılımı olması gereklidir. Ventilasyonun yeterli olarak izlenebilmesi için göğüs duvarının çıplak hale getirilmesi gerekmektedir. Oskültasyon ile akciğerlerdeki hava akımı araştırılmalıdır. Göğüs boşluğunda hava veya kan varlığı perküsyon ile anlaşılabilir. İnspeksiyon ve palpasyon ile ventilasyonu akut olarak bozan tansiyon pnömotoraks, flail chest, pulmoner kontüzyon gibi bozan patolojiler anlaşılabilir. Dolaşım: Kanama, yaralanma sonrası önlenilebilecek ölüm nedenlerinin başında gelir. Yaralanma sonrası hipotansiyon aksi ispat edilmedikçe hipovolemi ile açıklanmalıdır. Gözlemlenmesi gereken iki anahtar unsur nabız ve bilinç düzeyidir. Şuuru açık bir hastada da önemli miktarda kan kaybı olabilir. Nabız, ana arterlerden kalite, hız ve düzenlilik açısından kontrol edilmelidir.

İlk muayene sırasında saptanacak yaşamı kesin tehdit edici yaralanmalar:

1. Havayolu obstrüksiyonu,
2. Tansiyon pnömotoraks: Aynı taraftaki akciğerin kollabe olması, mediasten ve trakeanın karşı tarafa itilmesi, venöz dönüşün bozulması, karşı akciğere baskı, akciğer veya göğüs duvarından tek yönlü valv şeklinde hava kaçışı ile kendini gösterir. Tanısı kesinlikle klinik olarak konulmalıdır. En sık nedenler PEEP ile mekanik ventilasyon, spontan pnömotoraks (bül), travmatik akciğer parankim yaralanmaları, subklavyen / internal juguler venöz kateter uygulamalarıdır. Klinik olarak respiratuvar distres, taşikardi, hipotansiyon, trakeal deviasyon, solunum seslerinin tek taraflı kaybı, boyun venlerinin distansiyonu ve geç dönemde siyanoz vardır. Perküsyonla hiperrezonans saptanması kalp tamponadından ayırmada önemlidir. Tedavisinde geçici olarak midklaviküler 2. interkostal boşluğa iğne ile torasentez acil toraks dekompresyonu yapılır. Toraks tüpü takılarak kesin tedavi yapılır.
3. Açık pnömotoraks: Göğüs duvarında açık kalan büyük defekt nedeniyle intratorasik ve atmosferik basınç dengelenir. Defekt trakea çapının 2/3 ü ise hava bu yolu tercih edecektir. Buna bağlı olarak ventilasyon bozulur ve hipoksi gelişir. Geçici 3 nokta kapatmadan sonra toraks tüpü takılır ve tam kapatma yapılır.
4. Masif hemotoraks: Plevral aralıkta 1500 mL den fazla kan birikimi ile oluşur. Kanamanın nedeni sıklıkla hiler damarları yaralayan penetrant travmadır. Hastada hipovolemi ve hipoksi gelişir. Boyun venleri kollabe veya distandü olabilir. Tedavide ilk aşama volüm replasmanı yapılması ve toraks tüpü takılmasıdır. Kanamanın devam etmesi torakotomiye gerektirebilir.
5. Yelken göğüs: Birden fazla kotun çift taraflı fraktürü sonucu belirli bir segmentin diğer kısımlarla kemiksel bütünlüğünü yitirmesi sonucu paradoksal hareket oluşur. Morbidite ve mortaliteden asıl sorumlu olan akciğer parankim hasarıdır. Tanı klinik olarak konulmalıdır. Kan gazı değerleri gerek tanı, gerekse tedavinin takibi açısından çok önemlidir. Tedavide nemli oksijen verilmesi, sıvı resüsitasyonu ve analjezinin sağlanması önemlidir. Gerekirse entübasyon uygulanmalı ve ventilatör (PEEP) desteği sağlanmalıdır.
6. Kalp tamponadı: Genellikle penetrant yaralanmalara bağlı olarak kalp, büyük damar ve perikardial yaralanmalarından sonra ortaya çıkar. Klasik Beck Triadı (arteryel basıncın düşmesi, derinden ve azalmış gelen kalp sesleri ve venöz basıncın artması), pulsus paradoksus ve Kussmaul belirtisi (paradoksal venöz basınç anomali) ile tanı konur. Hemodinamik olarak stabil olmayan hastada acil torakotomi hayat kurtarıcıdır.

İkinci muayene sırasında saptanacak yaşamı potansiyel tehdit edici yaralanmalar:

1. Pulmoner kontüzyon: Tek başına veya yelken göğüs ile birlikte olabilir. Potansiyel olarak ölümcüldür. Ciddi hipoksida erken entübasyon gerekir. Hastalar pulse oksimetre, kan gazı ölçümleri, EKG monitörizasyonu ile yakından takip edilmeli ve gerekirse ventilatör desteğine başvurulmalıdır.
2. Miyokard kontüzyonu: Genellikle kot / stemum fraktürü vardır. EKG de M1 bulguları, multipl erken ventriküler vurular, sinüzal taşikardi, atrial fibrilasyon, dal (sağ) bloğu, ST değişiklikleri olabilir. CVP artmıştır. Sağ ventrikül disfonksiyonu nedeniyle yoğun bakımda yakın takip gerekir.
3. Aort yaralanması: Çoğu deselerasyon türü yaralanmalardan sonra görülür. Hastaların büyük kısmı olay yerinde kaybedilir. Yaşayanların çoğunda ligamentum arteriozum yakınında yaralanma var. Mediastene kan kaçmasına bağlı olarak çoğunda belirgin sınırlı hematom vardır. Hipotansiyon olan bu hastalarda tanı koymak oldukça güçtür. Radyolojik olarak genişlemiş mediasten (en sık ve anlamlı bulgu), 1. ve 2. kot fraktürleri, aort topuzunun silinmesi, trakeanın sağa deviasyonu, sağ ana bronşun yükselmesi / sağa deviasyonu, sol ana bronşun depresyonu, pulmoner arter ve aorta arasındaki boşluğun silinmesi ve özofagusun sağa deviasyonu gibi bulgular toraksta major yaralanma olduğunu düşündürmelidir. Tanıda anjiyografi altın standarttır.
4. Diafragma rüptürü: Penetrant travmada küçük / künt travmada ise geniş radyal yırtıklar oluşur. Sağ taraftaki defektleri karaciğer kapattığı için klinik olarak sol tarafta daha sık görülmektedir. Tanıda direkt grafide diafragma konturunun bozulması, batin organlarının toraksa herniye olduğunu gösteren radyolojik görünümeler önemlidir. Toraksın bilgisayarlı tomografisi sıklıkla tanıyı doğrulamaktadır. Yine takılan toraks tüpünden periton lavaj sıvısının gelmesi önemlidir. Tedavis cerrahi olarak diafragmayı onarmaktır.
5. Trakeobronşiyal ayrışma: Bu yaralanmayı larinks, trakea ve bronş yaralanması olarak üç bölgede düşünmek mümkündür. Lariks yaralanmasında ses kalınlaşması, ciltaltı amfizemi vardır. Servikal trakea yaralanmasına penetrant travmada daha sık rastlanmaktadır. Künt yaralanmaların çoğu karınaya 2-3 cm yakın bölgede meydana gelmektedir. Mediasten plevrasının yırtılıp yırtılmaması farklı klinik tablolara neden olmaktadır.
6. Özofagus yaralanması: Sıklıkla penetrandır, iatrojenik de olabilir. Yaralanmadan şüphelenmek önemlidir, çünkü geç saptanan özofagus yaralanmaları yüksek mortalite taşımaktadır.

Diğer toraks yaralanmaları; subkütan anfizem, toraksın crush yaralanması, basit pnömotoraks, hemotoraks (en sık interkostal/ internal mammarial arter ve akciğer parankim yaralanması ile) ve skapula ve kot fraktürleridir.

Sonuç olarak toraks travmaları genellikle entübasyon, ventilasyon ve tüp torakostomi gibi nisbeten basit girişimlerle tedavi edilebilir veya geçici olarak rahatlatılabilirler. Bu tür yaralanmaları tanıyabilmek ve gerekli prosedürleri uygulayabilecek eğitime sahip olmak yaşam kurtarıcı olabilir.



## **EĞİTİCİ KURS**

### **“Akciğer Kanseri Görüntülenmesi”**

Kurs Yöneticisi

Akciğer Kanseri Taraması

Soliter Pulmoner Nodüle Yaklaşım

Akciğer Kanseri Tanısında Düz Akciğer Grafileri

BT ile Tanı ve Evreleme

Akciğer Kanseri Evreleme ve Takibinde MRG

Akciğer Kanseri Görüntülemesinde PET-BT

Uğur TOPAL

Nevzat KARABULUT

Can KARAMAN

Uğur TOPAL

Çetin ATASOY

Atadan TUNACI

Tamer ATASEVER



## AKCİĞER KANSERİ TARAMASI

**Nevzat KARABULUT**

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Denizli

Akciğer kanserinin radyolojik taraması toplum taramaları açısından ideal bir aday gibi görülmektedir. Çünkü, maligniteye bağlı ölümlerin en sık nedenidir, sıklıkla preklinik aşamada tanı konabilir, ileri evrede çok ölümcül iken erken evrede yakalanırsa sağkalım oranı %70 düzeyindedir, tarama yapılacak popülasyon (sigara içenler veya bırakanlar) kolayca bulunabilir, akciğer grafileri ve Bilgisayarlı Tomografi (BT) noninvazif ve kolay erişilebilir cihazlardır, ve kontrastsız düşük doz BT (DDBT) tetkiki, özellikle çok kesitli BT teknolojisi ile kullanıldığında, 10 mm'den daha küçük nodüllerin saptanmasında oldukça duyarlıdır. Akciğer kanserine bağlı ölümler arkasından gelen en sık üç kanser ölüm nedeni olan meme, kolorektal ve prostat kanseri toplamından fazladır. Seçilmiş popülasyonda bu üç kansere yönelik tarama önerilmiş olup, taramayla mortalitenin %10-15 azaldığı gösterilmiştir. Ancak akciğer kanseri için tarama henüz önerilmemektedir. Akciğer filmi ile yapılan fizibilite çalışmalarında sağkalım oranının tarama ile saptanan hastalarda diğerlerine göre anlamlı şekilde yüksek bulunmasına rağmen kansere bağlı veya değişik nedenlerle ölüm oranları da anlamlı olmasa da taranan hastalarda daha yüksek bulunmuştur. Bu nedenle akciğer kanseri taraması henüz genel kabul görmemiştir. Tarama taraftarları sağkalımdaki artış ve erken evrede saptamanın tarama etkinliği için yeterli olduğunu söylerken diğerleri nedene özgü sağkalımın, diğer ölüm nedenlerini dışarıda bırakması ve içerdiği peşin hükümler nedeniyle tarama etkinliğini değerlendirmede geçersiz olduğuna işaret etmektedir.

### Tarama çalışmalarındaki peşin hükümler (bias)

Sağkalım oranı içerdiği birbiriyle ilişkili peşin hükümler nedeniyle tarama yöntemi etkinliğinin değerlendirmesinde kullanılamaz. Gecikme zamanı ön yargısı (lead-time bias) ölüm zamanının her iki grupta da aynı olmasına rağmen, tarama yapılanlarda kanserin daha erken saptanmasına bağlı sağkalımda artış olmasındır. Uzunluk ön yargısı (length-time bias) taramalarda daha yavaş büyüyen yani preklinik safhası uzun kanserlerin daha sık tesbit edilmesi ve sağkalımın artmasıdır. Agresif tümörlerin preklinik safhası kısa olduğundan taramayla saptanmaları daha az olacaktır. Aşırı tanı (Overdiagnosis bias) ise taramayla saptanan çok yavaş büyüyen ve yaşamı tehdit etmeyen kanserlerin bulunması ve gereksiz rezeksiyon yapılmasıdır. Ayrıca eşlik eden KOAH ve koroner arter hastalıklarına bağlı olarak ölecek hastalarda saptanan kanserler de bu gruptadır.

### Akciğer grafisi ile kanser tarama çalışmaları

9211 kişinin katıldığı Mayo Akciğer Programında taranan grupta 206 akciğer kanseri, kontrol grubunda ise 160 kanser saptanmıştır. Çalışma grubunun 5-yıllık sağkalım oranı %35, kontrol grubunda ise %15 olup erken tanı ve cerrahi girişimin etkin olduğunu göstermektedir. Ancak akciğer kanseri mortalitesi (3.2/1000 kişi-yıla karşılık 3.0/1000 kişi-yıl) ve tüm nedenlere bağlı mortalite (24.8/1000 kişi-yıla karşı 24.6/1000 kişi-yıl) tarama grubunda hafifçe daha fazla bulunmuştur. Kanser taramasının net yararını ölçmek için taranan ve taranmayan gruplarda, tüm nedenlere bağlı mortaliteyi karşılaştırmak gerekir. Böylece erken saptama ve cerrahiden kazanılan yarar ile başka nedenlere bağlı ölecek hastalardaki aşırı tanılar ve yalancı pozitif sonuca bağlı oluşan zararlar dahil edilmiş olacaktır. Akciğer kanseri taramasında sık akciğer grafisi (4-6 ayda bir) ile seyrek akciğer grafisinin (1-3 yılda bir) karşılaştırıldığı dört çalışmada toplam 42668 hasta tarama 38635 hasta kontrol grubunda yer almış olup, çalışma grubunda akciğer kanserine bağlı ölüm %11 (rölatif risk 1.11), tüm nedenlere bağlı ölüm ise %1 (rölatif risk 1.01), daha fazla bulunmasına rağmen 5-yıllık sağkalım oranı %9 daha fazla bulunmuştur. Bu sonuçlar da sağkalımın taramalarda ölçüm yöntemi olarak kullanılmasının sakıncasını göstermektedir. Çünkü sağkalım oranı (kanseri tanıyan konan hastalardan tanı ve tedavi sonrası ne kadarının hayatta olduğu) tanı konulduktan itibaren sadece kanser saptanan hastalarda ölçülürken, hastalığa özgü mortalite (tarama yapılan hastalardan kaç tanesinin o hastalıktan öldüğü) ise çalışma grubundaki tüm hastalarda akciğer kanserine bağlı ölümler ile ölçülür. Genel mortalite ise hastalığa bağlı ölümlere ek olarak cerrahiye veya eşlik eden diğer hastalıklara bağlı ölümleri de gösterir.

### Düşük doz BT tarama çalışmaları

Taramanın temel dayanak noktası ileride ölümcül olacak kanserlerin rezektabl durumda saptanmasıdır. Akciğer kanseri klinik olarak teşhis edildiğinde hastaların %15-30'unda metastaz ortaya çıkmış durumdadır. Kısa tetkik zamanı, nispeten düşük radyasyon ve küçük nodülleri saptamadaki duyarlılığı nedeniyle DDBT tetkiki kanser tarama tartışmalarını yeniden ateşlemiştir. Kontrastsız düşük doz BT (DDBT) tetkiki, özellikle çok kesitli BT teknolojisi ile kullanıldığında, 10 mm'den daha küçük nodüllerin saptanmasında oldukça duyarlı iken akciğer grafilerinde bu sınır yaklaşık 1-2 cm'dir. Akciğer grafileri ile yapılan taramada evre 1 kanser olguların %29'unda saptanırken, DDBT ile yapılan taramada ise bu oran %80'e ulaşmaktadır. Kontrol grubu olmadan yapılan kohort çalışmalarında DDBT'nin etkinliği araştırılmıştır. 1000 asemptomatik gönüllüde yapılan ELCAP (Early Lung Cancer Action Project) çalışmasında başlangıç BT'sinde nodül saptanan 233 hastanın 27'sinde 26'sı rezektabl (23'ü evre 1) tümör saptanmıştır. Yıllık takipte ise 1184 tetkikten 9'unda (6'sı evre 1A) kanser saptanmıştır (binde 7.2). Akciğer radyogramları ile yapılanlara göre, BT ile yapılan taramanın tümörlerin tedavi edilebilir evrelerde saptanmasını artırdığı gösterilmiştir. Başlangıç ve yıllık DDBT incelemelerinde saptanan nodüllerin %80'i evre 1A (T1NOMO) olmakla birlikte, nodül boyutu yıllık incelemelerde daha küçük bulunmuştur (8 mm'ye karşılık 15 mm). Japonya'da yapılan üç BT çalışmasında 15050 başlangıç taramasında %89'u evre 1 olan 71 (prevalans, %0.47) tümör saptanmıştır. İnsidans çalışması için yapılan 21 762 taramada 45'i evre 1 olan 60 kanser saptanmıştır (%0.276). Mayo Klinik çalışmasında DDBT ile taranan 1520 hastada kanser prevalansı %0.17, insidansı 0.67) bulunmuştur. Akciğer radyogramı ile karşılaştırıldığında DDBT'nin akciğer kanseri mortalitesinde (2.8'e karşı 2.0 ölüm/1000 kişi-yıl) anlamlı farklılık bulunmamıştır. BT ile saptanan küçük nodüllerin evre kaymasına bağlı erken teşhisi mi yoksa yavaş büyüyen ve hastalığa özgü mortaliteyi etkilemeyen tümörleri mi temsil ettiği net değildir. Özetle, BT taramasında akciğer grafisine göre daha fazla nodül saptanmakta olup bunların büyük kısmı benignidir. İndeterminant nodüllerin natürünün saptanması için ek işlem ve takip gereklidir. BT ile kanserler daha erken evrede saptanmaktadır, ancak geç evre kanser sayısında azalma olduğunu gösteren veri yoktur. DDBT'nin evre kaymasını sağlayıp sağlamadığı, eğer sağlarsa bu kaymanın aşırı tanıdan kaynaklanan cerrahinin istenmeyen etkilerini dengelemek için yeterli olup olmadığı henüz gösterilmemiştir. Ayrıca taramanın mortaliteyi azalttığı da henüz gösterilememiştir. Aslında tarama tartışması birey ile popülasyon perspektifinden farklılaşmaktadır. BT taramasının bilimsel olarak doğruluğuna inananlar taramanın bireye olan potansiyel faydasını ileri sürmektedir. Taramanın yararını göstermek için prospektif çift kollu randomize çalışmalar ile taranan ve taranmayan gruptaki mortalitenin karşılaştırılması öne sürülen ise popülasyonu göz önüne alarak taramanın mortaliteye etkisini ve maliyeti düşünülmektedir. Bu amaçla 2002 yılında üç tane yıllık düşük doz spiral BT taraması ile yıllık akciğer grafisi taramasının karşılaştırıldığı NLST (National Lung Screen Trial) çalışmasına başlanmıştır ve Şubat 2004'e kadar yaklaşık 50,000 kişi çalışmaya katılmıştır. Kanser spesifik mortalitenin araştırıldığı bu çalışmanın sonuçlarının 10 yıl içinde ortaya çıkacağı öngörülmektedir. Hollanda-Belçika ortaklığında yapılan NELSON çalışmasında ise yaklaşık 20000 kişi taranacaktır. BT'nin yalancı pozitiflik oranı prevalans çalışmalarında %5-50, insidans çalışmalarında ise %3-12 olup, çoğu yüksek çözünürlüklü BT ile aydınlatılabilmektedir. Yalancı pozitif sonuçlar hastalarda anksiyeteye yol açmakta ve yapılacak ek işlemler de maliyeti ve riski artırmaktadır.

Taramalardaki başka bir problem de yalancı negatif sonuç ve hastaya yanlış şekilde kanser olmadığına söylenmesidir. Bu oran akciğer grafilerinde %75 düzeyindedir. BT taramalarında yalancı negatiflik oranı çok daha düşük olmakla birlikte var olduğu bir gerçektir. Biyopsiyle ilişkili komplikasyonlar DDBT taramalarında belirtilmemiştir. Yapılan cerrahinin morbidite ve mortalitesi rezeke edilen doku miktarına, eşlik eden hastalıklara ve cerrahin deneyimine bağlı değişmekle birlikte, semptomatik akciğer kanser serilerinde mortalite %1.3-1.6 ve morbidite %8.8-44 arasında değişmektedir.

#### Hasta seçimi, tarama sıklığı ve BT protokolü

Taranacak popülasyonun yaş grubu 50-80 arasında ve sigara içme miktarı 10-20 paket-yıl olmalıdır. Diğer karsinojenlere maruz kalanlara ve daha önce küçük hücreli dışı akciğer kanseri olanlarda seçme kriterleri değişebilir. Tarama sıklığı yıllık BT şeklinde önerilmektedir, ancak bazı kanserlerin bu intervalde klinik olarak ortaya çıkabileceği de akılda tutulmalıdır.

BT protokolü cihaz teknolojisine göre değişmekle birlikte, eğer mevcutsa çok-kesitli BT tercih edilmelidir. Taramaya tüm toraks dahil edilmeli ve inceleme mümkünse tek nefes tutma esnasında tamamlanmalıdır. Çok-kesitli BT'de inceleme parametreleri 120 kVp, 20-60 mA, 30mm/sn masa hızı, 1-2.5 mm kolimasyon ve 1-2.5 mm rekonstrüksiyon aralığı kullanılarak yapılabilir. Tek kesitli helikal BT'de ise 120 kVp, 80 mA, 30mm/sn masa hızı, 3-7 mm kolimasyon, pitch 1-2 ve 2.5-3.5 mm rekonstrüksiyon aralığı önerilebilir. DDBT taramasındaki efektif radyasyon dozu yaklaşık 0.65 mSv civarındadır. Standart toraks BT'sinde ise doz 5.8 mSv'dir.

#### İndeterminant nodüller:

Bunlar düzgün sınırlı, solid, benign kalsifikasyon ve hava bronkogramı içermeyen ve dikensi çıkıntıları olmayan nodüllerdir. Hastaya ve hekime göre modifikasyon olmakla birlikte akciğer kanseri taramasında deneyimli merkezlerde nodül çapına göre bir strateji takip edilmektedir: **< 5 mm nodüller:** 3 ve/veya 6, 12, ve 24 aylarda yüksek çözünürlüklü BT. Boyut artışı varsa biyopsi veya cerrahi (prevalans çalışmalarında %1 malign).

**5 -10 mm nodüller:** 3, 6, 12, ve 24 aylarda yüksek çözünürlüklü BT. Boyut artışı varsa biyopsi veya cerrahi (prevalans çalışmalarında %25-30 malign).

**>10 mm nodüller:** Biyopsi veya cerrahi (prevalans çalışmalarında %30-80 malign). Alternatif olarak PET veya dinamik kontrastlı BT tetkiki de yapılabilir.

#### Hekimin sorumluluğu

1. Negatif taramanın daha sonra ve hatta taramalar arasında kanser gelişmeyeceğini göstermediği konusunda kişi uyarılmalıdır.
2. Bazı akciğer kanserlerinin BT taraması ile saptanamayabileceği vurgulanmalıdır.
3. Pozitif sonuç durumunda hastanın tedavi edileceği söylenmelidir.
4. Bazı benign akciğer nodüllerinin probleme yol açabileceği anlatılmalıdır.

#### Ülkemizdeki durum

Türkiye'de 1988 yılında yapılan ve tüm ülkeyi temsil eden bir araştırmaya göre, toplumumuzda 15 yaş ve üstü erkeklerin % 62.8'i, kadınların % 24.3'ü, tüm nüfusun ise % 43.6'sı sigara içmektedir. 2000 yılı nüfus sayımına göre ülkemizdeki 50 yaş ve üzeri nüfus 9,500,000 olup, %40 sigara içme oranı göz önünde tutulduğunda, bunlardan 3,800,000 kişinin sigara içtiği söylenebilir. Bu rakamlar göz önüne alındığında, DDBT taramasının mortaliteyi azalttığına henüz gösterilmemesi ve bütçeye getireceği aşırı bir yükten dolayı net yararları gösterilmeden toplum taramasında kullanılması uygun değildir.

#### Kaynaklar

1. Humphrey LL, Teutsch S, Johnson M. Lung cancer screening with sputum cytologic examination, chest radiography, and computed tomography: an update for the U.S. preventive services task force. *Ann Intern Med* 2004;140:740-53.
2. Fontana RS, Sanderson DR, Woolner LB, Taylor WF, Miller WE, Muhn JR. Lung cancer screening: the Mayo program. *J Occup Med* 1986;28:746-50.
3. Patz EF, Goodman PC, Bepler G. Screening for lung cancer. *N Engl J Med* 2000;343: 1627-33.
4. Manser RL, Irving LB, Byrnes G, Abramson MJ, Stone CA, Campbell DA. Screening for lung cancer: a systematic review and metaanalysis of controlled trials. *Thorax* 2003;58: 784-9.
5. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, Naidich DP, McGuinness G, Miettinen OS, et al. Early lung cancer action project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 1999;354:99-105.
6. Henschke CI, Naidich DP, Yankelevitz DF, McGuinness G, McCauley DI, Smith JP, et al. Early lung cancer action project: initial findings on repeat screening. *Cancer* 2001;92:153-9.
7. Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, McCauley D, Pasmantier M, Altorki NK, et al. Early lung cancer action project: annual screening using single-slice helical CT. *Ann N Y Acad Sci* 2001;952:124-34.
8. Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, Midthun DE, Sloan JA, Sykes A-M, et al. CT screening for lung cancer: five-year prospective experience. *Radiology* 2005;235:259-65.
9. Patz EF, Swensen SJ, Herndon II JE. Estimate of lung cancer mortality from low-dose spiral computed tomography screening trials: implication for current mass screening recommendations. *J Clin Oncol* 2004;22:2202-6.
10. Diederich S, Wormanns D, Semik M, Thomas M, Lenzen H, Roos N, et al. Screening for early lung cancer with low-dose spiral CT: prevalence in 817 asymptomatic smokers. *Radiology* 2002;222:773-81.
11. Nawa T, Nakagawa T, Kusano S, Kawasaki Y, Sugawara Y, Nakata H. Lung cancer screening using low-dose spiral CT: results of baseline and 1-year follow-up studies. *Chest* 2002;122:15-20.
12. Sone S, Li F, Yang ZG, Honda T, Maruyama Y, Takashima S, et al. Results of three-year mass screening programme for lung cancer using mobile low-dose spiral computed tomography scanner. *Br J Cancer* 2001;84:25-32.
13. Sobue T, Moriyama N, Kaneko M, Kusumoto M, Kobayashi T, Tsuchiya R, et al. Screening for lung cancer with low-dose helical computed tomography: anti-lung cancer association project. *J Clin Oncol* 2002;20:911-20.
14. Reich JM. Assessing the efficacy of lung cancer screening. *Radiology* 2006;238:398-401.
15. Aberle DR, Gamsu G, Henschke CI, Naidich DP, Swensen SJ. A consensus statement of the Society of Thoracic Radiology: screening for lung cancer with helical computed tomography. *J Thorac Imaging* 2001;16:65-8.
16. <http://www.nci.nih.gov/nlst>



## SOLİTER PULMONER NODÜLE YAKLAŞIM

Can KARAMAN

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Aydın

Tek akciğer nodülü, lenfadenomegali, atelektazi veya pnömoni bulguları olmadan, akciğer parankimi ile çevrili, 3 cm'den küçük, yuvarlak ya da oval opasite olarak tanımlanmaktadır. Çoğunluğu malign olduğu için 3 cm'nin üzerindeki lezyonlar bu gruba alınmamaktadır. Pek çoğu granülom, akciğer kanseri ve hamartom olan tek akciğer nodüllerinin tanımlanması ve karakterize edilmesi oldukça yüksek olan akciğer kanseri kaynaklı mortalitenin azaltılmasına yöneliktir.

Göğüs grafileri ile 9 mm küçük nodüller nadiren saptanabilmekte, 1 cm'nin üzerindeki nodüllerin bir kısmı, eski grafiler olmadığı sürece gözden kaçabilmektedir. Yeni saptanan nodüllerin yaklaşık %90'ının geriye dönük değerlendirmede önceki grafilerde de olduğu bildirilmektedir. Bu nedenle radyografilerin, elverdiği sürece, önceki grafilerle birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir. İki yıl içerisinde boyut değişikliği olmayan nodüllerin hemen tamamının benign olduğu bilgisiyse birlikte, yeni görülen nodüle yönelik farklı görüntüleme yöntemlerine gerek duyulmayacak ve izlem dışı bırakılabilecektir.

Nodül saptanmasında olduğu gibi bilgisayarlı tomografi (BT) lezyonun karakterize edilmesinde üstündür. Nodül saptamadaki başarısı nedeniyle günümüzde pek çok ülkede özellikle risk faktörleri taşıyan bireyler, olanaklar ölçüsünde, spiral ya da çok kesitli düşük dozlu BT ile taranmakta ve nodül saptanan hastalar, özelliklerine göre değişken izlem protokollerine tabii tutulmaktadır. Bu nedenle burada özellikle nodül saptanan hastalarda nodülün karakterize edilmesinde BT'nin yeri üzerinde durulacaktır.

Nodülün boyutu benign-malign ayırımında yardımcı olabilir. İki cm'den küçük nodüllerin %90'dan fazlasının benign olduğu bilinmektedir. Nodülün çapı 3 cm ve üzerine çıktıkça malign olma olasılığı yaklaşık 5 kat artmaktadır.

Nodülün şekli, sınırları ve kontur özellikleri benign malign ayırımında yardımcı olabilir. Örneğin multilobüle şekil daha çok arteriovenöz malformasyonda, bilobüle görünüm mukoid impaksiyonda, lobüle yapı hamartomlarda, üçgen ya da poligonal görünüm daha çok akciğer içi lenf düğümlerinde rastlanan özelliklerdir. Multilobüle nodülün genişlemiş damarlar (afferent ve efferent) eşlik ediyorsa arteriovenöz malformasyon tanısı güçlenmektedir. Lobüle yapının malign nodüllerde de görülebileceği unutulmamalıdır.

Güçlükle sınırlanabilen/sınırlanamayan, akciğer parankimine dikensi uzanımı olan nodüllerde ise daha çok malignite düşünülmelidir. Dikensi uzanımlar bir nodülün malign olma olasılığını 5.5 kat arttırdığı bilinmektedir. Ancak bu bulgu amfizem varlığında yanıltıcı olabilmekte, fokal organize pnömonilerde de görülebilmektedir. İyi sınırlı, düzgün konturlu nodüller daha çok granülomlarda ya da akciğer içi lenf düğümlerinde izlenir. Ancak malign nodüllerin %20'sinin de benzer sınır ve kontur özelliği gösterdiği bilinmektedir.

Nodülün içeriği önemli tanınal ipuçları verebilir. Nodül içerisinde yağ varlığı hemen daima hamartomu işaret eder. Hava bronkogramı veya psödokavitasyon gösteren nodüller daha çok kanseri ve özellikle adenokanserleri işaret etmektedir. Ancak bu bulgu fokal organize pnömonilerde de görülebilir. Nodülün kavite içermesi bir başka tanımlayıcı özellik olabilir. Nodülün bir tarafına yaslanmış kavite, kalın duvarlı kavite görünümü daha çok malign nodüllerde görülmektedir. Duvar kalınlığı 15 mm ve üzerinde olan nodüllerin %85'ini malign olduğu bilinmektedir; 5 mm'nin altında ise bu oran %5'e düşmektedir.

Nodülün tamamıyla kalsifiye oluşu büyük bir güvenle benignitenin işaretidir. Belki de sözü edilmesi gereken tek istisna osteosarkom metastazıdır. Santral, mısır patlağı ve lameller tipte kalsifikasyon varlığı nodülün benign olduğunu düşündürmelidir. Tanımlayıcı kalsifikasyonların olmaması nodülün malign olma olasılığını yaklaşık 2 kat arttırmaktadır. Dağınık-amorf ya da eksantrik kalsifikasyonlar daha çok malign lezyonlarda görülen bir bulgudur. Nodülün BT'deki yoğunluğu yumuşak doku-solid, buzlu cam yoğunluğunda ya da karma olabilir. Buzlu cam yoğunluğunda nodül görünümü daha çok adenokanserler veya bronkoalveoler kanserde görülmektedir. Bu görünüm aynı zamanda atipik adenomatöz hiperplazi, deskuame interstisiyel pnömoni veya fibroziste de görülebilir. Malign olan nodüllerin yuvarlak, iyi sınırlanabilir olduğu, dikensi çıkıntılar ve plevra indentasyonu gösterebileceği belirtilmektedir. Karma yoğunlukta olan veya izlemde solid bileşen geliştiren nodüllerin malign olduğunun kabul edilmesi ve bu yönde araştırmaların derinleştirilmesinin gerektiği bildirilmektedir.

Bütünüyle kalsifiye nodül, nodülde benign tip kalsifikasyon, damar bulgusu ve hamartom bulgusu olan nodüllerin benign olduğu kabul edilebilir. Bir cm'den büyük solid olmayan veya karma tip, 20 mm'den büyük solid nodüllerde, dikensi kenar, hava bronkogramı/psödokavitasyon ya da eksantrik-dağınık kalsifikasyon durumunda malignite kuşkusu yüksektir. Malignite kuşkusu olan bu tip nodüllerin dinamik kontrastlı BT, pozitron emisyon tomografi (PET) ya da PET/BT veya biyopsi ile değerlendirilmesi gerekmektedir. Dinamik kontrastlı BT'de 15 HÜ ve üzerindeki opaklaşma malignite olasılığını yaklaşık 2.5 kat, PET tutulum değerinin 2.5 ve üzerinde olması olasılığı yaklaşık 4.5 kat arttırmaktadır. Dinamik kontrastlı BT'nin duyarlılığı ve negatif beklenen değeri oldukça yüksektir, ancak özgüllük göreceli düşüktür. PET ya da PET/BT ile bazı yalancı pozitifliklerinin ya da yalancı negatifliklerinin olduğu bildirilmektedir.

Yukarıda tanımlanan benign ya da malign özellikler göstermeyen nodüller belirsiz (indetermine) grubuna girmektedir. Hastanın yaşı ve risk faktörleri (ileri yaş, sigara kullanımı, kanser öyküsü, çevresel etmenler vs.) göz önüne alınarak bu nodüller için farklı izlem protokolleri uygulanmaktadır. 4 mm küçük, 4-6 mm arası ve 8 mm ve üzeri nodüller 3, 6, 12 aylık düşük doz BT'lerle izleme alınması önerilmektedir. Hasta yüksek risk grubundaysa; 4 mm ve altı nodüllere 12 ay, 4-6 mm olanlara 6 ay, 6-8 mm olanlara 3 ay sonra kontrol BT yapılarak en az 2 yıl izlem yapılmaktadır. Düşük risk grubundaki hastalarda ise 4 mm ve altı nodüllere izlem önerilmezken, 4-6 mm'lik olanlara 12 ay, 6-8 mm olanlara 6 ay, 8 mm üzeri olanlara bir yıl sonra izlem öngörülmektedir.

Nodül izleminde boyutun tek kıstas olamayacağı akılda tutulmalıdır. İzlem kararında nodülün morfolojik yapısı da göz önünde tutulmalıdır. Örneğin yüksek riskli hastalarda karma tipteki nodüller ivedi kararı gerektirmektedir. Öte yandan solid olmayan nodüller yavaş büyüdükleri için daha uzun süre izlenmelidir.

## AKCİĞER KANSERİ GÖRÜNTÜLEMESİNDE PET/BT

Tamer ATASEVER

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara

PET metabolik görüntüleme sistemi olup pozitron yayan kısa yarı ömürlü, radyoaktif ajanların enjeksiyonu sonrası PET tarayıcıda yapılır. Enjekte edilen radyofarmasötiklerin bozunması ile pozitron emisyonu olur, pozitronun ortamda karşılaştığı elektron ile etkileşimi sonucu 180 derece açı ile zıt istikamette hareket eden iki adet gamma ışını oluşur ve bu ışınlar PET detektörü tarafından saptanır. Yeni cihazlarda PET sistemi ile Bilgisayarlı Tomografi birlikte olup PET/BT hibrid sistem denilmektedir. PET/BT metabolik görüntülemeyi anatomik görüntüleme ile birleştirmekte ve hızlı atenuasyon düzeltme avantajı ile daha kısa sürede (20 - 25 dakika) tüm vücut inceleme yapabilmektedir.

### PET görüntülemede kullanılan radyofarmasötikler

Günümüzde en çok (%90 oranında) glukoz metabolizmasını gösteren F-18 ile bağlanmış FDG (2- Florodeoksi-D-glukoz) kullanılmaktadır. Başlıca PET görüntüleme radyofarmasötikleri ve görüntüleme prensipleri aşağıda özetlenmiştir. F-18 FDG dışındaki diğer PET ajanlarının kullanımı belirli merkezlerde üretildikleri için sınırlıdır.

|                                 |                       |
|---------------------------------|-----------------------|
| F-18-fluoro-deoxy-glucose (FDG) | glukoz metabolizması  |
| N-13 Amonia                     | doku kanlanması       |
| C-11 methionine                 | protein metabolizması |
| F-18-fluoro-L-thymidine         | tümör proliferasyonu  |
| F-18-fluoromisonidazole         | tümör hipoksi         |
| F-18-fluoroestradiol            | östrojen reseptör     |

### F-18 Flouro- deoxyglukoz (F-18 FDG ) tümör tutulum mekanizması ve fizyolojik dağılımı

F-18 FDG glukoz analogu bir madde olup malign tümörlerin fazla glukoz kullanımı prensibi ile fazla tutulur. F-18 FDG hücre içine girdikten sonra heksokinaz enzimi ile fosforile olur, daha ileri metabolizmaya katılmaz. F-18 FDG'nin başlıca fizyolojik tutulum bölgeleri; beyin, tonsil, tükrük bezi, kalp ve böbreklerdir. F-18 FDG nonspesifik ajan olup aktif inflamasyon, infeksiyon odaklarında da tutulur.

### I- Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserlerinde PET Pulmoner nodüllerin değerlendirilmesinde PET

Pulmoner nodüllerin değerlendirilmesinde yaygın olarak BT kullanılmaktadır. Son yıllarda BT teknolojisinde önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Çok kanallı BT teknolojisi ve dinamik kontrastlı çalışmalara rağmen çoğu hastada BT ile nodülün malign karakteristiğini ekarte etmek mümkün değildir. Malign lezyonların % 25 – 39'u radyolojik olarak benign değerlendirilmektedir. F-18 FDG PET soliter pulmoner nodüllerde malign benign lezyon ayırımında yardımcı olabilmektedir. F-18 FDG PET incelemesinde malign kitelerde radyoaktif maddenin belirgin artmış tutulumu izlenirken benign lezyonlarda genellikle aktivite tutulumu görülmez veya düşük düzeyde tutulum izlenebilir. Değişik çalışmalarda F-18 FDG PET duyarlılığı % 90 – 100, özgüllüğü ise % 70 – 95 olarak bildirilmiştir. Daha fazla F-18 FDG tutulumu gösteren tümörler (yüksek SUV değeri) daha kötü prognoz gösterebilmektedir. Aktif tüberküloz, sarkoidoz, histoplazmozis, Wegener hastalığı gibi granümatöz lezyonlarda, ayrıca bakteriyel pnömoni, piyogenik abse, aspergillozis gibi benign patolojilerde bazen belirgin artmış F-18 FDG tutulumu görülebilir. Diğer yanda, bronkoalveoler kanser, bronşiyal karsinoid gibi yavaş ilerleyen kanserlerde tutulum olmayabilir veya düşük düzeyde FDG tutulumu izlenebilir. Hiperglisemide ve < 8mm nodüllerde yalancı negatif sonuç verebilir. Lezyon boyutu 7 – 8 mm'den küçük lezyonlarda incelemenin ve özgüllüğü azalmaktadır.

### Evrelemede PET

Akciğer kanserlerinde tedavi öncesi evreleme klasik olarak BT ile TNM sınıflamasına göre yapılmaktadır. PET/ BT ile yapılan evreleme oldukça başarılıdır. Tümör (T) evrelemede özellikle akciğerde saptanabilen diğer ilave nodüllerde maligniteyi belirler ayrıca evrelemede önemli olan malign plevral efüzyonu belirlemede oldukça faydalıdır. BT'de fark edilmesi zor olan santral lezyonları ve atelektazi alanında tümör odaklarını belirleyerek T evrelemeye katkısı olabilmektedir.

BT ile mediasten lenf nodları (N) evrelemede kullanılan boyut kriterinin (kısa çap > 1 cm) duyarlılığı ve özgüllüğü yetersizdir. (N) evrelemede, PET'in duyarlılığı ortalama % 80, özgüllüğü % 91 dir. BT'nin duyarlılığı % 60, özgüllüğü ise % 77 düzeyindedir. PET/BT hibrid sistemlerde daha iyi nodal evreleme yapılabilmektedir. Mediasten evrelemede çeşitli serilerde inflamatuvar değişikliklere bağlı olarak izlenen yalancı pozitiflik oranı % 9-18 düzeyindedir. Bu nedenle PET pozitif olgularda mediastinoskopi veya diğer girişimlerle histopatolojik konfirmasyon yapılması gerekir. PET ile mediasten evrelemede yalancı negatiflik oranı % 5- 8 düzeyindedir. Uzak metastazların (M) belirlenmesinde PET oldukça başarılıdır. BT incelemelerinde izlenmeyen veya retrospektif olarak görülebilen metastazlar PET ile görüntülenebilmekte, hastalığın evrelemesi daha sağlıklı yapılabilmektedir. Serebral metastazların belirlenmesinde PET duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür. Serebral metastazları değerlendirmede BT, MR tercih edilmelidir. Akciğer kanseri ile birlikte görülebilen baş-boyun kanserlerini belirlemede de oldukça faydalıdır.

PET rutin görüntüleme yöntemlerine göre evrelemeyi değiştirerek hasta tedavi planlamasında ortalama %25- 30 değişiklik yapabilmektedir. Konvansiyonel radyolojik incelemeye ilave olarak PET ile değerlendirme yapılmasının her 5 hastanın 1'inde gereksiz cerrahi önlediği bildirilmiştir.

### Tedavinin takibi ve reküransın belirlenmesinde PET

F-18 FDG PET ile tedaviye yanıt değerlendirilmesi, anatomik tümör kitlesi küçülmesinden ziyade tümör metabolizmasında azalma ile değerlendirilir. Tedaviye bağlı tümör kitlesi küçülmesi haftalar, aylar içinde gerçekleşir. Metabolik cevap (F-18 FDG tutulumunda azalma) ise daha erken gerçekleşir.

Tedavi sonrası radyolojik değerlendirmeler, anatomik bütünlüğün bozulması, atelektazi, skar dokusu, nekroz, pnömoni gibi nedenlerle zorlaşmaktadır. Tedavi sonrası nükslerin belirlenmesinde F-18 FDG PET başarı ile kullanılmaktadır. Tedaviye bağlı fibrozis gibi değişiklikler ve diğer benign patolojilerin reküransdan ayrılmasında yardımcı olabilir. Bu değerlendirmelerde de inflamatuvar benign değişikliklerde F-18 FDG'nin tutulacağı akılda tutulmalıdır. Kemoterapi sonrası PET incelemesi tedavinin bitiminden 3-4 hafta sonra yapılmalıdır, radyoterapi sonrası görülen radyasyon pnömonisi PET değerlendirmesini zorlaştırır, görüntülemenin 3 ay sonra yapılması daha sağlıklı sonuç verir. Lokal ileri evre kanserlerde neoadjuvan kemoterapi veya kemo-radyoterapi ile evre gerileme ve takiben cerrahi tedavi yapılması hastaların yaşamını uzatmaktadır. Burada mediastinal hastalığın yeniden evrelemesinde PET, primer mediastinal evrelemede



olduğu kadar başarılı değildir. Bu konuda bazı serilerde ümit verici sonuçlar bildirilmiş olmakla birlikte prospektif çalışmalara gerek vardır.

#### **Prognoz göstergesi olarak PET**

Akciğer kanserlerinde F-18 FDG'in tutulumu tümör metabolik aktivitesi ile paralellik gösterir. Yüksek grade kanserlerde daha fazla tutulur. Aktivite tutulumu yoğunluğu SUV (Standart Uptake Value) değeri olarak kantifiye edilir. SUV değeri klasik evreleme kriterlerinden bağımsız olarak prognoz hakkında bilgi verir. SUV değeri yüksek olan tümörlerde yaşam daha kısadır. Tedavi sonrası değerlendirilmede F-18 FDG tutulumu tamamen kaybolan tümörlerin prognozu oldukça iyidir.

#### **Radyoterapi planlamasında PET**

Radyoterapi planlaması rutin olarak BT kullanılarak yapılmaktadır. Metabolik ve anatomik görüntüyü birleştiren PET/BT ile yapılan tedavi planlamalarının sonuçları yeni yayınlanmaktadır. PET'in kullanılması ile tedavi planlanan hedef tümör volümü yaklaşık % 30 değişmektedir.

### **II- Küçük Hücreli Akciğer Kanserinde PET**

F-18 FDG küçük hücreli akciğer kanserlerinde ilk evrelemede kullanılabilir. PET kullanımı ile sınırlı / yaygın hastalık ayrımı daha az tetkike başvurulabilir. Sınırlı hastalık olduğu düşünülen hastalarda radyoterapi planlamasında kullanılabilir.

#### **Sonuç**

PET radyolojik olarak karar verilemeyen akciğer nodüllerinde malignitenin ekarte edilmesinde oldukça başarılıdır. Özellikle malignite yönünden orta olasılıklı riskte olan pulmoner nodülleri değerlendirmede PET yapılması faydalıdır.

Akciğer kanserlerinde hastalık yaygınlığının doğru belirlenmesi tedavi başarısı için gereklidir. Evreleme, kemoradyoterapi uygulamaları sonrası tedavi cevabının değerlendirilmesinde elde edilen sonuçlar başarılıdır. PET prognoz yönünden iyi bilgi verir. Diğer tarafta radyoterapi planlamasında PET/BT'nin kullanımı yaygınlaşmaktadır.

#### **Kaynaklar**

1. Erasmus JJ, Mc Adams HP, Connolly JE. Solitary pulmonary nodules: part II. Evaluation of the indeterminate nodule. Radiographics. 2000; 20: 59-66
2. Bunyaviroch T, Coleman RE. PET evaluation of lung cancer. J Nuclear Medicine 2006, 47: 451-69
3. Rohren EM, Lowe VJ. Update in PET imaging of nonsmall cell lung cancer. Sem Nucl Medicine 2004; 24: 134-53
4. Dwamena, BA, Sonnad, SS, Angobaldo, JO, et al Metastases from non-small cell lung cancer: mediastinal staging in the 1990s; meta-analytic comparison of PET and CT. Radiology 1999; 213: 530-6
5. Frank C. Deterbeck, Steven Falen, M. Patricia Rivera Seeking a Home for a PET, Part II Defining the Appropriate Place for Positron Emission Tomography Imaging in the Staging of Patients With Suspected Lung Cancer Chest 2004; 125: 2300-8
6. Palm I, Hellwig D, Leutz M, et al: Brain metastases of lung cancer: Diagnostic accuracy of positron emission tomography with fluorodeoxyglucose (FDG-PET). Med Klin 1999; 94: 224-7
7. Bury T, Dowlati A, Paulus P, et al: Whole-body 18FDG positron emission tomography in the staging of non-small cell lung cancer. Eur Respir J 1997; 10: 2529-34
8. Gamhir SS, Czernin J, Schwimmer J. A tabulated summary of the FDG PET Literature. J Nucl Med 2001; 42: 1S-3S
9. Erdi YE, Rosenzweig K, Erdi AK, et al. Radiotherapy treatment planning for patients with non-small cell lung cancer using positron emission tomography (PET). Radiotherapy Oncol 2002; 62: 51-60
10. Weber, WA, Petersen, V, Schmidt, B, et al. Positron emission tomography in non-small-cell lung cancer: prediction of response to chemotherapy by quantitative assessment of glucose use. J Clin Oncol 2003; 21 : 2651-7
11. Patz EF, Jr, Connolly J, Herndon J. Prognostic value of thoracic FDG PET imaging after treatment for non-small cell lung cancer. AJR Am J Roentgenol 2000; 174: 769-74

## **PANEL**

### **“Mesleki Akciğer Hastalıklarında (MAH) Tanı Yöntemleri”**

Oturum Başkanları

İbrahim AKKURT, Abdurrahman ŞENYİĞİT

İnorganik Toz Hastalıkları

Peri ARBAK

Bissinosis

Osman ELBEK

Meslek Astımı

Öznur ABADOĞLU

Mesleki Akciğer Hastalıkları Tanısında Hukuk Sorunları

İbrahim AKKURT



# İNORGANİK TOZLARA BAĞLI MESLEKİ AKCİĞER HASTALIKLARINDA TANI

**Peri ARBAK**

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Düzce

En sık görülen meslek hastalıklarından Kömür İşçileri Pnömonokonyozu (KİP) ve Silikozis ile Asbeste bağlı meslek hastalıklarında kullanılan tanı yöntemleri temelde radyoloji ve dokuda mineral tayinini içermektedir. Radyoloji başlığı altında en sık kullanılan göğüs grafisi ile bilgisayarlı tomografi (BT) ve diğerleri olmak üzere 3 alt başlık tartışılacaktır.

## 1. Radyolojik tanı

### A. Göğüs grafisi

Göğüs grafisinin avantajları:

- Uygulaması kolaydır ve kolay ulaşılabilir,
- Maliyeti uygundur,
- Belirli durumlarda göreceli olarak spesifik (örn; ileri asbestozis),
- Olguların çoğunda benign plevral hastalığın değerlendirilmesinde uygundur,
- BT'den daha az radyasyon dozu vardır.

Klasik radyografi tekniğinin dezavantajlarını (uygun olmayan kilovoltaja bağlı olarak anatomik yapıların değerlendirilememesi vb) ortadan kaldırmak üzere son 20 yılda yeni teknikler geliştirilmiştir. AMBER (Advanced multipl beam equalization radiography= GELİŞMİŞ MULTİPL IŞIN EŞİTLEME RADYOGRAFİSİ) X ışınlarını düzenleyen yeni bir teknik olup klasik filme üstünlüğü mediasten tarafından gizlenen nodüllerin saptanmasına olanak tanımıştır (1). Dijital radyografi de bir diğer teknik gelişmedir ve görüntülerin dijital formatta iletimini, depolanmasını sağlar (2).

### B. Bilgisayarlı Tomografi(BT)

BT'nin avantajları:

- Gizli interstisyel akciğer hastalığında göğüs grafisinden daha fazla sensitiftir,
- Belirli durumlarda daha fazla spesifitesi vardır (örn; ekstresek allerjik alveolitis),
- Göğüs grafisinden daha fazla gözlemci içi ve gözlemciler arası uyum vardır,
- Ayrı eşlik eden hastalığın doğru olarak değerlendirilmesi (örn; amfizem, diffüz plevral kalınlaşma, asbestozis) mümkündür.

YRBT ( Yüksek rezolüsyonlu BT) göğüs grafisine kıyasla artmış spesifite ve sensitivitesi nedeniyle diffüz interstisyel akciğer hastalığını değerlendirmede rutin olarak kullanılmaktadır. Pnömonokonyozda parankimal hastalığın yaygınlığının BT ile ölçümünde diğer bir yaklaşım, akciğer yoğunluğunun objektif olarak ölçülmesidir. Erken asbestoziste normal bir göğüs grafisi olsa da pulmoner parankimin BT yoğunluğu artmıştır (3, 4).

### C. Diğer görüntüleme yöntemleri

- USG:** USG az veya loküle plevral sıvıların yerinin belirlenmesinde uygundur. USG plevral sıvı ile kalınlaşmayı da ayırt edebilir ve plevral malignensi olgularında nodüler plevral kalınlaşmayı gösterir.
- MRI:** Akciğerlerin MRI görüntüsü BT'den belirgin şekilde zayıftır. MRI'nın BT'ye üstünlüğü plevral sıvı içeriğini tanımlamada BT'den daha başarılı olmasıdır.

## 2. Mineralojik analiz

Mineralojik analiz her zaman tanıya yardımcıdır ve ancak klinik, anamnestik ve histolojik bulgular belirli bir şüphe uyandırdığında uygulanmalıdır. Eşdeğer önemde olarak mineralojik analiz bulguları olgunun diğer bulgularıyla birlikte yorumlanmalıdır, çünkü tek başına partikül, mineral veya elementlerin hiçbir konsantrasyonu ve sayısı hastalık tanısı koyduramaz veya açıklamaz.

- Akciğer biyopsisinde nonkazeöz granülom saptanan olgunun doku Be düzeyi yüksekse Berilyozis tanısı kolayca konabilir, ancak farklı bir histolojik lezyon varlığında doku Be düzeyinin yüksekliği hastalığı göstermez.
- Benzer şekilde mezotelyoma tanısı olan olguda amozit asbest liflerinin veya asbest cisimlerinin gösterilmesi güçlü bir bağlantıyı gösterir. Ancak akciğer Ca'da asbest etkenlerden yalnızca biri olduğu ve sigara da önemli bir karıştırıcı olduğu için mutlaka bir neden sonuç ilişkisi kurulamaz (5)

Sonuçta inorganik toz hastalıkları tanısında hastalığın tipine bağlı olarak değişen bazı farklı tanısal incelemeler bulunsada en sık kullanılanları görüntüleme yöntemleri (göğüs grafisi başta olmak üzere) olup mineralojik analiz tanıya yalnızca yardımcı olmaktadır. Klinisyen meslek hastalığı tanısı için iyi bir meslek/maruziyet öyküsünün, klinik özellikler, radyoloji ile birlikteliğinin gerekliliğini unutmamalıdır.

## Kaynaklar

- Vlasbloem H, Schultze Kool LJ. AMBER: a scanning multiple-beam equalization system for chest radiography. Radiology 1988; 169: 29-34
- Chotas HG, Dobbins JT, Ravin CE. Principles of digital radiography with large-area, electronically readable detectors: a review of the basics. Radiology 1999; 210: 595-9
- Wollmer P, Jakobsson K, Albin M, et al. Measurement of lung density by X-ray computed tomography: relation to lung mechanics in workers exposed to asbestos cement. Chest 1987; 91: 865-9
- Eterovic D, Dujic Z, Tocilj J, Capkun V. High resolution pulmonary computed tomography scans quantified by analysis of density distribution: application to asbestosis. Br J Ind Med 1993; 50: 514-9
- Churg A. Mineralogic analysis of lung tissue. In: Hendrick DJ, Burge PS, Beckett WS, Churg A eds. Occupational disorders of the lung: recognition, management, and prevention. 1. ed. Philadelphia, WB Saunders, 2002. pp 535-41

# BİSSİSİNOSİS

**Osman ELBEK**

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Gaziantep

Bugün dünyadaki pamuk üretiminin %80'i Türkiye'nin de içerisinde bulunduğu sekiz ülke tarafından gerçekleştirilmektedir(1). Pamuk üretim miktarı yönünden dünyada altıncı sırada yer alan Türkiye aynı zamanda dünyanın en çok pamuk ithal eden dördüncü ülkesidir(1). Öte yandan Türkiye'nin genel ihracatının yaklaşık %7'sini oluşturan tekstil ve hammaddeleri ihracatının ana kalemleri de pamuk bazlı tekstil ürünleridir(2).

Meslek hastalıkları gelişiminin önlenmesi için üretim sürecinin yol açtığı sağlık risklerini önceden tanımlamak gereklidir. İplik üretimi, farklı sağlık risklerini barındıran açma, harman-hallaç, tarak, cer, vatk, penyöz tarama, fitil-iplik-bobin makineleri, ambalaj ve presleme bölümlerinden oluşur.

## Tanım ve tarihçe

Pamuk, keten, kenevir, jüt ve sisal tozuna maruz kalan işçilerde ortaya çıkan ve çalışma haftasının ilk günlerinde göğüste sıkışma hissi ve nefes darlığı ile karakterize olan bİssİsinosİse ilk dikkat çeken Ramazzini (1705) olmuştur. Ramazzini'nin ardından 1831'de Kay, 1845'de Mareska ve Heyman, 1860'da Greenhow hastalığın kimi özelliklerini daha ayrıntılı olarak tanımladıysa da "bİssİsinosİs" terimi ilk kez 1877'de Proust ve 1902'de Oliver tarafından kullanılmıştır(3,4). İşçilerin çalışma haftasının ilk günündeki göğüste sıkışma hissi, hırıltılı solunum ya da nefes darlığı yakınmalarının hastalığın temel bileşenleri olarak tanımlanması ise 1956'da Schilling tarafından gerçekleştirilmiştir(3,4).

## Patogenez

Hastalığın patogenezini tam olarak aydınlatılamadıysa da bitkinin yetiştirme sürecinde mikroorganizmalarla kirlenmesinin hastalığın etyolojisinde yer aldığı kabul edilmektedir. Pamuğun "suda çözünür" bileşeninin, histamin yükünün, tozun antijenik özellikleri ve içerdiği tannin'in ve non-IgE mekanizmaların da hastalık gelişiminde rol oynadığı iddia edilmektedir(3-6). Bugüne kadar yapılan kimi çalışmalarda hastaların yakınmaları ile pamuk toz yoğunluğunun pozitif(7), FEV1'in ise negatif korele(8) olduğu saptanmıştır. Hastalık ile toz yoğunluğu arasında saptanan bu ilişkiye rağmen bİssİsinosİs patogenezinde suçlanan en önemli faktör endotoksinlerdir. Castellani ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmadan(9) bu yana gerçekleştirilen pek çok çalışmada FEV1'in toz yoğunluğunun aksine endotoksin oranı ile negatif korele olduğu gösterilmiştir. Gerçekten de pamuğun bakteri, fungus ve virüslerle kontamine olduğu bilinmektedir(10). Özellikle Gram negatif bakterilerden salınan lipopolisakaritler, CD14, LPS taşıyıcı protein ve TLR-2 ile 4 tarafından(11) alveoler makrofajlara sunulmakta ve salınan sitokinler aracılığıyla da alveoler lümeninde nötrofilik inflamasyona yol açmaktadır(12-14).

## Klinik

Bİssİsinosİs, işin ilk gününde ortaya çıkan göğüste sıkışma hissi ve/veya nefes darlığı olarak tanımlanır. Tabloya geri dönüşümlü havayolu obstrüksiyonu da eşlik edebilir. Hatta bazı olgularda sadece FEV1'de düşüş izlenebilir. Ancak vardiyanın ilk gününde FEV1 düşüşünün olması zorunlu değildir. Son yıllarda pamuk tozu ile ilk defa karşılaşanlarda ortaya çıkan ve solunum fonksiyonlarında kayıpla seyreden tablo akut; toz maruziyetinden 20-25 yıl sonra ortaya çıkan, çalışma haftasının ilk gününde göğüste sıkışma hissi ve/veya nefes darlığı ile karakterize klasik durum ise kronik bİssİsinosİs olarak tanımlanmaktadır(15).

## Sınıflama ve tanı

Hastalık için ilk evrelendirme Schilling tarafından tanımlandıysa da bu evreleme sistemi 1983 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından değişikliğe uğratılmıştır (Tablo 1).

**Tablo 1:** Dünya Sağlık Örgütü Bİssİsinosİs Sınıflaması

| <b>Bİssİsinosİs (B)</b>        |                                                                     |
|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Grad 0                         | Semptom yok                                                         |
| Grad B1                        | İlk iş günlerinin çoğunda göğüste sıkışma ve/veya nefes darlığı     |
| Grad B2                        | Haftanın ilk günü ve diğer günlerinde sıkışma ve/veya nefes darlığı |
| <b>Solunum Yolu İritasyonu</b> |                                                                     |
| Grad SY1 1                     | Tozla temasla öksürük                                               |
| Grad SY1 2                     | Tozla temasla başlayan/artan balgam (yılda üç ayın çoğu günlerinde) |
| Grad SY1 3                     | Tozla temasla başlayan veya artan balgam çıkarma (>2 yıl)           |
| <b>Solunum Fonksiyonları</b>   |                                                                     |
| Etkilenme Yok                  | <b>Akut Değişiklikler</b>                                           |
| Hafif Etkilenme                | FEV1'de düşme <%5                                                   |
| Orta Etkilenme                 | FEV1'de düşme %5-10                                                 |
| Ağır Etkilenme                 | FEV1'de düşme %10-20                                                |
|                                | FEV1'de düşme >%20                                                  |
|                                | <b>Kronik Değişiklikler</b>                                         |
| Etkilenme Yok                  | FEV1 %80                                                            |
| Hafif-Orta Etkilenme           | FEV1 %60-79                                                         |
| Ağır Etkilenme                 | FEV1 <%60                                                           |

Spesifik radyolojik bulgusu olmayan hastalığın tanısı anamnez ve/veya solunum fonksiyon test (SFT) ölçümleri ile konulmaktadır.

## Türkiye ve dünyada bİssİsinosİs

1982-1993 arasında ABD'deki hastalığın milyon kişi başına yıllık ölüm oranı 0.05'dir(16). Dünya genelinde gelişmiş ülkelerde yıllar içerisinde hastalık prevalansında azalma izlenirken gelişmekte olan ülkelerdeki prevalans koruyucu hekimlik hizmetlerde yaşanan sorunlar nedeniyle



hâlâ yüksektir. Pek çok alanda olduğu gibi tekstil sektöründe de ucuz emek gücü ve alandaki koruyucu hekimlik hizmetlerinin yetersizliği nedeniyle hastalık ülkemiz için önemli sağlık sorunlarına neden olmaktadır. Araştırmalar arasında metodolojik farklılıklar olmakla birlikte ülkemizdeki çalışmalarda saptanan byssinosis prevalansı %0-36 arasında değişmektedir(3,4,17). Ülkemizdeki bu çalışmalar toplum sağlığı açısından hastalığın önemli bir sorun olduğunu gösteriyor olsa da resmi veriler bu durumu doğrulamamaktadır. Çünkü ülkemizdeki yasal tanı aşamasında yaşanan güçlükler nedeniyle resmi tanı byssinosis olgu sayısı çok düşüktür. Örneğin 1978-1984 arasında yasal tanıya ulaşmış olgu sayısı sadece 23'tür(18).

### Koruma ve tedavi

İşyerinde SFT taramaları, pamuk tozu düzeyi ölçümleri, üretim sürecinde ileri teknoloji kullanımı, çalışma ortamının nemlendirilip uygun biçimde havalandırılması, çalışanlarda tütün alışkanlığının önlenmesi, pamuğun balya içindeyken buharla temizlenmesi ve sentetik pamuk kullanımı primer koruma yöntemleridir(19-22).

Çevre koruma önlemlerinde amaç toz yoğunluğunu azaltmak ve tozun işçiye ulaşımını engellemektir. Toz yoğunlukları işyeri ortamından (statik-total toz) ve işçilerden (kişisel toz) toplanarak saptanabilir(19,20). Yasal olarak izin verilen ortalama solunabilir statik-total pamuk tozu yoğunluğu 0.2-0.75 mg/m<sup>3</sup> (NIOSH-DSÖ), kişisel toz yoğunluğu ise 2.5 mg/m<sup>3</sup> (UK)'tür. Ancak yapılan çalışmalarda izin verilen bu düzeylerden daha düşük değerlerde de hastalık geliştiği gösterilmiştir(17).

Hafta sonu veya tatilde düzelen yakınmaların varlığı veya FEV1'de ölçülen değerlerin beklenenin %60'ının altına düşmesi veya vardiya boyunca FEV1'deki değişimin %10'unun üzerinde olması halinde işçi mutlak tozsuz ortamda çalıştırılmalıdır(19).

Hastalık geliştikten sonra ise iş değişikliği, bronkodilatör tedavi, antiinflamatuvar tedavi ve solunum yetmezliğinin geliştiği ileri evrede ise oksijen tedavisi önerilebilir.

### Kaynaklar

1. Gençer O, Özudoğru T, Kaynak MA, Yılmaz A, Ören N. Türkiye'de pamuk üretimi ve sorunları, <http://www.zmo.org.tr/etkinlikler/6tk05/022oktaygencer.pdf>, 2006 (Erişim Tarihi: 07.07.2006).
2. İTKİB Genel Sekreterliği. Tekstil sektörünün 2004 yılı değerlendirmesi, 2005.
3. Bakırcı N, Tümerdem N. Pamuk iplik üretimi ve işçi sağlığına etkileri, Türk Tabipleri Birliği Mesleki Sağlık ve Güvenlik Dergisi 2002; 9: 12-23.
4. Filiz A, Bayram N. Türkiye'de ve dünyada bisinosis. Toraks Dergisi 2002; 3: 98-102.
5. Hend IM, Milnera M, Milnera S. Bactericidal treatment of raw cotton as the method of byssinosis prevention. AIHA J 2003; 64: 88-94.
6. Salvaggio JE, O'Neil CE, Butcher BT. Immunologic responses to inhaled cotton dust. Environ Health Perspect 1986; 66:17-23.
7. Simpson JC, Niven RM, Pickering CA, Fletcher AM, Oldham LA, Francis HM. Prevalence and predictors of work related respiratory symptoms in workers exposed to organic dusts. Occup Environ Med 1998; 55: 668-72.
8. Chattopadhyay BP, Saiyed HN, Mukherjee AK. Byssinosis among jute mill workers. Ind Health 2003; 41: 265-72.
9. Castellan RM, Olenchok SA, Kinsley KB, Hankinson JL. Inhaled endotoxin and decreased spirometric values. An exposure-response relation for cotton dust. N Engl J Med 1987; 317: 605-10.
10. Buick JB, Magee TRA. Microbial contamination of flax dust. Resources Conservation and Recycling 1999; 27: 99-104.
11. Radon K. The two sides of the "endotoxin coin". Occup Environ Med 2006; 63: 73-8.
12. Kennedy SM, Christiani DC, Eisen EA, Wegman DH, Graves JA, Olenchok SA, et al. Cotton dust and endotoxin exposure-response relationships in cotton textile workers. Am Rev Respir Dis 1987; 135: 194-200.
13. Sigsgaard T, Pedersen OF, Juul S, Gravesen S. Respiratory disorders and atopy in cotton, wool, and other textile mill workers in Denmark. Am J Ind Med 1992; 22: 163-84.
14. Kang JL, Lee HW, Lee HS, Pack IS, Castranova V, Koh Y. Time course for inhibition of lipopolysaccharide-induced lung injury by genistein: relationship to alteration in nuclear factor-kappaB activity and inflammatory agents. Crit Care Med 2003; 31: 517-24.
15. Koskela RS, Klockars M, Jarvinen E. Mortality and disability among cotton mill workers. Br J Ind Med 1990; 47: 384-91.
16. CDC. Atlas of Respiratory Diseases Mortality United States: 1982-1993. 1998.
17. Altın R, Ozkurt S, Fisekci F, Cimrin AH, Zencir M, Sevinc C. Prevalence of byssinosis and respiratory symptoms among cotton mill workers. Respiration 2002; 69: 52-6.
18. Cimrin AH. Meslek Astımı-Türkiye Gerçeği. Toraks Dergisi 2000; 1: 87-9.
19. Bakırcı N, Tümerdem N. Pamuk tozunun zararlarından korunma ve izlem, Türk Tabipleri Birliği Mesleki Sağlık ve Güvenlik Dergisi, 2002; 11: 7-9.
20. Bakırcı N, Mc Niven R, Tümerdem N. Health effects of cotton dust and byssinosis. Turkish J Public Health 2004; 2: 24-33.
21. Su YM, Su JR, Sheu JY, Loh CH, Liou SH. Additive effect of smoking and cotton dust exposure on respiratory symptoms and pulmonary function of cotton textile workers. Ind Health 2003; 41: 109-15.
22. Da Costa JT, Barros H, Macedo JA, Ribeiro H, Mayan O, Pinto AS. Prevalence of respiratory diseases in the textile industry. Relation with dust levels. Acta Med Port 1998; 11: 301-9.

## MESLEKSEL ASTIMDA TANI

Öznur ABADOĞLU

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Sivas

### Tanım

Mesleksel astım (MA) Amerikan Toraks Derneği'nin rehberlerinde "iş yerindeki maruziyetlere bağlı olarak gelişen astım" olarak tanımlanmıştır (1). Bazı yazarlar "işle alevlenen astım" (Work-aggravated asthma) tablosunun da mesleksel astım tanımı içinde yer almasını önemişlerdir. "İşle alevlenen astım (Work-aggravated asthma)" önceden ya da o anda var olan astımın iş yerindeki maruziyetlerle alevlenmesi şeklinde tanımlanmıştır (2).

### Mesleksel astım tipleri

Mesleksel astım latent periyodun olup olmamasına göre 2 tipe ayrılmıştır:

1. İmmünolojik: İşçinin mesleksel ajana duyarlı hale gelmesi için gereken ajana maruziyetin geliştiği bir latent periyoddan sonra mesleksel astımın görülmesidir.
2. Nonimmünolojik: Latent periyod olmadan MA gelişmesiyle karakterizedir. Bu klinik tablo "irritan-induced" astım olarak tanımlanmıştır. "Irritant-induced" astımın en tipik örneği "Reactive airway dysfunction syndrome (RADS)" dur; yüksek miktarda irritan gaz, duman ya da buhara tek bir maruziyetten sonra oluşur.

Varyantlar

- a. Eozinofilik bronşit
- b. Astım benzeri hastalıklar (2)

### İş yerlerinde en sık maruz kalınan duyarlılaştırıcılar

Diizosiyanatlar  
Odun tozları, fenol formaldehid resinler  
Naturel kauçuk lateks, glutaraldehid, formaldehid  
Anhidridler  
Sprey boyalardaki epoksi resinler  
Hayvan, bitki, böcek ve fungal alerjenler  
Gıda ve hayvan protein alerjenleri  
Persulfat  
Metal tozları

### Tanı

Mesleksel astım tanısında ilk adım kişinin gerçekten astımı olup olmadığını saptanmasıdır. Astım spirometre veya metakoline hayayolu aşırı duyarlılığının gösterilmesiyle tanınabilir. Bir sonraki adım iş yerinde astıma yol açabilecek ajanın varlığının ve iş ve astım arasındaki ilişkinin gösterilmesidir. Öyküde iş yerinde çalışılan haftalarda astımın kötüleşmesi, hafta sonu ya da tatil günlerinde düzelmenin olması tanı için önemli bir ipucudur. Ancak bazen bu durum gerçekleşmeyebilir. Örneğin eğer hasta izole geç yanıt oluşturuyorsa belirtiler iş yerinden ayrıldıktan saatler sonra gelişebilir. Eğer MA IgE aracılı yanıtla oluşuyorsa cilt testleri ya da serolojik testlerle IgE varlığı gösterilebilir. Mesleksel astıma yol açan ajanlar internet adresinden öğrenilebilir. Yüksek moleküler ağırlıklı ajanlar astım belirtileri gelişmeden önce rinokonjunktivite yol açarlar.

Hastanın "doğal" provokasyona verdiği yanıt, oluşan belirtilerin izlenmesi ve iş vardiyasından önce ve sonra pik ekspiratuvar akım (PEF) ölçümleri ile değerlendirilebilir. Eğer negatifse PEF ölçümü 4 hafta süreyle günde 4 kez yapılmalıdır. Aynı zamanda işe başlamadan önce ve sonra nonspesifik bronşiyal reaktivite ölçülebilir.

Bazı özel merkezlerde kontrollü bronşiyal provokasyon yapılabilir. Provokasyon tozlarla, aerosollerle, buharlarla ve gazlarla yapılabilirler (2,3).

Mesleksel astım tanısı için bazı noninvazif yöntemler geliştirilmeye çalışılmaktadır. Bunlardan biri indükte balgam örneklerinin analizidir. İndükte balgamda eozinofilinin gösterilmesi MA tanısını arttırabilir. Bir başka noninvazif yöntem ekshale nitrik oksid ölçümüdür. Ancak çalışmalardan elde edilen sonuçlar çelişkilidir. Diğer yöntem yoğunlaştırılmış ekspirat havasında izosiyanat ve aldehid belirteçlerinin ve prostaglandin ve lökotrienler gibi mediatörlerin saptanmasıdır. Mesleksel astım tanısında sıklıkla burun ıñutulmaktadır. Nazal lavaj sıvısı ve rinomanometre yararlı hücresel ve biyokimyasal bilgiler sağlayabilmektedir (2).

### Kaynaklar

1. American Thoracic Society. Guidelines for assessing and managing asthma risk at work, school, and recreation. Am J Respir Crit Care Med 2004;169:873-81.
2. Mapp CE, Boschetto P, Maestrelli P, Fabbri LM. Occupational asthma. Am J Respir Crit Care Med 2005;172:280-305.
3. Slavin RG. The allergist and the workplace: Occupational asthma and rhinitis. Allergy Asthma Proc 2005;26:255-261.



## MESLEKİ AKCİĞER HASTALIKLARI TANISINDA HUKUK SORUNLARI

**İbrahim AKKURT**

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Sivas

Meslek hastalıkları tıbbi, sosyal ve yasal boyutları olan; biz hekimleri olduğu kadar mühendislik dallarını, ergonomi, iş güvenliği, toksikoloji vb. birçok diğer bilim dalını ilgilendiren oldukça önemli bir konudur. Meslek hastalıklarının ilk tanısını doğaldır ki tıbbi boyutu nedeniyle önce hekim düşünür ve bu ön tanıyı koyar. Ancak birçok ülkede olduğu gibi ülkemizde de bu ön tanının yasal geçerlilik kazanması belli bir süreci ve işlemi gerektirir. Bunun ana nedeni de diğer hastalıklarda tıbbi tanının sadece tıbbi gereklerini yerine getirmek problemin çözümüne katkı sağlar. Oysa meslek hastalıklarında tanının keşinleşmesinin ayrı işlemleri, kesinleşen tanının ise takip ve tedavisinde ayrı basamakları mevcuttur. Yasal açıdan meslek hastalıkları tıpkı iş kazalarında olduğu gibi bir sigortacılık sorunudur. İş ortamında gerekli güvenlik önlemlerinin yeterince alınmaması veya diğer faktörlere bağlı olarak bir iş kazası olduğunda bunun tıbbi bakımı ayrı bir sigortacılık kolu tarafından karşılanır. Bu kaza sonrası kişide herhangi bir sekel kalmış ise de tazminat ve maluliyet durumlarının değerlendirilmesi, yeni iş temin edilmesi gibi zorunluluklar vardır. İşte bunun gibi, meslek hastalıkları da bir sigortacılık sorunudur. Bu nedenle tanı yasal yetkilendirilmiş birimlerde, belli koşullar ve süreçler sonrası ancak kesinleşir. Dünyada da meslek hastalıkları yasal tanısı belli basamakları, belli koşulları ve süreçleri gerektirir. Bu süreçlerden sonra o ülkelerde meslek hastalıkları havuzları oluşur ve bu durum riskli iş kollarını, bunlara karşı alınacak birincil ve ikincil korunma önlemlerinin gündeme gelmesini sağlar.

Dünya Sağlık Örgütü ve Uluslararası Çalışma Örgütü'nün(ILO) verilerine göre dünyada her yıl yüz milyondan fazla meslek hastalığı görülmektedir. Diğer bir deyim ile her çalışan bin kişiden çalışma koşullarına bağlı olmak üzere 4-12'sinde meslek hastalığı riski mevcuttur. Dünyada 1980'lere kadar meslek hastalığı yasal tanı hakkı sadece işçilere aitti. Ancak özellikle ILO'nun yoğun çabaları ile bu tarihten sonra bir çok ülkede meslek hastalığı kavramı mavi ve beyaz yakalı tüm çalışanların bir hakkı olarak kabul edilmeye başlandı. Ülkemizde ise 2003 yılına kadar yasal anlamda meslek hastalığı sadece işçilerin bir hakkı olarak kabul ediliyordu ancak bu tarihte çıkarılan yeni İş Kanunu'nda "çalışanların hastalığı" olarak kabul edilmeye başlandı. Ancak üzerinden 3 yıl geçmesine rağmen bu yasal değişikliğin pratiğe yansımaları sağlayıcı yapısal değişiklikler henüz gerçekleşmemiştir. Bu nedenle meslek hastalığı yasal tanı koyma yetkisi bu yasal değişikliğe rağmen, bu değişiklik henüz pratiğe yansımadağı için hala sadece meslek hastalıkları hastanelerine aittir. Bunun anlamı herhangi bir üniversite, devlet hastanesinde veya özel sağlık kuruluşunda çalışan herhangi bir hekimin meslek hastalığı tanısı koyması sadece kâğıt üstünde kalıyor, ulusal meslek hastalıkları havuzuna giremiyor. Bu nedenle özellikle ülkemiz başta olmak üzere sistem sorunu olan ülkelerde resmi meslek hastalıkları sayıları ile tıbbi rakamlar arasında büyük farklılıklar oluşmaktadır. Bu büyük farklılıkların belki de en çarpıcı örneği maalesef ülkemizdir. Ülkemizde saptanması gereken yıllık 20-25 bin civarındaki meslek hastalığından ancak yüzü rakamlarla ifade edilen kısmına resmi tanı konulabilmektedir. Panelin bu bölümünde bu konu dünya ve ülkemiz ölçeğinde irdelenecektir.

## **PANEL**

### **“Dispne ve Tedavi Yaklaşımı”**

Oturum Başkanları

Dispne Fizyopatolojisi

Dispnenin Değerlendirilmesi

Tedavi Yaklaşımı

Tülin AYSAN, Rifat ÖZACAR

Semra BİLAÇEROĞLU

Günseli BALCI

Çiğdem BİBER



## DİSPNE FİZYOPATOLOJİSİ

### Semra BİLAÇEROĞLU

İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

Dispne, bireyin kendi solunumunu rahatsız, zor, hoş olmayan bir şekilde ve sıkıntılı olarak hissetmesidir. Kardiopulmoner hastalıklarda sık görülen bir semptomdur. Dispnenin daha çok sıkıntı veren semptom çok azdır. Birçok hastada dispne, alttaki hastalığın tedavisine rağmen devam eder. Solunumsal çaba (istemli kaslar çaba)nın bilinçli olarak hissedilmesi, kemoreseptörlerin uyarılması, akciğer, hava yolları ve göğüs duvarındaki mekanoreseptörlerden kalkan mekanik uyarılar ve nöroventiluar dissosiasyon dispne duyumuna katkıda bulunurlar. Dispne üst ve alt hava yolları, akciğerler ve göğüs duvarındaki çeşitli reseptörlerden ve beyin sapı otomatik merkezlerinden kalkan afferent sinyallerin karmaşık etkileşiminin bir ürünüdür. Bu afferent sinyallerin serebral kortekste işlem görmesi, dispnenin şiddeti ve niteliğini belirler. Hasta deneyimi, beklentileri, davranış stili ve emosyonel durumu dispnenin hissedilmesi ve ifade edilmesinde önemli rol oynar. Serebral motor korteksten çıkan motor komut ile kemo-/mekanoreseptörlerden gelen afferent bilgi arasındaki "uyumsuzluk" (nöroventiluar dissosiasyon, afferent mismatch, uzunluk-gerilim uyumsuzluğu) sonucunda dispne duyumunun ortaya çıktığını düşündüren kanıtlar vardır. Ancak, dispne fizyopatolojisinde nöral yollar yeterince anlaşılabilmiş olup neden olan fizik uyarı (ışın metabolik yükü, hava yolu rezistansı, zayıflamış/mekanik dezavantajlı solunum kasları, arterial kan gazı değişikliği gibi) belirlemek zordur. Dispne çalışmaları, daha çok genç sağlıklı bireylerde, hastalardaki çalışmalar ise daha çok kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda ve kimyasal uyarılarla yapılmıştır. Farklı fizyopatolojik mekanizmalar, dispnenin farklı niteliklerde hissedilmesine yolaçabilir. Birçok hastada dispne, birden fazla mekanizmanın farklı kombinasyonlarına bağlıdır. Örneğin astımda, artmış solunum çabası hissi, nöroventiluar dissosiasyon ve bronkokonstriksiyon ile hava yolu inflamasyonundan doğan vagal uyarılar dispne oluşumunda rol oynayabilir. Farklı hastalığı ve dolayısıyla da farklı dispne mekanizmaları bulunan hastalar, solunum sıkıntısını tanımlamak için farklı sözcükler kullanırlar. Buna göre, hastaların dispneyi tarif etmek için kullandıkları dil, hastalığın doğası ve dispne mekanizmaları için ipuçları verebilir. Dispneyi tedaviyle azaltılabilmemiz, büyük ölçüde hastalardaki bu mekanizmaları tanıyabilme yeteneğimize bağlıdır.

## TEDAVİ YAKLAŞIMI

### Çiğden BİBER

Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Ankara

Dispne tedavisinin ana prensibini, solunum sıkıntısına yol açan fizyolojik mekanizmaların ortaya çıkarılması ve tedavinin buna göre düzenlenmesi oluşturur.

Dispne hissi, genel olarak altta yatan hastalığın ve bu hastalığa bağlı komplikasyonların tedavi edilmesi ile giderilir. Temel nokta, semptomların hafifletilmesi ve pulmoner fonksiyonların iyileştirilmesi olmalıdır. Tedavide ana hedef altta yatan spesifik hastalığın tedavisi olmakla birlikte, dispnenin tedavisi spesifik hastalıkların tedavisinden çok, altta yatan pato-fizyolojik mekanizmaların tedavisi ile ilgili olarak kategorize edilir. Bazı tedavi seçenekleri, diğer yöntemlerden çok daha rahatlatıcıdır ve bu durum fizyolojik yardım kadar psikolojik desteğin de çok önemli olduğunu vurgulamaktadır. Bununla birlikte dispne tedavisinde halen cevaplanmamış bir çok soru mevcuttur.

Pato-fizyolojik mekanizmalara göre tedavi seçenekleri aşağıdaki tabloda belirtilmiştir.

| Pato-fizyolojik mekanizma                              | Tedavi seçeneği                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ventilatuar talebin azaltılması                        |                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Metabolik yükün azaltılması                            | Egzersiz eğitimi: CO <sub>2</sub> atılımının artırılması<br>O <sub>2</sub> tedavisi ile destek                                                                                                                                                                                |
| Santral sürümün azaltılması                            | O <sub>2</sub> tedavisi ile destek<br>Farmakolojik tedavi<br>- Opiyatlar<br>- Anksiyolitikler<br>Pulmoner afferent bilginin değiştirilmesi<br>- Vibrasyon<br>- Ventilator ayarları<br>- Inhale farmakolojik tedavi<br>- Fanlar<br>CO <sub>2</sub> eliminasyonunun artırılması |
| Ventilatuar impedansın azaltılması                     |                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Akciğer hiperinflasyonunun azaltılması ve dengelenmesi | Cerrahi yolüm küçültme<br>CPAP<br>Farmakolojik tedavi                                                                                                                                                                                                                         |
| Direnç yükünün azaltılması                             |                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Inspiratuar kas fonksiyonlarının geliştirilmesi        | Beslenme<br>Inspiratuar kas geliştirme eğitimi<br>Pozisyonlama<br>Kısmi ventilatuar destek<br>Steroid kullanımının azaltılması                                                                                                                                                |
| Santral algılamının değiştirilmesi                     | Eğitim<br>Kognitif davranışsal yaklaşımlar<br>Desensitizasyon<br>Farmakolojik tedavi                                                                                                                                                                                          |

Sonuç olarak dispne tedavisi spesifik tanının tedavisi esasına dayanmakla birlikte, altta yatan hastalığın tedavisi yetersiz kaldığı zaman, çabalar semptom tedavisine odaklanılması yönünde olmalıdır.

## **PANEL**

### **“Pektus Ekskavatum ve Cerrahisi”**

Oturum Başkanları

Kardiyopulmoner Fonksiyon Bozuklukları

Cerrahi Teknik ve Emilebilen Materyal Kullanımı

Nuss Tekniğı

Mustafa YÜKSEL, Levent ELBEYLİ

Akif TURNA

Onur GENÇ

Kamil KAYNAK



## CERRAHİSİNDE TEKNİK VE EMİLEBİLEN MATERYAL KULLANIMI

Onur GENÇ

Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara

**Giriş:** Pektus deformitesi, erkeklerde bayanlara göre daha sık rastlanan, konjenital olan ve göğüs ön duvarında şekil bozukluğu ile tanınan deformitedir. Pektus ekskavatum karinatum'a göre daha sıktır. Ayrıca her iki formun miks formları da mevcuttur. Pektus deformiteleri genellikle asemptomatiktir. Geçerli olan ve kullanılan tedavi şekli cerrahi düzeltmedir. En çok kozmetik nedenlerden dolayı ameliyat edilirler. Günümüze kadar birçok teknik denenmiş ve kullanılmıştır. Halen de bu teknikte yeni gelişmeler devam etmektedir.

**Pektus deformite düzeltilmesinde amaç;** sternumun normal pozisyonunun sağlanması ve normal görünümü toraks duvarı elde etmektir. GATA Göğüs Cerrahisi Kliniğinde hasta popülasyonumuzun özelliği nedeniyle ağırlıklı olarak erişkin erkek hastalara cerrahi tedavi uygulanmakta ve sternal stabilizasyon amacıyla emilebilen materyal kullanılmaktadır (reabsorbable plak ve vidalar).

**Ameliyat tekniği:** Klasik ameliyat tekniği geniş olarak Ravitch yönteminin modifikasyonuna dayanmaktadır. Cilt insizyonu sonrası musculus pectoralis major kası sternum ve kotlar üzerinden disseke edilerek serbestleştirilir. Perikondriyumlar açılarak kırıldak kotlar sternum ile kot arasına kadar subperikondriyal rezeke edilir. Musculus rektus abdominus kası sternum, kotlar ve ksifoid üzerinden rezeke edilir ve ksifoid serbestleştirilir. Sternum altı künt disseksiyonlarla serbestleştirilir. Torasika interna arterleri korunarak sternum lateralinden deformitenin başladığı interkostal bileşkeye kadar interkostal bantlar kesilir. Deformitenin durumuna göre sternuma 1 veya 2 adet horizontal wedge veya normal osteotomi uygulanır. Sternuma osteotomi uygulandıktan sonra normal pozisyon verilip osteotomi hattında olacak şekilde resorbable copolymer plak yerleştirilir. Bütün olgularda mediastene toraks tüpü, sternum üzerine hemovak dren ile drenaj uygulanmaktadır.

**Gereç ve yöntem:** Merkezimizde Ekim 1997 –Aralık 2005 tarihleri arasında 317 hastaya pektus deformitesi nedeniyle düzeltme ameliyatı uygulanmıştır. Bunlardan 127 hastaya emilebilen materyal kullanılarak cerrahi düzeltme gerçekleştirilmiştir.

**Bulgular:** Hiçbir olguda majör komplikasyon gözlenmemiştir. Hasta memnuniyetini temel alan ortalama 8 aylık takip (4 ay-24 ay) sonucunda sonuçların mükemmel (%73) veya iyi (%24) olduğu belirlenmiştir. Nüks izlenmemiştir. Ortalama hastanede kalış süresi 4 gün olarak belirlenmiştir.

**Tartışma ve sonuç:** Pektus deformitesi düzeltme operasyonunda en önemli nokta uzun vadede iyi bir sternal stabilite sağlamaktır. Sternum fiksasyonu için Kirschner teli veya metal barlar kullanıldığında hastaların yatak konforu bozulmaktadır. Tel çekilene kadar sırt üzeri yatmak ve tellerin başka bir yere temas etmemesi için dikkatli olmak zorundadırlar. Ayrıca tellerin ciltten çıktığı yerde cilt massere olmakta ve enfeksiyona yol açabilmektedir. Çelik barların çıkarılması için ikinci bir ameliyat gerektirmesi ve çeşitli letal komplikasyonlara yol açabilmesi mümkündür. Sternum fiksasyonu için reabsorbable plak kullanılan olgularda bu tür zorluklar olmamakta, ayrıca vücutta yabancı bir cisim olmadığı için ikinci bir operasyona gerek kalmamaktadır.

Kullanılan copolymer plak ve polymer vidalar radyografide görüntü vermezler. Ayrıca postoperatif 3. ay sonunda resorbsiyonu başlar ve 1. sene sonunda tamamen resorbe olurlar.

## NUSS TEKNİĞİ

**Kamil KAYNAK**

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul

Kunduracı göğsü olarak da bilinen pektus ekskavatum, göğüs duvarı deformitelerinin %90'ını oluşturur. Erkek/kadın oranı 3/1 iken % 37 olguda ise aileseldir. Pektus ekskavatum genelde doğumdan itibaren vardır, ancak %5 olguda adölesan çağda gelişir. Tedavisi cerrahi olan bu deformiteler çoğunlukla adölesan dönemde yarattıkları psikolojik ve kozmetik problemler nedeniyle opere edilirken bazı olgular da kardiopulmoner fonksiyonları bozarak egzersiz toleransında azalma oluşturdıkları için opere edilirler. Pektus ekskavatumun antik dönemlerde de görüldüğü ve 16. yüzyıl kadar eski bir tarihte Johan Schenk'in (1531-1590) konu üzerinde literatür topladığı bilinmektedir. 1594'te Bauhinus'un klasikleşmiş yazısı, ileri derece pektus ekskavatum sonucunda pulmoner kompresyon gelişen, dispne ve paroksizmal öksürük şikayetleri olan bir hastada pektus ekskavatumun klinik özelliklerini tarif etmiştir. Torasik cerrahi 20. yüzyılın ilk yıllarına kadar yasak bölgeydi, bu yüzden pektus ekskavatumun cerrahi düzeltimi için yapılan ilk deneme 1911'de Meyer tarafından gerçekleştirilmiştir. 1939'da Oschner ve DeBakey prosedürle ilgili kendi deneyimlerini yayımlamış ve konu üzerindeki bütün cerrahi literatürü taramışlardır.

1956'da Wallgren and Sulama hafif eğimli paslanmaz çelik bir bar kullanımı yoluyla internal destek kavramını tanıtmışlardır. Bu çelik bar, boydan boya sternumun kaudal ucundan içeri itilerek sternum ve kostalar arasında yeni oluşturulmuş açıklığı birleştirmiştir. Nuss Prosedürünün geliştirilmesinden önce çeşitli radikal prosedürler öne sürülmekteydi. Bu prosedürlerin hasta üzerinde uygulanması zordu ve hastanede kalış ve iyileşme süreleri uzun olmaktaydı. 1987'de Norfolk, Virginia'daki King's Daughters Çocuk Hastanesinde bir pediyatrik cerrah olan Dr. Donald Nuss pektus ekskavatumum düzeltilmesi için yeni bir teknik geliştirdiği zaman bu değişti. 1997'de Nuss, Croitoru, Kelly ve arkadaşları Nuss prosedüründeki 10 yıllık deneyimlerini yayımladılar. Minimal invazif olan teknik hiçbir kırıkdak insizyonu, rezeksiyonu ve sternal osteotomi gerektirmemektedir. Bunun yerine, kostal kırıkdağların esnekliği ve yumuşaklığına bağlı olarak mümkün olan internal desteğe dayanmaktadır.

Teknik temelde üç faktöre dayalıdır:

1. Çocukların yumuşak toraks kavimleri vardır. Küçük çocuklarda göğüs o kadar yumuşaktır ki küçük respiratuvar obstrüksiyonlar bile ciddi sternal retraksiyona neden olabilir. Travma nadiren kostal fraktürlere ve yelken göğüse neden olur.
2. Orta yaşlı ve daha yaşlı yetişkinler bile amfizem gibi kronik obstrüktif akciğer hastalıkları sonucu fiçi göğüs geliştirmektedirler. Eğer daha yaşlı yetişkinler göğüs duvarını yeniden konfigüre edebiliyorlarsa çocuklar ve 13-19 yaş arası gençler de anterior göğüs duvarının artan esnekliği durumunda aynısını yapabilirler.
3. Ortopedik ve ortodontik cerrahların skolyoz, clubfoot ve maxillomandibular maloklüzyon gibi iskelet anomalilerini başarılı bir şekilde düzeltmelerinde desteklerin rolü genel kabul görmüştür. Daha önce bahsedilen iskelet yapılarından daha yumuşak olan anterior göğüs duvarı bu yüzden bu tür bir düzeltme için idealdir.

Minimal invazif olan ve şu anda Nuss Prosedürü olarak bilinen prosedür 818'den fazla hasta üzerinde denenmiş ve yıllar içerisinde geliştirilmiş ve mükemmelleştirilmiştir. Bu minimal invazif girişimin komplikasyonları oldukça nadirdir. Pnömotoraks en sık komplikasyondur, ancak genellikle tüp torakostomiye gereksinim duyulmaz. Barın yanlış yerleştirilmesi bazen yeniden yerleştirme gerektirebilir ve tüm cerrahilerde olduğu gibi enfeksiyon riski vardır, ancak şu ana kadar bu oran %1'den daha az bildirilmiştir. En ciddi komplikasyon kardiyak rüptürdür, ancak bu komplikasyon çok nadirdir.

İyileşme dönemi ortalama 4-5 gündür. Operasyon sonrası ağrı kontrolü, solunum fizyoterapisi, hasta/ebeveyn eğitime dikkat edilir. Postoperatif ağrı hastalar için en rahatsız edici durumdur. Ağrı kontrolü için yerleştirilen epidural katater bu dönemde önem kazanır ve hastanın durumuna göre 2-4 gün arası katater yerinde tutulur, daha sonrasında oral velveya parenteral analjezik kullanımına geçilir. Taburcu edildikten sonra hastanın yavaşça normal, ancak kısıtlı, aktivitelerine dönmesi beklenir. Çoğu hasta, altı haftalık egzersiz kısıtlamaları (fiziksel antrenman, ağırlık kaldırma, vs) ile birlikte iki ila üç hafta arasında okula dönmektedir.

Pektus barı yerleştirildikten iki ile dört yıl arasında çıkarılır. Prosedür genel anestezi altında yapılır. Şu ana kadar barların çıkarılması sırasında önemli bir komplikasyon bildirilmemiştir. Bar çıkarıldıktan bir iki saat sonra hastalar taburcu olabilirler. Uzun dönem sonuçlarına bakıldığında rekürrens ortalama %5'in altındadır.

Kliniğimizde Haziran 2006-Eylül 2006 tarihleri arasında 12 hastaya (11 erkek, 1 kadın) pektus ekskavatum nedeniyle Nuss prosedürü uygulanmıştır. Hastaların ortalama yaşları 15.8 olup, yaşları 9 ile 23 arasında değişmektedir. Hastanede kalış sürelerine bakıldığında ortalama hastanede kalış süresi 4.6 gün olarak saptanmıştır. Nuss operasyonu uygulanan hastalarda tedavi gerektirmeyen minimal pnömotoraks bir olguda, minimal plevral effüzyon ise bir olguda tespit edilmiştir.

Sonuç olarak kısılan operasyon süresi, efektif göğüs stabilitesi, daha az skar gelişimi, kozmetik oluşu, toraks elastikiyetinin korunması ve toraks gelişimini engellememesi, kısa iyileşme ve hastanede kalış süresi, yüksek başarı oranı ve daha düşük peroperatif kanama riski nedeniyle Nuss prosedürü tercih edilen bir teknik haline gelmiştir.

### Kaynaklar

1. Martinez D, Juame J, Stein T, Pena A: The effect of costal cartilage resection on chest wall development. *Ped Surg Int* 1990;5:170-3.
2. Haller JA, Colombani PM, Humphries CT, et al. Chest wall constriction after too extensive and too early operations for pectus excavatum. *Ann Thorac Surg* 1996;61:1618-25.
3. Nuss D, Kelly RE Jr, et al. A 10-year review of a minimally invasive technique for the correction of pectus excavatum. *J Pediatr* 1998;33: 545-52.
4. Nuss D, Kelly RE Jr, et al. Repair of pectus excavatum. *Ped Endosurg & Innovat Techn* 1998;2:205-21.
5. Haller JA Jr: Thoracic injuries. In: Welch KJ, Randolph JG, Ravitch MM, et al, eds. *Pediatric Surgery*. Vol 1, 4 th ed. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1986, p. 147.
6. Wesson DE: Thoracic injuries. In O'Neill JA Jr, Rowe MI, Grosfeld JL, Fonkalsrud EW, Coran AG, eds. *Pediatric Surgery*. Vol 1, 5 th ed. St Louis, MO: Mosby Grosfeld, 1998, p245.



## **PANEL**

### **“Pulmoner Tromboembolide Tanı”**

Oturum Başkanları

Risk Faktörlerine Yaklaşım

Klinik Değerlendirme ve Tanısal Algoritmalar

Görüntüleme Yöntemleri

Levent ERKAN, Kemal ÖDEV

Reyhan KÜÇÜKKAYA

Serhat FINDIK

Kemal ÖDEV

## PULMONER EMBOLİ KLİNİK DEĞERLENDİRME VE TANISAL ALGORİTMALAR

### Serhat FINDIK

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,

Pulmoner emboli (PE) sık görülen, belirgin morbidite ve mortalitesi olan bir hastalıktır. ABD’de her yıl 600.000 PE görüldüğü ve buna bağlı 100.000-200.000 ölümün olduğu tahmin edilmektedir.

Pulmoner emboli’nin (PE) neden olduğu klinik tablolar hiç belirti ve bulgunun olmadığı sessiz PE’den dolaşım kollapsı ve ölümün görülebildiği masif PE’ye kadar değişmektedir (tablo 1). Klinik tabloyu üç major faktör belirlemektedir: (1) Önceki kardiyak ve pulmoner fonksiyon; (2) Embolinin büyüklüğü ve obstrükte olan pulmoner vasküler yatağın oranı; (3) Vazoaktif maddeler (vazokonstriktör ve vazodilatör) ve nörohumoral refleksler.

Pek çok hastada klasik semptom ve bulgular görülmediğinden PE tanısına ulaşmak genellikle zordur. Önceden bir hastalığı olmayan, normal kardiyopulmoner rezerve sahip gençlerde önemsiz veya hafif bir tabloya yol açabilirken ileri yaşlarda akut koroner sendromları veya KOAH akut alevlenmesini taklit edebilir. Özellikle eşzamanlı iki hastalığı (belirgin pnömoni ve okült PE veya belirgin kalp yetmezliği, ve okült PE gibi) olan hastalarda tanı güçleşir ve PE tanısı konulup tedavisi başlayıncaya dek sadece belirgin olan hastalığın tedavisi ile hastaların kliniği yeterince düzelmez.

Vakit kaybetmeden tanıya ulaşmak için en iyi strateji venöz tromboembolizm [derin ven trombozu (DVT) ve PE] için risk faktörlerini çok iyi sorgulayan detaylı bir anamnez ve ayrıntılı fizik muayene ile birlikte uygun laboratuvar tetkiklerinin (EKG, akciğer grafisi ve eğer çalışılıyor ise plazma D-dimer ölçümü) entegrasyonundan oluşmaktadır. PE olasılığını belirlemede klinik tablo çok önemlidir (“pretest probability”). Bu konuda Wells, Wicki, Miniati ve PISA-PED kriterleri mevcuttur. Bunlardan Wells kriterleri Tablo 1’de verilmiştir. Bu kriterlerden yararlanılmak suretiyle hastaların klinik olarak PE olasılıkları yüksek, orta ve düşük olarak kategorize edilmekte ve buna göre uygun algoritmalar önerilmektedir (Şekil 1-3).

#### A- İlk İstenecek Tetkikler Elektrokardiyografi (EKG)

PE’nin ayırıcı tanısında yer alan hastalıklar (özellikle myokard enfarktüsü ve akut perikardit) için önemli bir yeri vardır. Buna ek olarak ana ve/veya lobar pulmoner arterleri tutan PE’de (“Büyük emboli”) pulmoner hipertansiyon ve sağ ventrikül yüklenmesi inkomplet veya komplet sağ dal bloğu, V1-V4 arasında T negatifliği ve D1’de S dalgası ve D3’de Q dalgası ile T negatifliğine (S1Q3T3 paterni) yol açabilir. Tek bir segment veya subsegmental pulmoner arterin tutulumunda ise (“Küçük emboli”) EKG normal olabilir.

**Tablo 1:** Wells Kriterleri

| Değişken                                                                     | Puan |
|------------------------------------------------------------------------------|------|
| DVT’nin klinik belirti ve bulguları                                          | 3    |
| PE’den başka bir tanı olasılığının düşük olması                              | 3    |
| Kalp hızı > 100/dk                                                           | 1.5  |
| Son 4 haftada immobilizasyon veya ameliyat                                   | 1.5  |
| Hemoptizi                                                                    | 1    |
| Kanser (tedavi altında, son 6 ay içinde tedavi almış yada palyatif tedavide) | 1    |
| Klinik Olasılık                                                              |      |
| Düşük                                                                        | <2   |
| Orta                                                                         | 2-6  |
| Yüksek                                                                       | >6   |

DVT= Derin Ven Trombozu, PE= Pulmoner Emboli

#### Akciğer grafisi

PE için ne tanısaldır ne de tanıyı ekarte ettirir. Ayırıcı tanıda çok faydalıdır; pnömoni, pnömotoraks, pulmoner ödem (kardiyojenik veya nonkardiyojenik), dissekan aort anevrizması, kosta kırığı ve konjestif kalp yetmezliğinin tespitinde çok önemlidir. “Büyük emboli”lerde kalpte büyüme, pulmoner arterde belirginlik ve embolize akciğerde oligemi (Westermarck belirtisi) sık görülen anormalliklerdir. “Küçük emboli” de ise akciğer grafisi normal olabilir. Lineer atelektazi, diyafragma elevasyonu, plevral efüzyon ve üçgen şeklinde plevra tabanlı periferik opasite (Hampton hörgücü) diğer bulgulardır. PE’nin loküle plevral efüzyonlara yol açtığı da rapor edilmiştir.

#### Arteriyel Kan Gazları (AKG)

PE tanısı için önemli olduğu düşünülen hipoksemi ve alveoler-arteriyel oksijen gradientinde (DA-aO<sub>2</sub>) artışın tespiti için arteriyel kan gazları uzun yıllardır istenmektedir. Ancak pulmoner anjiyografi ile AKG sonuçlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada hipoksemisinin PE için spesifik olmadığı ve PE şüphelenilen hastalarda faydalı olmadığı bulunmuştur. Üstelik anjiyografik olarak PE tanısı alan hastaların %20’sinde DA-aO<sub>2</sub>’nin normal olduğu bildirilmiştir.

#### Plazma D-Dimer düzeyi

D-Dimer fibrin yıkım ürünlerindendir. PE’deki endojen fibrinolitik aktivite D-Dimer’de artışa yol açar. Özellikle ELISA yöntemi ile bakılması daha doğru neticeler verir. Ancak D-Dimer düzeyindeki artış PE için spesifik olmayıp myokard enfarktüsü, pnömoni, sepsis, travma, ameliyat, kanser ve gebelik, v.b. de görülür. Bu nedenle acil servise başvuran hastalarda kullanımı daha mantıklıdır. PE için düşük klinik olasılıklı hastalarda plazma D-Dimer düzeyinin normal olması PE tanısını büyük ölçüde ekarte ettirir.

#### B- Kardiyak markırlar

“Brain natriuretic peptide” ve Troponin düzeyinin sol ventrikül disfonksiyonunda olduğu gibi sağ ventrikül disfonksiyonunda da belirgin olarak arttığı bildirilmiştir. Bu nedenle PE’nin tanısında değil de prognozunu belirlemede önemli oldukları düşünülmektedir.

#### C- Ekokardiyografi

PE tanısında yardımcı testlerdendir (pulmoner arter içinde trombusu gösterdiğinde tanısallık değeri vardır). Özellikle ayırıcı tanıda



ve prognozda çok önemlidir. Sağ ventrikül fonksiyonu, pulmoner arter basıncı (trikuspid yetmezliği gelişirse) ve interventriküler septum şifti hakkında önemli bilgiler sağlar.

#### D- Spesifik görüntüleme yöntemleri

##### Derin ven Doppler ultrasonografi

Kompresyon ultrasonografi (USG) ile birlikte renkli doppler (Duplex USG) günümüzde DVT tanısında en sık kullanılan yöntemdir. DVT bulgularının saptanması PE tanısı için çok önemli olup daha ileri tetkike gerek kalmadan tedaviye (antikoagulan veya trombolitik tedavi) başlanmasını sağlar.

##### Ventilasyon-Perfüzyon Sintigrafisi (V/Q sin)

PE için geleneksel görüntüleme yöntemidir. Yüksek olasılıklı olduğunda PE tanısına ulaşılırken normal çıkması PE tanısını kesin dışlamaktadır. Ancak hastaların büyük bölümünde orta veya düşük (nondiagnostik) olasılıklı olarak sonuçlanmaktadır. Bu nedenle bazı merkezlerde spiral BT pulmoner anjiyografi V/Q sin'in önüne geçmiştir. Günümüzde ventilasyon sintigrafisinin perfüzyon sintigrafisine eklenmesinin tanıda yararı olup olmadığına dair çelişkili görüşler mevcuttur.

##### Spiral (Helikal) BT pulmoner anjiyografi

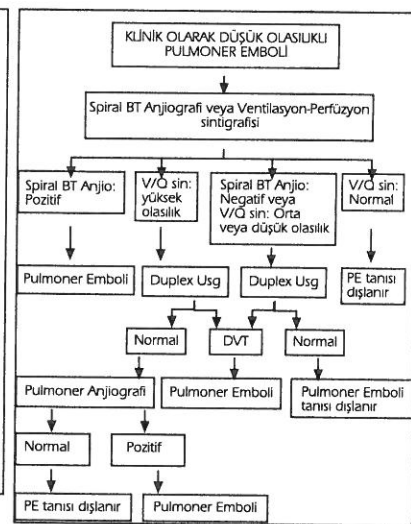
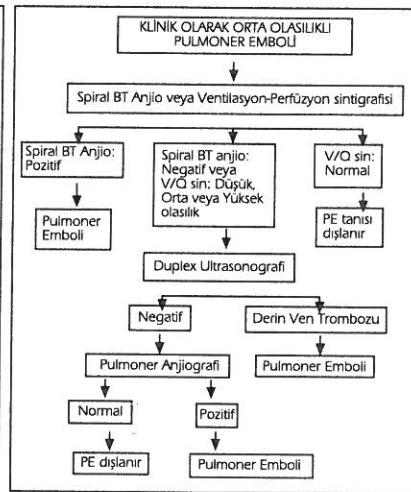
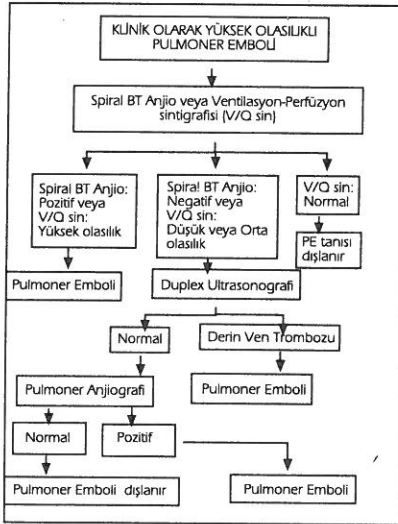
Trombüsün direkt olarak görülebilmesi olanaklı hale gelmiştir. Akciğer grafisinde fark edilemeyen mediastinal yapılar ile parenkimal ve plevral bulguların çok daha net olarak değerlendirilmesini sağladığından ayrıncı tanıda sintigrafiden daha üstündür. Özellikle santral pulmoner arterlerin (segmenter arterler ve daha proksimali) görüntülenmesinde sensitivitesi ve spesifikliğı çok yüksektir. "Multi-slice" modellerinin çıkması ile segmenter arterlerin daha distalinin de daha iyi değerlendirilebildiği bildirilmektedir. Aynı seansta periferik venlerin de görüntülenmesi mümkün olduğundan derin ven trombozunun tespiti de mümkün olabilmektedir.

##### Pulmoner anjiyografi

PE tanısı için günümüzde hala altın standart tanı yöntemidir. Orta veya yüksek klinik olasılıklı PE'li hastalarda spiral BT pulmoner anjiyografisinin normal veya nondiagnostik olduğu durumlarda pulmoner anjiyografi istenebilir.

#### ALGORİTMALAR

PE için klinik olasılık belirlendikten sonra uygulanacak algoritmalara örnekler Şekil 1, 2 ve 3'de verilmiştir.



**Şekil 1:** Klinik olarak yüksek olasılıklı pulmoner emboli düşünülen hastalar için önerilen bir algoritma.

**Şekil 2:** Klinik olarak orta olasılıklı pulmoner emboli düşünülen hastalar için önerilen bir algoritma.

**Şekil 3:** Klinik olarak düşük olasılıklı pulmoner emboli düşünülen hastalar için önerilen bir algoritma.

#### Kaynaklar

1. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. Lancet 2004;363:1295-1305
2. Hyers TM. Venous thromboembolism. Am J Respir Crit Care Med 1999;159:1-14.
3. Fedullo PF, Tapson VF. The evaluation of suspected pulmonary embolism. N Engl J Med 2003;349:1247-56.
4. Miniati M, Monti S, Bottai M. A structured clinical model for predicting the probability of pulmonary embolism. Am J Med 2003;114:173-9.
5. Wicki J, Perrier A, Perneger TV, et al. Predicting adverse outcome in patients with acute pulmonary embolism: a risk score. Thromb Haemost 2000;84:548-52.
6. Miniati M, Predilotto R, Formichi B, et al. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. Am J Respir Crit Care Med 1999;159:864-71.
7. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the simpliRED D-dimer. Thromb Haemost 2000;83:416-20.
8. Pistolesi M, Miniati M. Imaging techniques in treatment algorithms of pulmonary embolism. Eur Respir J 2002;19: (Suppl. 35): 28s-39s.
9. Erkan L, Findik S, Uzun O, Atici AG, Light RW. A new radiologic appearance of pulmonary thromboembolism: multiloculated pleural effusions. Chest 2004;126:298-302.
10. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. N Engl J Med 1998;339:93-104.
11. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society

of Cardiology. *Eur Heart J* 2000;21:1301-36.

12. Ferrari E, Imbert A, Chevalier T, et al. The EKG in pulmonary embolism. *Chest* 1997;111:537-43.
13. Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P, et al. Utility of an integrated clinical, echocardiographic, and venous ultrasonographic approach for triage of patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1998;82:1230-5.
14. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). The PIOPED Investigators. *JAMA* 1990;263:2753-9.
15. Goldhaber SZ. Echocardiography in the management of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2002;136:691-700.
16. ten Wolde M, Tulevski II, Mulder JW, et al. Brain natriuretic peptide as a predictor of adverse outcome in patients with pulmonary embolism. *Circulation* 2003;107:2082-4.
17. Giannitsis E, Muller-Bardorff M, Kurowski V, et al. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation* 2000;102:211-7.
18. Remy-Jardin M, Remy J, Wattiner L, et al. Central pulmonary thromboembolism : Diagnosis with spiral volumetric CT with the singlebreath- hold technique- Comparison with pulmonary angiography. *Radiology* 1992;185:381-7.
19. Wells PS, Rodger M. Diagnosis of pulmonary embolism : When is imaging needed ? *Clin Chest Med* 2003;24:13-28.
20. Powell T, Müller NL. Imaging of acute pulmonary thromboembolism : Should spiral computed tomography replace the ventilation-perfusion scan? *Clin Chest Med* 2003;24:29-38.
21. Perry SL, Ortel TL. Clinical and laboratory evaluation of thrombophilia. *Clin Chest Med* 2003;24:153-70.



## PULMONER TROMBOEMBOLİ TANISINDA GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

**Kemal ÖDEV**

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Konya

Akut pulmoner emboli (PE) morbidite ve mortalitesi yüksek olan ve yaygın olarak görülen hastalıktır. Tedavi edilmeyen olgularda mortalite oranı yaklaşık olarak %30'dur(1). PE tanısında kullanılan görüntüleme yöntemleri; akciğer radyografisi, ventilasyon/perfüzyon (V/P) sintigrafisi, pulmoner anjiyografisi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans anjiyografi (MRA) dir.

**Akciğer radyografisi:** Pulmoner emboli sıklıkla ana pulmoner arter bifurkasyonunda veya sağ ya da sol proksimal pulmoner arterlere yerleşmekte ve arteriyel akımda tıkanmaya neden olmaktadır. Nadiren santral pulmoner arterlerin massif oklüzyonunda akciğer radyografisinde, santral pulmoner arterlerde dilatasyon ve oklüzyonun distalinde ise parankimde oligemik alan, sağ ventrikül ve sağ atriumda dilatasyon görülmektedir. Akciğer radyografisinde hilustan çıkan pulmoner arterdeki ani kesilme (amputasyon bulgusu - cut off sign) görülebilir. Akut pulmoner emboli tanısında akciğer radyografisinin duyarlılığı % 33 ve özgüllüğü % 59'dur. İnfarktüse yol açmayan pulmoner emboli olgularında radyografi bulguları sıklıkla normaldir ve nadiren tanısız bulgular vermektedir(2).

Akciğer radyografisinde tek taraflı olarak diyafragmada yükselme, alt zonlarda diyafragmaya paralel çizgisel opasiteler (Fleischner çizgileri) sağ veya sol inen pulmoner arterde genişleme(Fleischner bulgusu), oklüze damarın distalinde oligemik ve saydamlık artışı (Westermarck bulgusu) ve minimal derecede plevral efüzyon pulmoner embolinin oluştuğunu göstermektedir. Akciğer infarktüsüne yol açan pulmoner emboliler radyografide periferik alanda ve alt zonlarda üçgen veya kama şeklinde konsolidasyona (hampton hump bulgusu) neden olmaktadır(2,3).

**Radyonüklid görüntüleme:** Pulmoner emboli (PE) tanısında perfüzyon sintigrafisi duyarlıdır. Fakat spesifik değildir. V/P sintigrafisinin pulmoner embolinin segmental lokalizasyonunu saptamadaki duyarlılığı %78 ve özgüllüğü %42'dir. Kronik akciğer patolojileri de perfüzyon anomalilerine neden olmaktadır. Bu nedenle kombine ventilasyon ve perfüzyon sintigrafisi yapılan olgularda ventilasyon sintigrafisinin normal olduğu parankim alanlarında perfüzyon defekti varsa (mismatched defekt- uyumsuz defekt) pulmoner emboli düşünülmelidir. PLOPED (Prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis) grubuna göre PE tanı kriterleri şunlardır: (1) Yüksek olasılıklı V/P sintigrafisi bulguları ile birlikte uygun klinik bulgular varsa PE'nin yüksek oranda (%90'dan fazla) bulunduğunu gösterir. Şüpheli klinik bulgular varsa mismatched perfüzyon defekti daha önceki iyileşmeyen PE'ye bağlı olabilir, (2) normal veya normale yakın V/P sintigrafisi ya da düşük olasılıklı V/P ile beraber uygun olmayan klinik bulgular PE'nin ihtimal dışı olduğunu gösterir, (3) orta olasılıklı V/P veya düşük olasılıklı V/P ile beraber uygun klinik bulgular PE tanısını dışlamada yardımcı değildir, PE'yi dışlamak için diğer incelemeler gereklidir.(2,4)

**Pulmoner anjiyografi:** Pulmoner embolinin tanısında altın standart yöntemdir. Pulmoner damarlardaki dolma defektini ve lümendeki ani kesilmeye güvenle göstermektedir. Düşük mortalite (% 0,5) ve morbiditeye (%6) neden olmasına rağmen invazif ve pahalı olması nedeniyle yaygın olarak kullanılmamaktadır. Anjiyografi subsegmental embolinin değerlendirilmesinde ve kronik pulmoner tromboemboliye bağlı akciğerlerde meydana gelen değişiklikleri tanımlamada yetersiz kalmaktadır(5,6).

**Bilgisayarlı tomografi:** Son yıllarda kontrast maddenin zamana göre uygun şekilde verilmesini sağlayan otomatik injektörle kombine hızlı tarama yapabilen BT cihazlarının (Spiral BT, çok kesitli BT) gelişmesi sonucunda anjiyografiye benzer şekilde BT anjiyografi ile gerek santral gerekse periferik pulmoner arterlerdeki PE'nin tanısı mümkün olmaktadır. BT ile yalnız pulmoner arterlerdeki değil parankimde ve plevrada meydana gelen değişiklikler de ortaya çıkarılmaktadır. Akut PE'de başlıca spiral BT bulguları: (1) pulmoner arter lümeninde kontrast madde ile çevrelenmiş trombüse bağlı olarak düşük yoğunluktaki dolma defektinin saptanmasıdır, (2) Damar lümeninde serbestçe hareket eden embolik kitlenin bulunması (railway track sign), (3) arter duvarında mural defektin bulunmasıdır. Kronik PE'de başlıca BT bulguları: (1) Damar lümeninde bazen kalsifiye olabilen trombüse bağlı hematoma (2) santral veya periferik pulmoner arter duvarında düzensiz veya nodüler defektler, (3) pulmoner arter çapında aniden daralma, (4) lob veya segmental arter dallarında aniden kesilme, (5) santral damarlarda dilatasyon ve periferik dallarda daralma, (6) oklüze pulmoner arterin distalinde tabanı plevraya yerleşmiş konsolide alan, (7) kronik emboliye bağlı parankimde mozaik perfüzyon bulgusu(3,5,6). BT anjiyografi ile pulmoner arterlerin incelenmesinden sonra, pelvis ve alt ekstremitelerden kesitler alınarak venöz trombus aranabilir. Tek kesitli spiral BT ile 3 mm veya daha kalın kesitler alınması halinde subsegmental arterlerdeki trombusun tanısı güç olmaktadır. Son yıllarda çok hızlı tarama yapabilen ve ince kesit alabilen (kesit kalınlığı 1-1,25 mm) ve subsegmenter pulmoner arterlerin görüntülenmesini sağlayan çok kesitli BT cihazlarının kullanım alanına girmesi ile spiral BT ile karşılaşılan güçlükler ortadan kalkmıştır(8).

**Manyetik Rezonans Anjiyografi (MRA):** Gradient ekoteknikleri ile IV yoldan kontrast madde verilerek tek nefes tutma süresinde yapılabilen kontrastlı MR inceleme sonucunda elde edilen 3 boyutlu MRA incelemeler ile pulmoner arterlerdeki trombüse bağlı defektler veya damardaki oklüzyon gösterilebilir. MRA BT'de olduğu gibi santral, segmental ve subsegmental arterlerdeki trombusu, duvar patolojilerini güvenle gösterebilir. Ancak nefes darlığı ve korku hissi bulunan olgularda ve teknik yönden yetersiz cihazlarla incelemenin yapılabilmesi güçtür(3,5).

**Sonuç:** PE tanısında kullanılacak tanı yöntemi intralümenal trombusu gösteren, yüksek oranda güvenilir, riski ve yan etkisi düşük yüksek oranda özgül, noninvazif ve ekonomik yönden uygun olmalıdır.

### Kaynaklar

1. Kim KK, Müller NL, Mayo JR. Clinically suspected pulmonary embolism Utility of Spiral CT. Radiology 1999;210:693-7
2. Hansell DM, Peters AM. Pulmonary vascular diseases and pulmonary edema. In : Armstrong P, Wilson AG, Dee P, Hausell DM, eds. Imaging of diseases of the chest. Mosby, St. Louis, 1995, PP:365-91
3. Kauczor H. U, Heussel CP, Thelen M. Update in diagnostic strategies of pulmonary embolism. Eur Radiol 1999;9:262-75
4. Matsumoto AH, Tegtmeier CJ. Contemporary diagnostic approaches to acute pulmonary emboli. Radiol Clin North Am 1995;33:167-83
5. Bongartz G, Boos M, Scheffer K, et al. Pulmonary circulation. Eur Radiol 1998;8:688-706
6. van Beek EJR, Reekers JA. The value of pulmonary angiography for the differential diagnosis of pulmonary embolism. Eur Radiol 1999;9:1310-6
7. Remy-Jardin M, Remy J, Artaud D, Fribourg M, Beregi J.-P. Spiral CT of pulmonary embolism; diagnostic approach, interpretive pitfalls and current indications. Eur Radiol 1998;8:1376-90
8. Remy-Jardin M, Mastora I, Remy J. Pulmonary embolus imaging with multislice CT. Radiol Clin North Am 2003;4:597-19

## **PANEL**

### **“Diabet ve Akciğerler”**

Oturum Başkanları

Hüseyin HALİLÇOLAR, Benan ÇAĞLAYAN

Diabet ve Akciğerler

Meftun ÜNSAL

Diabet ve Non-Mikobakteriyel Akciğer Enfeksiyonları

Tülin ÇAĞATAY

Diabet ve Tüberküloz

Ali FİDAN



## DIABETES MELLİTUS VE AKCİĞERLER

**Meftun ÜNSAL**

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Samsun

Diabetes mellitus, pankreastan yeterince insülin hormonunu salgılayamayışı ya da salgılanan insülinin yeterli derecede kullanılamamasından kaynaklanan hiperglisemi ile seyreden kronik bir hastalıktır.

Dünyada 150 milyon kişi diyabetlidir ve 2025 yılında bu rakamın 250 milyon kişiye ulaşacağı düşünülmektedir. Türkiye’de ise diyabetin insidansı %1.6-2, prevalansı ise %3.5-5 olarak bildirilmiştir. Diyabet, yapılan çalışmalar sonrasında, kırsal kesime göre kentlerde, cinsiyet olarak ise kadınlarda erkeklerden biraz daha fazla gözlenmektedir. Bu sonuçlar, çevresel koşulların önemini, kent yaşamının hareketsiz, stabil düzeni ile beslenme alışkanlıklarının etkisini göstermektedir.

Tip I diyabet, insülin bağımlı diyabet olarak bilinir. Bu tip diyabet pankreastaki beta hücrelerinin azalması ile insülinün tamamen yokluğuna bağlı gelişir. Genellikle 20 yaş civarında başlar. Tip II diyabet ise insüline bağımlı olmayan diyabet olarak tanımlanır ve insülin sekresyonundaki bozulmayı takiben, genellikle 40 yaşından sonra başlar. Yaşam süresinin artmasına ve yaşa bağlı olarak diyabet prevalansının artmasıyla tip II diyabet sıklığı da artmaya başlamıştır.

Diabetes mellitus, beyin, ekstremiteler, göz, böbrek, sinirler ve deri gibi birçok organları etkiler. Böylece angina, kalp yetmezliği, inme, yürürken bacak krampları, körlüğe kadar gidebilen görme bozuklukları, renal yetmezlik, nöropati ve cilt değişikliklerine neden olur. Diğer sistemlere etkisi sık olarak araştırılmasına rağmen akciğerlere etkisi iyi tanımlanmamıştır. Akciğerlerde de bazı yapısal ve fonksiyonel bozukluklara, tüberküloz başta olmak üzere akciğer enfeksiyonlarına, pulmoner emboli, plevral efüzyon, obstruktif sleep apneye neden olabilmektedir.

### Diabetes mellitusun akciğer yapısına etkileri

Diabetin akciğerlere yaptığı yapısal değişiklikler, insan araştırmalarında etik problemler nedeniyle özellikle hayvanlarda yoğun olarak çalışılmıştır. Amylin oluşumuyla bronşiyal mukusun bozulması, glycation son ürünlerinin düzeyinin artması, damarsal düzeyde bazal membranın heparin sülfat düzeylerinde artma, mikrozomal hastalıklar, NO-bağımlı endotel disfonksiyonunun gelişmesi, glutatyon peroksidaz aktivitesinde azalma, anilin p-hidroksilazın baskılanması gibi akciğerlerde çeşitli biyokimyasal değişiklikler gösterilmiştir. Bunların sonucu olarak alveoler yüzeyde daralma, alveol epitelinde şişme, intersiyumda genişleme izlenmiştir. Pulmoner damarları yanında alveol epitel bazal membranı, bronş epitel ve pulmoner kapillerler de etkilenir.

Diabetik hastalarda postmortem alınan biyopsilerde, böbrek ve akciğer kapiller bazal membranında epitelyum kapiller bazal laminasında kalınlaşma olduğu gösterilmiştir. Böbrek ve akciğer kapiller bazal membranındaki bu kalınlaşmada fark olmadığı belirtilmiştir. Buna rağmen, renal bazal laminadaki kalınlaşma diyabet süresi ile ilişkili iken, akciğer bazal laminasındaki kalınlaşmanın diyabet süresi ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir.

Hayvan deneylerinde insülinin mast hücre degranülasyonunu etkilediği gösterilmiştir. Bunun sonucu olarak, diabetli hastalarda insülinin astım riskinde azalmadan sorumlu olup olmadığı araştırılmaktadır.

Diabetiklerde Tc-99m DTPA ile yapılan akciğer sintigrafisinde permeabilitenin arttığı bulunmuştur. Akciğerlerin bu hastalarda bir hedef organ olduğu ve akciğer tutulumunun diğer damarsal komplikasyonlarla yakın ilişkili olduğu belirtilmiştir.

### Diabetes mellitusun solunum fonksiyonlarına etkileri

Diabetes mellitus’un solunum fonksiyonları üzerine etkisi hakkındaki ilk çalışma, Schuyler ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Tip I diabetli kişilerde alta yatan bir akciğer hastalığı, alerji olmadığı ve sigara içmediği halde akciğerin elastik recoilinde azalma olduğu bulunmuştur. Diabetes mellitusda tüm sistemlerde oluşan mikroanjiopatiler akciğerleri de etkiler. Yapılan çalışmalarda damar duvarında çlusan mikroanjiopatik değişikliklerin solunum fonksiyonlarını etkilediği bulunmuştur. Bunun sonucu olarak akciğerlerde difüzyon kapasitesi, vital kapasite, total akciğer kapasitesi, rezidual volüm ve maksimum ekspiratuar akım hızı, karbon monoksit difüzyon kapasitesinde (DLCO) azalma bulunur. Buna karşılık diabetli hastalarda solunum fonksiyon testlerinde bozulma olmadığı gösteren çalışmalar da vardır. Özellikle sigara içen diabetli hastalarda obstruktif akciğer hastalığı riski artabilir. Diabete bağlı olarak gelişen otonom nöropati öncelikle çeşitli uyarılara karşı spesifik hava yolu cevabı ve bronkomotor tonusta değişikliklerle kendini gösterir. Otonom nöropatisi olan hastalarda santral ve periferik kemoreseptörlere karşı duyarlılığın değişmesi CO<sub>2</sub>’e solunumsal ve nöro-musküler cevapsızlıkla ilişkilidir. Bu durumda uyku apnesinin özellikle obstruktif formunun sık görülmesi, diabetin otonom nöropatisine bağlanmaktadır. Diabetik hastalarda otonomik nöropatiye ek olarak obezite ve hipertansiyonun birlikteliği uyku-apne hastalığına sebep oluyor olabilir.

Bilindiği gibi diabetes mellitusda koagülasyonda artma ve buna bağlı olarak pulmoner tromboemboli riskinde artış olan hastalardır. Ancak bu durumla ilgili olarak literatürde çelişkili yayınlar vardır. Obezitenin diabetes mellituslu hastalarda sık görüldüğü ve buna bağlı olarak da pulmoner tromboemboli için risk oluşturduğu belirtilmektedir.

Diabetes mellitusda görülen plevral efüzyonlar daha çok sol ventrikül yetmezliğine ve daha az efüzyon yapan diğer nedenlere bağlanmaktadır. Bütün bunların yanında diabetik hastalarda akciğerler her ne kadar otonom nöropatik, fonksiyonel, mikroanjiopatik ve yapısal değişikliklerden etkilenseler bile, aynı zamanda çok kanlanan organlar olması nedeni ile son zamanlarda diabetiklerde insülinin inhaler tedavi ile de verilebileceği konusunda araştırmalar devam etmektedir.

### Kaynaklar

1. Abnormal lung elasticity in juvenile diabetes mellitus. Am Rev Respir Dis 1976 ;113:37-41.
2. Lung function in patients with diabetes mellitus. Respir Med. 1990 ;84:235-9
3. Lung dysfunction in diabetes. Diabetes Care 2003 ;26:1915-8.
4. Impaired lung epithelial permeability in diabetics detected by technetium-99m-DTPA aerosol scintigraphy. J Nucl Med 1994; 35: 204-6.
5. Beth LL.Treating diabetes with aerolized insulin Chest 2001;120:99-106

## **PANEL**

### **“Malign Plevral Efüzyonlara Yaklaşım”**

Oturum Başkanları

Richard LIGHT, Öner DİKENSOY

Tanı

Öner DİKENSOY

Plöredezis

Kirk LANE

Diğer Tedavi Yöntemleri

Richard LIGHT

## MALİGN PLEVRAL EFÜZYONLARDA TANI

Öner DİKENSOY

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Gaziantep

Malign plevral efüzyon plevrada tümör invazyonu olduğunun kanıtlanmasıdır. Malign plevral efüzyondan bahsedebilmek için malign hücrenin sıvıda veya plevra biyopsisinde gösterilmesi gerekir. Yani tanıda altın standart histopatolojik incelemedir.

Malign plevral efüzyonlar genel popülasyonda en sık görülen üç eksüda sebebinden biri olup yaşlı popülasyonda ise en sık eksüda sebebidir. ABD de yılda yaklaşık 200.000 malign plevral efüzyon olgusu teşhis edilmektedir. Malign efüzyonların en sık sebebi akciğer kanseri olup adeno kanserlerin plevraya metastaz yapma eğilimi daha fazladır. Plevraya sık metastaz yapan diğer tümörler ise meme kanseri ve lenfomadır. Plevranın primer tümörü olan malign plevral mezotelyoma ise genel popülasyonda daha nadir görülür.

Malign efüzyon tanısını doğru ve zamanında koyabilmek ve mümkünse en noninvazif yöntemi kullanmak çok önemlidir. Çünkü, malign plevral efüzyon ileri evre kanser demektir ve ortalama survi 3-6 ay arasında değişir.

Malign plevral efüzyonların tanısında kullanılan standart yöntemler şunlardır:

1. Plevra sıvı sitolojisi
2. Kör plevra biyopsisi
3. Torakoskopi
4. Açık akciğer biyopsisi

Malign plevral efüzyonlar protein içeriği yüksek sıvılardır. Makroskopik olarak sıklıkla serohemorajik görünümde olurlar. Bazen nadiren hemotoraks özelliğinde de olabilirler. İleri evre yaygın metastatik tümörlerde sıvı pH sı da genellikle düşük olur.

Plevra sıvı sitolojisinin malign plevral efüzyonlarda tanı duyarlılığı kapalı plevra biyopsisinden daha yüksektir. En az üç kez tekrarlandığında tanı duyarlılığı % 60 lara kadar çıkmaktadır. Ancak sitolojik değerlendirmenin tecrübeli patologlarca yapılması önemlidir. Bazı merkezlerde rutin olarak hücre bloğu da yapılmaktadır. Hücre bloğu yapılması zaman alıcı bir işlemdir. Ancak immunohistokimyasal boyamaya olanak tanır ve hem tanı hem de hücre tipinin belirlenmesinde salt sitolojiye göre avantaj sağlar.

Kör plevra biyopsisi ise tanı duyarlılığı sitolojiden daha düşük olup en iyi ellerde %50 civarındadır. Sitoloji negatif olgularda ise kör biyopsinin ilave katkısı çok azdır. Bu olgularda kör plevra biyopsisinin duyarlılığı %7-27 arasında değişir. Eğer mevcut şartlar uygunsa bu tür olgularda kapalı plevra biyopsisi yerine BT veya ultrason eşliğinde kesici iğne biyopsisi veya torakoskopi yapılması daha doğru bir yaklaşım olacaktır. Maskell ve ark. malign plevral efüzyonu olan olgularda BT eşliğinde kesici iğne ile yaptıkları plevra biyopsilerinde %87 duyarlılık ve %100 özgünlük, Abrams iğnesi ile yaptıkları kapalı kör plevra biyopsisi ile ise %47 duyarlılık %100 özgünlük bildirdiler.

Maligniteye eşlik eden plevral efüzyon olgularında sıvının eksüda karakterinde olmasının malign efüzyon anlamına geldiği görüşü hakim ise de bunun ne kadar doğru bir yaklaşım olduğu tartışmalıdır. Pratikte bu olguların bazen sıvı göz ardı edilerek opere edildiklerini ve bazen de tam tersine yapılan torasentez ve biyopsi sonucunda malign hücre gösterilememesine rağmen eksüda olduğu için malign kabul edildiklerini görüyoruz. Ruffini ve ark. preoperatif olarak efüzyon saptanmayan ve rezeksiyon için operasyona alınan ancak intraoperatif olarak efüzyon saptanan 45 olguyu sıvının sitolojisi negatif ve pozitif olanlar olarak 2 gruba ayırdılar. Sitoloji pozitif olan 8 olguya buna rağmen rezeksiyon yaparken, 16 olguda herhangi bir rezeksiyon yapılmaksızın kapatıldılar. Bu olgularda ortalama yaşam süresi sırasıyla 9 ve 6 aydı. Sıvı sitolojisi negatif olan 21 olguya ise rezeksiyon uygulanmıştı. Bu olgularda ise ortalama yaşam süresinin rezeksiyon yapılan diğer (sıvısı olmayan) olgularla benzer olduğunu ve 3 ve 5 yıllık sürvilerin %68 ve %54 olduğunu bildirdiler. Küçük hücre dışı akciğer kanseri tanısı almış ve eşlik eden eksüda vasfında plevral efüzyonu olan olgularda sıvı sitolojisi ve biyopsisi negatif olsa dahi torakoskopi yapılmalıdır. Eğer torakoskopi de alınan biyopsilerde malignite yönünden negatif gelirse sıvı paramalign kabul edilmeli ve cerrahi uygulanmalıdır.

Torakoskopinın malign plevral efüzyonlarda ve tüberküloz plevral efüzyonda duyarlılığı %90'ın üzerinde, özgünlüğü ise %100 dür. Torakoskopi tıbbi ve video yardımcı olmak üzere iki farklı yöntemle yapılabilir. Kapalı plevra biyopsisine göre daha çok tecrübe, uzmanlaşma gerektiren ve daha pahalı yöntemlerdir. Tıbbi torakoskopinın video yardımcı torakoskopiye en önemli avantajı lokal anestezi altında yapılabilmesidir. Ayrıca daha ucuza mal olan bir yöntemdir. Son zamanlarda yanı bükülebilir torakoskoplarda üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Video şart değildir, ancak eğitim ve kayıt saklama için avantaj sağlar. Amerika Birleşik Devletlerinde göğüs hastalıkları uzmanlarının yaklaşık %5 i tıbbi torakoskopiye uygulamaktadır. Video yardımcı torakoskopi cerrahlar tarafından yapılır. Özellikle sitolojisi benign malign efüzyon düşünülen olgularda torakoskopi tercih edilmelidir. Ayrıca malign plevral mezotelyomanın hem tanı hem de evrelemesinde kullanılabilir. Kapalı plevral biyopsiye olan bir diğer üstünlüğü de malign efüzyonlarda aynı seansta plöredesis yapılabilmesidir. Diğer benign patolojilerde herhangi bir yolla yapılan biyopsinin ilave bir tanı değeri genellikle yoktur.

Özet olarak, malign plevral efüzyon tanısının doğru koyulması çok önemlidir. Çünkü tedavi planı ve survi beklentisi çok değişir. Sitoloji en noninvazif ve ilk yapılması gereken işlemdir. En az 3 kez tekrarlanması tanı duyarlılığını artırır. Sitolojisi negatif gelen olgularda kör plevra biyopsisinin duyarlılığı çok düşüktür. Bu tür olgularda nite BT veya USG eşliğinde yapılan kesici biyopsiler veya torakoskopi tercih edilmelidir.

### Kaynaklar

1. Porcel JM, RW Light. Diagnostic approach to pleural effusion in adults. Am Fam Physician 2006;73:1211-20.
2. Feller-Kopman D. Ultrasound-guided thoracentesis. Chest 2006; 129:1709-14.
3. Qureshi NR, FV Gleeson. Imaging of pleural disease. Clin Chest Med 2006;27:193-213.
4. Maskell NA, Gleeson FV, Davies RJ. Standard pleural biopsy versus CT-guided cutting-needle biopsy for diagnosis of malignant disease in pleural effusions: a randomised controlled trial. Lancet 2003;361:1326-30.
5. Ruffini E, et al. The significance of intraoperative pleural effusion during surgery for bronchogenic carcinoma. Eur J Cardiothorac Surg 2002;21:508-13.
6. Loddenkemper R, Schonfeld N. Medical thoracoscopy. Curr Opin Pulm Med 1998;4:235-8.



## **PLEURODESIS**

**Kirk B. LANE**

Molecular Biology Core Laboratory, Center for Lung Research, Division of Allergy, Pulmonary and Critical Medicine, Department of Medicine, Vanderbilt University School of Medicine, Vanderbilt University, Nashville, TN, USA

Pleurodesis, the medical procedure of fusing the visceral and parietal pleural surfaces, has been practiced for approximately 70 years. Through out this time many efforts to enhance this procedure have been tested. The majority of this work has been to investigate different agents to achieve symphysis. These efforts have lead to an increase in the number of choices to achieve pleurodesis. However, the essential biology of pleural fusion has not been a primary factor in optimizing this procedure. All of the currently employed methods including the surgical methods of inducing a pleurodesis rely on injury to the pleura and subsequent wound healing. Along with a common mechanism of action the current agents used for pleurodesis have significant side effects associated with their use. A clearer understanding of the mechanism of pleurodesis would allow for agents to be optimized for side effects and detailed analysis of biology of pleurodesis might also provide information on new, novel agents to employ that might be effective with very limited side effects. Within the last few years the study of the molecular biology of pleurodesis has been growing. Our understanding of how the pleural surfaces respond to injury and how symphysis progresses is increasing. This knowledge has already yielded new agents successfully tested in laboratory animal models. These agents will soon enter human clinical trials. Until successful clinical trials are complete, tetracycline or it's derivatives are the best recommendation for pleurodesis.

## **KONFERANS**

### **"KOAHA'da Oksidan Stres ve Antioksidan Tedavi"**

Oturum Başkanı

KOAHA'da Oksidan Stres ve Antioksidan Tedavi

Can ÖZTÜRK

Zeki YILDIRIM

## KOAH'DA OKSİDAN STRES VE ANTİ OKSİDAN TEDAVİ

Zeki YILDIRIM

Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Son yıllarda serbest oksijen radikallerinin (SOR) hastalıkların patolojisinde rolü üzerinde giderek daha fazla durulmaktadır. Süperoksit anyonu ( $O_2^-$ ) ve hidroksil radikali ( $\cdot OH$ ) gibi serbest oksijen radikalleri dokularda oksidasyonu başlatıcı etki yapmaktadır. Bunun sonucunda proteinler, DNA ve lipitlerde oksidasyon oluşur. Bu oksidasyon doku hasarına, hücrel cevapta hasarı daha da artıracak değişikliklere ve sekonder reaktif metabolitlerin oluşmasına yol açar. Akciğer dokusu oksijen bakımından zengindir, yüzeyi geniş, kanlanma fazladır ve çevresel olarak pek çok oksidan maddeye maruz kalır. Bu yüzden oksidatif hasar diğer dokulardan daha fazla oluşur. Bu nedenle akciğer dokusu kendini bir takım antioksidan koruyucu sistemlerle korumaktadır. KOAH'lı hastalarda anti oksidan koruyucu sistem ile oluşan oksidatif hasar arasındaki denge bozulmaktadır ve bu bozulma sonucunda yukarıda bahsedilen protein, lipid ve DNA peroksidasyonu beraber kronik inflamasyon başlamaktadır. Bu nedenle GOLD klavuzunda KOAH "Tamamen geri dönüşümlü olmayan hava akımı kısıtlaması olan bir durumdur. Oluşan hava akımı kısıtlılığı ilerleyicidir ve beraberinde toksik madde ve gazlara karşı anormal bir inflamatuvar cevap eşlik eder" diye tanımlanmaktadır.

Günümüzde KOAH'ın ilerlemesini engelleyebilecek bir tedavi yoktur. Bununla birlikte hastalığın altında yatan hücrel ve moleküler mekanizmaların daha iyi anlaşılması yeni tedavi ihtimallerini gündeme getirmektedir. Özellikle hastalığın patogeneğinde inflamatuvar değişikliklerin olduğunun anlaşılması ve inflamasyona neden olan başlıca mekanizmalardan birinin oksidatif stres olması, araştırmacıları inflamasyonu ve oksidatif stresi önleme veya baskılama şeklinde tedavi alternatifleri üzerinde çalışmaya sevk etmektedir. KOAH da çeşitli antioksidanların etkisini inceleyen pek çok çalışma yapılmıştır. Bunlar diyetle antioksidan alınması ve tiyol derivelerinden SOD (süperoksit dismutaz) mimetiklere kadar değişmektedir.

**Diyetle antioksidan alınması:** Diyetle vitamin C, E ve diğer antioksidan maddelerin verilmesi ile çeşitli küçük çalışmalar yapılmıştır. Sigara içenlerde E ve C vitamini düzeylerinin azaldığını gösteren çalışmalar olmasına rağmen bu vitaminlerin hafif orta astımlı hastalarda verilmesinin standart tedaviye bir üstünlüğü olmadığı görülmüştür. Glutasyon peroksidaz enziminin yapısında bulunan selenoproteinlerin aktif bölgesinde rolü olan selenyumun kullanılması ile ilgili ümit verici çalışmalar mevcuttur.

**Tiyoller:** Glutasyon hem hücre içi hem de hücre dışı mesafedeki başlıca antioksidandır. Bu yüzden KOAH'lı hastalara glutasyon verilmesi mantıklı görünmüş ve nebulizatörle glutasyon verilerek çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda verilen glutasyonun yan etrimünün kısa olduğu anlaşılmıştır. Ayrıca glutasyonun bronş hiperreaktivitesine neden olduğu görülmüştür. Bu nedenle yarı ömrü daha uzun ve bronşları irrite etmeyen antioksidan arayışları olmuştur. Daha sonra glutasyon prokürsörü olan cystein içeren NAC gibi moleküller verilerek çalışmalar yapılmıştır. Bu moleküllerle yapılan küçük çalışmalarda 600 mg NAC'nin oksidatif stresi azalttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte son yıllarda yapılan en kapsamlı çalışma olan bronkus çalışmasında 3 yıl süreyle verilen NAC'nin solunum fonksiyonlarında azalma ve alevlenme sayısı üzerine bir etkisi görülmemiştir. Araştırmacılar bu çalışmada verilen dozun yeterince yüksek olmadığını düşünmektedir. NAC'nin lysine tuzu olan N-acetylcystein (NAL) nötral ortamda çözündüğü için, nebulizatörle verildiği zaman NAC gibi bronş hiperreaktivitesine yol açmamaktadır. Yüksek dozları ve direkt mukozaya verilme olanağı olduğu için NAC'ye göre daha ümit verici bir madde gibi görünmektedir. Antioksidan olarak diğer tiyol grubu içeren maddelerle ilgili çalışmalarda giderek artan şekilde yayınlanmaktadır. Öte yandan "spin traps" olarak adlandırılan serbest radikal yakalayıcı maddelerle ilgili çalışmalarda ümit vermektedir. Spin Traps' ler normalde invitro olarak serbest radikalleri direkt olarak ölçmek için geliştirilmiştir. Bazı çalışmalarda in vivo olarak ta kullanılabileceği gösterilmiştir. Nitron spin traptir Parkinson, Alzheimer gibi hastalıklarda denenmiş, fakat KOAH astım gibi kronik hastalıklarda çalışılmamıştır.

Redox sensör inhibitörleri: Thioresoxin ve redox efektör faktör-1 gibi redox sensörlerinin oksidatif stres reaksiyonlarını başlatan proinflamatuvar maddelerin sentezinde rol aldıkları gösterilmiştir. Bu maddelerin in vivo olarak başka moleküllerle inhibisyonunun oksidatif stresi azaltığına dair çalışmalar yayınlanmaktadır.

**Enzim mimetikler:** SOD, katalaz ve glutasyon peroksidaz gibi hücre içi antioksidan enzimlerin aktivitesinin artırılmasının antioksidan kapasiteyi artıracağı düşüncesi ile "enzim mimetikler" geliştirilmiştir. Daha çok SOD mimetiklerle çalışmalar yapılmıştır. Genellikle organo mangan kompleksleridir. In vivo olarak astmatik hava yolu inflamasyonunu ve sigaraya bağlı inflamasyonu inhibe ettiğini gösteren çalışmalara dayanarak KOAH tedavisinde de faydalı olabileceği ümit edilmektedir. Glutasyon peroksidaz mimetik olan ebselen ile de ümit verici çalışmalar yapılmıştır. Özellikle peroksinitrit radikale bağlı oksidatif hasarı önleyen maddeler geliştirilmiştir. Demir içeren porfirin bileşikleridir. Peroksinitrit üretiminin artırıldığı hayvan deneyi çalışmalarında etkili olduğu görülmüştür, fakat sigaraya bağlı KOAH modellerinde çalışılmamıştır.

**Polifenoller:** Doğal olarak bulunan ve bitkilerden elde edilen antioksidanlardır. Bu grupta benzoik asit, cinnamik asit, coumarin ve falvonoidler gibi birkaç madde vardır. Epidemiyolojik çalışmalarda anti oksidan alımı ile astım insidansı arasında ters ilişki olduğu gösterilmiştir. Benzer ilişki başka bir çalışmada KOAH ile de gösterilmiştir. Çok yeni bir çalışmada da ağızdan standardize polifenol ekstraktı alımının hastalarda oksidatif stresi azalttığı arteriyel oksijen basıncını ve FEV1'i yükselttiğine dair bulgular elde edilmiştir. Yapılan moleküler çalışmalarda bu maddelerin etkilerini inflamasyonu baskılayarak oluşturdukları gösterilmiştir. Örneğin bir flavonoid olan resveretrolün KOAH'lı hastalarda makrofajlardan inflamatuvar sitokin salınımı inhibe ettiği gösterilmiştir. Başka çalışmalarda resveretrolün proinflamatuvar sitokinlerden olan

NF- $\kappa$ B ve AP-1 aktivitesini engellediği ortaya konmuştur. Bir diğer üzerinde çok çalışılan polifenol bileşiği curcumindir. Resveretrol ile yapılan çalışmalara benzer bulgular bu madde ile de elde edilmiştir.

Sonuçta hayvan deneyleri ve insan çalışmalarında pek çok antioksidan madde KOAH tedavisinde denenmektedir. Bununla birlikte henüz klinik kullanıma girecek kadar objektif kanıtlarla, hastalığın ilerlemesini durduran, inflamasyonu kontrol altına alan, alevlenme sayısı ve yaşam kalitesini artıran bir antioksidan madde bulunamamıştır.



**MİNİ KONFERANS**  
**"2006'da Neredeyiz?"**

Oturum Başkanı

"NIMV"

"Uyku Apnesi"

Figen ATALAY

Cenk KIRAKLI

Ahmet AKKAYA

## NIMV - 2006' DA NEREDEYİZ ?

Cenk KIRAKLI

Suat Seren, İzmir Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Hastanesi, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Kliniği, İzmir

Son 10 yılda NIMV uygulamasında pek çok gelişme kaydedilmiştir. Uygulama alanları, uygulama tekniği, kullanılacak ventilatör cihazları, modlar, arabirimler her geçen gün geliştirilmektedir. NIMV uygulaması için yoğun bakım ventilatörleri, portabl bi-level cihazları ve özel tasarlanmış basınç jeneratörleri kullanılabilir. Teorik olarak her türlü ventilatör, her mod, teknik ve arabirim ile NIMV uygulanabilir de klinik pratike uygun hasta için uygun prosedürlerin seçilmesi önem kazanmaktadır.

**KOAH akut atak:** Bu hasta grubundaki ilk çalışma 1993 yılında Bott ve ark. tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada 60 KOAH hastası NIMV veya konvansiyonel tedaviye randomize edilmiş ve pH, PaCO<sub>2</sub> ve dispne skorlarında kontrol grubuna göre belirgin düzeltilmeler izlenmiştir. Bunu izleyen pek çok randomize kontrollü çalışma yapılmıştır. Bunların en geniş çaplı İngiltere'de 14 merkezde 236 hasta üzerinde yapılmış ve kontrol grubunda endotrakeal entübasyon oranları belirgin olarak daha düşük bulunmuştur. En son güncellenen bir meta-analiz 758 hiperkapnik KOAH hastasını içeren 14 randomize kontrollü çalışmayı karşılaştırmış ve entübasyon oranında, komplikasyonlarda, hospitalizasyon süresinde ve mortalitedeki düzeltilmeleri açıkça ortaya koymuştur. Sonuç olarak, bugün geldiğimiz noktada NIMV hiperkapnik solunum yetmezliği olan KOAH olgularında ilk tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır.

**Akut kardiyojenik pulmoner ödem:** CPAP tedavisinin akut kardiyojenik pulmoner ödem patofizyolojisindeki olumlu etkileri 1963 yılından beri bilinmektedir. Destek O<sub>2</sub> tedavisi alan kontrol gruplarıyla kıyaslandığında CPAP alan pulmoner ödem hastalarının oksijenizasyonlarında belirgin düzeltilme ve entübasyon oranlarında belirgin düşme olduğunu kanıtlayan çalışmalar mevcuttur. Bu bulgulara dayanarak BiPAP olarak uygulanan NIMV'un bu hasta grubunda etkisi araştırılmış ve 1997'de acil servise başvuran akut kardiyojenik pulmoner ödem hastalarında CPAP ile BiPAP karşılaştırılmış, ancak BiPAP alan hastalarda miyokard infarktüsü oranları daha yüksek saptanmıştır. Daha sonraki çalışmalarda tidal volum ayarlaması yapıldığında entübasyon oranlarında düşme ve solunum yetmezliği düzelme sürecinin de kısalması gibi olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Nava ve ark. 130 hastada randomize kontrollü bir çalışma yapmışlar ve standart tedavi ile NIMV (PSV+PEEP) karşılaştırmışlar ve NIMV grubunda miyokard infarktüsü riskinde bir artma olmaksızın oksijenizasyon, solunum sayısı, kalp hızı, PaCO<sub>2</sub> ve dispne gibi parametrelerde belirgin düzeltilmeler rapor etmişlerdir. Bu çalışmada alt grup analizi yapıldığında hiperkapnik olan olgularda entübasyon oranlarında da belirgin azalma izlenmiştir. Bugüne kadar yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde, solunum yetmezliği ile başvuran kardiyojenik pulmoner ödem olgularının tedavisi erken CPAP uygulamasını da içermelidir. Hiperkapni varlığında BiPAP şeklinde NIMV uygulaması daha uygun olabilir.

**Hipoksemik solunum yetmezliği:** Genel olarak bakıldığında, bazı başarılı olgular rapor edilmiş olsa da, KOAH olguları dışında hipoksemik solunum yetmezliğinin NIMV'a çok iyi yanıt vermediği düşünülmektedir. Bunu gösteren ilk randomize kontrollü çalışma Wysocki tarafından 41 KOAH hastasında yapılmış ve NIMV ile O<sub>2</sub> tedavisi karşılaştırılmıştır, sadece PaCO<sub>2</sub> düzeyleri 45mmHg üzerinde olanlarda entübasyon oranı ve YBÜ yatış sürelerinde kısalma saptanmıştır. Ancak bazı seçilmiş hasta gruplarında NIMV hipoksemin solunum yetmezliği tedavisinde de faydalı olabilir. KOAH dışı değişik nedenlere bağlı ağır hipoksemik 105 hastayı içeren çok merkezli bir çalışmada, NIMV alanlarda YBÜ yatış süresi, 90 günlük mortalite, entübasyon ve septik şok oranları Ventüri maskesi ile O<sub>2</sub> alanlara göre daha düşük bulunmuştur. Sonuç olarak tek organ yetmezliği (solunum) durumlarında NIMV denenebilir ancak gaz değişimi parametrelerinde hızlı düzeltilme saptanmıyor ve ekstrapulmoner klinik semptomlarda instabilite mevcutsa entübasyon geciktirilmemelidir.

**Postoperatif solunum yetmezliği:** Bu grup hastalarda hem NIMV hem de CPAP tedavisinin faydasını gösteren çalışmalar mevcuttur. 2005 yılında İtalya'da bir çalışma abdominal cerrahi sonrası CPAP alan hastalarda entübasyon oranlarında belirgin düşme saptanması üzerine yanda kesilmiştir. Akciğer rezeksiyonu sonrası hipoksemik solunum yetmezliği olan hastalarda yapılan bir çalışmada da, NIMV alanlarda O<sub>2</sub> alanlara göre mortalite ve entübasyon oranları anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Komplike olmayan elektif abdominal cerrahi sonrası hipoksemi gelişen hastalarda entübasyonu önlemek için erken CPAP tedavisi düşünülmelidir. Diğer cerrahilerde çok fazla veri yoktur, ancak akciğer rezeksiyonu da dahil, komplike olmayan vakalarda tek organ yetmezliği (solunum) durumunda CPAP veya NIMV denenebilir.

**İmmün yetmezlikli hastalar:** Entübasyonun enfeksiyona bağlı komplikasyonlarını önlemek açısından NIMV iyi bir seçenek olduğu 2 çalışma ile gösterilmiştir. 40 transplant hastası NIMV ve oksijen tedavisine randomize edilmiş, NIMV grubunda entübasyon oranı, fatal komplikasyonlar, YBÜ mortalitesi ve yatış süresi daha düşük bulunmuştur. Nötropenik hastalarda da benzer sonuçlar mevcuttur.

**pnömoni, SARS:** Spesifik olarak pnömonide NIMV kullanımının yararını gösteren çok fazla kanıt yoktur. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda, hiperkapni varlığında pnömoni hastalarında NIMV kullanımı yararlı bulunmuştur. Hong Kong'da, SARS'a bağlı hipoksemik hastalarda yapılan bir retrospektif çalışmada sadece % 30 hastada entübasyon ihtiyacı ortaya çıktı saptanmıştır. Sonuçlar abartılı gibi görünse de, bu hastalarla ilgilenen 105 sağlık çalışanında enfeksiyon görülmemesi dikkat çekicidir. Çift hatlı ventilatörlerden ekshale edilen hava filtre edilse de bu tip hastalarla uğraşan sağlık çalışanlarının güvenliği için ekstra önlem alınması gereklidir.

**Weaning, ekstübasyon başarısızlığı:** Weaning başarısızlığında NIMV'nun yerini araştırarak randomize çalışmalarda da değişik sonuçlar rapor edilmiştir. Seçilmiş KOAH akut atak hastalarında ekstübasyonu kolaylaştırdığı, 3 aylık sağkalımı artırdığı, invazif mekanik ventilasyon süresini, enfeksiyon oranını, mortaliteyi ve YBÜ ve hastane yatış süresini kısalttığı gösterilmiş olsa da, reentübasyonda geç kalınırsa YBÜ mortalitesini artırdığını gösteren yayınlar da mevcuttur. Seçilmiş hastalarda ve deneyimli merkezlerde uygulandığında, weaning başarısızlığında kullanımı fayda sağlayabilir gibi görünse de, şu anda NIMV bu alanda yaygın kullanımını destekleyen güçlü kanıtlar yoktur.

**Yeni arabirimler:** NIMV başarısızlığının en önemli nedenlerinden biri intoleransdır. Toleransı artırmak için maske çeşitlerine ek olarak "Helmet" denilen kask şeklindeki arabirimler kullanıma girmiştir. Helmet ve yüz maskesi ile CPAP uygulamasını karşılaştıran bir çalışmada başan ve tolerans oranları benzer olarak saptanmıştır, ancak helmet için daha yüksek akım hızları gerekmiştir. Genel olarak helmete tolerans daha iyi görünse de özellikle hiperkapnik KOAH hastalarında PaCO<sub>2</sub> düşmesi daha yavaş olmaktadır. Bu sonuç helmetin içerdiği geniş volüme bağlanmıştır (22).

**Sonuç:** Günümüzde NIMV KOAH akut atakta ilk tedavi yaklaşımlarından biridir. Hipoksemik solunum yetmezliğinde de, özellikle kardiyojenik akciğer ödeminde, kullanımını destekleyen kanıtlar çoğalmaktadır, ancak bu uygulama dikkatli hasta seçimi, yakın monitörizasyon ve entübasyonun her an mümkün olabileceği bir birim gerektirmektedir. Weaning başarısızlığında da belli hasta gruplarında yararı gösterilmişse de rutin olarak kullanımını destekleyen kanıtlar yoktur.

### Kaynaklar

1. Ram FS, Picot J, Lightowler J, et al. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2004
2. Caples, Sean M. DO; Gay, Peter C. MD. Noninvasive positive pressure ventilation in the intensive care unit: A concise review. Crit Care Med 2005; 33: 2651-8.
3. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema: systematic review and meta-analysis. JAMA. 2005;294:3124-30.
4. Antonelli M, Mariano AP, Montini L. Clinical review: Noninvasive ventilation in the clinical setting-experience from the past 10 years. Critical Care 2005, 9: 98-103.

## **PANEL**

### **“KOAH’da Solunum Rehabilitasyonu”**

Oturum Başkanları

Müzeyyen ERK, Pınar ERGÜN

Aday Olgunun Değerlendirilmesi ve Egzersiz Reçetelendirilmesi

Pınar ERGÜN

Fizyoterapi, Rehabilitasyon ve Egzersiz Eğitimi

Nilgün GÜRSES

Nutrisyonel Değerlendirme ve Nutrisyonel Destek Tedavisi

Ülkü Yılmaz TURAY

NIMV Yeri

Tülay YARKIN



## KOAH'DA PULMONER REHABİLİTASYON'A ADAY OLGUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ VE EGZERSİZ REÇETELENDİRİLMESİ

**Pınar ERGÜN**

Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Ankara

Pulmoner rehabilitasyon (PR), kronik solunum sistemi hastalığı olan olgularda fiziksel ve sosyal performansı artırıp hastanın kendi kendine bakımını amaçlayan, hastaya özel multidisipliner yaklaşımları içeren bakım programıdır.

KOAH hastaları, PR'nin en fazla uygulandığı hasta grubunu oluşturur. KOAH'da hastalığın ciddiyeti ve prognozu sadece solunum fonksiyonlarındaki bozulma ile belirlenemez. Hafif, orta ve ağır hastalıkta egzersiz kapasitesi, sağlığa ilişkin yaşam kalitesi ve günlük yaşam aktivitelerine katılım solunum fonksiyonlarındaki bozulmayla orantısız olarak sıklıkla bozulmuştur. PR gerekliliğini ortaya koyan kesin bir test sonucu yoktur. Bu nedenle PR'ye başlamadan önce ya da takip sırasında kullanılacak testler programın güvenli olarak yürütülmesine ve uygunluğunun saptanmasına yönelik seçilmelidir. PR multidisipliner bir yaklaşım gerektirdiğinden ekip üyeleri hastanın değerlendirilmesine aktif olarak katılmalı, başlangıç değerlendirmesinde öykü, semptomlar, fizik muayene, tanılal testler yer almalıdır. KOAH'lı olgularda solunum fonksiyonları anlamında önemli olan statik ve dinamik akciğer volümleri ve dinamik hiperinflasyonun derecesidir. Spirometri ve solunum fonksiyonlarının ölçümü, PR'ye katılacak olguların tanı ve evrelemede faydalı olmakla birlikte PR gerekliliğini düşük FEV1 düzeyi ya da hipoksemi gibi fizyolojik bozukluğun derecesi değil, hastanın semptomları, egzersiz performansı, günlük yaşam aktivite düzeyi, sağlığa ilişkin yaşam kalitesi gibi non- fonksiyonel değerlendirme sonuçları belirler. KOAH' da yaşam kalitesini etkileyen en önemli semptom nefes darlığı ve egzersiz kapasitesinde azalmadır.

Dispnenin değerlendirilmesinde klinik pratikte en fazla kullanılan yöntemler Borg ve visüel analog skaladır. Dispnenin fonksiyonel durum veya günlük yaşam aktivitelerine olan etkisinin incelenmesinde Medical Research Council (MRC), University of California San Diego Shortness of Breath Questionary (UCSD-SOBO), kronik solunum hastalıkları anketinin dispne komponenti, Baseline ve transitional dispne indeksi (BDI ve TDI), Pulmonary Functional Status and Dyspnoea Questionary (PFSDQ) kullanılabilir. Her birinin belli avantaj ve dezavantajları vardır. Seçim kullanıcının deneyimine, klinik gereksinime ve anketlerin kullanılan dilde geçerlilik, güvenilirliğine göre yapılmalıdır. PR programına aday olguda egzersiz kapasitesinin belirlenmesi, egzersizi kısıtlayan nedenlerin ortaya konması, egzersiz için kontra endikasyon olup olmadığı, egzersiz reçetelendirilmesi ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde maksimal kardiyopulmoner egzersiz testlerinin kullanımı önemlidir. Farklı egzersiz testleri (Treadmill veya bisiklet ergometre) ve farklı protokoller kullanılabilir. Özel laboratuvar şartları ve ve pahalı ekipman gerektirmeleri dezavantajları olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak egzersiz kapasitesi altı dakika yürüme testi ya da shuttle(mekik) yürüme testi gibi alan testleri ile kolayca belirlenebilir. Ciddi ventilatuar kısıtlaması olan olgularda egzersiz eğitim programlarının optimize edilmesinde iskelet kas gerginliğinin değerlendirilmesi direnç egzersizlerine olan ihtiyacın saptanmasında önemlidir. Inspiratuvar-ekspiratuvar kas gücü ( Pimax-Pemax) değerlendirilerek inspiratuvar kas egzersiz gereksinimi belirlenmelidir. Yaşam kalitesi, kişinin yaşamı ile ilgili doyum ve mutluluk anlamında sahip olmaya önem verdiği beklentilerinin düzeyi olarak tanımlanabilir. Pulmoner rehabilitasyonda temelde kullanılan yaşam kalitesi anketleri, genel anketlerden Quality of well being, Sickness Impact profile, Medical Outcomes Study Short form-36 ve hastalığa özel anketlerden, kronik solunum hastalıkları, St. George's Respiratory Questionary dir.

Solunum hastalıklarında performansın değerlendirilmesi bireysel olarak günlük yaşamla ilgili aktiviteleri yapıp yapamadığı ile değerlendirilir. Fonksiyonel düzey dört komponentten oluşur: kapasite, performans, yedek güç ve kapasitenin kullanımı .Günlük yaşam aktiviteleri temel olan yemek yemek, banyo yapmak, veya giyinmek, ve herhangi bir aletin kullanımını gerektiren (yüksek düzeyli) aktiviteleri ör; dışarıda yürümek, alışveriş yapmak gibi aktiviteler olarak bölünebilir. Kronik solunum hastalıklarında iki hastalığa özel yaşam kalitesi skalası vardır. Pulmonary functional status scale(PFSS), Pulmonary functional status and dyspnoea Questionary (PFSDQ). Bunlar aynı zamanda solunum fonksiyonlarının düzeyini belirlemede de kullanılmaktadır.

PR programlarında egzersiz eğitiminin yanı sıra, psikososyal danışmanlık, iş-ugraşı terapisi, hasta eğitimi ve nutrisyonel değerlendirme gibi diğer komponentleri de büyük önem taşır. Programa alınacak hastaların bu noktalarda da incelenmesi önem taşır. KOAH'lı olan birçok olguda vücut kompozisyonu, vücut ağırlığı, yemek alışkanlığında değişim vardır. Vücut ağırlığı, ideal vücut ağırlığının %'si veya beden kitle indeksi olarak değerlendirilir. Vücut kompozisyonunun değerlendirilmesinde antropometrik ölçümler, dual enerji X-ray absorptiyometri (EDXA) kullanılabilir. Bu değerlendirmeler PR' a hasta seçiminde önemli olduğu kadar program uygulanımı sırasında ve sonrasında hasta takibinde, etkinliğin değerlendirilmesinde de büyük önem taşımaktadır.

### **Egzersiz reçetelendirilmesi**

Aerobik (Dayanıklılık) egzersizleri (AE) PR programlarının en önemli komponentlerinden biridir. Egzersiz reçetelenmesinde egzersizin şekli, sıklığı, süresi ve egzersiz şiddetinin belirlenmesi gerekir. Egzersiz şekli: aerobik egzersizler alt ekstremitelerde büyük kas gruplarına yönelik (ör: bisiklet veya treadmill ergometre) olmalıdır. Kol egzersizleri tek başlarına uygulandıklarında fonksiyonel kapasitenin düzelmesinde alt ekstremitelerde egzersizlerine göre daha az etkilidir.

**Egzersiz şiddeti (yoğunluğu):** egzersiz şiddetinin (yoğunluğu) tanımlanmasında üç önemli kriter vardır. Bunlar hedef egzersiz şiddeti, şiddet aralığı, şiddette artıştır. Egzersiz şiddetinin belirlenmesinde kullanılabilecek birçok değişken vardır. Bunlar eksternal iş yükü(W), oksijen tüketimi( $VO_2$ ), kalp hızı(fC), ve gösterilen çabının derecelendirilmesi olarak sayılabilir. Bu değişkenlerin bir çoğu kardiyopulmoner egzersiz testi (KPET) ile belirlenebilir. KOAH'lı olgularda egzersiz şiddetinin belirleyicisi olarak pik iş yükü ve  $VO_2$ 'yi kullanmanın daha doğru olduğu bildirilmiştir. Bu iki parametrenin yanı sıra hastanın egzersiz testi sonucunda semptomlarının şiddeti de önemlidir. Bu amaçla Borg skalası kullanılabilir. Başlangıçta hedef yoğunluk olarak referans maksimal oksijen tüketiminin %40'ı alınarak diğer değişkinlerle ilişkilendirilebilir.

**Egzersiz sıklığı ve süresi:** KOAH'da minimal klinik anlamlı yanıtın elde edilebilmesi için haftada 3-5 kez, ortalama 6-8 haftalık programların uygulanması gerekmektedir.

## FİZİYOTERAPİ REHABİLİTASYON VE EGZERSİZ EĞİTİMİ

**Nilgün GÜRSES**

İstanbul Üniversitesi, Kardiyoloji Enstitüsü, İstanbul

"American Thoracic Society" ve "European Respiratory Society" nin 2006 yılında birlikte yayınladıkları bildiriye göre; "Pulmoner Rehabilitasyon (PR); her hastanın kişisel tedavisinin bir parçası olarak belirtileri azaltmak, fonksiyonel durumu optimize etmek, katılımı arttırmak, sağlık

bakım giderlerini azaltmak, hastalığın sistemik bulgularını sabitleştirmek ya da geri döndürmek için tasarlanır. PR semptomlu ve günlük yaşam aktiviteleri (GYA) azalmış, kronik solunum problemleri olan hastalar için, kanıta dayalı, multidisipliner ve kapsamlı yaklaşımlardır. PR fonksiyonel kapasitesi, ya da yaşam kalitesinin azalmasıyla birlikte solunumla ilgili belirtiler gösteren her KOAH'lı hastada değer taşır. Bu belirti ve bulguları olan her hasta da PR'nun bileşenlerinden biri olan Fizyoterapi Rehabilitasyon ve Egzersiz Eğitiminden yararlanır. Fizyoterapi Rehabilitasyonun çeşitli ve her hastaya özel yaklaşımlarıyla hastaların belirtileri giderilmeye, fonksiyonel aktiviteleri artırılmaya, dolayısıyla yaşam kalite ve beklentileri geliştirilmeye çalışılır. Hastalarda morbidite nedenlerinin başında gelen periferik kasların kuvvet kaybının giderilmesi ise egzersiz eğitimi ile sağlanır.

Pulmoner rehabilitasyonda fizyoterapi rehabilitasyonun rolü sadece göğüs fizyoterapisiyle sınırlı değildir. Hastanın tedavisinde çeşitli fizyoterapi rehabilitasyon yaklaşımları ile optimal tıbbi tedaviye destek olmanın yanı sıra PR bileşenlerinden hastayı değerlendirmede ve hastanın eğitiminde de fizyoterapistin rolü önemlidir.

**1. Fizyoterapi rehabilitasyonun hasta değerlendirmesine katkıları:** Fizyoterapist aşağıda bahsedilen değerlendirme sonuçlarını dikkate alarak, klinik hikaye, fizik muayene ve laboratuvar kayıtlarını da inceleyerek, hastalığın şiddeti, evresi ve hastanın durumuna göre bireysel bir fizyoterapi rehabilitasyon tedavi programını çizer ve uygular. Yapılan değerlendirmeler belli aralıklarla ya da tedavinin sonunda tekrarlandığında PR etkinliğini kanıta dayalı bulgularla ortaya koymada da yararlı olacaktır.

- Solunumun tipi, frekansı, solunum sıkıntısının derecelendirilmesi, göğüs ekspansiyonunun değerlendirilmesi, postür, esneklik ve eklem hareketlerinin değerlendirilmesi
- Antropometrik değerlendirmeler, çevre ölçümleri, bioelektrik impedans veya deri kıvrım ölçümleri ile vücut yağ yüzdelerinin değerlendirilmesi
- Solunum fonksiyonlarının ve solunum kas kuvvetinin ölçülmesi
- Periferik kas kuvvetinin ölçülmesi; fizyoterapistin elle yaptığı adele testi değerlendirmeleri, "handgrip", "pinchmetre" ve "Nicholas" kas ölçeri gibi aletlerle yapılan ölçümler.
- Kardiyopulmoner kapasitenin değerlendirilmesi; Koşubandı, ergometre çeşitleri, 12 ve 6 dakika yürüme, "shuttle" testi gibi saha testleri.
- Fonksiyonel kapasitenin, GYA'nın, yaşam kalitesinin değerlendirilmesi

**2. Fizyoterapi rehabilitasyonun hasta eğitimine katkıları:** Hastaların hastalıkları, uygulanacak tedaviler ve tetkikler konusundaki bilgi düzeylerine göre eğitim alması gereklidir. Hastaların bilgi düzeyi arttıkça tedaviye katılımları ve uyumları artacak, tedavinin etkinliği optimal olacaktır. Solunum tipleri ve solunum aletlerinin kullanımı, kendini değerlendirme ve belirti ve bulgularla baş etme, egzersiz prensipleri, fizyoterapi teknikleri, egzersiz eğitim programının detayları, kendine yetme ve kendine bakım becerilerini arttıran davranış değişiklikleri, GYA, enerji tasarrufu ve yaşam kalitesini artıracak ortam ayarlama ve uygulamaları hakkında bilgi verme fizyoterapistin hastanın bilgilendirilme eğitimine yapabileceği katkılarıdır.

**3. Fizyoterapi rehabilitasyonun hasta tedavisine katkıları:** Hastane içi ve dışı ya da ev rehabilitasyonu için fizyoterapiye gönderilen KOAH'lı olan hastalara, hastanın gereksinimlerine ve değerlendirilme sonuçlarına göre aşağıda adı geçen fizyoterapi rehabilitasyon programlarından birkaçı veya hepsi uygulanabilir.

1. Temel solunum teknikleri; büyük dudak solunumu, diyafragmatik solunum, maksimum inspiriumda tutma solunumu, lokal bazal ekspansiyon egzersizleri verilir.
2. Hastalarda ventilasyon ve oksijenizasyonu arttırmaya yardımcı olan tekniklerden; Pozisyon verme; gevşeme pozisyonları verilir ve gevşeme teknikleri öğretilir.
3. Bronşiyal hijyen teknikleri öğretilir; yeterli sıvı alımı ve nemlendirme hakkında bilgilendirilir. Solunum egzersizleri, aktif solunum döngüsü, öksürme tekniği öğretilir. Postural direnç, manuel teknikler ( perküsyon, vibrasyon, "shaking") yapılır. Mekanik yardımlar (perküsörler, vibratörler) uygulanır. Zorlu ekspirasyon tekniği, otojenik drenaj, "flutter"ı kullanma öğretilir. Nazofaringeal aspirasyon yapılabilir.
4. Solunum kontrolü öğretilir.
5. Mobilizasyon ve postür egzersizleri öğretilir.
6. Egzersiz toleransı artırılmaya çalışılır: GYA ve enerji koruma yöntemleri. egzersiz eğitimi verilir, solunum kaslarının eğitimi yapılır. "Biofeedback" den yararlanır. Oksijen tüketimini ve solunum işini azaltma yöntemleri öğretilir.
7. Hastanın çevre ve ev ortamı ayarlanır. Ev egzersiz planı yapılır.

#### Kaynaklar

1. Gürses HN. KOAH'ta Rehabilitasyon. In: Umut S (ed). KOAH seminer notları. Toraks derneği İstanbul çalışma grubu, İstanbul; Küre Basım 1997.
2. Gürses HN. KOAH'lı Hastada Pulmoner Rehabilitasyon. In: Umut S, Erk M (eds). KOAH seminer notları-2. Toraks derneği İstanbul çalışma grubu, İstanbul; 1998.
3. Gürses HN. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Rehabilitasyon. Umut S, Erdinç E (eds) Kronik obstrüktif akciğer hastalığı Toraks Kitapları Sayı:2, 2000.ss 213-224.
4. Gürses HN. KOAH'ta Rehabilitasyon. In: Umut S, Yıldırım N (eds). Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs hastalıkları Anabilim Dalı Kitap Dizisi-4, İstanbul 2005.
5. Humberstone N. Respiratory assessment and treatment. In: Irwin S, Tecklin J, eds. Cardiopulmonary physical therapy. St Louis: CV Mosby, 1985: 230-49.
6. Lotters F, van Tol B, Kwakkel G, Gosselink R. Effects of controlled inspiratory muscle training in patients with COPD: a meta-analysis. Eur Respir J 2002;20:570-6.
7. American Thoracic Society/ European Respiratory Society Statement on Pulmonary Rehabilitation. Am J Respir Crit Care Med 2006; 173:1390-1413.
8. Quantifying physical activity in daily life with questionnaires and motion sensors in COPD. Eur Respir J 2006; 27:1040-55.
9. Cardiopulmonary stress during exercise training in patients with COPD. Eur Respir J 2006; 27:1110-8.
10. Spruit MA, Troosters T, Trappenburg JC, Decramer M, Gosselink R. Exercise training during rehabilitation of patients with COPD: a current perspective. Clin Chest Med 2004; 52: 243-8.
11. Troosters T, Gosselink R, Decramer M. Short- and long-term effects of outpatient rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. Am J Med 2000; 109 : 207-12 .
12. Weiser PC, Mahler DA, Ryan KP et al. Dyspnea: Symptom assessment and management. In: Hodgkin JE, Connors GL, Bell CW, eds. Pulmonary rehabilitation: Guidelines to success. Philadelphia: SB Lippincott Company, 1993: 478-511.

## KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIKLARINDA BESLENME

Ülkü Yılmaz TURAY

Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Ankara

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olgularının büyük bir bölümünde kilo kaybı mevcuttur. Amfizemli hastalarda kaşeksi hastalığının temel özelliklerinden biridir. Klinik olarak belirgin kilo kaybının sık kullanılan tanımı; son altı ayda vücut ağırlığının % 10 u veya son üç ayda % 5' inin kaybidir. Bu düzeyde kilo kaybı orta-ağır KOAH lıların % 25-40' ında bildirilmektedir ve bu hastalarda mortalite ve morbiditeyi belirleyen önemli bir faktördür.

Dispne ve egzersiz intoleransı KOAH lı hastalarda en belirgin semptomdur. Yapılan çalışmalarda; hava yolu obstrüksiyonu ve alveoler doku kaybına ek olarak solunum ve periferik iskelet kas zayıflığının bu semptomların gelişmesinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Periferik iskelet kas disfonksiyonu kas kütlesinde kayıp ile karakterizedir. Kas kütlesi; yağsız beden kütlesinin ölçümü ile belirlenmektedir. Yağsız beden kütlesi; KOAH lı hastalarda kas gerginliği, egzersiz kapasitesi ve egzersiz yanıtının önemli bir belirleyicisidir.

Yağsız beden kütlesi; deri kıvrımı antropometrik ölçümleri, biyoelektrik impedans gibi basit yöntemlerle ölçülebildiği gibi CT, MR ve 2H dilüsyon ve dual enerji X ray absorpsiyometri gibi kompleks ölçüm yöntemleri de vardır.

KOAH'lı hastalarda kaşeksi gelişiminde; doku hipoksisi, yaş, artmış metabolik hız, kronik inflamasyon, tedavide kullanılan ilaçlar gibi pek çok faktör etkindir. İştah kaybı ve besin alımında azalma da KOAH lı hastalarda kilo kaybı gelişiminde önemli rol oynar. Özellikle akut atak dönemlerinde daha belirgin olan; solunum mekaniklerinde değişim sonucu ortaya çıkan çığneme ve yutma güçlüğü, ayrıca hipoksiye bağlı olarak oluşan nöro hormonal faktörler iştah azalmasında başlıca etkenlerdir.

KOAH lı hastalarda kilo kaybı ve yağsız beden kütlesinde azalmanın diğer faktörlerden bağımsız olarak kötü prognoz göstergesi olduğu bildirilmiştir.

Enteral nutrisyonun etkinliğinin araştırıldığı çalışmaların toplandığı metaanalizde KOAH' lı hastalarda nutrisyonel desteğin etkin olmadığı bildirilmiştir. Ancak metaanalizde değerlendirilen çalışmaların çoğunda enteral beslenme destekleri ana öğünlerin yerini almıştır, çalışma süreleri kısadır ve destek tedavisi egzersiz eğitimi ile birlikte uygulanmamıştır. Hastanın kalori alımını artırmak amacıyla normal beslenmesine ek olarak uygulanan enteral beslenme ile birlikte pulmoner rehabilitasyon programının uygulandığı çalışmalarda kilo artışının olduğu bildirilmektedir.

Uzun süreli nutrisyonel desteğin KOAH da hastalık progresyonu veya prognozu üzerine yapılmış kontrollü çalışma yoktur.

Normal kilolu veya kilo kaybı olan hastalarda yağsız beden kütlesinde azalmanın mortalite üzerine ekisi artık bilindiğinden kas kütlesi bu hastalarda önemli bir tedavi hedefidir. Beslenme desteği yalnız vücut ağırlığını stabilize etmek için değil, kas kütlesini korumak için tek başına veya egzersiz ve/veya farmakolojik yaklaşımla birlikte kullanılabilir.

Stabil KOAH lı hastalarda; hastalığa spesifik düşük karbonhidrat, yüksek yağ içerikli oral nutrisyonel desteklerin, standart yüksek protein ve karbonhidrat içerikli desteklere üstünlüğü gösterilememiştir. Yüksek yağ içerikli ürünler, gastrik boşalmayı geciktirerek dispneye neden olduğundan, sık, küçük dozlarda uygulanan oral desteklerin postprandiyal dispneyi ve uzun doygunluk hissini önleyerek tedaviye uyumu artırdığı gösterilmiştir.

### Kaynaklar

1. Anker SD, John M, Pedersen PU, Raguso C, et al. ESPEN Guidelines on enteral nutrition: cardiology and pulmonology. Clinical Nutrition 2006;25:311-8.
2. Schols AM, Wouters EFM. Nutritional abnormalities and supplementations in COPD. Clinics in Chest Medicine 2000;21:753-61.
3. Schols AM. Nutritional modulation as part of integrated management of COPD. Proceedings of Nutrition Society 2003;62:783-91.
4. Lerario MC, Sachs A, Castro L, Saraiva LG, Jardim JR. Body composition in patients with COPD; which method to use in clinical practice? British Journal of Nutrition 2006;6:110-5.
5. Schols AM. Nutrition in COPD. Curr Opin Pulm Med 2000; 6: 110-5.
6. Schols AM, Broekhuizen R, Weling-Scheepers CA, Wouters EF. Body composition and mortality in COPD. Am J Clin Nutr 2005;82:53-9.
7. Creutzberg EC, Wouters EF, Mosterd R, Weling-Scheepers CA, Schols AM. Efficacy of nutritional supplementation therapy in depleted patients with COPD. Nutrition 2003;19:120-27.
8. Broekhuizen R, Creutzberg EC, Wouters EF, Weling-Scheepers CA, Schols AM. Optimizing oral nutritional drink supplementation in patients with COPD. British Journal of Nutrition 2005;93:965-71.

## NIMV'nin YERİ

Tülay YARKIN

Süreyyapaşa Göğüs, Kalp ve Damar Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Hastanesi, 5. Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul

Pulmoner rehabilitasyonda amaç; semptomların azaltılması, günlük fonksiyon ve aktivitelerin düzeltilmesi ve hastanın bağımsız iş yapabilme kapasitesinin artırılması olarak özetlenebilir. Noninvasif mekanik ventilasyon (NIMV)'un KOAH'da bu amaçlara uygun olabileceği 1960'lı yıllardan beri düşünülmektedir. Evde aralıklı NIMV uygulaması konusundaki çalışmalar, önceleri negatif basınçlı ventilatörlerle yapılmış; 1980'li yıllardan sonra maske ile noninvasif pozitif basınçlı ventilasyon (NPPV)'un hastalar tarafından daha iyi tolere edilmesi nedeniyle çalışmalar NPPV ile sürdürülmüştür. Son yıllarda, pulmoner rehabilitasyon sırasında NIMV uygulamasının egzersiz çalışmalarının etkisini artırabileceği düşünülmüş ve egzersiz toleransını artırmak amacıyla rehabilitasyon programlarına destek bir yöntem olarak kullanılmaya başlanmıştır.

### Evde aralıklı NIMV uygulaması

Evde NIMV uygulaması; ciddi KOAH'da gelişen kronik solunum kas yorgunluğunun NIMV ile giderilebileceği, kasların aralıklı olarak dinlendirilmesinin ventilasyon/perfüzyon oranında düzelmeye ve oksijen tüketiminde azalma sağlayacağı hipotezinden (kasları dinlendirme hipotezi) hareketle başlamıştır. Bir başka hipotez de "uyku hipotezi"dir. Buna göre noktörmal NIMV ile KOAH'da noktörmal hipoventilasyon



ve oksijen desatürasyonunun önleneyeceği ve sonuçta uyku kalitesi ve kantitesinin artacağı öne sürülmektedir. Ventilasyon gereksiniminin karşılanmasıyla hiperkapnide düzelme olacak, bu da sekonder olarak gelişen bikarbonat retansiyonunun neden olduğu solunum merkezi duyarlılığındaki azalmayı önleyecektir (1).

Ancak, KOAH'da evde uzun dönem NIMV kullanımı ile ilgili yayınlar çelişkili sonuçlar vermektedir. Negatif basınçlı ventilatörlerle yapılan çalışmalarda kısa süreli uygulamanın yararlı olduğu gösterilmesine karşın birkaç aydan uzun süreli uygulamada yararlı olmadığı, hatta uyku kalitesini bozarak daha da zararlı olduğu gözlenmiştir (2,3). Bu durum, negatif basınçlı ventilatörlere hasta toleransının iyi olmamasına bağlanarak sonraki çalışmalar NPPV ile yapılmıştır. Bu konudaki toplam 164 yayın içinden randomize kontrollü 4 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde FEV1 ve maksimum inspirasyon basıncı üzerine etkisinin minimal olduğu, 6 dakikalık yürüme mesafesine orta derecede etkili olduğu ve FVC, PaCO<sub>2</sub> ve uyku düzenine ise etkisiz olduğu bildirilmiştir (4). Ancak bu çalışmalarda hasta sayısının az ve hastaların hafif derecede hiperkapnik, hatta bazılarının normokapnik olduğu ve uygulanan basınç düzeylerinin de düşük olduğu dikkati çekmektedir. Meta-analizdeki pozitif etki saptanan tek çalışmada ise nokturnal hipoventilasyonun daha belirgin ve uygulanan inspirasyon basıncının daha yüksek (IPAP 18cmH<sub>2</sub>O) olduğu görülmektedir (5). Cini ve ark'nın randomize kontrollü çalışmasında (6). 47 USOT hastası ile 43 USOT+nokturnal NPPV alan KOAH'lı karşılaştırılmış; NPPV grubunda CO<sub>2</sub> retansiyonunda ve hastane başvurularında azalma, yaşam kalitesinde artma saptanmıştır. Kontrolsüz çalışmalarda da, hastaların bazal hiperkapni düzeyinin daha yüksek olduğu, NPPV uygulaması ile hiperkapnide ve hastanede geçirilen gün sayısında azalma ve yaşam kalitesinde düzelme olduğu bildirilmiştir (7-9). Bizim 41 hastalık serimizde (17'si KOAH'lı) de, NPPV ile 6 aylık takip sonrası tüm hasta gruplarında acil servise başvuru, hastane ve YBÜ yatış sayılarında NPPV öncesi 6 aya göre anlamlı derecede azalma olduğu saptandı (10).

Bu çelişkili raporlara karşın ciddi KOAH'da uzun dönem NPPV'nin tüm dünya ülkelerinde yaygın kullanılması, bu hasta grubu için kriterlerin belirlenmesini gerektirmiştir. KOAH'da evde NPPV endikasyonları uluslararası uzlaşi raporu ile 1999 yılında belirlenmiştir (11). Bu rapora göre spesifik hastalığın dökümanite edilmesi durumunda aşağıdaki koşulların en az birinin bulunması gerekmektedir:

- Gündüz anlamlı derecede CO<sub>2</sub> retansiyonu (PaCO<sub>2</sub> ≥ 50 mmHg) olması,
- Gündüz ya da gece hafif derecede CO<sub>2</sub> retansiyonu (PaCO<sub>2</sub> = 45-50 mmHg) olan hastalarda, kronik hipoventilasyonla açıklanabilen ciddi semptomların bulunması (sabah başağrıları, rahatsız uyku, gece kabusları, enurezis, gündüz uykuya eğilim, vb),
- Belirgin nokturnal hipoventilasyon ya da oksijen desatürasyonu (en az 2L/dk akım hızında nazal oksijen desteği ile O<sub>2</sub> satürasyonunun kesintisiz 5 dakika süreyle %88'in altında olması) varlığında ya da bir yıl içinde en az iki kez hiperkapnik solunum yetmezliği (pH < 7.35 ve PaCO<sub>2</sub> > 50 mmHg) nedeniyle hastaneye yatırılmak.

Endikasyon varlığında şu koşullar da sağlanmalıdır: Hasta altta yatan akciğer hastalığı için optimal medikal tedaviyi alıyor olmalı ve endikasyon konduğunda stabil dönemde olmalı; hava yolu açık ve sekresyonlarını temizleyebiliyor olmalı; geri döndürülebilir (hipotiroidizm, konjestif kalp yetersizliği, ciddi elektrolit bozukluğu..vb) durumlar tedavi edilmiş olmalıdır.

Yukarıdaki koşulların varlığında hasta için uygun inspirasyon ve ekspirasyon basınçlarının belirlenmesi, günde uygulama süresi, uygun maskenin seçilmesi, hastanın cihazla uyumunun test edilmesi için hasta en az 48 saat hastanede yatırılmalıdır. Bu süre, hasta ve yakınlarının eğitimi için de gereklidir. Eğitim; primer hastalığın doğal seyri, cihazın doğru kullanılması, temizliği, cihazla birlikte uygulanacak medikal tedavinin uygulama şeklini kapsar. Hasta cihazla birlikte evine gönderilirken uygun bir izleme programı yapılmalıdır.

Evde uzun dönem NPPV için göreceli kontrendikasyonlar: Konjestif kalp yetmezliği dışında ciddi bir ko-morbidite (son dönem malignite, karaciğer hastalığı..vb) varlığı; hasta motivasyonunun yetersiz olması; oksijen desteği ve medikal tedavi uyumsuzluğu; hastanın tedaviyi anlamasını engelleyecek kognitif bir bozukluğunun olması; mali sorunlar (sosyal güvencenin olmaması), maskenin tolere edilememesi, klostridya varlığı.

### Rehabilitasyon sırasında NIMV uygulaması

NPPV'nin, egzersiz sırasında inspiratuar kaslar üzerindeki yükü azaltarak daha yoğun bir egzersiz programı uygulanmasına; ayrıca egzersiz aralarında, özellikle geceleri uygulandığında solunum kaslarını dinlendirerek günlük fksiyonların artmasına olanak sağlayacağı öngörülmektedir. Yapılan çalışmalar CPAP ve PSV (pressure support ventilation)'nin ciddi KOAH'da egzersiz kapasitesini artırdığını göstermektedir (1). Bianchi ve ark. (12), egzersiz sırasında PAV (proportional assist ventilation) uygulamasının CPAP ve PSV'den daha etkili olduğunu ve 15 hiperkapnik hastada dispnenin azaldığını bildirmişlerdir. Garrod ve ark'nın çalışmasında (13), rehabilitasyon uygulamaları arasında geceleri NPPV uygulandığında 6 dakika yürüme mesafesinin ve yaşam kalitesinin standart tedaviye göre arttığı bildirilmektedir. Tüm bu sonuçlar ümit verici olmakla birlikte, egzersiz sırasında veya egzersiz aralarında NPPV uygulamasının yararları, yeni çalışmalarla doğrulanmalıdır.

### Kaynaklar

- Hill NS. Noninvasive ventilation for chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Care* 2004; 49: 72-89.
- Braun NM, Marino WD: Effect of daily intermittent rest of respiratory muscles in patients with severe chronic airflow limitation (CAL). *Chest* 1984; 85:59S-60S.
- Shapiro SH, Ernst P, Gray-Donald K, et al. Effect of negative pressure ventilation in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1992; 340:1425-9.
- Wijkstra PJ, Lacasse Y, Guyatt GH, et al. A meta-analysis of nocturnal noninvasive positive pressure ventilation in patients with stable COPD. *Chest* 2003; 124:337-43.
- Meecham Jones DJ, Paul EA, Jones PW, Wedzicha JA. Nasal pressure support ventilation plus oxygen compared with oxygen therapy alone in hypercapnic COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:538-44.
- Clini E, Sturani C, Rossi A, et al. The Italian multicentre study on noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 2002;20:529-38.
- Sivasothy P, Smith IE, Shneerson JM. Mask intermittent positive pressure ventilation in chronic hypercapnic respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1998; 11:34-40.
- Perin C, El Far Y, Vandenbos F, et al. Domiciliary nasal intermittent positive pressure ventilation in severe COPD: effects on lung function and quality of life. *Eur Respir J* 1997; 10:2835-9.
- Janssens JP, Derivaz S, Breitenstein E, et al. Changing patterns in long-term noninvasive ventilation: a 7-year prospective study in the Geneva Lake area. *Chest* 2003;123:67-79.
- Karakurt Z, Yarkin T, Özgül D, et al. Long-term follow-up of the patients with chronic respiratory failure treated with NIMV at home: the effect on the frequency of hospitalization. *Eur Respir J* 2005; 26(Sup 49): 644A.
- Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation: a consensus conference report. *Chest* 1999; 116:521-34.
- Bianchi L, Foglio K, Pagani M, et al. Effects of proportional assist ventilation on exercise tolerance in COPD patients with chronic hypercapnia. *Eur Respir J* 1998; 11:422-7.
- Garrod R, Mikelson C, Paul EA, Wedzicha JA. Randomized, controlled trial of domiciliary noninvasive positive pressure ventilation and physical training in severe COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:1335-41.

## **PANEL**

### **“Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Tartışılan Tedaviler”**

Oturum Başkanları

Can ÖZTÜRK, Ilgaz DOĞUSOY

Neoadjuvan Tedaviler

Pınar ÇELİK

Adjuvan Tedaviler

Meral GÜLHAN

Tartışmalı Olgularda Rezeksiyon Olasılıkları

Bülent TUNÇÖZGÜR

## Adjuvan Tedaviler

**Meral GÜLHAN**

Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Ankara

Günümüzde erken evre küçük hücreli dışı akciğer kanserli (KHDAK) olgularda tedavi mediastinal lenf nodu diseksiyonu veya örnekleme ile birlikte yapılan komplet cerrahi rezeksiyondur. Ne yazık ki sadece cerrahi rezeksiyon ile yapılan tedavi sonuçları yüz güldürücü olmaktan uzaktır. Beş yıl sağ kalım oranı evre IA'da %80 iken, evre IIA'da %20'lere kadar düşmektedir. Rezeksiyon sonrası lokal ya da sistemik nüks riski yüksektir. Cerrahi ile bilinen tüm hastalığı kaldıran, fakat nüks riski olan hastalarda, riski azaltmak için uygulanan tedavi adjuvan tedavi olarak tanımlanır. Küratif rezeksiyon uygulanan olguların çoğunda lokal ya da sistemik olarak canlı tümör hücresi kalmıştır. Mikroskopik hastalığı kontrol etmek, makroskopik hastalığı kontrol etmekten daha kolaydır. Meme ve kolorektal kanserlerde adjuvan kemoterapi, baş-boyun tümörlerinde ise adjuvan radyoterapinin sağ kalım üzerine etkinliği gösterilmiş olmasına rağmen akciğer kanserinde adjuvan tedavi tartışması hala devam etmektedir.

### Adjuvan radyoterapi

1998 yılında "PORT Meta-analysis Trialists Group" tarafından yapılan meta-analize 1965 yılından itibaren yapılmış, dokuz randomize çalışma ve 2128 olgu alınmıştır. Cerrahi rezeksiyon sonrası postoperatif radyoterapi (PORT) uygulanan olgular ile sadece takibe alınan olgular karşılaştırılmış, lokal yetmezlikte %24 azalma ( $p=0.005$ ), toplam sağ kalımda ise kötüleşme (mortalitede %21 rölatif artış) saptanmıştır. Evre ve lenf nodu tutulumuna göre sağ kalım analizi yapıldığında; evre I, II (N0, N1) de ölüm riskinin arttığı, evre III (N2) de ise toplam sağ kalımın istatistiki olarak anlamsız düzeyde minimal arttığı görülmüştür (1).

PORT meta-analizi 2004 de bir çalışmanın daha eklenmesi ile yenilenmiş, olgu sayısı 2232'ye çıkmıştır. Sonuçlar ilk meta-analizden farksız olup, PORT'un evre I ve II'de zararı olduğunu göstermiş, evre III N2 hastalıkta ne faydası ne de zarar gösterilebilmiştir (2). PORT meta-analizine alınan çalışmalarda evreleme teknikleri, cerrahi rezeksiyon şekli ve radyoterapi teknikleri büyük farklılıklar göstermektedir. Sonuçlar yorumlanırken bunların dikkate alınması önerilmektedir. Modern radyoterapi uygulamaları ile toksisite azalacağı için özellikle N2 olgularda PORT ile sağ kalım avantajı sağlanabileceği düşüncesi devam etmektedir. Yapılan yeni retrospektif bir çalışmada, kayıtlı 173.429 KHDAK'li olgudan opere, çalışmaya uygun olan 7.465'i analize alınmıştır. Evre II ve III olgular birlikte değerlendirildiğinde PORT'un toplam sağ kalıma katkısı gösterilememiştir. Alt analiz yapıldığında N2 hastalıkta istatistiki olarak anlamlı sağkalım artışı gösterilmiştir (3). Retrospektif bir çalışma olması nedeni ile sonuçlar tartışılabilir da modern radyoterapi uygulamaları ile N2 hastalıkta iyi sonuçlar elde edilebileceği yönünde ümit veren bir çalışmadır. Sonuç olarak; evre I ve II'de PORT uygulanması sakıncalıdır. Evre II'de ise lokal kontrolü artırmakla beraber sağ kalıma katkısı netleşmemiştir.

### Adjuvan kemoterapi

KHDAK'de sistemik nüks riski, lokal nüks riskinden daha fazla olup, sağkalımı etkileyen en önemli olay mikroskopik metatazlar nedeniyle uzak organlarda ortaya çıkan nüksdür. Bu mantıkla çok sayıda adjuvan kemoterapi çalışması yapılmıştır. Bu çalışmalar 1995'de "Non Small Cell Lung Cancer Collaborative Group" tarafından meta-analize alınmıştır. 52 randomize çalışma incelendiğinde adjuvan kemoterapi kolunda istatistiki olarak anlamlı sağkalım artışı saptanmamıştır (4). Bu eski çalışmalarda olgular heterojen olup, evreler, ilaçlar, tedavi yoğunluğu, uygulanan cerrahi prosedürler farklılık göstermektedir ve çoğunda alkileyici ajanlar kullanılmıştır. Alkileyici ajanlar ve sisplatin kullanılan hastalar ayrı ayrı değerlendirildiğinde, sisplatin içeren tedavilerle %5 sağ kalım artışı sağlanırken, alkileyici ajanlarla %5 sağ kalımda azalma saptanmıştır. Meta-analiz sonrası bir dizi sisplatin bazlı yeni adjuvan kemoterapi çalışması yapılmıştır. Bunlardan Kuzey Amerika Intergrup (NAIT) INT0115 çalışması, İtalya Adjuvan Akciğer Projesi (ALPI) çalışması ve Büyük Akciğer Çalışması (BLT) ile kemoterapinin sağ kalıma katkısı gösterilememiştir (5-7). Sonucu kemoterapi lehine olan ilk yeni çalışma Uluslararası Adjuvan Akciğer Çalışması (IALT)dir. Bu çalışmada 5 yıllık sağ kalımda %4 artış sağlanmış ve istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur(8). Kemoterapi lehine sonuçlanan diğer çalışmalar urasil tegafur ile yapılan Japon çalışmaları, Kanada Ulusal Kanser Enstitüsü Klinik Çalışmalar Grubu (NCIC-CTG) JBR 10 çalışması ve Kanser ve Lösemi Grup B (CALGB) 9633 çalışmasıdır (9-10). Adjuvan kemoterapi ile ilgili olarak 2005'de yayınlanan yeni meta-analizde evre I ve II'de adjuvan kemoterapinin sağkalıma katkısı gösterilmiş, evre III de de daha iyi sonuç elde edilmiş fakat istatistiki olarak fark saptanmamıştır (11). Adjuvan kemoterapi ile ilgili olarak sonuçlanan son büyük çalışma Uluslararası Adjuvan Navelbin Araştırması Birliği (ANITA) 01 çalışmasıdır. Bu çalışmada evre II ve III olgularda sağ kalım artışı gösterilmiştir (12). Alınan bu olumlu sonuçlar adjuvan kemoterapi konusundaki tartışmaları büyük oranda sona erdirmiştir.

### Kaynaklar

1. PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: Systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomized controlled trials. *Lancet* 1998; 352: 257-63.
2. Burdett S, Stewart L. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: update of individual patient data meta-analysis. *Lung Cancer* 2005; 47: 81-83.
3. Lally BE, Zelterman D, Colasanto JM et al. Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small-cell lung cancer using the surveillance, epidemiology and end results database. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2998-3006.
4. Non small-cell Lung Cancer Collaborative Group: Chemotherapy in non-small-cell lung cancer: A meta-analysis using updated data on individual patients 52 randomized clinical trials. *Br Med J* 1995; 1: 889-909.
5. Keller SM, Adak S, Wagner H et al. Randomized trial postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIA non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2000; 343: 1217-22.
6. Scagliotti GV, Fossati, Torni V et al. Adjuvant lung project Italy/European Organisation for Research Treatment of Cancer / Lung Cancer Cooperative Group Investigators. Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II or IIIA non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1453-61.
7. Waller D, Fairlamb DJ, Gower N, et al. Big Lung Trial: Determining the value of cisplatin-based chemotherapy for all patients with non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiovasc Surg* 2004; 26: 173-82.
8. International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group: Cisplatin based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 351-60.
9. Winton TL, Livingston R, Johnson D, et al. A prospective randomised trial of adjuvant vinorelbine and cisplatin in completely resected stage IB-II non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 352:2589-97
10. Strauss GM, Hemdon J, Maddaus MA, et al. Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in stage IB non-small-cell lung cancer: Report of CALGB protocol 9633. *J Clin Oncol* 2004 22: 621.
11. Berghmans T, Paesmans M, Meert AP, et al. Survival improvement in resectable non-small cell lung cancer with (neo)adjuvant chemotherapy: results of a meta-analysis of the literature. *Lung Cancer*. 2005;49:13-23.
12. Douillard JY, Rosell R, Delena M, et al. ANITA: Phase III adjuvant vinorelbine and cisplatin versus observation in completely resected stage I-III non-small-cell lung cancer patients: Final results after 70-month median follow-up. On behalf of the Adjuvant Navelbine International Trialist Association. *J Clin Oncol* 2005; 23: 624 (suppl; abstr 7013).



## **PANEL**

### **“Astımda Tamamlayıcı Kontrol Edici Tedaviler”**

Oturum Başkanları

Yavuz DEMİREL, Bülent TUTLUOĞLU

Teofilin

Bülent TUTLUOĞLU

Antilökotrienler

Ziya GÜLBARAN

Anti-IgE Tedavisi

Eckard HAMELMANN

## TEOFİLİN

Bülent TUTLUOĞLU

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

Teofilinin astımda etkinliği tartışmalı olmasına rağmen halen dünyada en çok reçete edilen ilaçlardan biridir. Ekonomik açıdan gelişmiş ülkelerde teofilin kullanımı gittikçe azalmakta ve sadece kontrolünde güçlük çekilen hastalarda tedavide göz önünde bulundurulmaktadır. Astım tanısı ve tedavi kılavuzlarında teofilin düşük doz inhale kortikosteroidlerle kontrol altına alınamayan hastalarda eklenebilecek tedavilerden biri olarak gösterilmekle beraber, bu amaçla kullanılan uzun etkili beta mimetiklerin teofilinden daha güçlü bir etkiye ve daha az yan etki profiline sahip oldukları bilinmektedir. Birçok araştırma inhale kortikosteroidlerin dozunu arttırmaktansa, tedaviye teofilin eklemenin daha iyi astım kontrolü sağladığını ortaya koymuştur. Teofilin ayrıca betamimetikçe yeterince cevap vermeyen ciddi astım ataklarında tedaviye eklenebilecek bir ilaçtır.

Son yıllarda teofilinin astım tedavisinde bronkodilatör etkisinden ziyade antienflamatuvar etkisinin daha önemli olduğu düşüncesi hakim olmaktadır. Teofilinin bu antienflamatuvar etkiyi tedavi edici dozlardan çok daha az seviyelerde gösteriyor olması ilaçla sık görülen bazı yan etkilerin engellenmesi açısından önemlidir. Teofilinin fosfodiesteraz enzim inhibisyonu, adenosin reseptör antagonizmi, IL-10 seviyelerinde artış sağlama, katekolamin salınımının arttırılması, mediatör salınımının engellenmesi ve artmış histon deasetilasyonu gibi değişik mekanizmalarla etkisini gösterdiği kabul edilmektedir.

## ANTİLÖKOTRIENLER

Ziya GÜLBARAN

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

### Astımın Fizyopatolojisi

Astım; pek çok hücre ve mediatörün rol oynadığı, hava yolunun kronik, enflamatuvar bir hastalığıdır. Astım gelişiminde rol oynayan başlıca enflamatuvar hücreler ve mediatörler şunlardır:

#### Enflamatuvar hücreler

- Eozinofiller
- Mast hücreleri
- Nötrofiller
- T-lenfositler

#### Enflamatuvar mediatörler

- Histamin
- Lökotrienler
- Prostaglandinler
- PAF
- Sitokinler

#### Enflamatuvar lökotrienler

- Lökotrienler, başlıca mast hücreleri ve eozinofillerden salınırlar.
- Lökotrienler, dakikalar içinde bronkokonstriksiyona neden olabilen mediatörlerdir. Ancak bronkokonstriksiyon yapıcı etkileri, histaminden daha fazladır (yaklaşık 5000 kat daha fazla).
- Astım açısından önem taşıyan 4 lökotrien bildirilmiştir :  
LTB4 - LTC4 - LTD4 - LTE4
- LTB4: Esas etkisi, enflamatuvar hücrelerin enflamasyonlu bölgeye göçünü (kemotaksis) sağlamaktır. Bronkokonstriksiyon yapıcı etkisi ve diğer etkileri çok ön planda değildir.
- Sisteinil lökotrienler (LTC4 - LTD4 - LTE4): İnsanlarda, halen bilinen en güçlü bronkokonstriksiyon yapıcı mediatörlerdir. Hava yolunda bulunan sisteinil lökotrien 1 reseptörlerine (CysLT1) bağlanarak etkilerini gösterirler. Montelukast sodyum sisteinil lökotriyen reseptörlerini inhibe eden seçici bir LTRA'dır.

## **PANEL**

### **“Küçük Hücreli Akciğer Kanserinde Tedavi”**

Oturum Başkanları

Serap HASTÜRK, Kamil KAYNAK

Standart Tedavi Yaklaşımları

Murat KIYIK

Cerrahinin Hiç mi Yeri Yok ?

Kamil KAYNAK

İkinci Basamak Tedavi Rejimleri

Ferah ECE



## CERRAHİNİN HİÇ Mİ YERİ YOK ?

**Kamil KAYNAK**

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul

Akciğer kanserlerinin yaklaşık % 20 'sini oluşturan Küçük Hücreli Akciğer Kanseri, yüksek hücre proliferasyonu, hızlı seyri, erken dönemde hematogen ve lenföjen yollarla metastaz yapması nedeniyle diğer akciğer kanserlerinden ayrı bir grup olarak değerlendirmeye alınmaktadır. Genellikle tanı konulduğunda yayılmıştır. Kemoterapi ve radyoterapi uygulanan hastaların ortalama yaşam süreleri erken evrede 15 ayken ileri evrede 10 ay olarak tespit edilmiştir. Bir yıllık sağkalım ise %26'dır. Tedavi edilmeyen olgular ise 6 ay içinde kaybedilmektedir. Küçük Hücreli Akciğer Kanseri TNM evrelemesinin aksine aynı taraf supraklaviküler lenf tutulumu dahil tek hemitoraksda lokalize olması sınırlı hastalık, diğer durumlar ise yaygın hastalık olarak kabul edilmektedir.

Son yirmi yılda akciğer kanseri subtiplerinin tedavisindeki gelişmeler birbirine yaklaşmıştır. 1992'de Pignon ve arkadaşlarının meta analizlerine göre lokal tedavi için radyoterapi uygulanması sayesinde sınırlı KHAK hastalarında 3 yıllık sürvi %8.9 dan %14.3 e yükseldiği görülmüştür. Sonuç olarak bir lokal tedavi seçeneğinin başarılı olması cerrahi gibi diğer lokal tedavi seçeneklerini de tekrar değerlendirilmesinin gerektiğini göstermiştir.

Küçük Hücreli Akciğer Kanseri için çok azında cerrahi rezeksiyon şansı mevcuttur. Çünkü patolojik evre genellikle klinik evrelemenin ilerisindedir. Klinik evrelemenin çok iyi yapılması hastanın tedavisinin planlanmasında önemli bir yer tutmaktadır. Günümüzde klinik evrelemede PET-CT'nin sağladığı avantajlar, mediastinoskopinin ve video yardımlı toroskopik cerrahinin rutin kullanımı sayesinde cerrahi öncesi evreleme güvenli olarak yapılabilmektedir.

Evre I olgularda cerrahi rezeksiyonun yararlı olduğu görülmüştür. Preoperatif tanısı konulmuş hastalarda indüksiyon kemoterapisinin yapılmasını ve cerrahinin daha sonra uygulanmasının yararlı olacağını savunan bir çok yazar mevcuttur. Cerrahi sonrası ise kemoterapiye devam etmek gerekmektedir. Preoperatif veya postoperatif kemoterapi verilen evre I olgularda yaşam süreleri arasında anlamlı bir fark görülmekle birlikte cerrahi uygulanan hastalarda uygulanmayanlara göre daha iyi sonuçlar alınmıştır.

Inoue ve arkadaşlarının 91 hastalık serilerinde cerrahi öncesi veya cerrahi sonrası kemoterapi uyguladıkları vakalarında 5 yıllık sağkalımları evre Ia için %56.1, Ib için %30, tespit etmişlerdir. Aynı seride lenf nodu tutulumuna göre ise N0 olgularda 5 yıllık sağ kalım %49, N1'de %47, N2'de ise %0 olarak bulunmuştur.

Tsuchiya ve arkadaşların 2005 yılında açıkladıkları komplet rezeksiyon uyguladıkları 62 olgulu serilerinde postoperatif cisplatin ve etoposide kemoterapisi ile 5 yıllık survide evre Ia için %73, Ib % 67 evre II için ise % 38 olan ve umut vadeden sonuçlar bildirmişlerdir. Brock ve arkadaşlarının 2005 yılında 1415 vakalık seride komplet rezeksiyon yapılan ve postoperatif platinum kemoterapisi yapılan T1-2N0 hastalarda 5 yıllık sağkalımı %86 diğer kemoterapötiklerle ise %42 olarak açıklamışlardır.

Bütün çalışmalar göstermiştir ki evre ne kadar erken olursa cerrahi başarı şansı o kadar artmaktadır. Bununla birlikte unutulmaması gereken mikrometastazların olabileceği ve bu yüzden tek başına cerrahinin yeterli olamayacağıdır.

Kemoterapiye yeterli cevap alınamayan veya kemoterapi sonrası yanıt alınan, fakat nüks eden olgularda cerrahinin yapılabildiği diğer durumlar arasındadır ki bunlar kurtarma (salvage) operasyonlarıdır. Bu tedavi şekli son çare olarak yapılmakta olguların yaşam süreleri ise kısa olmaktadır.

Küçük hücreli akciğer kanserinin standart tedavisi kemoterapi ve radyoterapidir. Erken evredeki olgularda bile cerrahi yaşam beklentisini arttırmasına ve yüz güldürücü sonuçlar vermesine rağmen tek başına yeterli değildir, kemoterapi ve radyoterapi ile kombine edilmelidir. Günümüzde modern tedavilerin gelişmesi sayesinde gelecekte her hastaya yönelik doğru bireysel tedavi kombinasyonunun saptanması mümkün olacaktır.

### Kaynaklar

1. Primary surgery revisited in very limited small cell lung cancer; Does it have a role? A commentary: Lung Cancer 2006; 52: 263-4.
2. Antanio DG, Alfageme F, Cordoba PG, et al. Results of surgery in small cell carcinoma of the lung: Lung Cancer 2006; 52: 299-304.
3. Wienmann M, Jeremic B, Bamberg M, et al. Treatment of lung cancer in elderly part II: small cell lung cancer Review: Lung Cancer 2003; 40: 1-16.
4. Rostada H, Naalsundb A, Jacobsen R et al. Small cell lung cancer in Norway. Should more patients have been offered surgical therapy? Eur J Cardio-thorac Surg 2004; 26: 782-6.
5. Granetzny A, Boseila A, Wagner W, et al. Surgery in the tri-modality treatment of small cell lung cancer. Stage-dependent survival: Eur J Cardio-thorac Surg 2006; 30:212-6
6. Brock MV, Hooker CM, Syphard JE. et al. Surgical resection of limited disease small cell lung cancer in the new era of platinum chemotherapy: Its time has come: Ann Thorac Surg 2005; 129: 64-72.

## İKİNCİ BASAMAK TEDAVİ REJİMLERİ

### Ferah ECE

İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

KHAK'nin ilk seçim kemoterapiye olan cevabı gayet iyi olmasına rağmen relaps durumunda tedavisi oldukça zordur. Kemoterapiye rağmen progrese olan KHAK hastalarının prognozu evresi ne olursa olsun belirgin olarak kötüdür. Tahmini median sağkalım 2-3 aydır. Bu hastalara genellikle palyatif tedavi önerilir veya varsa klinik çalışmalara alınabilir. İkinci seçim ilaçlara cevap oranı son tedaviden relapsa kadar olan süreye bağlıdır. Eğer bu süre 3 aydan daha kısa ise ikinci seçim ilaca da cevap azdır (%10'dan az) ve refrakter KHAK olarak adlandırılır. Relaps için 3 aydan fazla süre geçmişse beklenen cevap oranı %25'lere çıkar. Bu hastalar için genellikle tek ilaç kemoterapi rejimi düşünülmez. İkinci seçim olarak aktivitesi kanıtlanmış ilaçlar oral etoposid, etoposid+cisplatin, CAV (siklofosfamid+ doksorubisin+ vinkristin), lomustin+metotreksat, paklitaksel ve topotekan'dır (1-9). NCI guideline'da yer almamasına rağmen ifosfamide, vinorelbin, gemcitabin, Irinotecan/CPT-11 ve docetaxel gibi ilaçlar ile ilgili araştırmalar da yapılmaktadır. Başlangıç kemoterapisine cevap vermeyen, progresyon gösteren intratorasik tümörü olan hastalar eksternal radyoterapiden fayda görebilirler. Endobronşial lezyonu olan hastalar lazer tedavisi, argon plazma koagülasyonu veya koterizasyon gibi bronkoskopik girişimlerden ve/veya brakiterapiden faydalanabilir (10). Yine havayolu obstrüksiyonunda bronkoskop ile yerleştirilebilen stentler semptom palyasyonunda oldukça etkilidir (11).

#### Rehberlerde (v.1.2006 practice guidelines in oncology) önerilen;

- \* relaps 2-3 aydan daha önce olmuşsa (PS=0-2) hastanın ifosfamide, paklitaksel, dosetaksel, gemcitabine ile ilgili bir çalışmaya dahil edilmesi
- \* relaps 2-3 aydan daha sonra olmuşsa topotekan, irinotecan, CAV, gemcitabin, taxane, oral etoposide, vinorelbin tedavi seçeneklerinden biri denenebilir
- \* relaps 6 aydan sonra olmuşsa ilk uygulanan rejim verilmelidir.

İkinci seçim ilaç olarak CAV ve topotekan'ın karşılaştırıldığı randomize bir çalışmada cevap oranlarında veya sağkalımda anlamlı bir fark saptanmazken semptom palyasyonu topotekan grubunda daha iyi bulunmuştur (8). Sarah Cannon Research Institute 'da yapılan bir çalışmada haftalık topotekan kullanımının sağkalım, cevap oranı ve progresyonsuz sağkalım sonuçlarının standart tedavi rejimleri ile aynı olduğu sonucuna varılmıştır (12) Japonya'da ise amrubicin ile yapılan çalışmalar umut vadetmektedir (13, 14). Amrubicin sentetik bir topoizomera II inhibitörüdür. Seto ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada median sağkalım 11.2 ay, 1 yıllık sağkalım %44.1 ve Kato ve arkadaşlarının çalışmasında ise median sağkalım 9.2 ay ve 1 yıllık sağkalım %26.5 bulunmuştur. Amrubicin'in etkinliği umut vadederken toksisitesi ise oldukça yüksek görülmüştür (Grade 3-4 nötropeni Seto çalışmasında %83, Kato çalışmasında ise %97'dir).

#### Standart tedavi yaklaşımı (2006 NCI guideline):

1. Semptom palyasyonu ve yaşam kalitesini artırmak için radyasyon tedavisi,
2. Standart ilk seçim kemoterapiye hassas hastalarda ikinci seçim kemoterapi fayda sağlayabilir,
3. Endobronşiyal lazer, stent ve/veya brakiterapi,
4. Yeni denenen ilaçlarla yapılan klinik çalışmalar,

#### Rekürren KHAK'de devam eden klinik çalışmalar:

Kaliforniya'da NCI # 7097 çalışması AZD 2171 ile,  
Florida'da LUN 122 çalışması vinflunin ile,  
Illinois'da BAY 43-9006 ile,  
NewYork'da cisplatin+irinotecan vs. cisplatin+etoposid karşılaştırmalı çalışması

#### Kaynaklar

1. Greco FA, Treatment options for patients with relapsed small cell lung cancer. Lung Cancer 1993; 9(Suppl 1): s85- s89.
2. Johnson DH, Greco FA, Strupp J, et al. Prolonged administration of oral etoposide in patients with relapsed or refractory small-cell lung cancer: a phase II trial. J Clin Oncol 1990; 8: 1613- 7.
3. Spiro SG, Souhami RL, Geddes DM, et al. Duration of chemotherapy in small cell lung cancer: a Cancer Research Campaign trial. Br J Cancer 1989; 59 578- 83.
4. Evans WK, Osoba D, Feld R, et al. Etoposide (VP-16) and cisplatin: an effective treatment for relapse in small-cell lung cancer. J Clin Oncol 1985; 3: 65- 71.
5. Sekine I, Nishiwaki Y, Kakinuma R, et al. Late recurrence of small-cell lung cancer: treatment and outcome. Oncology 1996; 53: 318- 21.
6. Chute JP, Kelley MJ, Venzon D, et al. Retreatment of patients surviving cancer-free 2 or more years after initial treatment of small cell lung cancer. Chest 1996; 110: 165- 71.
7. Ardizzoni A, Hansen H, Dombrowsky P, et al. Topotecan, a new active drug in the second-line treatment of small-cell lung cancer: a phase II study in patients with refractory and sensitive disease. The European Organization for Research and Treatment of Cancer Early Clinical Studies Group and New Drug Development Office, and the Lung Cancer Cooperative Group. J Clin Oncol 1997; 15: 2090- 6.
8. von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. J Clin Oncol 1999; 17: 658- 67.
9. Smit EF, Fokkema E, Biesma B, et al. A phase II study of paclitaxel in heavily pretreated patients with small-cell lung cancer. Br J Cancer 1998; 77: 347-51.
10. Miller JI Jr, Phillips TW. Neodymium:YAG laser and brachytherapy in the management of inoperable bronchogenic carcinoma. Ann Thorac Surg 1990; 50: 195- 6.
11. Wilson GE, Walshaw MJ, Hind CR. Treatment of large airway obstruction in lung cancer using expandable metal stents inserted under direct vision via the fiberoptic bronchoscope. Thorax 1996; 51: 248- 52.
12. Shipley D, Hainsworth JD, Spigel DR, et al. Topotecan: weekly intravenous (IV) schedule similar to standard 5-day IV schedule as second-line therapy for relapsed small cell lung cancer (SCLC): a Minnie Pearl Cancer Research Network Phase II Trial. Proc Am Soc Clin Oncol 2006; 24: 3845.
13. Seto T, Masuda N, Takiguchi Y, et al. Phase II study of amrubicin, a new active drug in refractory or relapsed small-cell lung cancer (SCLC); Thoracic Oncology Research Group Trial 0301. Proc Am Soc Clin Oncol 2006;24:379s.
14. Kato T, Nokihara H, Ohe N, et al. Phase II trial of amrubicin in patients with previously treated small cell lung cancer (SCLC). Proc Am Soc Clin Oncol 2006;24:379s.

## **PANEL**

### **“Bronşektazi”**

Oturum Başkanları

Etyopatogenez

Tanı

Medikal Tedavi

Cerrahi Tedavi

Tuncay ÇAĞLAR, Sedat DEMİRCAN

Hasan YÜKSEL

Arzu BALKAN

Gündeniz ALTIAY

Sedat DEMİRCAN



## ETYOPATOGENEZ

Hasan YÜKSEL

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Alerji Bilim Dalı ve Solunum Birimi, Manisa

### Giriş

İlk kez 1819’ da Laënnec tarafından “Traité de l’auscultation médiate =” tanımlanan bir antitedir. Kronik intrabronşiyal enflamasyon, bronşiyal duvarda dejenerasyon ve peribronşiyal rejeneratif yeniden yapılanmanın (remodelling) varlığı bu solunum yolu morbiditesinin en tanımlayıcı özellikleridir. Bu tanımdan da anlaşılacağı gibi akut nekrotizan ağır ya da hafif uzun süreli intrabronşiyal enflamasyon patogeneizde major rol oynar. Bu nedenle böyle bir sürece yol açan boğmaca, kızamık, tüberküloz, adenoviral vb enfeksiyonlar, iyi tedavi edilmemiş uzamış bronkopnömoniler etyopatogeneizde başlıca rolü oynar. Buradan da anlaşılacağı gibi hastalık bu tabloların en sık yaşandığı çocukluk çağında orantısız olarak yüksek sıklıkta rastlanır. Ancak çocukluk çağının bu enfeksiyon etkenlerine ait etkili aşılama çalışmaları, etkin ve uzun süreli antibiyoterapi kullanımı, sağlık hizmetlerindeki iyileşme sıklığında azalmaya neden olmuştur. Radyolojik olarak tanıdan çok kullanılan etkin yöntem olan akciğer bilgisayarlı tomografisindeki gelişmeler sıklığında artışa neden olmakla birlikte erken tanı ve tedavi sağlanması ile hastalığın sıklık ve morbiditesinde düşmeye de neden olmuştur. Belirgin semptomu olmayan ya da silik semptomlara sahip (örneğin astıma bağlı sağ orta lob sendromu, gözden kaçmış ve uzamış mikoplazma pnömonisi, adenoviral bronkopnömoni...) hastalar da gözden kaçtığından gerçek sıklığını belirlemek mümkün olmamaktadır. Ancak sıklığı azalmakla birlikte bronşiektazi hala görülen ve morbiditesi olan bir kronik akciğer hastalığıdır. Bu nedenle etyopatogenezi için bilgi hastalığı tanıma, tanıma ve tedavisi için önemlidir.

### Patogenez

Bronşiektazinin en makro-patognomik görüntüsü bronşlarda önce silendirik (ya da fusiform), daha sonra variköz ve en ağır olarak da sakküler dilatasyonların olmasıdır. Bu dilate bronşlar mukopürülan ya da pürülan ve yer yer bronşiyal obstrüksiyonla giden hipersekresyonun hakim olduğu bir görünüme sahiptir. Mikro-patognomik olarak da etyopatogenetik sürecin süresi ve ağırlığı ile paralellik gösteren elastik, müköler ve nihayet kartilaj dokuda destrüksiyon, parabrönşiyal ödem, parankime uzanım gösteren enflamasyon, bronşiyal silier epitelyumda denüdasyon vardır. Bu mikroskopik bulguları hipertrofiye olmuş glandüler yapı, skuamöz bronş duvarı, lenfoid hiperplazi, bronşiyal arteriyel dilatasyon ve venöz staz vardır. Venöz satanın nedeni artmış doku kanlanması ve ödeme sekonder olarak bronşiyal venöz basıdır. Bu makro ve mikropatolojik tablolardan anlaşılacağı gibi uzun süreli intrabronşiyal enflamasyona neden olan her türlü etken burada patogenetik süreci başlatabilir. Bu nedenle bu enflamasyonun başlaması ve devamına neden olabilecek 4 ayrı teori öne sürülmüştür:

- i. Basınç-sekresyon teorisi:** Burada bronşiektaziyi başlatan etken intrabronşiyal koyu bir mukus tıkaçı olarak öne sürülmüştür. Bu tıkaç uzun süre kalarak normal bronşiyal sekresyonla birlikte distansiyona yol açmaktadır. Bu distansiyon bronşiyal atoniye yol açmaktadır. Başlangıçtaki staz ile birlikte olan bronşiyal atoni ve klirens azalması önce steril sonra enfekte intrabronşiyal enflamasyona yol açmaktadır.
- ii. Atelektazi teorisi:** Burada basınç-sekresyon teorisinin aksine atelektaziye uğrayan bir hava yolunun proksimalinde bronşiyal dilatasyon olduğunu önerir. Çünkü havalanamayan akciğer bölümünün proksimali intraplevral negatif basınç etkisiyle dilate olur ve tonusu kaybeden bronşiyal yapıda klirens bozulur ve yukarıdaki süreç başlar.
- iii. Traksiyon teorisi:** Bu teoride herhangi bir enflamasyon süreci sonucunda oluşan parankimal fibrotik bantların ya da skar yapılarının bronşiyal yapıları traksiyon yapması sonucu bronşiyal atoniye başlattığı ve sürecin aynı yukarıdaki şekilde devam ettiği iddia edilir.
- iv. Enfeksiyon teorisi:** Bu teori en açık şekilde ciddi bir enfeksiyonun mikroçevrede oluşturduğu enflamatuvar mediatörlerle bronşiyal duvarın tüm elemanlarını belli oranlarda destrüktif ettiği ve bu nedenle burada destrüktif, hipersekretuar sürecin başladığını iddia eder.

Ancak tüm bu teoriler tek başına bronşiektazi patogenezi açıklamakta yetersiz kalmaktadır. Örneğin eksperimental olarak bronşun uzun süre ligasyonu ya da intrabronşiyal yabancı cisimle obstrüksiyonu bronşiektaziye yol açmamaktadır. Eğer bu lümen primer enfekte edilirse ya da süperenfeksiyon olursa bronşiektazi oluşmaktadır. Daha da önemlisi bronşiyal obstrüksiyonda eğer antibiyotik profilaksisi ile enfeksiyon engellenirse yine bronşiektazi gelişimi engellenmektedir. Bunların sonucunda bronşiektazi patogenezi en temel rolü enfeksiyonla birlikte oluşan intrabronşiyal distansiyon oynamaktadır gibi görülmektedir. Bu nedendir ki bronşiektazili hastaların BAL sıvılarında normal sağlıklı kontrollere göre yüksek miktarda nötrofil, enflamatuvar mediatör, proteolitik, kollojenolitik vb destrüktif enzimler saptanmaktadır.

### Etyoloji

Yukarıda da bahsedildiği gibi intrabronşiyal basınç artışı ve enfeksiyonun bulunduğu her durumda bronşiektatik süreç başlayabilir. Bunlar şu şekilde sıralanabilir:

- i. Enfeksiyon:** Bütün yaş grupları için en önemli bronşiektazi etkeni enfeksiyondur. Hatta hem peribronşiyal lenfadenopati ile bronşiyal obstrüksiyon oluşturması hem de intrabronşiyal enfeksiyon (primer ve asosiy enfeksiyon) yapması nedeni ile en önemli postenfeksiyöz bronşiektazi nedeni tüberkülozdu denilebilir. Ancak tabii ki o toplumdaki tüberküloz prevelansı ile koreledir. Son yıllarda özellikle tüberküloz prevelansı ve insidensinin azaldığı toplumlarda bronşiektazi nedeni olarak arka sıralarda yer almaktadır. Ancak bizim toplumumuz için özellikle geç başlangıçlı (adolesan ve sonrası) bronşiektazide mutlaka düşünülmalıdır. Boğmaca destrüktif bronşit yapması ve kızamık ağır yangısaş sürece sahip bir bronkopnömoniye neden olmasıyla da aynı şekilde sık görülen topluluklarda özellikle çocukluk çağı başlangıçlı önemli bir bronşiektazi nedenidir. Ancak etkin aşı uygulamaları bu iki hastalığın sıklığını bronşiektazi olması açısından düşürmüştür. Buna karşılık nekrotizan bronşiolit yapan adenoviral bronkopnömoni hala ciddi bir bronşiektazi nedeni alt solunum yolu enfeksiyonudur. Aynı şekilde herpes, aspergillus, mikoplazma enfeksiyonları da sayılabilir. Bunun yanında tıbbi ya da supportif tedavisi iyi yapılmamış ve uzamış her türlü pnömonik yada bronkopnömonik süreç bronşiektazi ile sonuçlanabilir. Bunun en açık kanıtı bronşiektazinin en sık sol alt loba görülmesi olabilir. Çünkü hava yolunda ne zor drene olan bölüm burasıdır. Yönetimi iyi yapılmamış bir sol alt lob pnömonisi en kolay bronşiektazi nedenidir.
- ii. Genetik nedenler:** En sık bronşiektazi nedeni olan genetik etken tahmin edileceği üzere kistik fibrozisdir. Hatta enfeksiyon etkenlerinin tedavi imkanları ile giderek azalması nedeniyle orantısız sıklığı giderek artmaktadır. Çünkü bronşiektazi patogenezi için gerekli tüm nedenler (koyu mukus tıkaçı, enfeksiyon, enflamasyon...) primer ya da sekonder olarak bulunur. Alfa-1 Antitripsin eksikliği de genetik temelleri aydınlatılmış sık olmayan önemli bir bronşiektazi nedenidir.
- iii. Konjenital nedenler:** Williams-Campbell sendromunda bronşiyal kartilaj yokluğu nedeniyle konjenital bronşiektazi, sık enfeksiyon, obliteratif bronşiolit görülür. Trakeomegali ya da trakeobronkomegali ile giden konjenital elastik-müsküler kaybın olduğu konjenital bronşiektazi de vardır. Bu grupta Marfan sendromu da sayılabilir. Olasılıkla primer neden olan kollojen yapısındaki patolojiden bronşiyal duvarın etkilenmesidir. Ayrıca pür izole konjenital bronşiektazi de tanımlanmıştır.

**iv. Silier disfonksiyonlar:** Primer silier diskinezi de kistik fibrozis gibi enfeksiyon nedenlerinin sıklığının giderek azalması ile orantısız sıklığı artan bir bronşiektazi nedenidir. Bu nedenle Kartagener Sendromu şeklinde ya da Primer silier diskinezi önemli bir bronşiektazi nedenidir. Ayrıca bronşiektatik süreçte enflamatuvar mediatörlere maruz kalan silier yapı zaten sekonder olarak dismotiliteye sahip olmaktadır. Silier motilitenin düzelmemesi önemli bir kronisite nedenidir.

**v. İmmün yetmezlikler:** Özellikle humoral immün yetmezlikle mortaliteye yol açmayan sık ve rekküren alt solunum yolu enfeksiyonu yapmaları nedeniyle bronşiektazi nedeni olan immün yetmezlik nedenlerinin başında gelirler. Ağır immün yetmezlikler de sıklıkla hayati tehdit eden enfeksiyonlar olduğu için bu süreç tamamlanamaz. Bu humoral immün yetmezliklerin başında IgG-subgrup (IgG2 özellikle) eksiklikleri, fonksiyonel antikor eksiklikleri, IgG-subgrup eksikliği ile birlikte olan IgA eksikliği gelir. Ayrıca nötrofil fonksiyon kusuru, kompleman eksiklikleri, hiper-IgE sendromu, kombine immün yetmezlikler de neden olabilir.

**vi. Yabancı cisim aspirasyonu:** Uzun süreli intrabronşiyal kalan yabancı cisimler bronşiektazi nedenidir.

**vii. Sağ orta lob sendromu:** Çocukluk çağında sıklıkla neden tüberküloz ve astımdır. Ancak sıradan bir enfeksiyon seyrinde de gelişebilir. Uzun süreli devamı bir bronşiektazi nedeni olarak nadiren de olsa karşımıza çıkabilir.

**viii. Astım:** Artık çok önemli bir etken olarak beklenmese de astım hala bir bronşiektazi nedeni olarak karşımıza çıkabilmektedir. Özellikle adolesan ve erişkin bronşiektazisinde tedavi edilmemiş ve komplike olmuş astım bir etyolojik faktördür. Bir çok bronşiektatik hastada hava yolu hiperreaktivitesi saptanmakla birlikte bu olasılıkla sekonderdir. Ancak koyu mukus, kronik yangı, bronkospazmın olması tedavi edilmemiş astımın teorik anlamda da önemli bir bronşiektazi nedeni olabileceğini akla getiriyor.

**ix. Diğer Nedenler:** Gastroözofageal reflü başta olmak üzere, trakeoözofageal fistül, özellikle nörolojik defisiti olan hastalarda görülen kronik aspirasyon sendromları, çocukluk çağı başta olmak üzere önemli bir bronşiektazi nedenidir. Bronkojenik kistler ve benzeri konjenital ya da akkiz bası nedenleri bronşiektaziye neden olabilir.

#### Kaynaklar

1. Dagli E. Non-cystic fibrosis bronchiectasis. Paediatr Respir Rev 2000; 1: 64-70.
2. Brown MA, Lemen RJ. Bronchiectasis. In: Chernick V, Boat TF, eds. Kendig's disorders of the respiratory tract in children. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1998: 538-52.
3. Keistinen T, Saynajakangas O, Tuuponen T, et al. Bronchiectasis; an orphan disease with a poorly understood prognosis. Eur Respir J 1997;10:2784-7.
4. Tsang KW, Lam SK, Lam WK, Karlberg J, Wong BC, Hu WH, et al. High seroprevalence of Helicobacter pylori in active bronchiectasis. Am J Respir Crit Care Med 1998;158: 1047-51.
5. Cass Byrnes. Non cystic fibrosis bronchiectasis. Pediatric Resp Revi 2006; 7: 255-7.
6. Patel IS, Vlahos I, Wilkinson TM, et al. Bronchiectasis, exacerbation indices, and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170:400-7.
7. Pasteur MC, Helliwell SM, Houghton SJ, et al. An investigation into causative factors in patients with bronchiectasis. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162:1277-84.
8. Barker AF. Bronchiectasis. N Engl J Med 2002; 346:1383-93.
9. King PT, Hutchinson P, Holmes PW, Freezer NJ, Wood VB, Browne RR, Holdsworth SR. Assessing immune function in adult bronchiectasis. Clinical and Experimental Immunology 2006; 144: 440-6.

## KLİNİK

### Arzu BALKAN

Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Bronşektazide semptomlar ve bulgular hastalığın yaygınlığına, şiddetine, lokalizasyonuna ve komplikasyonlarına bağlıdır. Sürekli öksürükle beraber balgam çıkarma, tekrarlayan lokalize pnömoniler ve hemoptizi bronşektazi için karakteristiktir. Bunlar şiddet ve sıklık bakımından hastadan hastaya değişiklikler gösterirler ve üst lob bronşektazileri gibi drenajlarının kolay olduğu vakalarda hafiftirler veya bulunmayabilirler. Bronşektazinin başlangıcı değişik şekillerde olabilir. Bir çocukluk hastalığının veya bronkopnömoninin komplikasyonu olarak meydana gelen bronşektazide semptomlar primer hastalıktan kısa bir zaman sonra ortaya çıkar.

Hastalar en fazla günlük miktarı birkaç yüz cc'ye kadar olabilen mukopürülan veya pürülan ekspektasyondan şikayet ederler. Ekspektasyon ateşli periyotlarda pis kokulu olabilir ve miktarı daha da artar. Bütün gece boyunca genişlemiş bronşlarda birikmiş olan balgam hasta sabahleyin yataktan kalkarken öksürük nöbetleri ile bol miktarda çıkar. Balgam çıkarma gün boyu devam eder.

Enfekte olmamış veya etkili antibakteriyel tedavi görmüş veya üst lobdakilerde olduğu gibi drenajın kolay olan bronşektazilerde fazla ekspektasyon bulunmaz. Bunlara kuru bronşektazi denir ve hemoptizi veya dilate bronşlara enfeksiyonun yerleşmesiyle kendilerini belli ederler. Genel durum komplikasyonlar haricinde pek bozulmamıştır. Zaman zaman araya giren enfeksiyöz alevlenmelerde ateş yükselir, öksürük ve balgam artar, dispne görülebilir.

Küçük yaşta başlayan bronşektaziler gelişme bozuklukları yapar. Hastaların toraksı dar, kemik ve adale gelişmesi yetersizdir. Uzun eforu gerektiren bir işi yapamazlar.

Fizik muayenede tutulan loba ait bölgenin üzerinde inspirium baş-ortalarında başlayan, öksürükle kaybolmayan kaba raller duyulur. Ekspiryumda uzama ve yaygın ronküsler bulunabilir. Ekspiratuar hava yolu obstrüksiyonu olan olgularda bir miktar reverzibilite saptanabilir. Yaygın olarak tutulmuş lobların üzerinde solunum seslerinde azalma ve matite bulunabilir; pnömoni eklendiğinde (bazen eklenmeden) bronkoveziküler veya bronşiyal solunum sesi duyulabilir. Eskiye göre sıklığı azalsa da çomak parmak, siyanoz, kor pulmonale gelişmiş olgularda sağ kalp yetmezliği bulguları bulunabilir.

#### Tanısal incelemeler

**Akciğer grafisi:** Bronşektaziden şüphelenilen bir olguda ilk yapılacak inceleme akciğer grafisidir. Radyografik bulgular nonspesifiktir; tramvay yolu veya halka şeklinde gölgeler, bazen hava-sıvı düzeyleri izlenebilir. Birikmiş mukus tübüler gölgeler oluşturabilir. Ayrıca bronşektazinin indirek kanıtları olan ve peribronşial fibroze bağlı olarak oluşan volüm kaybı ile uyumlu görüntüler saptanabilir. Direk akciğer grafisi klinik bronşektazi tanısını desteklerse de tanı koydurucu değildir.

**Bronkografi:** Uzun yıllar bronşektazi tanısı için kullanılmış olan bronkografi günümüzde pek uygulanmamaktadır. Bronkografi bronşektazi tanısını koydurur, yaygınlığını gösterir, ancak lokal anestezi veya kontrast maddeye alerji, bronşların kontrastla dolmasına bağlı ventilasyon bozukluğu gibi riskleri vardır. Akut alevlenmeler sırasında veya bronkospazm olduğunda bronkografi çekilmemelidir, ayrıca enfeksiyonlar sonrasında oluşabilecek reversible hava yolu genişlemelerinin düzelmesine olanak vermek için enfeksiyondan birkaç ay sonrasına ertelenmelidir.

**Bilgisayarlı tomografi:** Bilgisayarlı tomografi (BT) geliştikçe bronkografinin yerini almıştır. BT'nin fazla duyarlı olmaması sorunu yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografinin (YRBT) gelişmesi ile aşılmıştır. Günümüzde bronşektazi tanısı için kullanılan inceleme YRBT'dir. Bronşektaziye ait BT görünümeleri bronşiyal dilatasyon, bronşiyal duvar kalınlaşması, bronşektatik hava yollarındaki sekresyonların neden olduğu lobüle veya dallanan opasitelerdir. Özellikle hafif bronşektazili olgularda küçük hava yolu hastalığının fonksiyonel kanıtları, ekspirasyonda hava hapsi saptanabilir. YRBT ile saptanan bazı özellikler etyoloji hakkında fikir verebilir. Örneğin bilateral ve üst loblarda belirgin olan bronşektazi kistik fibrozis ve ABPA; tek taraflı üst lob tutulumu tübörkuloz; alt lob tutulumu çocukluk çağı viral enfeksiyonları sonrası daha sık görülmektedir. BT'deki morfolojik anormalliğin derecesi fizyolojik bozulma ile korele bulunmuştur; ayrıca kistik bronşektazi saptanan olgularda balgam pürülansı ve Pseudomonas üreme sıklığı daha fazladır.

**Etyolojiye yönelik ileri incelemeler:** Bronşektazi tanısı konan olgularda altta yatan hastalık bazen tedavi yaklaşımını değiştirebileceği için bazı olgulara etyolojiye yönelik ileri incelemeler yapılmalıdır. Bu incelemeler arasında ter testi, nazal mukosilyer klerens (siliyer çalışmalar), deri testleri, balgamda ARB, alfa-1 antitripsin düzeyi, semen analizi, nadir immün yetmezlik sendromları için kan tetkikleri, fiberoptik bronkoskopi, romatoid faktör, bronşektazinin birlikte bulunabildiği sistemik hastalıklarla ilgili testler, genetik çalışma sayılabilir. Bu incelemeler içinden kuşku edilen etyolojiye göre her olguya uygun olanlar seçilmelidir.

**Bakteriyolojik bulgular:** Bronşektazi tanısı konan her hastaya balgam mikroskopisi ve kültürü yapılmalıdır. Kızamığı takiben oluşan ve bronşektaziye predispozisyon oluşturan süpüratif pnömonilerde etkenler S. aureus, K. pneumoniae ve P. aeruginosa olarak bulunmuştur. Eldeki veriler orofaringeal floranın normal komponentlerine ek olarak bronşektazili hastaların balgamında H.influenza ve S. pneumoniae'nin sık görüldüğünü göstermiştir. Hastalığın ilerlemesi, hastaneye yatış sıklığının artması ve kistik bronşektazinin oluşması ile birlikte P. aeruginosa ve diğer Gram negatif bakterilerin oluşturduğu enfeksiyonlara maruz kalma görülmektedir. Kistik fibrozisli hastaların başlangıçtaki balgamında H.influenza veya S. aureus izole edilir. Hastalığın ileri safhalarında Enterobacteriaceae, P. aeruginosa sık bulunur.

**Solunum fonksiyon testleri:** Bronşektazide fonksiyonel bozulma hastalığın yaygınlığı ve ağırlığına bağlıdır, bu nedenle çok değişik derecelerde solunum fonksiyon bozukluğu saptanır. En belirgin değişiklik hava yolu obstrüksiyonudur. Restriktif değişiklikler ve diffüzyon kapasitesinde azalma da bulunabilir.

Ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğu ve akciğer içi şantlar nedeniyle hipoksemi görülebilir.

**Bronkoskopi:** Bronkoskopi bronşektazinin tanınmasında doğrudan bir değer taşımasa da lokalize segmental bronşektaziden sorumlu olabilecek obstrüksiyonun varlığının saptanmasında değerli olabilir. Ayrıca endobronşiyal lezyonu olmayan ve tekrarlayan hemoptizinin kaynağı olan bronşektazili bronkopulmoner segmentin tanınmasını da sağlar.

#### Ayrırcı Tanı

Bronşektazide ayrırcı tanının iki farklı bakış açısı vardır. Birincisi benzer semptom, fizik muayene ve radyolojik bulgularla seyreden hastalıkları birbirinden ayırmak, ikincisi ise sekonder bronşektaziye zemin hazırlayan durumları birbirinden ayırmaktır. Akciğer tübörkulozu, akciğer absesi, bronş adenomu, bronş yabancı cismi, kronik bronşit ayrırcı tanıda düşünülmeli, bu hastalıkların bronşektazi ile beraber bulunabileceği de unutulmamalıdır. Sekonder bronşektaziye zemin hazırlayan durumlar olarak da kistik fibrozis, immungobulin yetmezliği, fagosit defektleri, immotil silya sendromları, allerjik bronkopulmoner aspergillozis, kronik tübörkuloz enfeksiyonu komplikasyonu, aspirasyon pnömonisi komplikasyonu, gram (-) ve gram (+) bakteriyel pnömoni komplikasyonu durumları sayılmalıdır.



## MEDİKAL TEDAVİ

### Gündeniz ALTIAY

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Edirne

Bronşektazi de medikal tedavinin temel taşları;

1. Akut alevlenmelerin tanınması ve antibiyotik tedavisi
2. Mikrobiyal yükün baskılanması
3. Havayolu hijyeni:
  - a) Göğüs fizyoterapisi
  - b) Mukolitik tedavi
  - c) Bronkodilatör tedavi
4. Aşırı inflamatuvar cevabın azaltılması (antienflamatuvar tedavi)
5. Koruyucu tedavi

#### Akut alevlenmeler ve antibiyotik tedavisi

Bronşektazi alevlenmelerinde erken antibiyotik kullanımı kısır döngüyü engellemeye oldukça önemlidir. Bronşektazili hastalarda akut alevlenmeyi tanımlamak KOAH'na oranla çok daha zordur. KOAH'lı bir hastada nefes darlığında, balgam volümünde ve pürülansında artış alevlenmeyi tanımlamak için yeterlidir. Oysa bronşektazili hastalarda balgam kronik olarak pürülandır (1). Prospektif bir çalışmada, bronşektazili hastalarda akut alevlenme aşağıda tanımlanan 9 semptom listesinden 4 tanesinin bulunması olarak tanımlanmıştır (2).

1. Balgam üretiminde değişiklik,
2. Nefes darlığında artma,
3. Öksürükte artma,
4. Ateş ( $>38.0^{\circ}\text{C}$ ),
5. Hırıltılı solumada artma,
6. Yorgunluk, kırılganlık, letarji veya azalmış egzersiz toleransı,
7. Azalmış pulmoner fonksiyon,
8. Radyografide yeni ortaya çıkan infiltrasyon,
9. Akciğer seslerinde değişiklik.

Stabil bronşektazili hastaların %60-80'i potansiyel patojen mikroorganizmalarla kolonize olmuştur. Bu mikroorganizmalar muhtemelen periyodik alevlenmelerin sebebidir. Stabil bronşektazili hastalarda bakteriyel florayı izole etmek için alınan balgam ve bronkoskopik örneklerde en sık izole edilen potansiyel patojenler; H. influenzae (%29-42), P. aeruginosa (%13-31) ve Streptococcus pneumoniae (%6-13) olmuştur (3-5). 77 stabil bronşektazili hastayı içeren 2 yıllık prospektif bir çalışmada balgam, BAL ve korunmuş fırçalı kateter ile elde edilen örneklerde potansiyel patojen mikroorganizmalarla kolonizasyon %64 olarak bulunmuştur. En sık izole edilen ajanlar H. influenzae (%55), P. aeruginosa (%26), S. pneumoniae'dır (%12). Antibiyotik direnci ortalama %30 olarak bulunmuştur. Bronşiyal kolonizasyon için risk faktörleri; 14 yaşından önce bronşektazi tanısı, FEV1  $<80$  olması, variköz veya kistik bronşektazi varlığı olarak bildirilmiştir (6). P. aeruginosa ve H. influenzae gibi bakterilerin hava yollarında nötrofilik ve inflamatuvar mediatör cevabı uyandırdığı ileri gösterilmiştir (7). Bronşektazili hastaların havayolları nadiren Nocardia asteroides, Aspergillus spp., Alcaligenes xylosoxidans ve Mycobacterium spp. ile kolonizedir (6).

Akut alevlenmelerde viral enfeksiyonların direkt olarak rol oynayıp oynamadığı ile ilgili kesin bir veri yoktur. Bronşektazili hastaların nötrofilleri invaziv olarak İnfluenza A ile enfekte edildiğinde lizozim salınımı ve bakterisit aktivitenin azaldığı gösterilmiştir (8). Bu etki bakteriyel yükün artışına ve akut alevlenmelere katkıda bulunabilir.

Ülkemizden bronşektazili hastalardaki mikrobiyolojik durum ile ilgili veriler kısıtlı sayıdadır. 138 bronşektazi hastasını içeren retrospektif bir çalışmada 94 hastanın balgam kültürü sonuçları değerlendirilmiş ve 13 hastada (%9.4) etken saptanmıştır. Bunlarda sırasıyla S. pneumoniae (6 hasta), H. influenzae (3 hasta), S. aureus (2 hasta), ve M. catarrhalis (2 hasta) olarak tespit edilmiştir (9). Son yıllarda bildirilen diğer bir çalışmada ise prospektif olarak 20 stabil bronşektazili hastadan balgam ve BAL örneklerinde alt solunum yollarının kolonizasyonu değerlendirilmiştir. BAL da potansiyel patojen mikroorganizmalarla %50 oranında üreme saptanırken, balgamda %11.1 oranında üreme görülmüştür. En sık izole edilen mikroorganizmalar Haemophilus spp. (%38.9), Pseudomonas spp. (%5.6), Staphylococcus aureus (%5.6) olarak tespit edilmiştir (10).

Potansiyel patojen mikroorganizmalarla kolonize olan hastalarda lokal ve sistemik enflamatuvar reaksiyonun daha yoğun olduğu gösterildiğinden bronşektazili hastalarda bronşiyal kolonizasyon paternlerinin periyodik olarak araştırılması desteklenir. Balgam kültürleri invazif bronkoskopik teknikler kadar kolonizasyonu araştırmada etkindir (6).

Ampirik antibiyotik tedavisi Pseudomonas spp. için risk olup olmadığına göre düzenlenmelidir. Bütün bu bulguların temelinde ilk basamak antibiyotik tercihi, eğer Pseudomonas spp. için risk faktörü yok ise H. influenzae'yi kapsayacak şekilde olmalıdır. Eğer imkan var ise mikrobiyolojik analiz için balgam örneği alındıktan sonra antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Bunun için önerilen ajanlar; Amoksisilin-klavulanat veya ampisilin-sulbaktam, 2. veya 3. kuşak sefalosporinler, yeni makrolidler (azitromisin veya klaritromisin), kinolonlar (siprofloksasin, levofloksasin, moksifloksasin), trimetoprim/sulfamethoxazole'dur (11-13). Makrolid antibiyotiklerin antimikrobiyal etkilerine ilave olarak antienflamatuvar ve konak savunmasını düzenleyici etkileri de gösterilmiştir (14). Ayrıca kronik bronşit ve bronşektazi hastalarını içeren çift-kör, randomize, karşılaştırmalı bir çalışmada da amoksisilin ve sefaklor ile karşılaştırıldığında 7 günlük klaritromisin kullanımı sonrasında balgam volümünde anlamlı bir azalma elde edilmiştir (15).

Genel durumu iyi hastalarda oral tedavi başlanmalıdır. Parenteral tedavi genellikle akut solunum yetmezliği gelişen hastaneye yatırılan hastalar için yedekte tutulmalıdır. Antibiyotik tedavisinden hastaların büyük çoğunluğu yarar görecektir ve ampirik antibiyotikler balgam sonuçlarına göre modifiye edilmelidir. Sıklıkla antibiyotik ihtiyacı olacağından direnç gelişimini azaltmak amacıyla antibiyotiklerin rotasyonla verilmesi tavsiye edilebilir. Kesin bir veri olmamakla birlikte Pseudomonas aeruginosa enfeksiyonu dışında 7-10 günlük bir tedavi yeterlidir (12).

Pseudomonas spp. için risk faktörleri bulunan hastalarda antipseudomonal tedavi başlanır. Pseudomonas için risk faktörleri yaygın olarak çalışmamıştır, ancak KOAH'lı hastalardaki 4 risk faktörü bronşektazide de kullanılabilir (12).

Pseudomonas için risk faktörleri aşağıdaki 4 faktörden en az ikisinin bulunmasıdır:

1. Son zamanlarda hastanede yatış öyküsü,
2. Son bir yıl içinde 4 ve daha fazla veya son üç ayda antibiyotik kullanımı,
3. Şiddetli hastalık (FEV1  $<30$ ),
4. P. aeruginosa ile kolonize hasta veya son alevlenmesinde balgamda P. aeruginosa izole edilen hasta (16,17).

*Pseudomonas aeruginosa* için risk faktörü bulunan ayaktan hastaların için en iyi oral antipseudomonal ajan siprofloksasin'dir. Ancak bir veya iki tedavi evresinden sonra sıklıkla direnç gelişimi söz konusudur (12,18). Hastaneye yatırılan olgularda parenteral antipseudomonal  $\beta$  laktam (ceftazidim, cefepim, karbapenem, piperacilin-tazobactam) ile birlikte aminoglikozit kombinasyonu tercih edilir. Özellikle hastaneye yatan olgularda kültür için balgam örneği alınmalıdır (12).

### Mikrobiyal yükün baskılanması

Bronşektazili hastaların havayollarının *P. aeruginosa* ve *H. influenzae* gibi bakteriler ile kolonize olması nötrofilik ve inflamatuvar mediatör cevabı uyandırdığı bildirilmiştir (7). Özellikle havayollarında *P. aeruginosa* varlığı; artmış balgam üretimi, bilgisayarlı tomografi (BT) de yaygın bronşektaziler, sık hospitalizasyon ve yaşam kalitesinde azalmaya neden olmaktadır (18-22). Bakteriye patojenlerin bu yıkıcı etkilerinden dolayı çeşitli baskılayıcı antibiyotik stratejileri kullanılmıştır. Küçük bir pilot çalışmada, 8 hafta boyunca günde 2 defa 500 mg Eritromisin kullanımının balgam volümünü azalttığı ve akciğer fonksiyonlarının iyileştirdiği gösterilmiştir (23).

Sistemik emilim ve toksik yan etkilerinin az olması, bölgesel tedaviye olanak sağlamasından dolayı son yıllarda aerosol antibiyotik kullanımı ilgi uyandırmıştır. Bu konuyla ilgili randomize, çift-kör bir çalışmada 3 gün boyunca, günde 2 defa, 40 mg aerolize gentamisin verilmesinin balgamda nötrofilik enzim seviyesini, balgam üretimini, gece desatürasyon sıklığını azalttığı ve PEF da düzelmeye ortaya çıkardığı gösterilmiştir (24). Bir başka randomize, çift-kör çalışmada ise 37 stabil bronşektazili hastaya, 4 hafta, günde 2 defa, 300 mg aerolize Tobramisin, diğer 37 hastaya da placebo verilmiş. Tobramisin ile tedavi edilen grupta placebo ile karşılaştırıldığında, balgamda *P. aeruginosa* yoğunluğunda 10000 CFU/gr azalma, ikinci hafta sonunda %35 hastada *P. aeruginosa* ekartasyonu sağlanmıştır. Yine Tobramisin grubunda %62 hastada genel sağlık durumunda düzelmeye izlenirken placebo grubunda bu oran %38 olarak bulunmuştur (25).

### Havayolu hijyeni

Trakeobronşial ağaçtan inflamatuvar sekresyonları uzaklaştırmaya yönelik tedavi seçeneğidir.

#### Göğüs fizyoterapisi

Fizyoterapinin aşırı sekresyonları direkt olarak veya öksürük mekanizmalarına katkıda bulunarak harekete geçirdiği bilinmektedir. Postural drenaj ve göğüs perküsyonu bu yöntemlerden birtanesidir. Baş aşağı ve hastalıklı taraf alta kalacak şekilde, prone pozisyonunda uzanılarak sırt bölgesine kaba perküsyon uygulanması ile sekresyonlar uzaklaştırılmaya çalışılır. Bu yöntem birçok hasta için biraz zor ve konforsuz olduğundan son yıllarda birtakım mekanik aletler (flutter ve pnömotik tedavi yeleği gibi) geliştirilmiştir (1,26).

#### Mukolitikler

Mukolitik tedavinin amacı aşırı alt havayolu sekresyonlarının klirensini sağlamak ve siliyer aktiviteyi kolaylaştırmaktır. Visköz sekresyona ve mukus plaklarına sahip hastalarda yeterli hidrasyona ilave olarak saline ile nebulizasyon gereklidir (1). Çeşitli otörlerin klinik pratikte etkili mukolitik ajan olarak rapor etmelerine rağmen N-asetsistein verilmesinin insanlarda mukosilyer klirensi iyileştirdiğine dair kontrollü çalışmalar yoktur (1,26).

Rekombinant insan DNase I (rhDNase, Pulmozyme, dornase alfa) inflamatuvar sekresyonların viskozitesine katkı sağlayan nötrofil DNA'yı hidrolize eden bir üründür. Kistik fibrozisli hastalarda yaran kanıtlanmıştır (27,28). Ancak idiopatik bronşektazili olgularda yararlı bulunmamıştır (2).

#### Bronkodilatör tedavi

Inhaler beta-2 agonist veya antikolinerjik bronkodilatör ajanların uzun dönem kullanımına dair araştırmalar bulunmamakla birlikte akut alevlenmeli hastalarda antibiyotik tedavisine ilave olarak kullanılmaları yaygındır (1,11,26).

Bronşektazi tedavisinde metilksantinlerin kullanımı ile ilgili randomize kontrollü çalışmalar mevcut değildir (29). Kliniğimizde yapılan bir çalışmada, 20 stabil bronşektazili hastaya 13 mg/kg/gün teofilin 10 gün uygulanması sonrasında FEV1 ve FVC de anlamlı yükselme ve dispne skorunda anlamlı azalma izlenmiştir (30).

### Antienflamatuvar tedavi

Bronşektazili hastalar arasında yaygın görülen havayolu aşırı duyarlılığını iyileştirebilirler. Bronşektazili hastalarda oral prednizolon tedavisi ile ilgili bir araştırma yoktur, ancak inhaler kortikosteroidlerin kullanımı ile ilgili araştırmalar mevcuttur.

Çift kör, plasebo kontrollü, crossover bir çalışmada, 20 hastaya 6 hafta süresince günde 2 defa 750 µg beklometazon dipropionat verilmiş. Ortalama balgam volümünde azalma ve FEV1 de iyileşme izlenmiştir (31). Bir diğer çift kör, randomize, plasebo kontrollü çalışmada 24 hastaya 4 hafta süresince günde 2 defa 500 µg flutikazon propionat uygulanmış ve balgamda lökosit yoğunluğunda ve inflamatuvar mediatörlerde azalma tespit edilmiştir. Pulmoner fonksiyonlarda herhangi bir değişiklik izlenmemiştir (32).

Yine son yıllarda yapılan, çift-kör, plasebo kontrollü 12 aylık bir çalışmada inhale flutikazon ile plaseboya oranla anlamlı olarak balgam volümünde azalma elde edilmiştir. Özellikle *P. aeruginosa* ile enfekte hastalarda balgam volümünde azalmanın yanında alevlenme sıklığında da azalma gösterilmiştir (33).

Oral indometazin ve inhaled indometazin ile balgam volümü ve nötrofil mediatörlerde azalma gösterilmiştir (34). Ancak bu ilaçların potansiyel yan etkilerinden dolayı FDA onayı yoktur.

### Korunma

Bronşektazili hastalarda her yıl influenzaya karşı gip aşısı ve 5-10 yıl aralarla pnömokok aşısı alevlenmeleri engellemede önemlidir ve ısrarla önerilmektedir (12).

### Kaynaklar

1. Barker AF. Bronchiectasis. N Engl J Med 2002;346:1383-93.
2. O'Donnell AE, Barker AF, Ilowite JS, Fick RB. Treatment of idiopathic bronchiectasis with aerosolized recombinant human DNase I. Chest 1998;113:1329-34.
3. Pang JA, Cheng A, Chan HS, Poon D, French G. The bacteriology of bronchiectasis in Hong Kong investigated by protected catheter brush and bronchoalveolar lavage. Am Rev Respir Dis. 1989;139:14-7.
4. Nicotra MB, Rivera M, Dale AM, Shepherd R, Carter R. Clinical, pathophysiologic, and microbiologic characterization of bronchiectasis in an aging cohort. Chest 1995;108:955-61.
5. Pasteur MC, Helliwell SM, Houghton SJ, et al. An investigation into causative factors in patients with bronchiectasis. Am J Respir Crit Care Med 2000;162:1277-84.
6. Angrill J, Agusti C, de Celis R, et al. Bacterial colonisation in patients with bronchiectasis: microbiological pattern and risk factors. Thorax 2002;57:15-9.

7. Angrill J, Agusti C, de Celis R, et al. Bronchial inflammation and colonization in patients with clinically stable bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1628-32.
8. Pang G, Clancy R, Cong M, et al. Influenza virus inhibits lysozyme secretion by sputum neutrophils in subjects with chronic bronchial sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:718-22.
9. Alpar S, Lakadamyali H, Gürsoy G, ve ark. 138 bronşektazi olgusunun retrospektif irdelenmesi. *Solunum* 2002;4:396-401.
10. Durmuş N, Çağlayan B, Arditi NB, ve ark. Stabil dönem bronşektazi hastalarında alt solunum yolu kolonizasyonunun değerlendirilmesi. *Toraks Dergisi* 2005;6:98-103.
11. O'Riordan T, Wanner A. Bronchiectasis. Boum GL, ed. *Textbook of pulmonary disease*. 1998;41:807-23.
12. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2005;26:1138-80.
13. Tsang KWT, Chan W-M, Ho P-L, et al. A comparative study on the efficacy of levofloxacin and ceftazidime in acute exacerbation of bronchiectasis. *Eur Respir J* 1999;14:1206-9.
14. Garey KW, Alwani A, Danziger LH, et al. Tissue reperate effects of macrolide antibiotics in chronic inflammatory sinopulmonary disease. *Chest* 2003;123:261-5.
15. Tagaya E, Tamaoki J, Kondo M, et al. Effect of a short course of clarithromycin therapy on sputum production in patients with chronic airway hypersecretion. *Chest* 2002;122:213-8.
16. Miravittles M, Espinosa C, Fernandez Lasa E, et al. Relationship between flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. Study Group of Bacterial Infection in COPD. *Chest* 1999;116:40-6.
17. Eller J, Ede A, Schoberg T, et al. Infective exacerbatons of chronic bronchitis: relation between bacteriologic etiology and lung function. *Chest* 1998;113:1542-8.
18. Rayner CFJ, Tillotson G, Cole PJ, et al. Efficacy and safety of long-term ciprofloxacin in the management of severe bronchiectasis. *J Antimicrob Chemother* 1994;34:149-56.
19. Miszkil KA, Wells AU, Rubens MB, et al. Effects of airway infection by *Pseudomonas aeruginosa*: a computed tomographic study. *Thorax* 1997;52:260-4.
20. Lynca DA, Newell JD, Hale V, et al. Correlation of CT findings with clinical evaluations in 261 patients with symptomatic bronchiectasis. *Am J Roentgenol* 1999;173:53-8.
21. Wilson GB, Jones PW, O'Leary CJ, et al. Validation of the St. George's Respiratory Questionnaire in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:536-41.
22. Ho PL, Chan KN, Ip MSM, et al. The effect of *Pseudomonas aeruginosa* infection on clinical parameters in steady-state bronchiectasis. *Chest* 1998;114:1594-8.
23. Tsang KWT, Ho P-L, Chan K-N, et al. A pilot study of low-dose erythromycin in bronchiectasis. *Eur Respir J* 1999;13:361-4.
24. Lin HC, Cheng HF, Wang CH, et al. Inhaled gentamicin reduces airway neutrophil activity and mucus hypersecretion in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:2024-9.
25. Barker AF, Couch L, Fiel SB, et al. Tobramycin solution for inhalation reduces sputum *Pseudomonas aeruginosa* density in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:481-5.
26. Iseman MD. Bronchiectasis. Mason RJ, Broaddus VC, Murray JF, Nadel JA, eds. *Textbook of respiratory medicine*. Fourth edition. 2005;Vol I, Chapter 39:1252-76.
27. Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis: The Pulmozyme Study Group. *N Engl J Med* 1994;331:637-42.
28. Paul K, Rietschel E, Ballmann M, et al. Effect of treatment with dornase alpha on airway inflammation in patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:719-25.
29. Steele K, Greenstone M, Lasserson JA. Oral methy-xanthines for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;1:CD002734.
30. Yıldırım E, Tabakoğlu E, Salihoğlu S, Yüksel M, Çağlar T. Yakınmasız bronşektazili olgularda teofilinin bronşiyal mukosilyer klirens ve solunum fonksiyonlarına etkisi. *Toraks Derneği 6. Yıllık Kongresi Bildiri Özetleri Kitabı Antalya 2003*. TP-061.
31. Elborn JS, Johnston B, Allen F, et al. Inhaled steroids in patients with bronchiectasis. *Respir Med* 1992;86:121-4.
32. Tsang KWT, Ho PL, Lam WK, et al. Inhaled fluticasone reduces sputum inflammatory indices in severe bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:723-7.
33. Tsang KWT, Tan KC, Ho PL, et al. Inhaled fluticasone in bronchiectasis: a 12 month study. *Thorax* 2005;60:239-43.
34. Tamaoki J, Chiyotoni A, Kobayashi K, et al. Effect of indomethacin on bronchorrhea in patients with chronic bronchitis, diffuse panbronchiolitis, or bronchiectasis. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:548-52.



## **PANEL**

### **“Tek Hava Yolu Hastalığı (Alerjik Rinit ve Astım)”**

Oturum Başkanları

Füsün KALPAKLIOĞLU, Reha BARAN

Risk Faktörleri ve Tetikleyiciler

Öznur ABADOĞLU

Ortak Tedavi

Füsün KALPAKLIOĞLU

İmmünoterapi

Betül SİN

## RİSK FAKTÖRLERİ VE TETİKLEYİCİLER

**Öznur ABADOĞLU**

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Sivas

### Giriş

Burun ve bronş mukozaları bazı benzerlikler göstermektedir ve astımlı hastaların çoğunda rinit astıma eşlik etmektedir. Bu durum "Tek havayolu hastalığı" yaklaşımının ortaya çıkmasına neden olmuştur. Ancak rinitli hastaların hepsinde astım bulunmamaktadır ve rinit ve astım arasında bazı farklılıklar da gözlenmektedir.

### Rinit ve astım arasındaki epidemiyolojik ilişki

Epidemiyolojik kanıtlar astım ve rinitin sıklıkla aynı hastada birlikte bulunduğunu göstermiştir. Rinitli hastaların %20-50'sinde astım da eşlik etmektedir. Epidemiyolojik çalışmalarda astımlı hastaların %80'inde rinit bulunduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmaların sonucunda rinitin astım için bağımsız bir risk faktörü olduğu kabul edilmiştir (1). Kopenhag Alerji Çalışması'nda polen, hayvan epitelleri veya ev tozu akarlarına maruziyetle ilişkili astım ve rinit sıklığı araştırılmıştır. Polen alerjisi olan hastalar değerlendirildiğinde polen alerjik riniti olanların %41'inde polen alerjik astımın da bulunduğu ancak polenle ilişkili riniti olmayanlarda polenle ilişkili astım sıklığının %0.1 oranında bulunduğu belirlenmiştir. Alerjik rinitli hastalarda astım gelişme riskinin alerjik riniti olmayan hastalardan 300 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (2).

### Alerjik rinit ve astımda risk faktörleri ve tetikleyiciler

#### Alerjen maruziyeti

Aspirin ve alerjenlerin hem burun hem de bronş mukozasını etkileyerek rinit ve astım belirtilerini tetikledikleri bildirilmiştir. Pek çok inhalan alerjen astım ve rinit belirtilerine yol açmaktadır, ancak epidemiyolojik çalışmalarda bazı farklılıklar gözlenmiştir. Astımın en önemli nedeni olarak alerjen maruziyetinin rol oynadığı kabul edilmektedir, iç ortam alerjenlerine karşı oluşmuş IgE duyarlılığının prevalansı ile astım sıklığı ve şiddeti arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Alternaria ve böcek epitellerinin de astımla bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Ancak epidemiyolojik çalışmalarda polen duyarlılığı ve astım arasında birliktelik bulunmamıştır. Aksine polen duyarlılığı her zaman rinite eşlik etmektedir (1).

Mesleki astım yol açan alerjenler mesleki rinite de yol açabilmektedirler. Yüksek molekül ağırlıklı ajanlar mesleki rinite daha fazla yol açmaktadır.

#### Genetik

Yapılan ikiz çalışmalarında gösterilmiştir ki astım herediter bir hastalıktır. Bazı "Human leukocyte antigen (HLA)" genleri immün yanıtın genetik kontrolünden, kromozom 11, 12, 13 'te yer alan bazı genler ise proinflamatuvar sitokinlerin genetik kontrolünden sorumlu tutulmuşlardır (3). Genetik faktörlerin alerjik rinit gelişmesinde de rol oynadığı gösterilmiştir. Kromozom 12'de yer alan yakınlıktan sorumlu lokus hem astımda hem de rinitte tanımlanmıştır (4).

#### Bronş aşırı duyarlılığı ve atopi

Asemptomatik nonspesifik havayolu aşırı duyarlılığı astım için bir risk faktörüdür. Alerjik rinitli pek çok hastada da özellikle polen mevsimi süresince hafif bir havayolu duyarlılığı oluşmaktadır (1).

Atopinin başlangıç yaşı astım ve rinit ya da tek başına rinit gelişiminde önemlidir. Altı yaşından önce kazanılmış atopi astım için bir risk faktörüken daha sonra kazanılmış atopi mevsimsel alerjik rinite yol açmaktadır (1).

#### İç ve dış ortam hava kirliliği

Epidemiyolojik çalışmalar iç ve dış ortam hava kirliliğinin rinitle ilişkili olduğunu göstermişlerdir (5). İç ve dış ortamdaki kirli gazlar aynı zamanda astım belirtilerini de tetiklemektedirler.

#### Solunum yolu infeksiyonları

Astım gelişmesinde viral infeksiyonların patogenezdaki rolüne dair az sayıda kanıt olmasına rağmen astım ataklarını tetikledikleri bilinmektedir (4).

#### Aspirin

Aspirin ve diğer nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar rinit ve astımı tetiklemektedirler (5).

### Kaynaklar

1. Bousquet J, Vignola AM, Demoly P. Links between rhinitis and asthma. *Allergy* 2003;58:691-706.
2. Linneberg A, Nielsen NH, Madsen F, Fralund L, Dirksen A, Jørgensen T. Secular trends of allergic asthma in Danish adults: The Copenhagen Allergy Study. *Respir Med* 2001;95:258-64.
3. National Institutes of Health. Global strategy for asthma management and prevention. GINA Workshop report (Updated 2005). 28-48.
4. Barnes KC, Freidhoff LR, Nickel R, Chiu YF et al. Dense mapping of chromosome 12q13.12-q23.3 and linkage to asthma and atopy. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:485-91.
5. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khalitov N. The WHO Panel. Allergic rhinitis and its impact of asthma. ARIA. In collaboration with the World Health Organization. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108 (5 Suppl):S153-170.

## ORTAK TEDAVİ

### A. Fusun KALPAKLIOĞLU

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları ve Alerji Anabilim Dalı, Kırıkkale

Astım-Rinit arasındaki ilişki ile ilgili olarak ortaya konan fizyolojik (nazobronşial refleks), fonksiyonel, immünolojik, patolojik (erken ve geç allerjik cevap) ve klinik kanıtlar rinit ve astımın tek havayolunun farklı komponentleri olduğunu göstermektedir.

Bu konuda yapılan çeşitli araştırmalar sonucu iki nokta üzerinde durulmaktadır:

1. Kronik rinit -alerjik veya nonalerjik- atopik ve nonatopik kişilerde gelişen astım için önemli bir risk faktördür.
2. Nazal inflamasyonun alt solunum yolları üzerinde önemli bir etkisi vardır.

Alerji ile nazal provokasyon sonrası solunum fonksiyonlarında bir değişiklik olmamasına karşın, nonspesifik bronş hiperreaktivitesindeki (BHR) artış dikkat çekicidir. Alt solunum yollarında inflammatuar hücreler ve adezyon moleküllerindeki potansiyel artışın buna yol açtığı düşünülmektedir.

Patolojik değişikliklerden sorumlu inflammatuar hücrelerin sistemik yayılımı iki yönlü işleyen bir mekanizma ile gerçekleşmektedir. Havayollarındaki eozinofilik inflamasyonun gelişiminde kemik iliğinin bizzat işin içinde olması bu durumun sistemik özelliğine dikkat çekmektedir. Burundan bronkoalveolar bölgeye kadar uzanan epitelyal-mezenşimal (-musküler) trofik ünitenin varlığı da bir hastalık devamlılığını göstermektedir. Astım ve rinit kronolojisi hala tartışmalıdır. Epidemiyolojik ve deneysel çalışmalar sonucu havayolu hastalığının öncelikle burunda başladığı, zamanla bir kısım hastada akciğerlere ilerlediği öne sürülmektedir.

Öte yandan rinitle birlikte astım varlığında medikal harcamaların çok daha büyük boyutlara eriştiği, bunun gerek kullanılan ilaçlara, gerekse hekime daha sık başvuru sonucu olduğu gösterilmiştir. Komorbid hastalık durumunda yıllık harcamalar %46 oranında artış göstermektedir. Rinit tedavisinin astıma bağlı acile başvuru ve hospitalizasyon sayısını azalttığına gösterilmesi, bu hastalarda rinit tedavisinin ne kadar önemli olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla allerjik inflamasyona yönelik yapılan bir tedavinin her iki klinik durum için de faydalı olacağı ortadadır.

Kanıtı dayalı ilk uzlaşı raporu ARIA'da üst ve alt hava yollarını hedef alan bir basamak tedavisi önerilmektedir. Buna göre semptomların şiddeti ve hastanın semptomlarına yönelik tedavi seçiminin yanısıra tedaviye yanıt gibi noktalar göz önüne alınarak basamak tedavisi planlanır.

Tedavideki anahtar her iki hastalıkta da ortak immünoopatolojik mekanizmaları hedef alarak kronik allerjik inflamasyonun iyileştirilmesi için çalışmaktır. Rinit ve astım semptomlarının kontrol altına alınabilmesi için ortak yaklaşım alerjiden korunma, farmakolojik tedavi ve bazı seçilmiş olgularda spesifik immünoterapidir (SIT).

#### Alerjiden korunma

Allergen ve zararlı ajanların buruna etkisi daha fazladır. Ancak alerjiden korunma rinitte daha fazla olmak üzere her iki hastalıkta da ilk başvuru tedavi yöntemidir.

#### Farmakoterapi

Burun ve bronş mukozası arasında birtakım farklılıklar bulunmasına karşın, benzerlikler daha fazladır. Yapısal olarak burunda vasküler yapılar daha yoğun olarak bulunurken, kontraktil özellikleri nedeniyle astımda bulunan hava yolu düz kas hücrelerinin önemi daha ön plandadır. Bu nedenle üst havayollarında alfa-adrenerjikler vazokonstriktör etki gösterirken, alt havayollarında beta-adrenerjikler bronkodilatör etkilidir.

İlaçlar lokal, oral veya parenteral yolla verilmektedir. Kromonlar gibi bazı ilaçlar oral verildiklerinde emilemezler, dolayısıyla sadece lokal etkilidirler.

#### Topikal tedavi

Rinitte en etkili antiinflammatuar olan kortikosteroidlerin (KS) kullanılması nazal semptomları düzelttiği kadar, eozinofillerde azalmaya, BHR'de kısmen düzelmeye ve solunum fonksiyonlarında iyileşmeye yol açmaktadır. Intranazal yolla uygulanan KS'ler intrapulmoner depozisyon ile etkili olurlar. Gaz kromatografi- mass spektroskopisi ile inhalasyon sonrası KS'lerin plazma konsantrasyonlarının ölçülmesi ilaçların sistemik etkilerini desteklemektedir. Bir çalışmada Tech 99 ile işaretlenen BDP'nin ön nazal kaviteye yerleştirilmesinin ardından scan ile abdomende %63, nazofarinkte, %35 ve AC'lerde %2 oranında tesbit edilmiştir. Ancak intranazal KS'lerin alt havayollarındaki etkilerinin her zaman belirgin olmadığı, etkilerinin doz ve süre bağımlı olduğu bilinmektedir.

Intrabronşial KS'lerin nazal semptomlar üzerindeki etkisini gösteren bir çalışmada da BHR+ mevsimsel allerjik rinitli hastalarda semptomların yanısıra eozinofilinin azalması sistemik antieozinofilik etkiyi işaret etmektedir.

Doğrudan hedef organa ilaç uygulamasının avantajları olmakla birlikte, bazı sakıncaları da vardır. Ancak astım ve rinit yakınması olan hastalara lokal ilaç verilecekse hem oral hem nazal (bazen de oküler) inhalasyonun gerekmesi zaten kötü olan kompliansı daha da azaltmaktadır.

#### Oral tedavi

##### Antihistaminikler

Oral yolla alınan ilaçlar uzun yıllar sadece rinit veya astım için kullanılmıştır. Alerjik rinitte nazal provokasyon sonrası histamin ve sisteinil lökotrienlerin proinflammatuar mediatörler olduğunun ortaya konmasıyla, H1-antihistaminikler allerjik rinit tedavisinde ilk basamak ilaç olmuştur. Önceleri çok yüksek, dolayısıyla güvenilir olmayan dozlarda hafif etkilerinin olabileceğinin gösterilmesi nedeniyle astım tedavisinde pek önerilmemekte iken, daha sonra rinit tedavisinde kullanılan dozlarla mevsimsel astım semptomlarında ve solunum fonksiyonlarında düzelme olduğu gösterilmiştir.

NF-kB aktivasyonu allerjik inflamasyonun başlamasında ve devamında kilit bir role sahiptir. KS'lerin antiinflammatuar etkisinin birincil mekanizması olan NF-kB aktivasyonunun önlenmesi yeni jenerasyon H1-antihistaminiklerin de hedefi olmuştur. Bunların uzun süreli ve düzenli kullanımda H1- reseptörü üzerinden daha kuvvetli antiinflammatuar etkileri olabileceği ortaya konmuştur. Ancak mevsimsel allerjik rinit semptomlarında kısa sürede düzelme gözlenirken, astım semptomlarındaki iyileşme nispeten daha uzun sürede ortaya çıkmaktadır. Antihistaminikler konusunda bir adım daha ileri gidilerek, albuterolle karşılaştırılmalı yapılan bir çalışmada setirizinin astımlı hastalarda bronkodilatör etkisinin olduğu gösterilmiştir. Oral H1-antihistaminik ve dekonjestan kombinasyonu astım semptomlarında daha etkili olurken aynı zamanda yaşam kalitesinde de belirgin düzelme sağlamaktadır.

##### Antilökotrienler

Lökotrien reseptör antagonistleri hafif-orta astım ve mevsimsel allerjik rinit semptomlarını kontrol altına almada etkilidir. Antihistaminikle birlikte kullanılan antilökotrienler nazal konjesyon dışındaki semptomları ve yaşam kalitesini kısa sürede düzeltmektedir. Beraberinde allerjik göz semptomlarının iyileşmesi, diğer komorbid hastalıklarda da bu tedavi yönteminin klinik etkinliğini desteklemektedir.



COMPACT çalışmasında AR'le birlikte astımı olan hastalara 12 hf. süreyle 800 mcg budesonide eklenen Montelukast'ın sabah PEF değerlerindeki artış üzerine steroid dozunu iki katına çıkarmaktan daha etkili olduğu gösterilmiştir. Antilökotrienler semptomların iyileştirilmesinde, hastalığın kontrol altına alınmasında, ve yaşam kalitesinde belirgin düzelmeye neden olur.

**Sistemik steroidler**

Oral KS'lerin etkisi inhaler formlara göre daha fazla olmakla birlikte uzun süre kullanım sonrası yan etkilerinin sık olması bu ilaçların kullanımını kısıtlamaktadır.

**Anti-IgE monoklonal antikör**

Allerjik reaksiyona yönelik antagonizmanın ilk basamağı olan antiIgE antikörlerinin klinik uygulamaları umut vaat etmektedir. Bu grup ilaçlar tek tek hastalıklarda (orta-ağır allerjik astım ve intermittan-persistan AR) etkili ve güvenilir sonuçlar vermekle birlikte komorbid hastalık durumunda etkileri fazla bilinmemektedir. Dolayışındaki bazofiller üzerindeki IgE reseptörlerinin down regülasyonu ve serbest IgE düzeylerinin düşürülmesi yoluyla etki etmektedirler. Öte yandan bronşiyal ve nazal dokulardaki eozinofilide ve T - B lenfositlerindeki azalma etki mekanizmasını aydınlatmada yararlı olmuştur.

**Spesifik immünoterapi (SIT)**

IgE aracılı reaksiyonun multisistem hastalık olarak ele alınmaması nedeniyle SIT endikasyonlarının bazı uzlaşlı raporlarında ayrı tutulması önceleri bazı karışıklıklara yol açmıştır. Immünoterapi Th1-Th2 lenfositler arasındaki normal dengeyi koruyarak atopik fenotipi değiştiren tek yöntemdir. Daha da önemlisi bu etki SIT'nin sonlandırılmasından sonra kalıcıdır ve yeni alerjen duyarlılıklarının gelişiminde olası azalmaya neden olmaktadır. PAT çalışmasında, klinik astımı olmayan orta ve ağır mevsimsel rinokonjunktivitli çocuklarda üç yıl süreyle polenlerle yapılan SIT ile astım gelişiminin azaldığının gösterilmesi, koorbid hastalık durumunda bu tedavi yönteminin potansiyel etkisini desteklemektedir.

Tüm bu veriler astım ve rinitin koordine tedavisinin hastalığın optimal kontrolunda gerekli olduğu sonucuna götürmektedir.



## **KONFERANS**

### **"Göğüs Hastalıklarında Maluliyet Değerlendirilmesi"**

Oturum Başkanı

Erhan EKİNCİ

Göğüs Hastalıklarında Maluliyet Değerlendirilmesi

İbrahim AKKURT

## GÖĞÜS HASTALIKLARINDA MALULİYET DEĞERLENDİRMESİ

**İbrahim AKKURT**

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Sivas

Maluliyet değerlendirmesi gerek poliklinikte çalışırken, gerekse de sağlık kurullarında görev yaparken sıkça karşılaştığımız; ancak hekim olarak pek de severek yapmadığımız bir işlemdir. Bu işlemi severek yapmamamızın birçok nedeni vardır. Bu nedenlerin başında maluliyet değerlendirmesinde klasik hasta-hekim ilişkisinin geçerli olmaması, olayın sosyal ve hukuki boyutlarının bulunması, karşımadaki kişinin bizi yanıltmaya çalışıp çalışmadığı kuşkusunu duymamız ve daha da önemlisi elimizde diğer hastalık veya durumlarda olduğu gibi yeterince yol gösterici kaynağın olmamasıdır.

Dünyada maluliyet kavramı 18. yüzyılın sonunda, yaygın silikosis epidemileri ile gündeme gelmiştir. Yeraltı maden işçilerinde yoğun akciğer etkilenmesi nedeniyle aynı iş yerinde çalışma olanağı kalmamış olan kişilerde daha hafif işlerde çalışma veya tam çalışamama ilkeleri tartışılmaya başlanmıştır. Geçen yüzyılda bu ilkelerin ilgili sosyal güvenlik kurumlarınca değişik şekillerde uygulanması nedeniyle, Dünya Sağlık Örgütü başta olmak üzere bazı bağımsız tıbbi organizasyonlar değişik sistemler için bir takım maluliyet değerlendirme şemaları oluşturmuşlardır. Ülkemizde ise 1940'larda SSK'nın kuruluşu ile birlikte maluliyet kavramı gündeme gelmiştir. Daha sonra değişik sosyal güvenlik kurumlarımız kendilerince, dünyadaki sosyal güvenlik kurumlarının uygulamalarını da göz önüne alarak değişik şemalar oluşturmuşlardır.

Maluliyet değerlendirmesinde değişik kavramlar kullanılmaktadır. İngilizce literatürde "disability" kelimesinin karşılığı "maluliyet" olup, kişide çalışma ve günlük yaşamı etkileyen ve hekim tarafından da objektif olarak gösterilebilen bir patoloji nedeniyle kişinin kendi yaşantıları ve sosyo-kültürel eşdeğerleri kadar günlük aktivitelerini kısmi olarak yerine getirememesi durumudur. "Handicap" ise dilimize "tam sakatlık" olarak çevrilebilir ve kişinin günlük aktivitelerini hiç yerine getirememesi durumudur. "Impairment" ise kişide günlük aktivitelerin yapılmasını henüz zorlamayan, ancak hekim tarafından saptanabilen herhangi bir sistemdeki bozulma, normalden sapma ve etkilenme durumunu tanımlar.

Göğüs Hastalıklarında maluliyet değerlendirmesi klasik rutin tetkiklerle mümkündür. Anamnez, fizik muayene, PA akciğer grafisi, SFT tayini maluliyet değerlendirmesinde öncelikli tanı basamaklarıdır. Maluliyete yol açan patolojinin tanısında kullanılan yöntemler ile maluliyet değerlendirmesinde kullanılan yöntemler genellikle aynı olmasına rağmen, tanısal yöntemleri değerlendirme yöntemlerinin önünde tutmak bazen ciddi karışıklıklara, hukuki sorunlara yol açabilmektedir. Bu nedenle maluliyet değerlendirmesinde göz önüne alınması gereken yöntemlerin, kişinin günlük çalışma ve yaşam koşullarını devam ettirip ettiremeyeceğini araştırmaya, yani fonksiyonel kapasitesini saptamaya yönelik olması gerekmektedir. Diğer tanı yöntemleri daha çok bu fonksiyonel kapasiteyi kısıtlamaya yol açan patolojiyi ortaya koyucu özelliktedir. Bazen radyolojik olarak saptanan patoloji çok yaygın ve gürültülü olabilir, ancak fonksiyonel etkilenmeye yol açmamış ise maluliyet gerekmez. Bazen de bunun tersi olabilir. Bu nedenle yapılacak fonksiyonel değerlendirmenin genel değerlendirme ilkeleri dışında gereğinde bu patolojiye spesifik de olması gerekir. Bu konferansta göğüs hastalıklarında maluliyet değerlendirmesinin dünyadaki ve ülkemizdeki genel ilkeleri irdelenecektir.



## **PANEL**

### **“Alt Solunum Yolu Enfeksiyonlarında Tedavi Yaklaşımları”**

Oturum Başkanları

Turhan ECE, Füsün TOPCU

Akut Trakeobronşiyal Enfeksiyonlar

Feza UĞURMAN

Toplum Kökenli Pnömoni

Remzi BAĞ

KOAH’da Enfekte Atak

Oğuz UZUN

Akciğer Absesi

Erdoğan ÇETİNKAYA

## AKUT TRAKEOBRONŞİYAL ENFEKSİYONLAR

Feza UĞURMAN

Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ANKARA

Akut bronşit denildiğinde akut ya da subakut başlangıçlı olan, 3 haftadan daha az süren ve balgam çıkarmayla birlikte olan ya da olmayan bir öksürükle karakterize bir solunum yolu enfeksiyonu anlaşılar. Eşlik eden bir akciğer ya da kalp hastalığında, immünsüpresyon varlığında gelişen enfeksiyonlar bu tanıma girmezler ve bu yüzden KOAH'ta yaşanan akut alevlenmeler de akut bronşit tanımı içinde anılmazlar. Hastalığın etkeni çoğu kez saptanamaz. Saptanabilen olguların çoğunda etken virüslerdir; bakteriler olguların ancak %10 undan sorumludurlar. Hastalık ateş, kırıklık, kas ağrıları ve öksürükle başlar, beraberinde balgam ve wheezing olabilir. Birçok hastada solunum fonksiyon testlerinde bozukluk testpit edilebilir. Yine hastaların %17 sinde bronş hiperreaktivitesi gösterilebilir. Tanı da anamnez ve fizik muayene çok önemlidir. Etken aranmasına yönelik balgam testleri ya da serolojik testler önerilmez. Ayırıcı tanıda özellikle pnömoninin ekarte edilmesi önemlidir. Şu dört bulgu hastalığın pnömoni olmadığını göstermekte önemlidir ve akciğer grafine olan gereksinimi ortadan kaldırır: 1) Kalp atım hızının 100'ün altında olması 2) Solunum hızının 24 /dk'nın altında olması 3) Vücut ısısının 38 oC altında olması ve 4) Fokal konsolidasyon bulgularının, egofoninin, fremitus'un olmaması. Bunlar dışında ayırıcı tanıda astım ve KOAH akut ataklarının elenmesi de gereklidir. Hastalık çoğu kez virüslere bağlı olarak geliştiğinden dolayı tedavide antibiyotik önerilmez. Tedavi semptomatiktir ve antibiyotik bekletisi içinde olan hastalara hastalığın doğal seyri ve antibiyotiklerin etkisizliği anlatılmalıdır. Pertussis enfeksiyon şüphesi varsa antibiyotik kullanımı (makrolid) gerekir.

## KOAH'DA ENFEKTE ATAĞ

Oğuz UZUN

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Samsun

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı'nda (KOAH) enfeksiyonlar akut atakların en başta gelen nedenlerinden biri olmasına karşılık bu ataklarda antibiyotik kullanılması en tartışmalı konulardan birisidir. Örneğin, Chest dergisinde 2000 yılında antibiyotik çalışmalarının meta-analizinin yapıldığı bir derlemede KOAH akut atakta antibiyotiklerin herhangi bir faydasının olmadığını öne sürülmüştür (1). Buna karşılık olarak yazılan aynı dergideki bir başka analizde ise, şu anki verilerle antibiyotik tedavisine güvenilmesi gerektiği ve 3 kardinal semptomdan en az ikisi bulunan hastaların antibiyotik tedavisi olması gerektiği savunulmuştur (2). Uzun yıllardır yapılan çalışmalarda KOAH'da havayolu obstrüksiyonu, siliyer fonksiyon bozukluğu ve mukus hipersekresyonu gibi nedenlerden dolayı bakteriyel kolonizasyon meydana geldiği bilinmektedir. KOAH enfekte atakta on dört klinik çalışmanın sonucunda izole edilen mikroorganizmaların oranları Tablo 1'de gösterilmektedir (3). Ayrıca son yıllarda yapılan çalışmalarda atipik ajanların, özellikle ko-patojen olarak rolü üzerinde durulmaktadır (4).

**Tablo 1:** KOAH'da 14 klinik çalışma sonucuna göre bakteriyel patojenlerin rölâtif sıklığı

| Patojen                    | Bakteriyel İzolat Yüzdesi |
|----------------------------|---------------------------|
| Haemophilus influenzae     | 13-50                     |
| Moraxella catarrhalis      | 9-21                      |
| Streptococcus pneumoniae   | 7-26                      |
| Pseudomonas aeruginosa     | 1-13                      |
| Enterobacteriaceae         | 3-19                      |
| Haemophilus parainfluenzae | 2-32                      |
| Staphylococcus aureus      | 1-20                      |

**Tablo 2:** KOAH akut atakta antibiyotik önerileri

| Dernek    | Tanım                                                    | Öneri                                                                             | Alternatif                                                                                                                |
|-----------|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| GOLD 2005 | <b>Grup A</b><br>(Hafif KOAH;<br>yatış gerekli değil)    | •β-laktam<br>(ampisilin/amoksisilin)<br>•Tetrasiklin<br>•TMP/SMX                  | •β-laktam/β-laktamaz<br>inhibitörü (ko-amoksilav)<br>•Makrolid (azitromisin,<br>klaritromisin, roksitromisin)<br>•Ketolid |
|           | <b>Grup B</b><br>(Yatan hastalar;<br>orta-ağır KOAH)     | •β-laktam/β-laktamaz<br>inhibitörü (ko-amoksilav)                                 | •Florokinolonlar (siprofloksasin,<br>levofloksasin (yüksek doz)                                                           |
|           | <b>Grup C</b><br>(Yatan hastalar;<br>orta-çok ağır KOAH) | •Florokinolon (gatifloksasin,<br>gemifloksasin, levofloksasin,<br>moksifloksasin) | •P.aeruginosa aktivitesi<br>olan β-laktam                                                                                 |

Bu balgam kültür çalışmalarının en büyük eksikliği balgamin üst havayollarıyla kontamine olma olasılığıydı. Son yıllarda bronkoskopi kullanılarak "korunmuş fırça yöntemi" veya "bronkoalveoler lavaj" ile yapılan çalışmalar bu eksikliği ortadan kaldırarak, distal hava yollarının enfeksiyonunu kanıtlamıştır. Ayrıca bu çalışmalarda, stabil döneme göre akut ataklarda bakteri koloni sayısının önemli oranda arttığı gösterilmiştir (5). Yine, akut atakların stabil dönemde kolonize olan suşlardan farklı suşlardan kaynaklandığının gösterilmesi, KOAH'da kolonizasyondan öte enfeksiyonun rolünün gösterilmesi açısından önemli bir gelişme olmuştur (6). Tüm bu bilgiler ışığında; KOAH'da stabil dönemde olan kolonizasyonun ya var olan patojenlerin koloni sayısının artması ya da farklı bir suşla enfekte olunması sonucunda tetiğin çekildiği ve artan inflamatuvar yanıt sonucu akut atağın geliştiği düşünülmektedir. Bu nedenle, stabil dönemde hiçbir etkisi olmamasına rağmen steroid tedavisi akut ataklarda etkilidir. Yapılan karşılaştırmalı antibiyotik çalışmaları sonuçları tartışmalı olmakta birlikte, antibiyotikler lehine bir miktar avantajları olduğu düşünülmektedir (7). KOAH akut atakta hala enfeksiyonun en önemli ve en kolay göstergesi olarak pürülan (yeşil) balgam olduğu öne sürülmektedir (8). GOLD 2005 klavuzunda KOAH akut ataktaki antibiyotik önerileri Tablo 2'de gösterilmektedir (9).

**Kaynaklar**

1. Hirschman JV: Do bacteria cause exacerbations of COPD. Chest 2000; 118: 193- 203 .
2. Murphy TF, Sethi S, Niederman S. The role of bacteria in exacerbations of COPD. A Constructive view. Chest 2000; 118: 204- 9.
3. Sethi S, Murphy TFI. Bacterial infection in COPD in 2000: a state of art review. Clin Microbiol Rev 2001; 14: 336- 63.
4. Blasi F, Tarsia P, Cosentini R, Allegra R. Atypical pathogens and COPD. Eur Respir Rev 2002; 12: 352- 7.
5. Monso E, Ruiz J, Rosell A, et al. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. A study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152:1316- 20.
6. Sethi S, Evans N, Grant BJB, Murphy TF. Acquisition of a new bacterial strain and occurrence of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2002; 347:465- 71.
7. Saint S, Bent S, Vittinghoff E, Grady D. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A meta-analysis. JAMA 1995; 273:957- 60.
8. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. Chest 2000; 117: 1638- 45.
9. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease-executive summary: NHL/WHO workshop report, NIH publication No. 2701. Bethesda: US Department of Health and Human Services Updated 2005.

**AKCİĞER ABSESİ****Erdoğan ÇETİNKAYA**

Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 7. Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul

Mikroorganizmaların akciğer parankiminde doku nekrozu ve kavite oluşumuna yol açması sonucunda oluşan lokalize iltihabi alana akciğer absesi denir. Tek ya da multipl, akut ya da kronik (1 aydan uzun), primer ya da sekonder olabilirler. Akciğer parankiminde çoğul küçük (çapı 2 cm den küçük) abselerin oluşumu nekrotizan pnömoni veya akciğer gangreni olarak tanımlanır. Sıklıkla orofarenkste materyalin aspirasyonu sonucunda oluşur. Orofarengeal floranın aspirasyonunu kolaylaştıran en önemli risk faktörleri ise bilinç bulanıklığına neden olan durumlar( sedatif kullanımı, ilaç ve alkol kullanımı, epilepsi, kafa travması, serebrovasküler hastalıklar, diyabetik koma), diş ve diş eti hastalıkları, yutma bozukluklarıdır.

Etken mikroorganizmalar sıklıkla anaeroblardır. Bu organizmalarında en yaygın olanları oral kavitede ve gingival catlaklarda kolonize olan Peptostreptococcus, Prevotella, Bacteriodes, ve Fusobacterium türleridir. Nekrotizan pnömoniyeye neden olan aerobik mikroorganizmalar; Staphylococcus aureus, Klebsiella türleri, Streptococcus pyogenes, Haemophilus influenzae, Nocardia, nadiren de Aspergillus, Cryptococcus, Histoplasma, Blastomyces ve Mycobacteria da abse oluşumuna neden olabilirler.

Aspirasyon yoluyla oluşan abseler olgunun pozisyonuna(supin), yer çekimine ve bronş ağacı anatomisine bağlı olarak genellikle sağ akciğerde, üst lobların posterior, alt lobların süperior segmentinde , sol akciğer de üst lob apikoposterior, alt lob süperior segment ve bazen de alt lob posterobazal segmentte lokalize olurlar

Olgularda abseyi akla getirecek semptom abse içeriğinin likefiye olarak bronşa boşalmasıyla bol pürülan balgam çıkması ve anaerop enfeksiyonlardan dolayıda balgamın kötü kokulu hal almasıdır.

Fizik muayene bulguları patognomonik değildir. Kronik abselerde parmaklarda çomaklaşma görülebilir. Laboratuvar bulgularında absyeye özgü olmayan lökositoz, eritrosit sedimentasyon hızında yükselme ve anemi saptanabilir. Hidro-aerik seviyeli irregüler şekilli kavite absenin radyolojik bulgusunu oluşturur.

Etken mikroorganizmanın izolasyonu için balgam, kan, ampiyem materyali, eşlik ediyorsa plevral mayı ve abseden örnek alınmalıdır. Abseden örnek alınması için bronkoalveoler lavaj, koruyuculu çift lümenli fırça kateter, perkütan transtrakeal aspirasyon, perkütan transtorasik aspirasyon(US yada BT eşliğinde) yapılabilir.

Abseler genellikle mikst enfeksiyon ajanları tarafından meydana geldiğinden aerobik ve anaerob mikroorganizmalara etkili antibiyotikler tercih edilmelidir(Co-amoxiclav, klindamisin gibi) Tedavi 2-6 hafta sürdürülmelidir. Spontan drenajı yeterli olmayan olgularda postüröl drenajla ve fizyoterapiyle drenaj artırılabilir. En az 6 haftalık tedaviden sonra tedaviye cevap vermeyen ya da komplike abselerde cerrahi tedavi uygulanabilir.



## **PANEL**

### **“KOAH’da Erken Tanı”**

Oturum Başkanları

İnflamatuvar Belirteçler

Klinik ve Fonksiyonel Değerlendirme

Görüntüleme Yöntemleri

Arzu MİRİCİ, Hasan BAYRAM

Hasan BAYRAM

Günseli KILINÇ

Metin AKGÜN

## GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

### Metin AKGÜN

Atatürk Üniversitesi, Aziziye Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Erzurum

#### KOAH tanısı

KOAH tanısı hastaların semptomları ortaya çıktıktan sonra hekime müracaat etmesi nedeniyle oldukça geç dönemde konulabilmektedir. Semptomların ortaya çıkması ile hava akımı kısıtlanması arasında iyi bir korelasyon olmaması nedeniyle hastaların bir kısmında tanı daha fazla bir gecikme söz konusudur. KOAH tanısında solunum fonksiyon testlerinin kullanımı ilk planda önerilmektedir, ancak FEV1'de azalma tespit edilen hastaların büyük bir kısmında solunum sistemi semptomları görülmediği de bilinmektedir. Aynı şekilde fizik muayene ile hafif-orta derecede KOAH bulunan olgularda duyarlı bir yöntem değildir. Bu nedenle KOAH'ın erken tanısı için risk faktörlerinin ve risk altındaki popülasyonun iyi belirlenmesinin yanı sıra bu popülasyonda havayolu remodeling'i ve obstrüktif hava yolu bozukluğu gelişmeden önce doğru ve erken tanı koyduracak ölçütlere de gereksinim bulunmaktadır. Son yıllarda radyolojik yöntemlerde ve özellikle elde edilen görüntülerin analizinde elde edilen gelişmeler bu konuda önemli yararlar sağlayacak gibi gözükmektedir.

#### KOAH tanısında radyolojik değerlendirmenin rolü

Erken tanıyı ele almadan önce KOAH'a özgü radyolojik bulguların güvenilir bir şekilde ortaya konulmasında büyük yarar bulunmaktadır. Radyolojik incelemeler, KOAH'ın doğal seyrinin belirlenmesinde, volüm azaltıcı cerrahinin ne şekilde yapılacağı ve sonuçlarının değerlendirilmesinde,  $\alpha$ -1 antitripsin eksikliğinde yapılan replasman tedavisinin etkinliğinin ortaya konulmasında, benzer şekilde hastalığın ilerlemesini önlemeye yönelik olarak geliştirilen yeni tedavilerin etkinliğinin belirlenmesinde ve son olarak da hastalığı erken dönemde belirleyerek sigaranın bırakılması veya medikal yaklaşımlarla obstrüktif ventilatuar bozukluk oluşumunun engellenmesinde objektif ve in vivo değerlendirme olanağı sunması nedeniyle önemli bir açılım sağlayabilir.

#### KOAH'ta radyolojik incelemeler

Radyolojik incelemeler temel olarak akciğer morfolojisini değerlendirmektedirler. Dolayısıyla hava yolu obstrüksiyonuna yol açan morfolojik değişiklikler amfizem ve kronik bronşit olarak ayrı ele alınıp değerlendirilmektedir. Ancak son dönemde radyolojik yöntemlerle hava yolu inflamasyonu gibi fonksiyonel parametreler de değerlendirilebilmektedir.

**PA akciğer grafisi:** Akciğer grafisi orta-ileri derecede KOAH bulunan olgularda kısmen yararlı olsa da hafif olgularda ve erken tanıda da yararı bulunmamaktadır.

**Bilgisayarlı Tomografi (BT):** Günümüze kadar yapılan çalışmaların çoğunda BT kullanılmıştır. Hem amfizemin hem de kronik bronşitin değerlendirilmesinde BT'nin akciğer grafisine olan üstünlüğü çok sayıda çalışma ile gösterilmiştir. BT ile akciğerde oluşan hasar genel olarak değerlendirilebildiği gibi, spesifik olarak harabiyet bölgesini gösterme avantajı da bulunmaktadır. Birçok çalışma, BT'nin amfizemin yaygınlığını ve ağırlığını doğru bir şekilde gösterebildiğini ortaya koymuştur. Derin inspirasyonda ve ekspirasyonda elde edilen görüntülerin iki boyutlu veya üç boyutlu rekonstrüksiyonları ile görsel skorlamadan attenuasyon değerlerinin kullanıldığı objektif indeksler kadar bir çok yöntem ile amfizem değerlendirilmesi yapılmıştır. Yine bronş çaplarını ve kalınlığını ortaya koyabilmek için de birçok kalitatif ve kantitatif değerlendirme yapılmıştır. Yapılan bu çalışmalar sonucunda bazı yöntemler daha fazla dikkat çekmiş ve ön plana çıkmıştır. Örneğin amfizem değerlendirmesinde YRBT'nin konvansiyonel BT'den daha avantajlı olduğu, objektif dansite ölçümlerinin subjektif değerlendirmelere göre daha doğru sonuç verdiği, minIP (minimum intensity projection) görüntülemenin YRBT'den daha duyarlı olduğu (% 81'e karşın % 62) ve YRBT'nin tespit edemediği amfizem odaklarını belirleyebildiği ortaya konulmuştur.

Hava yolu obstrüksiyonunun gelişiminde küçük hava yolları önemli bir bölgedir. Rutin klinik uygulamalardaki BT tarama parametreleri kullanıldığında küçük çaplı havayollarının ölçümünde büyük hatalar ortaya çıkması da kaçınılmazdır. Yapılan bir çalışmada hava yollarının yapısının homojen etkilenme gösterdiği, dolayısıyla küçük hava yollarındaki değişikliğin benzer şekilde büyük havayollarını da etkilediği ve duvar iç çaplarının önemli korelasyona sahip olduğu ( $R^2=0.57$ ;  $p=0.001$ ) gösterilmiştir. Dolayısıyla BT ile daha doğru ölçülebilen büyük hava yollarının ölçümü ile küçük hava yollarındaki değişiklik hakkında fikir sahibi olunabilir. Bu amaçla transvers kesitlere dik seyrettiği için -yanılma payının daha az olması- nedeniyle en çok üst lob bronşü ölçülmüştür. Çok küçük hava yollarını değerlendirmede kullanılabilecek diğer bir yöntem ise ekspiratuar BT çekimi ve hava hapsinin yaygınlığının ve derecesinin ortaya konulmasıdır. Ancak BT teknolojisindeki gelişmelerle birlikte MDCT (multidetektör BT)'nin kullanıma girmesi ve her geçen gün dedektör sayısının artmasıyla hem daha küçük çaplı hava yollarının görüntülenebilmesi hem de hangi doğrultuda seyrederse seyretsin bronşlarda daha doğru ölçüm yapılabilmesine olanak sağlanmıştır.

**Diğer Yöntemler:** Normalde akciğerlerin görüntülenmesinde MRI (manyetik rezonans görüntüleme) dezavantajları nedeniyle çok fazla kullanılmamaktadır. Ancak hiperpolarize (örneğin hiperpolarize helyum 3 ve Ksenon 129 gibi) gazların kullanımı ile akciğer görüntülenmesinde büyük aşama kaydedilmiştir. Dolayısıyla MRI akciğerlerin hem morfolojik hem de fonksiyonel değerlendirilmesinde daha fazla kullanım alanı bulacak gibi gözükmektedir. Nükleer tıp alanına maruz kalınan radyasyon miktarı da arttığı için erken tanı için kimlerde ve ne sıklıkla tarama yapılacağı henüz açıklığa kavuşmamış gibi gözükmektedir. Ayrıca erken dönemde tanı alan olgularda sigara bırakmanın yanı sıra, hastalığın gidişatını olumlu yönde etkileyecek ne gibi yeni tedavi yaklaşımları ortaya konulacağı da önemli bir konudur. Bu sunumda rutinde kullanılan radyolojik yöntemlerin KOAH'ı belirlemedeki etkinliği ve geliştirilen yeni yöntemlerin ne gibi avantajlar sağladığı örnekleriyle ortaya konulmakta; özellikle yeni gelişmeler ışığında KOAH'ın erken tanısı için nasıl bir rasyonalite geliştirilmesi gerektiği tartışmaya açılmaktadır.

#### Radyolojik Erken Tanı

KOAH'ın radyolojik erken tanısı için ilk aşamada KOAH'lı hastalarda görülen radyolojik değişikliklerin iyi bir şekilde ortaya konulması; daha sonra da risk gruplarında tarama yaparak benzer bulguların olup olmadığına bakılması gerekmektedir. Radyolojik olarak KOAH'lı hastalarda hava yolu inflamasyonu ve amfizemi ortaya koymak için çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların güvenilirliğini göstermek için radyolojik bulgular patolojik materyallerle desteklenmiştir. KOAH gelişiminde en önemli risk faktörü sigara olduğu bilindiği için çalışmalar genelde asemptomatik veya henüz KOAH gelişmemiş sigara içiciler üzerinde yapılmıştır. Ancak sigara içen her olguda KOAH gelişmediği gibi, sigara içimine bağlı farklı klinik tablolar da (deskuamatif interstisyel pnömoni, respiratuar bronşiolit gibi) oluşabilmektedir. Radyolojik yöntemlerde sağlanan gelişmelerle erken dönemde KOAH'a ait morfolojik ve fonksiyonel değişiklikler daha iyi gösterilebilir hale gelmektedir. Ancak özellikle MDCT kullanımı ile çekim esnasında maruz kalınan radyasyon miktarı da arttığı için erken tanı için kimlerde ve ne sıklıkla tarama yapılacağı henüz açıklığa kavuşmamış gibi gözükmektedir. Ayrıca erken dönemde tanı alan olgularda sigara bırakmanın yanı sıra, hastalığın gidişatını olumlu yönde etkileyecek ne gibi yeni tedavi yaklaşımları ortaya konulacağı da önemli bir konudur. Bu sunumda rutinde kullanılan radyolojik yöntemlerin KOAH'ı belirlemedeki etkinliği ve geliştirilen yeni yöntemlerin ne gibi avantajlar sağladığı örnekleriyle ortaya konulmakta; özellikle yeni gelişmeler ışığında KOAH'ın erken tanısı için nasıl bir rasyonalite geliştirilmesi gerektiği tartışmaya açılmaktadır.

## **PANEL**

### **“Özel Durumlarda Tüberküloz Tedavisi”**

Oturum Başkanları

Veysel YILMAZ, Kürşat ÖZVARAN

Kronik Karaciğer ve Böbrek Hastalığında Tedavi

Gönenç ORTAKÖYLÜ

İmmünosuprese Olgularda Tedavi

Ali Kadri ÇIRAK

Gebelikte Tedavi

Dilek ERNAM



## İMMUNSUPRESSİF OLGULARDA TÜBERKÜLOZ TEDAVİSİ

### A. Kadri ÇIRAK

İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

Tüberküloz enfeksiyonu veya hastalığının oluşup oluşmaması, konağın direnci ile basilin virulansı arasındaki dengeye bağlıdır. Konağın basil antijenlerine karşı oluşturduğu immünolojik yanıtlar (hücrel immünite ve gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonu), hastalığın tipini belirlemektedir.

Tüberküloz bir çok başka durum ve hastalıklarla birlikte olabilir. Bu birlikteliğin nedeni altta yatan durumun (Tablo I) immün yanıtı bozarak tüberküloz gelişmesini kolaylaştırmasıdır.

**Tablo I:** İmmüsupresyonun Gözlemlendiği Olgu Grupları

1. Diabetes mellitus hastaları
2. Solid organ transplantasyonu uygulananlar,
3. HIV enfekte olgular,
4. Uzun süreli kortikosteroid, kanser kemoterapisi ve diğer immüsupresif ajanlarla [TNF-alfa] tedavi alanlar,

Sık görülmesinin yanı sıra özellikle ilk üç hastalıkta tüberküloz tedavi ve takibi de özellik arz etmektedir. Sırasıyla özetleyecek olursak:

#### Diabet ve tüberküloz

Tip I Diabetes Mellitus (DM)'da özellikle de iyi kontrol edilmediğinde immün savunma mekanizmaları bozulmaktadır. Artmış kan glukoz konsantrasyonu ile polimorfonükleer lökositlerin fonksiyonlarında bozulma sonucu; fagositik aktivitede, kemotaksiste ve adheransta azalma, ekzositoziste defekt saptanır. Hücre içi oksidatif aktivitede azalma meydana gelir. İmmün regülasyonda çok önemli rol oynayan lenfositlerin (CD4+, CD8+, CD16+, CD19+, CD25+) sayıları azalır. T lenfositlerden salgılanan sitokinler, INF-gama ve IL4'de defektler tespit edilmiştir. Bu nedenlerden dolayı tüberküloz, diabetik hastalarda normal insanlara göre 3-16 kez daha sık görülür (1).

Diabet ve tüberkülozu olan hastalarda tüberküloz tedavisinde kullanılan ilaçlar ve tedavi süresi açısından diabeti olmayanlara göre bir fark yoktur (2). Vurgulanması gerekenler;

- İlaç etkileşimi: rifampisin, sülfanilüre grubu oral antidiabetikleri inaktive eden karaciğer enzimlerini etkileyerek hipoglisemi ataklarına yol açabilir
- Toksikite: INH kullanımına bağlı periferik nöropati sıkır, sorgulanmalı ve B6 vitamini desteği sunulmalıdır.
- Kötü kontrollü diabetik hastalarda özellikle Tip I DM'da tüberkülozun reaktivasyonu ve ÇİD tüberküloz gelişme riski yüksektir. Bu sebeple tüberkülin testi pozitif olan hastalara INH ile profilaksi önerilmektedir.

#### Solid organ transplantasyonu ve tüberküloz

Solid organ transplantasyonu yapılan hastalarda immüsupresyon nedeniyle tüberküloz gelişme oranı normal bireylere göre daha fazladır. Yapılan bir çalışmada solid organ transplantasyonu uygulanan 380 hastanın 10'unda transplantasyon sonrası 2 ile 33. aylar arasında tüberküloz geliştiği görülmüştür. Renal transplantasyon yapılan hastalarda ise tüberküloz görülme oranı, kullanılan immüsupresif tedavi nedeniyle normal popülasyona göre 50 kat daha fazladır (3). Batı ülkelerinde böbrek transplantasyonu alıcılarında tüberküloz prevalansı %1-3, gelişmekte olan ülkelerde ise %11.5'tir. Olguların 3/4'ünde pulmoner/plöral ve dissemine tüberküloz görülür. Kemik, yumuşak doku (deri veya kas), ince barsak, vulva ve larenks tüberkülozu da sıkır.

Transplantasyon yapılan hastalarda tüberküloz tanı ve tedavisi atipik prezentasyon ve tüberküloz ilaçlarıyla immüsupresif ilaçlar arasındaki etkileşim nedeniyle daha karmaşıktır. Organ transplantasyonu yapılan hastalarda tüberküloz tedavisi normal hastalara göre çok daha uzun süreli olmalıdır. Çoğu merkez streptomisin içermeyen dörtlü tedavi rejimini en az 1 yıl boyunca uygulamaktadırlar. Tüberküloz ilaçlarını kullanırken dikkat edilmesi gereken bir konu da immüsupresif ilaç dozlarıdır. Rifampisin sitokrom P-450 enzim aktivitesini artırdığından kandaki siklosporin düzeyini düşürebilir ve prednisolon klirensini artırabilir. Bu nedenle kandaki immüsupresyon düzeyi azalarak organ rejeksiyonuna neden olabilir. Etkili serum Siklosporin-A (CycA) düzeylerini elde edebilmek için dozu %50 ile 400, prednisolon dozunu da %50 oranında arttırmak gerekebilir. Isoniaside (INH) bağlı hepatotoksiste olguların yarısında görülmekte ve %5'inde hepatosellüler yetmezlik nedeniyle ölümler sonuçlanmaktadır. Azotüopürin ve CycA'nın INH ile birlikte kullanımı hepatotoksiste oluşumunda sinerjistik davranırlar.

#### HIV+ olgularda tüberküloz tedavisi

Tedavi ve takibin sorumluluğunu her iki hastalık alanında uzman olan ekip yüklenmelidir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından, ilaç direnci saptanmayan olgularda önerilen standart tedavi altı ay süreli rifampisin ve isoniasid tedavisine ilk iki ayda pirazinamid ile birlikte etambutol ve/ya streptomisin eklenmesiyle oluşturulan rejimdir (4). HIV enfekte ve enfekte olmayan tüberküloz olguları arasında relaps oranları açısından fark yok ya da çok azdır. Bununla birlikte bazı hekimler olası relaps riskini azaltmak için 12 aylık tedavi öneriler de hastaların çoğu tb tedavisini sırasında ya da sonrasında diğer HIV ilişkili komplikasyonlar nedeniyle ölmektedirler. Tedavi süresini uzatmak yerine, uyum sorununun sıkça karşılaştığı HIV+Tb olgularında DGT'ye maksimum önem verilmektedir (5,6). Günlük piridoksin (vitamin B6) ilavesi isoniazid kökenli nöropatiyi önler.

**Tüberküloz tedavisinin yan etkileri:** HIV enfekte olgularda yan etkiler daha sıkır ve daha ciddidir (Tablo II). Antitüberküloz ilaçlarla antiretroviral ilaçların toksisite profilleri çakışmaktadır. Monitorizasyona önem verilmelidir.

**Tablo II:** Yan Etkiler ve Olası Nedenleri

| Yan etkiler    | Olası etkenler                              |                                              |
|----------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------|
|                | Antitüberküloz ilaçlar                      | Antiretroviral ilaçlar                       |
| Deri döküntüsü | Pirazinamid, rifampin, rifabutin, isoniazid | Nevirapine, delavirdine, efavirenz, abacavir |
| Bulantı-kusma  | Pirazinamid, rifampin, rifabutin, isoniazid | Zidovudine, ritonavir, amprenavir, indinavir |
| Hepatit        | Pirazinamid, rifampin, rifabutin, isoniazid | Nevirapine, Pls                              |
| Lökopeni-anemi | Rifabutin, rifampin                         | Zidovudine                                   |

**Paradoksal reaksiyon:** Tüberküloz ve antiretroviral ilaçların birlikte kullanımında karşılaşılan diğer sorun tüberküloz semptom ve bulgularında geçici kötüleşmeyle karakterize "paradoksal reaksiyon"dur. Kemoterapiyle öldürülen basillerden salgılanan basil proteinleri

karşı hipersensitivite reaksiyonu sonucudur. Ateş, etkilenen lenf bezlerinde büyüme ve radyolojik bulgulara kötüleşme ile karakterizedir. Antiretroviral tedavi alan HIV+ olgularda immün yanıtın artmasına da bağlanabilir (8). Tedavi yetmezliğini göstermez ve spontan geriler, tedavi değişikliği yapılmamalı, kısa süreli steroid tedavisi planlanmalıdır (5).

#### İlaç etkileşimleri

Rifampisin karaciğer sitokrom P450 enzim sistemini indüklemesi nedeniyle ilaç etkileşimi sıkır. HIV+ olgularda kullanılabilen antifungaller ve diğer ilaçların metabolizmalarını etkilemesinin yanı sıra antiretrovirallerle (proteaz inhibitörü ve non-nükleosid revers transkriptaz inhibitörleri) ciddi etkileşimler oluşabilir. Önerilen antiretroviral tedaviyi durdurmak ya da daha kabul gören rifampisin yerine rifabutin (sitokrom enzimleri daha az güçle indükler) kullanmaktır. Bununla birlikte rifabutinin de saquinavir (proteaz inhibitörü) ve non-nükleosid revers transkriptaz inhibitörlerin serum düzeylerini azaltarak dirençli virüslerin artmasına neden olabileceği unutulmamalıdır (7). Proteaz inhibitörleri ve bazı non-nükleosid revers transkriptaz inhibitörleri de aynı enzim sistemini inhibe ederek rifampisin düzeylerini artırabilirler.

ATS/CDC ve enfeksiyon hastalıklarını önleme grubu 2003 rehberinde şunları önermektedir:

- Sıklıkla kullanılan proteaz inhibitörleri (amprenavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir ve saquinavir) rifabutinle birlikte verilebilir
- Ritonavir günde iki kez 400-600 mg rifampinle belki birlikte verilebilir
- Saquinavir ve ritonavir kombinasyonu da rifampinle birlikte kullanılabilir.
- Non-nükleosid revers transkriptaz inhibitörü olan delavirdin hiçbir rifampisin türüyle kombine kullanılmamalıdır
- Nevirapine ve efaviranz rifampinle kombine ediliyorsa dozları artırılmalı, rifabutinle kullanılacaksa doz artırımına gerek yoktur (9).

Dünya Sağlık Örgütü 2004 rehberinde HIV+TB hastaları için 6 çeşit standart üç ilaçlı antiretroviral rejim önermiştir (Tablo III) (10).

1. Nükleosid revers transkriptaz inhibitörleri (zidovudine, stavudine) rifampisinlerle etkileşmediği için rejimlerin temel taşı oluştururlar.
2. Efavirenz, saquinavir/ritonavir ve lopinavir/ritonavir için doz ayarlaması gereklidir. Abacavir için doz ayarlaması gerekmez.
3. Üçüncü ilaç olarak nevirapine içeren rejim sadece tüberküloz tedavisi almayan ya da rifampisinsiz tb tedavisi alanlara önerilir.
4. Efavirenz gebelerde kontrendikedir ve doğurganlık çağındaki kadınlara iyi bir kontrasepsiyon desteğiyle verilmelidir. Böyle durumda alternatif abacavir yada saquinavir/ritonavir (yumuşak jel formu) tedavisidir.

**Tablo III: Sıklıkla Kullanılan Antiretroviral Tedavi Rejimleri**

|                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ZDV/3TC/EFV                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| ZDV/3TC/ABC                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| ZDV/3TC/SQV/RTV (400/400 mg, günde iki kez)       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| ZDV/3TC/SQV/r (1600/200 mg/G, yumuşak jel kapsül) | ZDV: zidovudine 300mg 2x1, 3TC: lamivudine 150 mg 2x1 yada 1x2, EFV:efavirenz, ABC: abacavir 300 mg 2x1, SQV/RTV: saquinavir/ritonavir (boosted PI), SQV/r: saquinavir (softgel kapsül)/ritonavir, LPV/RTV: lopinavir/ritonavir (boosted PI), NVP: nevirapine 200 mg ilk 2 hf, 1x1, sonra 2x1, |
| ZDV/3TC/LPV/RTV (400/400 mg, günde iki kez)       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| ZDV/3TC/NVP                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

Tüberküloz tedavisi sırasında modifiye anti-retroviral tedaviye ne zaman başlanacağı, ilaç etkileşimleri ve paradosal reaksiyona neden olmamak açısından önemlidir. Antiretroviral tedavinin tb tedavisinin bitimine ertelenmesi (özellikle CD4>350 ise) hasta takibini kolaylaştırır, fakat CD4 lenfosit sayısı bakılmıyorsa, <200 ise ya da ekstrapulmoner tb formu var ise hemen, CD4 lenfosit sayısı 200-350 arasında ise tüberküloz tedavisinin yaklaşık 2. ayından sonra (klinik ciddi ise hemen) antiretroviral tedaviye başlanmalıdır (10) Rifampisin içermeyen rejimler tercih ediliyorsa ki etkinlik düşük ve mortalite yüksek olacaktır, süre 12-18 ay olmalı ve başlangıç döneminde pirazinamid kullanılmalıdır (9).

CD4+ lenfosit sayısı <100 ise haftada iki kez H+R veya H+Rifabutin rejimi, rifampisin direnci gelişimine neden olacağından, tercih edilmemelidir.

#### Tümör nekroz faktör alfa tedavisi alanlar

Tümör nekroz faktör alfa (TNF-alfa) aktivitesini engelleyen biyolojik ajanlar romatoid artrit (RA), ankilozan spondilit (AS), Crohn hastalığı ve psoriyatik artrit (PsA) gibi çeşitli romatizmal hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu grup biyolojik ajanlardan üç tanesi, infliksimab (Remicade), etanercept (Enbrel) ve adalimumab (Humira) ülkemizde bulunmaktadır. Bu ajanların yukarıda bahsedilen romatizmal hastalıklarda oldukça etkili olduğu bilinmesine karşın, latent tüberküloz (TB)'un reaktivasyonuna neden olabilmeleri önemli bir çekince yaratmaktadır. Bu yan etkinin temelinde, TNF-alfa'nın granülom oluşumunda ve sürdürülmesindeki önemi ve bu sitokinin aktivitesi yeterli olmadığında, TB enfeksiyonu kontrolünün zorlaşması yatmaktadır (11). Anti-TNF tedavisi aktif TB hastalığı varlığında kontrendikedir. Anti-TNF tedaviler aktif TB hastalığı olan hastalara, TB tedavisi bitene kadar kesinlikle verilemez. Bu nedenle, anti-TNF tedavisine aday olan her hasta, anamnez, fizik muayene, akciğer grafisi ve TCT ile TB açısından taranmalıdır.

#### Kaynaklar

1. Koziel H, Koziel MJ. Pulmonary complications of diabetes mellitus. Infect Dis Clin North Am 1995; 9:67.
2. American Thoracic Society. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. Am Rev Respir Dis 1986; 134:355.
3. Higgins RM, Cahn AP, Porter DI et al. Mycobacterial infections after renal transplantation. QJ Med. 1991; 78:145-153.
4. World Health Organization. Treatment of Tuberculosis: Guidelines for National Programmes. WHO/CDS/TB/ 2003.313. 3rd Edn. Geneva, World Health Organization, 2003; pp. 17-19, 28-35.
5. Centers for Disease Control. Prevention and treatment of tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus: principles of therapy and revised recommendations. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1998;47(RR-20):1-58.
6. Perriens JH, St Louis ME, Mukudi MB, et al. Pulmonary tuberculosis in HIV-infected patients in Zaire: a controlled trial of treatment for either 6 or 12 months. N Engl J Med 1995;32:779-84.
7. Havlir DV, Barnes PE. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1999;340: 367-73.
8. Narita M, Ashkin D, Hollender ES, et al. Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. Am J Respir Crit Care Med 1998;158: 157-61.
9. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 603-62.
10. World Health Organization. Scaling Up Antiretroviral Therapy in Resource-Limited Settings: Treatment Guidelines for a Public Health Approach. 2003 revision. Geneva, World Health Organization, 2004; pp. 16-17, 40-42.
11. Keane J. TNF-blocking agents and tuberculosis: new drugs illuminate an old topic. Rheumatology (Oxford). 2005; 44: 714-20.

## GEBELİKTE TÜBERKÜLOZ TEDAVİSİ

**Dilek ERNAM**

Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Ankara

Gebelik sırasında ortaya çıkan tüberküloz hamileliğin sonlandırılması için endikasyon teşkil etmez. Tedavi edilmemiş tüberküloz hastalığının hamile anneye ve fôtusa vereceği zarar ilaçların yan etkisinden çok daha fazladır. TB tanısı alan gebelere en kısa sürede tedavi başlanmalıdır. Tedavi ile tüberkülozun ev halkına bilhassa evdeki çocuklara ve yenidoğana bulaşması da önlenmiş olur. Çocuklar ve infantlar yüksek risklidir. Hematojen yayılım nedeniyle miliyer ve menenjit TB gibi önemli hastalık şekilleri fazla görülür ve ölüme sebebiyet verebilir. Gebede kısa süreli standart kemoterapi uygulanır. Antitüberküloz birinci basamak tedavi rejiminde yer alan ilaçlar plasentayı geçse de fôtus üzerine zararlı etkileri görülmemektedir. Ancak streptomisin ve diğer aminoglikozidlerin fôtal işitme kaybı yapması nedeniyle kullanımları kontrendikedir. Pirazinamidin bebeğe etkilerinin iyi bilinmediği belirtiliyorsa da DSÖ ve IUATLD tarafından gebelerde kullanılması önerilmektedir. Ülkemizde ilaç direnci olasılığı yüksek olduğundan INH, RIF, EMB ve PZA içeren rejimle 6 aylık tedavi yeterlidir. Tedavide PZA olmazsa HRE ile süre 9 aya uzar. INH alan gebe ve emziren anneye mutlaka 25mg/gün piridoksin (B6 vit) desteği verilmelidir.

### Çok ilaca dirençli tüberküloz

Gebede ÇİD TB düşünülüyorsa veya halihazırda tedavi alıyorsa fôtus için riskli olabilir endişesiyle tıbbi abortus gerekebilir. Bu konuda farklı görüşler olsa da ÇİD TB gebelerde başarılı tedavi sonuçları da bildirilmiştir. Bu durumdaki olgulara karar verebilmeleri açısından ikinci grup ilaçların fôtus üzerine yapabileceği bilinen ve bilinmeyen riskler anlatılmalıdır. İkinci grup antitüberküloz ilaçların yan etkileri konusunda kesin bilgiler yoktur. Ancak Amikasin, Kanamisin, Kapreomisin, Etionamid, Florokinolonların gebelerde kullanımı kontrendikedir.

### Emzirme

Birinci grup tüberküloz ilaçları alan kadınlar bebeklerini emzirme konusunda desteklenmelidir. Çünkü TB ilaçları anne sütünde çok düşük konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Yeni doğanda toksik etki oluşturmayacağı gibi tedavi edici veya koruyucu etkisinde bulunmamaktadır. Emziren anneye ve yenidoğana (koruyucu INH almasa bile) yüksek doz piridoksin desteği yapılmalıdır. İkinci grup TB ilaçların çoğu emzirme sırasında kullanılabilir. Etionamid ile ilgili bilgi yoktur. Amikasin ve kapreomisin ile ilgili bilgi de olmamasına rağmen streptomisin ve kanamisin benzerlikleri dolayısıyla emzirme sırasında güvenilir olarak kabul edilirler. Florokinolon alan annelerin bebeğinde sütle besleme sonucu herhangi bir yan etki gözlenmemekle birlikte, emziren annelere önerilmemektedir.

### Tüberküloz enfeksiyonu açısından anne bebek ilişkisi

Tedavi alan anne bebeğinden ayrılmaz, maske takarak emzirmeyi sürdürmesi önerilir. Doğumdan sonra annede TB saptanırsa /tedavisiz ise yani yüksek enfeksiyöz durumlarda bulaştırıcılık geçene kadar yenidoğanın anneden ayrılması tavsiye edilir. TB'lu anneden doğan bebekte konjenital TB son derece nadirdir. Buna karşılık perinatal dönemde tüberküloz oluşması kesin bir riskdir. Yenidoğanda hastalık saptanırsa tedavi başlanır. Hastalık yoksa INH+ Piridoksin ile koruyucu tedaviye alınır. 3 ay sonra yeniden değerlendirilir. Hastalık saptanmazsa ilaçla koruma 6 aya tamamlanır. Tüberkülin cilt testi menfi bulunursa BCG aşılması yapılır. TCT müsbet ise aşı yapılmaz.

### Latent tüberküloz enfeksiyonu

Gebede aktif tüberküloz saptanmamış ancak TB hastası ile temas söz konusu ise tüberkülin cilt testi önerilmektedir. TCT hamilelikte geçerli ve zararsız bir testtir. Yeni gelişen Quantiferon TB gibi testlerin gebelerde kullanımı henüz yoktur. LTBI düşünülen gebeye INH ile 9 ay koruyucu tedavi güvenli bir şekilde piridoksin desteği ile verilebilir. Bazı yazarlar INH'ın perinatal dönemde hepatotoksisite riskini artırdığı görüşünü göz önüne alarak koruyucu tedaviyi doğum sonrasına ertelemeyi önermektedirler.

**PANEL**

**"ARDS"**

Oturum Başkanları

Tanım ve Etiyopatogeneizde Güncel Durum

Mekanik Ventilasyon

Rekrutment Manevraları ve Pron Pozisyon

Mustafa ÖZHAN, Nahit ÇAKAR

Filiz KOŞAR

Gordon BERNARD

Nahit ÇAKAR



## TANIM VE ETYOPATOGENEZDE GÜNCEL DURUM

### Filiz KOŞAR

Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 6. Göğüs Hastalıkları Kliniği

ARDS nonkardiojenik pulmoner ödem, akciğer inflamasyonu, hipoksemi ve azalmış akciğer kompliansı ile karakterizedir. İlk defa 1967 yılında Ashbaugh ve arkadaşları tarafından yaşları 11-48 arasında değişen solunum sıkıntısı, hipoksemik solunum yetmezliği ve radyolojide bilateral yamalı infiltrasyonlar ile karakterize bulgularla ortaya çıkan 12 hastada tanımlanmıştır. Olguların çoğu hızlı başlangıçlıdır, hastalık başlamasından 48-72 saat içinde solunum sıkıntısı ortaya çıkar. Birçok olguda ciddi travma veya viral enfeksiyon olaya öncülük eder. Hastaların çoğunluğu pozitif basınçlı ventilasyon gerektirir, solunum sistemi kompliansı azalmıştır ve bir kısmı pozitif end-ekspiratuar basınç uygulaması ile oksijenasyonda düzelme gösterir.

ARDS tanımında bugün için kabul edilen kriterler aşağıda özetlenmiştir;

Amerikan-Avrupa Konsensus Konferans Kriterleri

|                | Zaman | Oksijenasyon                                  | PA                  | Pulmoner arter wedge basınç              |
|----------------|-------|-----------------------------------------------|---------------------|------------------------------------------|
| Akut Lung Inj. | Akut  | PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> ≤ 300 mmHg | Bilateral infiltrat | ≤ 18 mmHg veya sol atrial HT bulgusu yok |
| ARDS           | Akut  | PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> ≤ 200 mmHg | Bilateral infiltrat | ≤ 18 mmHg veya sol atrial HT bulgusu yok |

En sık görülen potansiyel risk faktörleri; sepsis, travma, multipl travma, gastrik içerik aspirasyonu, pulmoner kontüzyon, pnömoni ve duman inhalasyonudur.

#### ARDS'de Muhtemel Risk Faktörleri

| İndirekt Hasar           | Direkt Hasar       |
|--------------------------|--------------------|
| Sepsis                   | Pnömoni            |
| Major travma             | Aspirasyon         |
| Multipl kan transfüzyonu | Pulmoner kontüzyon |
| Pankreatit               | Toksik inhalasyon  |
| Kardiopulmoner by-pass   | Boğulayazma        |
| İlaç aşırı dozu          | Reperfüzyon hasarı |

#### Tıbbi uygulamaların adverse etkisi

ARDS patofizyolojisinde temel olay nonkardiojenik pulmoner ödemdir. Alveolleri dolduran ödem sıvısı eksudatif orijindir, yani alveoler kapiller bariyer permeabilitesi artar ve proteinden zengin materyel alveol boşlukları içine diffüze olur. Alveoler dolup, solunum sistemi kompliansının azalması, sağ-sol şant ve derin hipoksemiye neden olur. Arteriyel PaCO<sub>2</sub> normal limitler içinde olmasına rağmen, ölü boşluk ventilasyonu da artar. Ayrıca hipoksik vazokonstriksiyon, pulmoner kapillerler içinde intravasküler fibrin depolanması ve pozitif basınçlı ventilasyon ile kan damarlarının kompresyonu pulmoner hipertansiyona yol açar. Eksudatif, Proliferatif ve Fibrotik faz olmak üzere 3 farklı patolojik süreç saptanmaktadır.

ARDS, alveoler-kapiller membran permeabilitesinden kaynaklanan bir hastalık olduğuna göre, pulmoner mikrovasküler endotel veya alveoler epitel veya her ikisi de aynı zamanda tutulmaktadır. Alveoler epitel hasarı bugün için ARDS'de bu permeabilite artışında anahtar rol oynuyor gözükmemektedir.

Birçok araştırmacı ARDS ile birlikte surfaktanda değişiklikler tanımlamıştır. ARDS'li hastaların surfaktanlarında surfaktan related protein ve dipalmitid fosfatidil kolin ve fosfatidil gliserol miktarlarında azalma, ayrıca aktif/inaktif agregat oranında da azalma mevcuttur. Ayrıca alveoler-kapiller bariyerinden kaçan plazma proteinleri surfaktan fonksiyonu ile etkileşir. Surfaktan fonksiyon bozukluğu teorik olarak alveoler kollapsa yol açar. Histolojik olarak ALI/ARDS'nin ana belirteçlerinden biri akciğer mikrosirkülasyonu içinde nötrofil birikimidir. Nötrofiller, sitotoksik bileşiklerin bir çoğunu üreterek ALI/ARDS patogenezinin ana noktalarını oluştururlar; reaktif oksijen türleri, kationik peptidler, eicosanoidler, lökosit elastaz gibi proteolitik enzimler. İlaveden bir kez aktive olduktan sonra nötrofillerden growth faktörler ve sitokinler (TNF- ve IL-) salınır ki bunlar inflamatuvar cevabı artırırlar.

Inflamasyon ve koagülasyonu regüle eden moleküler kaskadlar arasında önemli bağlantılar mevcuttur. Sepsis ARDS'nin en sık sebebi olduğu için ve sepsiste koagülasyon bozuklukları oldukça sık olduğu için koagülasyon değişkenliğinin ARDS oluşumunda yer alıp almadığı araştırma konusudur.

Ayrıca mekanik ventilasyon ARDS'de hayat kurtarıcı olmakla birlikte, bizzat kendisinin akciğer hasarı oluşturduğu, ayrıca sistemik inflamatuvar cevabın yayılmasına neden olduğu bilinmektedir.

## MECHANICAL VENTILATION IN THE ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME

**Gordon R. BERNARD**

Director, Division of Allergy, Pulmonary and Critical Care, Assistant Vice Chancellor for Research, Vanderbilt University School of Medicine Vanderbilt University, Nashville, TN, USA

Prior to the development and widespread use of positive pressure ventilators, acute lung injury (ALI) and the acute respiratory distress syndrome (ARDS) were nearly universal fatal forms of respiratory failure, often termed "double pneumonia". However, by 1967 when Ashbaugh and colleagues described the clinical entity that they called "acute respiratory distress in adults", positive pressure mechanical ventilation was an important component of the care of patients with acute respiratory failure. Low Tidal Volume Ventilation (LTVV) is the only method of mechanical ventilation that has been shown in randomized controlled trials to improve survival in patients with ARDS. Tidal volume set to 6 mL/kg predicted body weight in tandem with limitation of plateau pressure to 30 cm H<sub>2</sub>O (Table 1) is the best studies LTVV. The National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) ARDS Network trial of LTVV resulted in a nearly 9% absolute reduction in the risk of death.

Since the publication of the ARDS Network trial, low tidal volume ventilation has remained underutilized in the treatment of patients with ARDS. Common barriers to the initiation of low tidal volume ventilation include unwillingness to relinquish control of the ventilator, failure to recognize patients as having ALI/ARDS, and perceived contraindications to low tidal volume ventilation. Additionally, after its initiation more than half of intensive care unit (ICU) practitioners may discontinue low tidal volume ventilation due to concerns regarding patient discomfort and tachypnea or hypercapnia and acidosis.

Some have proposed that high frequency oscillatory ventilation (HFOV) represents an ideal mode of ventilation for ARDS patients as the natural culmination of low tidal volume ventilation; this mode of ventilation rapidly delivers small tidal volumes that are typically 1-5 mL/kg. Work in animals as well as observational human studies suggested HFOV improves gas exchange and reduces ventilator-induced lung injury. However, both randomized controlled trials conducted to date to evaluate the efficacy of HFOV in the treatment of ARDS have failed to demonstrate an improvement in mortality.

Positive End-Expiratory Pressure and Alveolar Recruitment are essential components of mechanical ventilation for patients with ARDS that should be utilized to increase the proportion of nonaerated lung, resulting in improved oxygenation. Traditionally, PEEP values of 5 to 12 cm H<sub>2</sub>O have been used in the ventilation of patients with ARDS. However, it currently remains unclear whether these values are ideal since recent randomized trials have not shown that higher levels of PEEP lead to a reduction in mortality. Mechanical ventilation in the prone position was first proposed in 1974 by Bryan, who suggested the procedure would result in better expansion of the dorsal lung regions, improving oxygenation. Shortly thereafter, two non-randomized studies reported the successful use of prone positioning as an adjunct to mechanical ventilation for the treatment of ARDS, with patients experiencing improved oxygenation. In the three decades following these initial reports, interest in prone positioning has remained strong although the physiologic mechanisms leading to improved oxygenation during prone positioning are not yet fully understood. The existing evidence suggests that mechanical ventilation in the prone position improves oxygenation and respiratory mechanics via multiple mechanisms, including alveolar recruitment, redistribution of ventilation toward dorsal areas resulting in improved ventilation/perfusion matching, and elimination of compression of the lungs by the heart. Three randomized controlled trials of prone positioning during mechanical ventilation in ARDS patients have shown consistent findings: while the majority of patients experience improved oxygenation in response to prone positioning, this method of mechanical ventilation does not lead to a reduction in mortality.

As the majority of patients who are mechanically ventilated for acute respiratory failure experience a difficult "weaning" period, a systematic approach to liberating ARDS patients from mechanical ventilation is essential. This approach should be protocol-directed, and spontaneous breathing trials should be a component of that protocol.

### References

1. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med* 2000; 342:1301-8.
2. Marini JJ. Evolving concepts in the ventilatory management of acute respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 1996; 17:555-75.
3. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, et al. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2000; 342:1471-7.
4. Derdak S, Mehta S, Stewart TE, et al. High-frequency oscillatory ventilation for acute respiratory distress syndrome in adults: a randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:801-8.
5. The National Heart Lung and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2004; 351:327-36.
6. MacIntyre NR, Cook DJ, Ely EW, Jr., et al. Evidence-based guidelines for weaning and discontinuing ventilatory support: a collective task force facilitated by the American College of Chest Physicians; the American Association for Respiratory Care; and the American College of Critical Care Medicine. *Chest* 2001; 120:375S-395S.

## REKRÜİTMENT MANEVRALARI VE PRON POZİSYON

**Nahit ÇAKAR**

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, İstanbul

ARDS'de yapay solunum solunum sisteminin destek tedavisidir. Alta yatan akciğer hastalığı iyileşmesiyle beraber olan akciğerin gaz değişimi ve oksijenasyon fonksiyonu düzeleşiye kadar uygulanır. Mekanik ventilasyonun kendisi de akciğer hasarı oluşturabilir (Ventilator Induced Lung Injury -VILI: ventilatör tarafından indüklenen akciğer hasarı) veya mevcut hasarı artırır (Ventilator associated lung injury- VALI: ventilatör ilişkili akciğer hasarı)(1). Bilim adamları 1952 'li yıllardan beri bu problemin farkındadır. Day ve arkadaşlarına göre akciğere hasar basınçtan kaynaklanarak değil distansiyondan kaynaklanarak oluşur. Bu distansiyon sadece basınç ile değil aynı zamanda basıncın uygulandığı süre ile ilişkilidir(2).

Barotravma, pnömotoraks, pnömomediastinum, pnömoperikardium, hava kistleri, pulmoner interstisyel amfizem, intraparakimal tansiyon kavimleri, sistemik gaz embolisi VALI'nin klinik presentasyon formlarıdır (3). Fakat VALI sadece hava kaçağı oluşturan durumları ifade etmez. Bu tablo endotelial ve epitelial permeabilite artışı durumunu ve akciğer sıvı dengesizliğinde değişikliği ve çok ciddi doku hasarını ifade eder (4).

Gattinoni ve arkadaşları ARDS'de sağlam akciğer alanlarının toplam akciğer alanının %20 ila %30 unu oluşturduğunun ve 'baby lung = bebek akciğeri' olarak değerlendirilebileceğini ifade etmişlerdir (5). Bebek akciğeri yani "baby lung" normal alanlar, açılabilir alanlar ve konsolide alanlar olmak üzere üç değişik alan içermektedir (6). Lachmann'a göre (7) bu 'baby lung' ventile edilirken 'açılmalı ve açık tutulmalıdır'.

Açık akciğer stratejisini kullanarak klinik sonucu ( $PaO_2/FiO_2$  oranının daha iyi hale gelmesi, daha iyi kompliance ve daha yüksek weaning oranı) ve sağkalımı iyileştirdiğini bildiren ilk prospektif randomize klinik çalışma (8) Amato ve arkadaşlarının çalışmasıdır. Bu çalışmada koruyucu ventilasyon stratejisi (6 mL/kg) soluk hacmi ve basınç volüm eğrisindeki alt infleksiyon noktasının  $2\text{cmH}_2\text{O}$  üzerinde seçilmiş PEEP ve sabit inflasyon şeklinde rekrutment manevralarını (30 saniye ile 40  $\text{cmH}_2\text{O}$  CPAP) içerir.

VALI olasılığını azaltmak için ARDS'de mekanik ventilasyon stratejisi yüksek transalveolar basınçlardan kaçınmayı (30- 35  $\text{cmH}_2\text{O}$ ) ve PEEP kullanılarak tekrarlanan açılmaların engellenmesini gerektirir. Mekanik ventilasyona ilave yardımcı tekniklerin rekrutment manevraları ve pron pozisyon rolü konusunda hala sorular vardır.

Birlikte bulgulara dayanarak bu konularda aşağıdaki çıkarsamaları yapabiliriz:

- Rekrutment manevraları oksijenasyonu iyileştirmede ve VILI'den korunmada etkindir.
- Pron pozisyon&RM kombinasyonu oksijenasyonu iyileştirmede daha etkindir ve pron pozisyon&RM kombinasyonu potansiyel olarak VALI/VILI önleyebilir.
- Pron pozisyon &RM ARDS 'de sağkalım olasılığını arttırabilir.

Rekrutment manevralarının rutin klinik kullanıma girmesi yönünden daha fazla veriye gereksinimimiz vardır. Bu konuşmamda yapay solunum sırasında rekrutment manevraları ve pron pozisyon ile beraber kullanılmaları konusunda birikmiş veriler üzerinden bilgiler sunacağım.

### Kaynaklar

1. International consensus conferences in intensive care medicine. Ventilator -associated lung injury in ARDS. Int. Care Med.1999 2: 1444-52.
2. Day R, Goodfellow AM, Apgar V, Beck GJ. Pressure-Time Relations in the safe correction of atelectasis in animal lungs. Pediatrics 1952; 10: 593-602.
3. Sessler CN. Mechanical ventilation of patients with acute lung injury. Critical Care Clinics 1998; 14:707-29.
4. Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator induced lung injury . Am J Respir Crit Care Med 1998; 157:294-323.
5. Gattinoni L. et al. Am Rev Res Dis 1987; 136:730-6.
6. Gattinoni L. et al. JAMA 1986; 256(7): 881-6.
7. Lachmann B. Open up the lung and keep the lung open. Intensive Care Med (1992) 18:319-21.
8. Amato MBP, Barbas CSV, Medeiros DM, Schettino GDP et al . Beneficial effects of the "open lung approach" with low distending pressures in acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152:1835-46.

## **PANEL**

### **“Yaşlılık ve Akciğer Sorunları”**

Oturum Başkanları

Astım ve KOAH

İnterstisyel Akciğer Hastalıkları

Akciğer Kanseri

Toraks Cerrahisi

Attila SAYGI, Atilla GÜRSES

Faruk ÖZER

Sefa Levent ÖZŞAHİN

Ayşe Füsun ÜLGER

Serdar HAN



## İTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIKLARI

**Sefa Levent ÖZSAHİN**

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gvğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Sivas

Yirminci yüzyılda ortalama yaşam süresinin uzaması açısından bir devrim yaşanmıştır. Ortalama yaşam süresi 1950'den 2000'e 20 yıl artarak 66 yıl olmuştur ve 2050 yılına kadar bir 10 yıl daha artacağı öngörülmektedir. 2000 yılında dünyadaki nüfusun 600 milyonu 60 yaş üzerindedir; 2050 yılında 2 milyar olacağı öngörülmektedir. Bu küresel demografik değişim bireysel, toplumsal, ulusal ve uluslararası düzeyde önemli sonuçlara yol açacak; insanlık sosyal, ekonomik, politik, kültürel, psikolojik olarak evrim geçirecektir. Bu bağlamda yaşlılıkla ilişkili ve yaşla artan sağlık sorunları demans, Alzheimer, depresyon, aspirasyonla ilişkili hastalıklar, serebro-vasküler, kardio-vasküler hastalıklar, bazı maligniteler gelecekteki meslektaşlarımızı daha çok uğraştıracaklardır.

Akciğer yaşlanan bir organdır. Yaşlanma birlikte solunum sisteminde görülen en önemli fizyolojik değişiklikler; akciğerin elastik geri çekilme (recoil) basıncında, göğüs duvarı kompliansında ve solunum kas gücünde oluşan azalmadır.

Yaşlanma ile birlikte total akciğer kapasitesi pek değişmemekle beraber zorlu vital kapasite ve zorlu akım hızları, inspiratuvar kapasite, diffüzyon kapasitesi azalır, rezidüel volüm ve fonksiyonel rezidüel kapasite ise artar.

İnterstiyel akciğer hastalıkları (İAH) genel anlamda alveol duvarının (septa) inflamatuvar/fibrotik infiltrasyonu sonucu oluşan kapiller endotel, alveolar epitel harabiyeti ile seyreden hastalıklar grubu olarak tanımlanır. İnterstiyel akciğer hastalıklarında da zorlu vital kapasite ve zorlu akım hızları azalır, diffüzyon kapasitesi azalır. Rezidüel volüm ise yaşlanmanın doğal seyrindeki tersine normal veya hafif azalmıştır.

İAH klinik olarak sınıflandırılabilir:

1. Bağ dokusu hastalıklarının akciğer tutulumları,
2. Tedaviye bağlı ya da ilaç kullanımı sonucu gelişenler,
3. Mesleki ve çevresel maruziyet sonucu gelişenler,
4. İdiopatik fibrotik hastalıklar,
5. Primer (sınıflandırılmayan) İAH.

Yaşlılık ve interstiyel akciğer hastalıkları ilişkisi ile ilgili literatür oldukça kısıtlıdır. Literatürde yaşlılıkla bariz bir şekilde ilişkilendirilebilen yegâne hastalık idiyopatik interstiyel fibrozis (İPF)'dir. Bir çalışmada İPF'nin 35-44 yaşlarındaki popülasyonda 2.7/100 000, 75 yaş ve üstü popülasyonda ise 175/100 000 görüldüğü bildirilmiştir. Bir yaşlılık hastalığı olduğu genel olarak kabul edilen İPF ne yazık ki prognozu kötü ve tedaviye iyi yanıt vermeyen bir hastalıktır.

İPF dışında yaşlılıkla direkt ilişkili bir de sarkoidoz çalışması vardır. Bu çalışmada 70 yaş üstü 30 sarkoidoz olgusun genç hasta grubuyla karşılaştırılmış ve başvuru sırasında yaşlı sarkoidozlularda astenik görünüm, anoreksi, kilo kaybı gibi genel düşkünlük ile ilişkili belirtilerin daha fazla görüldüğü saptanmış, ayrıca yaşlı hastalarda tükürük bezi biyopsi pozitifliğinin anlamlı şekilde daha fazla görüldüğü bildirilmiştir. Bunun dışında ekstrapulmoner tutulum, prognoz ve tedaviye yanıt yönünden yaşlı sarkoidozunda fark olmadığı belirtilmiştir. Yaşlı hastada interstiyel akciğer hastalıkları tanı aşamasında sorunlu olabilmektedir. Yaşlı hasta semptomlarını algılama ve değerlendirme sorunları olabilmektedir ya da hâlihazırda tanıli hastalığı (konjestif kalp yetmezliği, KOAH, astım vb.) mevcut semptomlarını açıklayabildiği için ya da kooperasyon zorluğu nedeniyle tanı güçlüğü yaşayabilmektedirler. İleri ve invazif tetkikler için isteklilik ve uyum da bir başka sorundur.

Yaşlı hastalarda bazı radyolojik belirtilerin interstiyel hastalık lehine yorumlanması konusunda dikkatli olunmasını öneren literatür vardır. Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YRBT) interstiyel akciğer hastalıklarının görüntülenmesinde çok değerlidir. Yaşlı hastalarda YRBT değerlendirilirken asemptomatik sigara içicilerinde ve sadece yaşlılıkla ilişkili görünümünün ayırıcı tanıda dikkatle yorumlanması gerekir. Sigara içicilerinde sık görülen mukus tıkaçları, respiratuvar bronşiolit (düşük dansiteli sentrilobüler mikronodüller, buzlu cam alanları), peribronşial inflamasyon, bronşial duvarlarda kalınlaşma, sentrilobüler ve/veya paraseptal amfizem, bronşektazi ve bronşiolektazi, gibi görünümüler genellikle üst loblarda lokalizedir. Bazı araştırmacılar yaşlanma ile birlikte attenuasyon artışı olduğunu bildirmektedirler. Yıllar içinde ilerleyici amfizematöz yıkım olduğunu bildiren çalışmalar da vardır. Ekspiratuvar hava hapsi (air trapping), astım, kronik bronşit, bronşiolitis obliterans yanı sıra sarkoidozis, hipersensitivite pnömonisi gibi hastalıklarda görünmesine karşın asemptomatik sigara içicilerinde ve yaşlılarda da görülen yorumu tartışmalı bir bulgudur. Patolojik olarak yorumlanmadan önce sigara içimi ve yaş dikkate alınmalıdır. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları kliniğinde takip edilen ardışık 292 İAH tanıli hastanın sadece 23'üne histopatolojik tanı konmuş olup genç hasta grubundaki 141 hastadan 21'i (%14.9), yaşlı hasta grubundaki 151 hastadan ise sadece 2'si (%1.3) biyopsi ile histopatolojik tanı almışlardır. Histopatolojik tanısı olan hastaların yaş ortalaması 49 ± 12 iken histopatolojik tanısı olmayan hastaların yaş ortalaması 64 ± 11'dir (p<0.0001). Bağ dokusu hastalıkları ve meslek/çevresel maruziyetle ilişkilendirilemeyen 152 olgunun sadece 23'üne biyopsi yapılabilmektedir (%15.1). Genç hastalarda yaşlı hastalara oranla histopatolojik tanının daha fazla olması, yaşlı hastalarda invazif tetkiklere karşı eşlik eden hastalıkların oluşturduğu komplikasyon risklerinin yanı sıra doktorların yaşlı hastalarda kesin histopatolojik tanı için daha az ısrarcı olmalarının da rolü olabilir.

Altmış beş yaştan genç hastaların %9.2'si 65 yaş ve üstü hastaların %4.6'sı bağ dokusu hastalıklarının akciğer tutulumu ile ilişkili olarak değerlendirilmiştir (p<0.05). Sadece erkekler alındığında; 65 yaşından genç 67 hastanın %49.2'si, 65 yaş ve üstü 74 hastanın %40.5'i mesleki akciğer hastalığıdır. Bölgemizde yaygın olan çevresel asbest maruziyeti ile ilişkilendirilen İAH 65 yaş altı grubun %10.6'sını, 65 yaş ve üstü grubun ise %18.5'ini oluşturmuştur. Bu retrospektif değerlendirme İAH düşünülen yaşlı hastaların da meslek anamnezlerinin kronolojik olarak ve ayrıntılı alınmasının ve çevresel maruziyetlerinin sorgulanmasının gerekliliğini vurgulamaktadır. Ayrıca bu veriler yaşlı hastalarda histopatolojik kesin tanı için yeterli kadar istekli olup olmadığımızın da sorgulanmasını gerektirir.

İAH tanısı alan yaşlı hastaların çoğunda eşlik eden hastalıkların varlığı (örn. diabetes mellitus, malignite vb.) tedavisinde başlıca kortikosteroidleri ve sitotoksik ilaçları kullandığımız bu hasta grubunda yan etkiler açısından daha dikkatli olmamızı gerektirmektedir. Literatürde genelde önerilen kortikosteroid veya sitotoksik ilaç başlanmış hastaların olası yarar/komplikasyon açısından en geç tedavinin 3. ayında yeniden değerlendirilmesi ve yanıt alınmadığında ısrarcı olunmamasıdır.

## YAŞLILARDA GÖRÜLEN AKCİĞER HASTALIKLARINDA CERRAHİ UYGULAMALAR

Serdar HAN

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Kırıkkale

Yaşlılığı temel alan çalışmaların bir çoğundaki tanımlama kronolojik açıdan yapılmış olup, ortak bakış açısı geliştirmiş ülkelerin emeklilik yaşı olarak kabul ettikleri "65 yaşı" başlangıç olarak almaktadırlar.

Gelişmekte olan ülkeler arasında yer alan Türkiye'de gelecek yıllar içerisinde hızla yaşlanacaklar arasında yer almaktadır. Yetmişli yıllarda ortalama yaşam süresi 54.5 olan ülkemizde günümüzde kadınlarda 71.5, erkeklerde 66.9 yıldır. Ve bu oranın 2010 yılı beklentisi kadınlarda 73.8, erkeklerde 69'a çıkmasıdır. Ülkemizde 1998 yılı itibarıyla %6 olan yaşlı grubumuz 2010 yılında % 7.1 olacağı tahmin edilmektedir. Bu durum bize açıkça göstermektedir ki yaşlılıkta görülen sağlık problemleriyle daha sıkı bir şekilde uğraşmamız gerekecektir. Yaşam süresi arttıkça ilerleyen yaşla beraber kanser görülme sıklığı da eş zamanlı artmaktadır. Bu artış temel olarak üç ana unsura bağlanmaktadır.

1. Karsinogenezis için yeterli uzun bir zaman aralığının sağlanması
2. Yaşla beraber doğal olarak ortaya çıkan moleküler değişiklikler
3. Yaş ilerledikçe önem kazanan bedeni değişiklikler ve beraberinde çevredeki karsinojenlerle daha sık ve uzun temasta olma kanserin gelişmesinde önemli rol oynamaktadır.

Yaşlı hastalarda genel olarak tedaviye karar vermede hastanın yaşam süresi beklentisi ve olası risklere göre ayarlaması önem taşımaktadır. Bu koşullarda kapsamlı karar, hastanın fonksiyonlarına, ölüm riskine ve bu konuda oluşan bilgi birikimine, hastanın depresyon ölçüleri, sosyal desteğin derecesi ve beslenme durumuna göre verilmelidir.

Göğüs Cerrahisindeki tekniklerin, anestezinin, cerrahi aletlerin ve postoperatif bakımın gelişmesiyle yaşlı hastalarda akciğer ameliyatları daha güvenli ve etkin bir şekilde uygulanmaktadır. Son yirmi yıllık literatür bilgisi de bunu desteklemektedir.

### Akcığer kanserleri

Akcığer kanserleri bütün kanserlerin yaklaşık %15 ini oluşturmaktadır. Tüm kansere bağlı ölümlerin %30 undan sorumludur. Son zamanlarda hem erkeklerde hem kadınlarda kanser ölümlerinde birinci sıradadır. Türk toplumunda sağlıklı veri olmamasına rağmen Avrupa ve Amerikan ülkelerinde olduğu gibi akciğer kanserinin en sık görüldüğü yaş 50-60 lı yaşlardır. Akciğer kanserinin primer tedavisi erken evrelerde bilindiği gibi cerrahi tedavidir. Cerrahi ile beraber diğer tedavi yöntemleri olan kemoterapi ve radyoterapi hastanın yaşla ilgili olarak kardiyovasküler ve akciğer rezervlerine bağlı olarak uygulanmakta veya kısıtlanmaktadır.

Akcığer kanserleri yaşlılarda genellikle iki bölümde incelenir. Küçük hücreli ve küçük hücreli dışı akciğer kanserleridir. Gençlerde olduğu gibi yaşlılarda da erkek kadın oranı 2/1 dir. Akciğer kanseri 5 yıllık yaşam süresi 50 yaşından küçüklerde ortalama % 22.8 iken 65 yaş üstünde bu oran %13.7 dir. Sigara akciğer kanseri gelişiminde primer faktördür.

Akcığer kanserlerinin büyük bir çoğunluğu teşhis edildiğinde ileri evrelerdedir.

Hastaların yaklaşık %15 i lokalize ve cerrahiye uygundur. Diğer %85 lik grup tanıdan itibaren ilk 5 yıl içinde ölmektedirler. Yaşlılarda yapılan birçok çalışma ilerlemiş akciğer kanserli olgularda kemoterapinin yaşam kalitesini uzattığını gösterilmiştir. Buna rağmen ileri cerrahi, kemoterapi ve radyoterapiye rağmen yaşam süresi 2 yılı aşamamıştır. Ancak evre I deki yaşlı akciğer kanserli olgularda uygulanan cerrahi tedavi uzun sağ kalım sağlayabilmektedir. Bu grup hasta sayısı kendi içinde % 5- 10 nu geçmemektedir. Evre I deki küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinin %90 nı opere edilebilmektedir. Geri kalan kısmı yetersiz kardiyovasküler ve akciğer rezervi nedeniyle opere edilememektedir. Son yapılan çalışmalarda evre I de ameliyat mortalite sıfır, 5 yıllık sağ kalım ise % 53-100 arasında bildirilmektedir. Akciğer kanser tarama testleri ile ilgili olarak günümüzde halen tam bir fikir birliği sağlanamamıştır. Bazı yazarlar balgam sitolojisi ve akciğer grafisi incelemelerini temel tarama testleri olarak kabul ederken bazı yazarlar ise son zamanlarda geliştirilen moleküler biyoloji ve bilgisayarlı görüntüleme yöntemleri önermektedirler. Bilgisayarlı tarama yöntemi düz röntgene göre 6 kat daha duyarlı olduğu saptanmıştır.

Uzun dönem sağ kalım çalışmalarında yaşlı olgular için yeterli bilgi bulunmamaktadır. Ancak yaşlı ileri akciğer kanserinde Vinorelbine çalışmasında gösterilmiş ki; vinorelbine verilen grupta bir yıllık yaşam süresi % 32 iken verilmeyen grupta % 14 saptanmış. Lokalize akciğer kanserlerinde standart tedavi torakotomi yoluyla lobektomi veya pnömonektomidir. Harviel ve ark. 80 olguluk 70 yaş ve üzeri retrospektif bir çalışmada tedavi almayan grupta yaşam süresi 3.5 ay, kemoterapi veya radyoterapi verilen grupta 9.8 ay rezeksiyon yapılan grupta ise 30.6 ay ve %18.2 operatif mortalite bulmuşlardır. Berggren ve ark. 70 yaş üstü 82 olguda 5 yıllık yaşam süresini % 32 olarak tespit etmişler. Ameliyat edilmeyen grupta 5 yıllık sağ kalım saptayamamışlar. Shirakusa ve ark. ise 80 yaş ve üstü olgularda evre I de 5 yıllık yaşam süresini %79 olarak bildirmişlerdir.

Cerrahi tedavi kararı verilen yaşlı olgularda uzun dönem sağ kalım beklerken özellikle cerrahiye ait mortalite riskini göz ardı etmeden dengede tutulmalıdır. Yirmi yıl öncesine kadar 65 yaş üstü olgularda cerrahi mortalite çok yüksek olarak rapor edilmektedir. Evans ve ark. 1973 yılında 114 olguluk serisinde bu oranı %20 olarak rapor etmiştir. Bundan on yıl sonra Kuzey Amerika Akciğer Kanseri Çalışma Grubu torakotomi sonrası yaş ve operatif mortaliteyi tekrar vurgulamışlardır. 1983 yılındaki yayınlarında 50 yaş altında mortalite %1.3 iken, 60-69 yaşta %4.1, 70-79 yaşta %7 ve 80-89 yaşta % 8.1 olduğunu yazmışlardır.

Son yıllardaki çalışmalar 70-80 li yaşlarda yapılan standart akciğer rezeksiyonları sonrasındaki operatif mortalitenin genç olgulardakine yaklaştığını ortaya koymaktadır. Kansere özgü uzun sağ kalım bütün yaş gruplarında eşit bulunmuş. Perrot ve ark. 1079 torakotomili olguda 60 yaş altında mortalite oranını %1.3, 60 yaş üstünde % 5.5 olarak bulmuştur. Benzer şekilde Pagni ve ark. 70 yaş üstü 385 olguda % 4.2, 80 yaş üstünde % 2.8 olarak tespit etmiş. Bu çalışmada morbidite her iki grupta da eşit olarak bulunmuştur. Genel olarak yaşlı olgular arasında erken dönemde (1971-1982) mortalite oranı %11.1 olarak rapor edilirken son zamanlarda % 2.6 olarak rapor edilmektedir. Harvey ve ark. 81 olguluk çalışmasında 70 yaş altında mortalite oranını % 1.4 olarak bildirirken, 70-79 arasında % 1.6, 80 yaş üzerinde % 17.6 olarak bildirmektedir. Hanagiri ve ark. 80 yaş üzeri 18 olguda rezeksiyon sonrası mortalite bildirmemişlerdir. Yaşlı olgularda operasyonun genişliği ile operatif mortalite arasında ilişki gösterilmiştir. Evans 65 yaş üstü olgularında lobektomi sonrası %15 mortalite gösterirken pnömonektomide bu oranı %27 olarak tespit etmiştir. Bates ve ark. 70 yaş üstü 100 olguluk seride pnömonektomi sonrası mortalite oranını % 26, lobektomi sonrası %14 tespit etmiştir.

Yaş tek başına akciğer rezeksiyonu için bir kontrendikasyon değildir. Yaşla ilgili olarak akciğer kanserinde histolojik tip, TNM sınıflandırılması ve kürabilite açısından ilişki bulunmamıştır. Postoperatif beklenen FEV1 0.6mL/m<sup>2</sup> ve vital kapasite 0.8mL/m<sup>2</sup> den az ise cerrahi dışı tedavi veya sınırlı rezeksiyonlar önerilmektedir. Akciğer kanserli olgularda yaş cerrahi kontrendikasyon oluşturmazsa da preoperatif düşük arteriyel oksijen, yüksek alveolar-arteriel oksijen farkı ve uzun ameliyat zamanı postoperatif ciddi akciğer komplikasyonları açısından önemli rol oynayabilirler. Japonya'da 7099 olguda yaş ve operatif mortalite açısından karşılaştırma yapıldığında 60 yaşından gençlerde mortalite %

0.4, 60-69 yaşlarında %1.3, 70-79 yaşlarında % 2 ve 80 yaş üzerinde %2.2 bulunmuştur. Bernetin 2000 yılında yaptığı karşılaştırılmalı çalışmasında 50 yaşından genç 92 olgunun 70 yaş üstü 120 olguya göre operatif mortalite farkı olmadığını belirtmiştir. (%2.2 ye %2.5). Uzun süreli yaşamı benzer bulmuştur. Oliaro ve ark. 70 yaş üstü 258 olguluk çalışmasında postoperatif mortalite % 3.1, morbidite %39.1 tespit etmiştir. Bu yüksek morbiditeyi, multipl yandaş hastalık varlığına bağlamıştır. Multivaryant analizler uzun süreli yaşamın tümörün evresine bağlı olduğunu yaşı bir ilişkisinin olmadığını göstermiştir.

Anestezi ve ağrı tedavisindeki ilerlemeler kesinlikle standart akciğer rezeksiyonu sonrası oluşacak mortaliteyi azaltmıştır. Bu nedenle son zamanlarda mortalite oranları genç olgu grupları ile aynı olmaktadır. Yaş postoperatif mortalite ile direk ilişkili olmasa da morbiditeyle birlikteliği gösterilmiştir. 60 yaş üstü 331 olguluk seride major akciğer rezeksiyonlarında risk faktör olarak erkek cinsiyet, pnömonektomi ve beklenen FEV1 değeri major komplikasyon riski olarak belirtildi. Bunlardan en önemlisi beklenen FEV1 değerinin düşük olması idi. Yüksek riskli olgularda egzersiz testi, 6 dakikalık yürüme ve merdiven tırmanma testi değerli testler olarak belirtilmiştir.

Yaşlı olgularda görülen akciğer kanserlerinin yanında bir veya daha çok sayıda yandaş hastalıkları bulunmaktadır. Mayo klinikten Bernard ve ark. 639 olgudan pnömonektomi yapılanların yaklaşık %47.7 sinde yandaş hastalık saptamışlardır. Bunlardan %28.6 sı kronik obstruktif akciğer hastalığı, %13.1 koroner arter hastalığı, %9.1 i kardiyak aritmi ve %8.5 i şeker hastalığı idi. Komplikasyon oranı %43.2 idi ve çoğunluğunu kardiopulmoner komplikasyonlar oluşturmaktaydı. Bu çalışmada ileri yaşı postoperatif kardiopulmoner komplikasyon ile anlamlı istatistiksel sonuç belirtildi. Morbidite için yaş, azalmış FEV1 değeri kadar önemli bir parametredir. Araştırmacılar postoperatif sıkıntılarını en aza indirilmesi için gizli kardiyovasküler hastalıkların ortaya çıkarılmasına ve pulmoner fonksiyonları en üst düzeye çıkarılmasına gayret gösterilmelidir sonucuna varmıştır. Bunun içinde sigara bıraktırılması, enfeksiyon varsa tedavi edilmesi ve bronkospazmın giderilmesi gerekmektedir. İntraoperatifte hiler damarların intraperikardial kontrolü ve bronşial güdüğün ek doku örtü ile kuvvetlendirilmesi önerilmektedir. Temel olarak yaşlı olgularda pulmoner kapasite ile ilgili inoperabilite kriterleri şunlardır

1. Dinlenme halinde hiperkapni ( $P_{CO_2} > 45$  mmHg )
2. Egzersiz halinde hiperkapni ( $P_{CO_2} > 45$  mmHg )
3. Hipoksemi ( $PO_2 < 50$  mmHg )
4. Pnömonektomi için FEV1 < 2000mL, FVC<2000 veya MVV< %50.
5. Lobektomi için FEV1 < 1500 mL
6. Cerrahi sonrası beklenen FEV1< 800 mL

Harpole ve ark. 65 yaş üstü olgularda sağ toraks girişimleri ve ritm bozukluklarını pnömonektomi sonrası büyük risk faktörleri olarak belirtmişlerdir. Supraventriküler ritm bozukluklarının pnömonektomi sonrası 1 ile 5 gün arasında yaklaşık %24 oranında oluştuğu bildirilmektedir. Joo ve ark. 105 olguluk serilerinde %10 oranında atrial fibrilasyon ve solunum yetmezliği rapor etmişlerdir.

Akciğer kanseri tedavisi gerektiren yaşlı olgu popülasyonu her geçen gün artmaktadır. Standart lobektomi güvenli ve etkilidir. Hem segmental hem de lob rezeksiyonu sonrası görülen morbidite ve mortalite oranları gençlerle aynıdır. Daha büyük genişletilmiş rezeksiyonlar sonrası komplikasyon oranları artmaktadır. Yaşlı olgularda akciğer rezeksiyonu düşündüğümüz zaman solunum fonksiyon testiyle beraber egzersiz testi, kan gazı, diffüzyon kapasitesi ve nükleer ventilasyon-perfüzyon çalışması yapılmalıdır. İntraoperatif kanama ve travma minimal olmalıdır. Etkin ağrı kontrolü, erken mobilizasyon, akciğer fizyoterapisi, derin ven tromboz profilaksisi ve elektrokardiografik monitorizasyon postoperatif bakımın önemli konularıdır.

Minimal invazif teknikler yaşlı olgularda akciğer rezeksiyonunda önemli avantajlar sağlamaktadır. Daha az ağrı nedeniyle postoperatif morbidite ve dolayısıyla mortalite oranını azaltacaktır. Kas koruyucu torakotomilerin ağrıyı hafiflettiği, hastanede kalış süresini kısalttığı ve ağrı kesici ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir. Video yardımlı torasik cerrahi (VATS) yaşlı olgularda lobektomi ve wedge rezeksiyon için kullanılmaktadır. Bu konuda özellikle bazı klinikler, bu yaklaşımın uygulanabilir ve güvenli olduğunu göstermişlerdir. Evre I akciğer kanserlerinde VATS ile lobektominin erken sonuçları açık cerrahi ile aynı olduğunu göstermiştir.

Sonuç olarak yaşlı akciğer kanseri olgularında çok iyi preoperatif multidisipliner yaklaşım ile değerlendirilmeli. İntraoperatif maksimum özen gösterilmeli ve postoperatif ciddi efektif bir bakım gerekmektedir.

### Benign akciğer hastalıkları

Yaşlı hasta popülasyonunda iki önemli rahatsızlık mevcuttur. Bunlar pnömone ve kronik bronşittir. Bu yaş grubunda hastaneye yatanlar arasında pnömone, kalp hastalıkları ve fraktür ardından üçüncü sırada yer almaktadır. Pnömone ve kronik bronşit birlikteliği kalp hastalıklarından sonra ikinci sıklıkta yer almaktadır.

Kronik bronşit ve amfizem, sağlık kuruluşların yoğunlukla ilgili olduğu konulardandır. Ancak bu konudaki gelişmeler henüz istenildiği düzeye ulaşmamıştır. Bütün raporlar ileri araştırmalar gerektiği yönünde sonuçlar bildirmiştir.

Pnömone cerrahi bir hastalık olmamakla beraber komplikasyonu olan ampiyem tedavisinde yeri vardır. Uzun zamandan beri torakotomi ve dekortikasyon ampiyem tedavisini oluştursa da son zamanlarda plevral drenaj ve antibiyotik tedavisi primer yaklaşım şeklidir. Özellikle düşkün olan yaşlı hastalarda öncelikle tüp torakostomi ve fibrinolitik tedavi denenmelidir. Cameron ve ark. fibrinolitik tedavi ile başarı sağladıklarını rapor etmişlerdir.

Ampiyem tedavisindeki diğer bir teknik VATS kullanımıdır. Bu teknik ampiyem için ilk defa 1985 yılında tariflenmiştir. O zamandan beri başarı ile uygulanmış birçok rapor yayınlanmıştır.

### Kaynaklar

1. Jaklitsch M.T., Bueno R, Swanson S.J. et al. New surgical options for elderly lung cancer patients. Chest 1999; 116:480-5.
2. Matsuoka H, Okada M, Sakamoto T, et al. Complications and outcomes after pulmonary resection for cancer in patients 80 to 89 years of age. Eur J Cardiothorac Surg 2005; 28: 380-3.
3. Tokar A, Solak O, Günlüoğlu Z, ve ark. Yaşlı hastalarda akciğer kanseri tedavisi. Solunum 2001; 3: 9-13.
4. LoCicero J, Yee J. Geriatric General Thoracic Surgery. Chapter 5. Geriatric Surgery.

## **KONFERANS**

### **“Pulmoner Emboli Konferansları”**

Oturum Başkanı

Pulmoner Tromboembolide Profilaksi

Pulmoner Tromboembolide Tedavi Sorunları

Tülay ÖZDEMİR

Levent ERKAN

Candan ÖĞÜŞ



## PULMONER TROMBOEMBOLİ PROFİLAKSİSİ

**Levent ERKAN**

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Samsun

Venöz tromboembolizmin (VTE) profilaksisi akut derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner embolilerin (PE) önlenmesi başta olmak üzere, ileriye dönük DVT/PE ve post flebitik sendroma yol açabilen venöz valvüler zedelenmelerin önlenmesi için de çok önemlidir. Diğer taraftan semptomatik proksimal DVT daha önce asemptomatik olan distal DVT nin proksimale yayılımından oluşabilir. Fatal pulmoner embolilerin önemli miktardan, semptomatik DVT yi izleyerek oluşmaz. Cerrahi durumlardaki tartışılmaz önemi yanında, dahili hastane ölümlerinin en önlenbilir nedeninin PE olması da VTE profilaksinin önemini ortaya koyan diğer bir durumdur.

VTE ye predispozisyon yaratan cerrahi durumlar kısaca, 40 yaş üzeri, genel cerrahi, ortopedi, üroloji, jinekoloji ve obstetrik, nöroşirürji ameliyatları ve travma olarak sıralanabilir. VTE ye predispozisyon sağlayan dahili hastalıklar ise, düşük kardiyak "output" durumları, önceki tromboemboli, obesite, polistemia vera, immobilizasyon, felç, inflamatuvar barsak hastalıkları, paroksizmal nokturnal hemoglobinüri, kanser, nefrotik sendrom, östrojen tedavisi, sepsis, lupus antikoagülanları olarak sıralanabilir.

Dahili durumlar için profilaksi önerileri, konjestif kalp yetmezliği veya ağır respiratuvar hastalıkla akut olarak hastalanan veya kanser, DVT hikayesi, sepsis, akut nörolojik hastalık dahil bir veya daha fazla risk faktörü nedeniyle yatağa bağlı dahili hastalığı veya inflamatuvar barsak hastalığı olan ve akut tıbbi nedenle gelen yatalak kanser hastalarına, düşük doz heparin ("LDUH") veya düşük molekül ağırlıklı heparin ("LMWH") uygulanmasıdır. Yoğun bakım servislerine yatırılan her hasta da başlangıçta VTE riski açısından gözden geçirilmelidir. Bu doğrultuda hastaların çoğu tromboprofilaksi alır.

Düşük risk grubundaki genel cerrahi hastalarına (ek riski bulunmayan, 40 yaşın altında, komplike olmayan minör ameliyat geçirecek) profilaksi önerilmez. Erken ve ısrarlı mobilizasyon esastır. Orta risk grubundakilere (ek riski olmayan, 40 ile 60 yaş arasındaki, minör veya major ameliyat geçirecekler; ek riski olup da minör cerrahi geçirecek hastalar), LDUH veya LMWH, intermitant pnömotik kompresyon (IPK) veya elastik kompresyon çorabı (EKÇ) tavsiye edilmektedir. Yüksek riski olanlara (ek riski olmayan, 60 yaş üstünde, major olmayan cerrahi geçirecekler; 40 ile 60 yaş arasında ek riski olan ameliyat olacak hastalar; major cerrahi geçirecek 40 yaş üstündeki veya ek risk faktörü olan hastalar), LDUH veya LMWH ve/veya İPK uygulanır. Çok yüksek risk grubunda ise (40 yaş üstünde major cerrahi geçirecekler; geçirilmiş VTE si veya malign hastalığı olan hastalar; hiperkoagülasyon durumu olanlar) LDUH veya LMWH veya oral antikoagülanlar, EKÇ ve/veya IPC ile kombine edilebilir.

Major jinekolojik veya major ürolojik açık ameliyat geçirecek hastalara LDUH günde 2 veya 3 kez uygulanır. Elektif total kalça veya diz protezi ameliyatlarında LMWH, fondaparinux, ayarlanmış doz (INR:2,5) vitamin K antagonistinden biri önerilmektedir. Kalça kırığı ameliyatına alınacak hastalar için ise fondaparinux, ayarlanmış doz vitamin K antagonisti veya LDUH kullanılmaktadır. Travma geçirmiş ve en az bir risk faktörü bulunan hastalara da tromboprofilaksi uygulanması önerilmektedir. Bu amaçla LMWH, bunun kullanımına bir kontrendikasyon varsa IPC veya EKÇ tavsiye edilmektedir.

## PULMONER TROMBOEMBOLİDE TEDAVİ SORUNLARI

### Candan ÖĞÜŞ

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Antalya

PTE tedavisi, tedavi amacına uygun olarak gruplandırılabilir:

1. Trombüs gelişiminin önlenmesi (profilaksi)
2. Pıhtının büyümesi, yeni pıhtı oluşumunun önlenmesi (antikoagülasyon)
3. Stabil olmayan, major tromboembolizmin direkt tedavisi (trombolizis, embolektomi)
4. Organize olduktan sonra rezorbe olmayan tromboembolik materyalin uzaklaştırılması (tromboendarterektomi)

Anatomik olarak küçük embolilerde, hemodinamik, solunumsal ve diğer fizyolojik parametrelerde olumsuzluk gelişmez, hatta olgu asemptomatik olabilirken masif pulmoner embolili olgularda kardiyojenik şok ve ani ölüme kadar uzanan ağır klinik tablolar gelişebilmektedir. Bazı olgularda antikoagulan tedavi ile mükemmel prognoz sağlanırken, masif embolilerde trombolizis ve embolektomi gündeme gelebilmektedir. Pulmoner tromboembolilerin tanı koyulamayıp tedavisiz kalmaları durumunda, % 30'lara ulaşan mortalite riski, doğru tanı konup tedavi edildiğinde % 8-10 düzeylerine düşmektedir. Tedavisiz bırakılanlarda en önemli komplikasyonlar, hastalığın tekrarlaması ve mortalitesidir. Hastalığın tedavisinde kullanılan ilaçlar ve cerrahi girişimler de, morbidite ve mortalite riski taşımaktadır.

PTE tedavisinin temel taşı antikoagulan tedavide; standart (unfractionated) heparin (UFH), düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ve oral antikoagulanlar kullanılmaktadır. UFH ve DMAH kullanımında karşılaşılan başlıca tedavi sorunları; kanama ve heparine bağlı trombositopeni (Heparin induced thrombocytopenia: HIT) dir. UFH kullanılırken heparin rezistansı sorun olabilir. Tedavi sırasında deri döküntüleri, osteoporoz, hipersensitivite reaksiyonları (ürtiker, rinit, angionörotik ödem, bronş astımı, ateş, titreme, taşikardi, takipne, siyanoz, şok) gelişebilir. Warfarin tedavisinin yeterliliğinin değerlendirildiği INR takibinde, terapötik pencere dardır. Hasta uyumsuzluğuna ek olarak, genetik faktörler, emilimin diğer ilaçlarla ve besinlerle etkileşimi nedenleriyle etkili doz ayarlanmasında sorunlar yaşanabilir. Warfarin tedavisinin INR (international normalized ratio) ile takibinde:

- \* INR > 3 fakat < 5 ise ve belirgin kanama yoksa; hafif yüksekliklerde doz azaltması gerekmez, belirgin yüksekse doz azaltılır ya da atlanır, sık takip edilir, uygun düzeye gelince daha düşük doz başlanır. .
- \* INR ≥ 5 fakat < 9 ise ve belirgin kanama yoksa; warfarin 1 veya 2 doz atlanır, sık takip edilir, uygun düzeye gelince daha düşük doz başlanır. Eğer kanama riski yüksekse ≤ 5 mg. oral K1 vitamini verilir.
- \* INR ≥ 9 ve belirgin kanama yoksa; warfarin tedavisi kesilir, 5-10 mg. oral K1 vitamini verilir ve INR'nin 24-48 saat içinde azalması beklenir. Terapötik düzeye düştüğünde, daha düşük doz başlanır.
- \* INR yüksek ve ciddi kanama varsa; warfarin tedavisi kesilir, 10 mg. IV yavaş infüzyonla K1 vitamini uygulanır ve gerekirse taze donmuş plazma ( alternatifleri konsantre protrombin kompleksi, rekombinant faktör VIIa) verilir. K1 vitamini her 12 saatte bir tekrarlanır.

Hayatı tehdit eden kanama varsa; warfarin tedavisi kesilir, konsantre protrombin kompleksi ( ya da rekombinant faktör VIIa) ve 10 mg. IV K1 vitamini uygulanır. INR takibiyle gerekirse tekrarlanır.

UFH uygulamasında en çok tercih edilen yol intravenöz devamlı infüzyondur. Aralıklı verildiğinde, günlük total doz gereksinimi arttığı gibi kanama komplikasyonu da artar. Heparin tedavisinde en sık beklenen sorun kanamadır Major kanama, UFH verilen olgularda % 0-7, DMAH kullanılanlarda % 0-3 oranında görülür. Heparine bağlı kanama geliştiğinde, tedavi kesilir. Heparin yarı ömrü 60-90 dak. olduğundan, aPTT düzeyi ortalama 6 saat içinde normale döner. Kanama şiddetine göre ya daha düşük doza heparin yeniden başlanır, ya da alternatif tedaviler seçilir. Yaşamı tehdit eden bir kanama söz konusu ise, fibrinojen ve faktör VII içeren taze donmuş plazma ve heparin antidotu protamin süfat uygulanır. Heparin tedavisinde HIT, genellikle heparine başladıktan 4-14 gün sonra gelişir. HIT'li bir hastada alternatif antikoagulan kullanmaksızın heparin tedavisinin kesilmesi, trombotik komplikasyon riskini arttıracığı için önerilmez. Günümüzde HIT tedavisinde kullanılan antitrombotik ajanlar, direkt trombin inhibitörleri argatroban, lepirudin ve bivalirudin ile danaparoid sodium'dur.

Hedeflenen aPTT düzeyine ulaşmak için, günlük 35000 U'den daha fazla UFH gereksinimi olan bu olgularda 'heparin rezistansı' olduğu düşünülür. Bu olguların heparin tedavisi monitörizasyonunun aPTT yerine, anti-Xa aktivitesi 0.35-0.67 IU/mL arasında olacak yapılması, eğer anti-Xa aktivitesi bakılmıyorsa, UFH yerine DMAH veya fondaparinux kullanılması önerilmektedir.

Trombolitik ilaçlar ile tedavi sırasında karşılaşılan en korkulan sorun kanamadır. Embolektomi ve tromboendarterektomide ise mortalite riski yüksektir. Sirozun eşlik etmediği portal hipertansiyonlu olgularda antikoagulan tedavinin kanama riskini arttırmadığı, ancak sirotik hastalarda riskin yüksek olduğu, yarar- zarar oranının değerlendirilmesi gerektiği bildirilmektedir.

Renal yetmezlikli olgularda, heparine bağlı kanama riski artar. Kreatinin klirensi <30 mL/dak. olan olgularda, UFH kullanılması önerilir. Kanserli olgularda DMAH'lerin, hem başlangıç tedavisinde, hem de uzun dönem profilakside tercih edilmeleri önerilmektedir. Antikoagulan tedavinin süresi, metastatik maligniteli olgularda sınırsız olmalıdır. Metastazi olmayan malignitelere ise olgu antitümör tedavi alırken ve hastalık aktif olduğu sürece devam edilmelidir. Gebelerde warfarin kullanılmaz. Öncelikle DMAH'ler tercih edilir. Uzun süreli kullanımda UFH'nin yan etkileri daha fazladır, kanama, HIT ve semptomatik osteoporoz riski yüksektir. Nadiren de olsa, hayatı tehdit eden PTE'de trombolitik tedavi gerekli olabilir. Bu konuda deneyimler sınırlıdır ve major kanama riski yüksektir.

Uygun antikoagulan tedaviye rağmen VTE tekrarlarsa, V. cava filtresi uygulaması, warfarin tedavisinin dozunu arttırmak (INR>3), parenteral antikoagulanları süresiz kullanmak gibi yaklaşımların hepsi önerilmektedir. Uzun süreli DMAH kullanımı en kabul gören yaklaşımdır. Masif pulmoner embolide trombolitik tedavi ile trombolizis başarısız olursa, hayat kurtarmak için uygulanacak cerrahi embolektomi, farklı bir ajanla trombolitik tedavinin tekrarlanmasına göre daha iyi sonuç verir. Trombolizisin sağlanmadığı olgular, olanaklıysa gelişmiş kardiyak cerrahi merkezlerine sevk edilmelidirler.

#### Kaynaklar

1. Fishman's pulmonary diseases and disorders. Editor- in- chief Fishman A.P.: 1998.
2. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. Lancet 2004; 363:1295-305.
3. Ansel Jack, Hirsh Jack, Poller Leon, et al. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists. Chest 2004; 126:204-33.
4. Agnelli G. Anticoagulation in prevention and treatment of pulmonary embolism Chest 1995;107: 39-44.
5. Bartholomew JR. Transition to an oral anticoagulant in patients with heparin-induced thrombocytopenia. Chest 2005;127:275-345.
6. ACCP Consensus Committee on Pulmonary embolism. Opinions regarding the diagnosis and management of venous thromboembolic disease. Chest 1998; 113:499-504.
7. Rondina MT. et al. The treatment of venous thromboembolism in special populations. Thrombosis Research 2006, in press.
8. Lee YYA. Management of thrombosis in cancer: primary prevention and secondary prophylaxis. British Journal of Haematology 2004; 128:291-302.
9. Greer Ian A., Prevention and management of venous thromboembolism in pregnancy. Cli Chest Med 2003; 24:123-37.
10. Meneveau N, et al. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism Chest 2006; 129:1043-50.

## **YUVARLAK MASA**

### **“Diffüz Parankimal Akciğer Hastalıklarında Tanısal Yaklaşım”**

Oturum Başkanı

Oya KAYACAN

Klinik ve Fonksiyonel Değerlendirme

Oya KAYACAN

Radyoloji

Çetin ATASOY

İnvazif Girişimler

Hakan KUTLAY

## KLİNİK VE FONSIYONEL DEĞERLENDİRME

Oya KAYACAN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Cebeci Hastanesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Diffüz interstisyel akciğer hastalıkları (DİAH), akciğer interstisyumunu tutan, bilinen veya bilinmeyen nedenlere bağlı gelişen, yaklaşık 150 hastalıktan oluşan heterojen bir hastalık grubudur. Akciğer interstisyumunu tuttuğu için Interstisyel Akciğer Hastalıkları olarak adlandırılmasının yanı sıra son yıllarda diffüz bir tutulum olması nedeniyle DİAH olarak adlandırılmaktadır. Akciğer enfeksiyonu veya malignitesi olmayan, immün sistemi normal bir olguda,

- efor dispnesi,
- öksürük,
- akciğer radyografisinde bilateral diffüz infiltratlar,
- restriktif solunum fonksiyon bozukluğu, diffüzyon kapasitesinde (DLCO) düşüş, istirahat veya eforla alveolo-arteryel gradientte (P<sub>A-a</sub> O<sub>2</sub> artış,
- histopatolojik olarak akciğerde fibrozis, inflamasyon, granümatöz değişiklikler veya eşlik eden sekonder vasküler değişikliklerin varlığında DİAH düşünülmelidir (1).

DİAH'nda alveol, kapiller endoteli veya alveol epitelinin kaynaklanan bir inflamasyon söz konusudur. Bu inflamasyon, DİAH'nın temel patolojisini oluşturan alveolittir. Lenfositik, nötrofilik ve eozinofilik olmak üzere üç tip alveolit vardır. Bazı alveolitler bazı DİAH'nda ön planda olmakla beraber birçok hastalıkta bunlar bir arada görülebilirler.

### Anamnez

Anamnezde dikkat edilecek bazı noktalar ayrıntı tanıda yararlı olabilir (2). Yaş, cinsiyet, sigara öyküsü, çevresel ve mesleki maruziyetler, ilaç kullanımı, soy geçmiş ve eski akciğer grafileri özellikle gözden geçirilmelidir. Sarkoidoz, bağ dokusu hastalıklarının akciğer tutulumu, eozinofilik granülom ve lenfanjiyomiyomatozis daha çok genç erişkinlerde görülürken kronik eozinofilik pnömoni orta yaşlı kadınlarda, IPF 50 yaş ve sonrasında görülmektedir. Anamnezde ayrıca sigara öyküsü, mesleki ve çevresel maruziyetler, hemoptizi, tekrarlayan pnömotoraks ve sinüzit ve aile öyküsü dikkatle alınmalıdır.

### Semptom ve fizik muayene bulguları

DİAH'nda başlıca semptomlar dispne, öksürük, hemoptizi, hışıltılı solunum ve yan ağrısıdır (2, 3). Semptomların süresi ve tipi ayrıntı tanıda yol gösterebilir. DİAH'nda fizik muayene bulguları tanı koydurmaz, ancak yönlendirici olabilir. İnspeksiyonda çomak parmağın görülmesi öncelikle IPF'yi düşündürmelidir. IPF'li olguların %40-70'inde çomak parmak bulunur. Benzer şekilde romatoid artritli olgularda da görülebilir. Skleroderma, sarkoidoz, hipersensitivite pnömonisi, Langerhans hücreli histiositozda ise nadirdir. Eritema nodozum gibi deri döküntüleri sarkoidozun akut formunda ve tüberkülozda dikkati çeken bir bulgu olabilir. Oskültasyonda, özellikle akciğer tabanlarında, tüm inspiriumu dolduran ince nitelikli raller (Velcro rali veya selofan rali) başta IPF olmak üzere birçok DİAH'nda duyulur (2, 3). Tükürük bezi büyümesi sarkoidoz ve lenfositik interstisyel pnömonide, lenfadenopati sarkoidoz, eozinofilik granülom ve neoplazmlarda saptanabilir. Sarkoidoz düşünülen olgularda, özellikle epitrokleal lenf bezlerinin muayenesi unutulmamalıdır. İleri olgularda pulmoner hipertansiyon ve kronik kor pulmonaleye ait semptom ve bulgular da eklenebilir.

### Laboratuvar bulguları

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) artmıştır. Tam kan sayımında anemi, lökositoz veya lökopeni, trombositopeni ve eozinofili görülebilir. Ayrıca kanda çeşitli antikor, immün kompleks ve gamaglobulinler bakılabilir. Kan biyokimyasında değişiklikler görülebilir. Böbrek tutulumunda idrar bulguları da görülebilir. Akciğerlerde restriksiyona yol açan bu hastalıklar grubunda solunum fonksiyon testlerinde restriktif ve bazen obstrüktif değişiklikler, difüzyon kapasitesinde düşme, gaz alımveriminde bozulma saptanır.

### Bronkoskopi

Bronkoskopide görülebilecek çok fazla bir bulgu yoktur. Ancak sarkoidozun endobronşiyal tutulumunda pürüklü mukoza görünümü oldukça tipiktir. Bronkoskopinin başlıca amacı materyal olarak histopatolojik tanıya gitmektir. Bronkoalveoler lavaj (BAL) ve transbronşiyal akciğer biyopsisi (TBAB) en önemli materyallerdir.

**Bronkoalveoler lavaj (BAL):** BAL akciğer parankim hastalığını güvenilir bir şekilde gösteren bir materyaldir. Alınan sıvı sitolojik, bakteriyolojik ve biyokimyasal çeşitli yöntemlerle incelenir. BAL incelemesine diferansiyel sitoloji ile başlanarak "Aktif alveolit var mı?" sorusuna yanıt aranmalıdır. Lenfositik, nötrofilik ve eozinofilik olmak üzere üç tip alveolit vardır. Alveolit tiplerinin birbiriyle örtüştüğü unutulmamalıdır. BAL incelemesi, alveoler dolum hastalıkları, enfeksiyonlar ve maligniteler dışındaki DİAH'nda kesin tanı vermez, ancak ortaya koyduğu alveolit tipiyle ayrıntı tanıda yol gösterici olur. Bundan sonraki aşamada, özellikle lenfositik alveolitlerde, lenfosit alt gruplarına bakılarak ayrıntı tanı yapılmalıdır. BAL hücrelerinin aktivite kriterleri immünsitolojik inceleme ile ortaya konur (4). BAL'da diferansiyel sitolojik inceleme yapılmadan sadece immünsitolojik inceleme ile tanı konulamaz.

**Bronş mukoza biyopsisi:** Sarkoidoz mukozada lezyon yapabildiği için bu olgularda mukoza biyopsisi sonuç verebilir. Özellikle trakea, karina ve ana bronşlardan mukoza örneği alınabilir.

**Transbronşiyal Akciğer Biyopsisi (TBAB):** Fiberoptik bronkoskopiyle akciğer parankiminden transbronşiyal akciğer biyopsisi (TBAB) almak mümkündür. TBAB, yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografide patolojik görünen yerlerden alınır. Ancak bu bölgeler fibrozun yoğun olduğu yerler olduğundan buradan alınan TBAB tanı vermeyebilir. İnfiltratif görünümün burada yoğunlaştığı durumlar dışında orta lob ve linguladan TBAB almaktan kaçınılmalıdır. TBAB'nin, görünen belirgin anormal bölgelere komşu, normal görünümlü yerlerden alınması daha uygundur. Toplam 2-4 örnek alınması tanı olasılığını arttıracaktır. Alınan örneklerin yeterli kabul edilebilmesi için alveol dokusu içermelidir.

**Bakteriyolojik inceleme:** Balgam ve bronkoskopik materyalin bakteriyolojik incelemesi unutulmamalıdır. Özellikle kronik milier tüberkülozlu olgularda yayma negatif bile olsa kültürde üreme görülebilir.

IPF için, ATS ve ERS'nin ortak uzlaşma raporlarına göre (5,6) bazı kriterlere göre tanı konabilir (Tablo I).



**Tablo 1:** İPF’de tanı kriterleri**1. Major kriterler:**

- ilaç toksisitesi, çevresel maruziyetler ve bağ dokusu hastalıkları gibi bilinen DİAH nedenleri ekarte edilmelidir.
- Restriktif solunum fonksiyon bozukluğu ve gaz alım veriminde bozulma.
- İki taraflı, bazallerde retiküler değişiklikler, YRBT’de minimal buzlu cam görünümü.
- TBAB veya BAL’da başka bir hastalık varlığının gösterilememesi.

**2. Minor kriterler:**

- Yaş > 50.
- Nedeni açıklanamayan, sinsü başlangıçlı efor dispnesi.
- Hastalık süresi  $\geq 3$  ay.
- İki taraflı, bazallerde inspiratuar raller (Velcro ralleri).

Dört major ve üç minor kriter tanı için yeterlidir.

**Kaynaklar**

- Raghu G. Interstitial lung disease: A clinical overview and general approach. In: Fishman AP ed. Fishman’s Pulmonary Diseases and Disorders. 3rd edition. Mc Graw Hill, 1998: 1037-1053.
- Talmadge E. King, jr. Approach to the patient with interstitial lung disease. In: Crapo JD, Glassroth J, Karlinsky JB, King TE, Jr. eds. Baum’s Textbook of Pulmonary Diseases. 7th edition. Lippincott Williams and Wilkins. 2004; 455-468.
- Glaspole I, Conron M, du Bois RM. Clinical features of diffuse parenchymal lung disease. In: Olivieri D, du Bois RM, eds. Interstitial Lung Diseases. Eur Respir Monograph 2000; 5 (monograph 14): 1-14.
- Teschler H, Costabel U. Lungenparenchymerkrankungen: Differenzierung mittels bronchoalveolaerer Lavage. In: Konietzko G, Costabel U, Müller K-M, eds. Generalisierte Lungenparenchymerkrankungen. Steinkopff Verlag Darmstadt 1990: 48-74.
- The Joint Satatement of the American Thoracic Society and The European Respiratory Society. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Diagnosis and Treatment. International Consensus Statement. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 646-64.
- du Bois RM, Wells AU. Cryptogenic fibrosing alveolitis/idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir J 2001; 18: (Suppl. 32): 43s-55s.

## **PANEL**

### **“Pulmoner Vaskülitler”**

Oturum Başkanları

Patogenez

Tanısai Yaklaşım

Tedavi Yaklaşımı

Ercüment EGE, İnci GÜLMEZ

Oğuzhan OKUTAN

Füsün TOPÇU

İnci GÜLMEZ

## PATOGENEZ

**Oğuzhan OKUTAN**

Gata Haydarpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çamlica Göğüs Hastalıkları Servisi, İstanbul

Vaskülitler, kan damarı duvarının inflamasyon ve nekrozu ile karakterize bir grup hastalık olarak tanımlamak mümkün. Vaskülitler nadir görülen hastalıklardan olup insidansının 20-100/milyon ve prevalansı 150-450/milyon olduğu bildirilmektedir. Her hangi bir çapta veya organdaki damarlar etkilenebilmektedir. Ortaya çıkacak klinik ve patolojik özellikleri değişik olup etkiledikleri damarın yapısına bağlıdır. Akciğerler vaskülitlerden en fazla etkilenen organlardır. Bu etkileşim tek başına olabileceği gibi sistemik tutulumun bir parçası da olabilir. Vaskülitlerin için 1994 yılında yapılan Chapel Hill sınıflandırılması kullanılmaktadır (Tablo 1). Bu sınıflandırmada daha çok etkilenen damarın çapı dikkate alınmıştır.

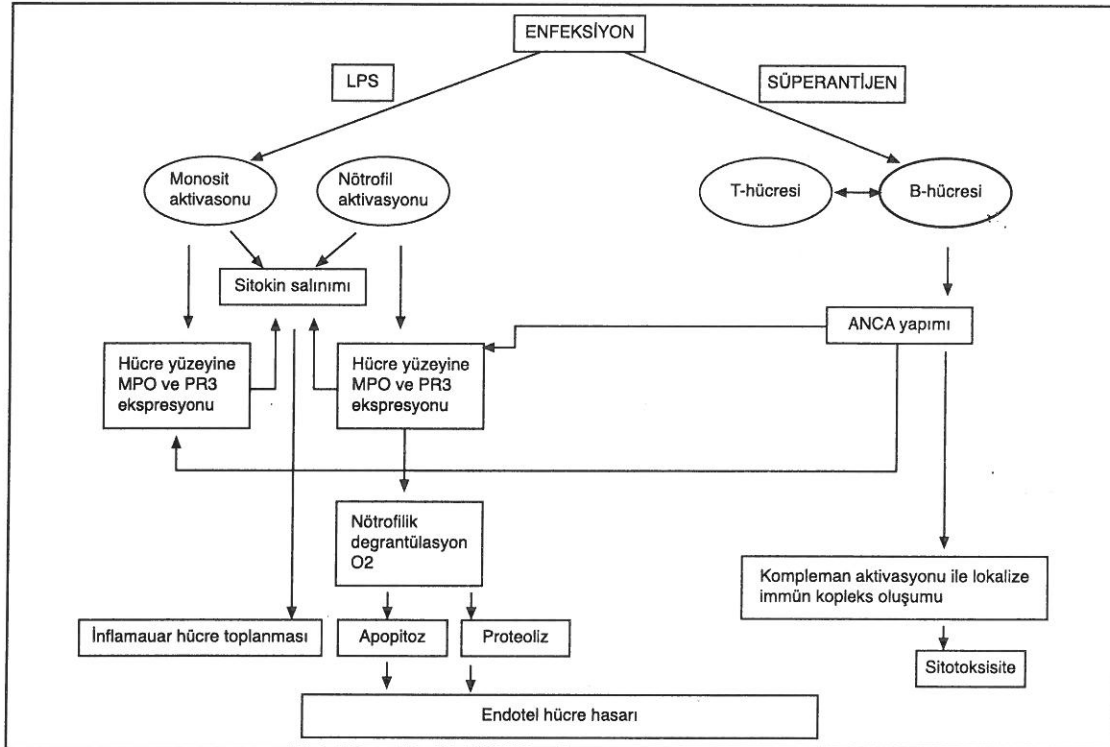
**Tablo 1:** Chapel Hill sınıflaması

|                                                       |
|-------------------------------------------------------|
| Büyük damar vaskülitleri                              |
| Giant cell (temporal) arteritis                       |
| Takayasu arteritis                                    |
| Orta boy damar vaskülitleri                           |
| Polyarteritis nodosa (klasik polyarteritis nodosa)    |
| Kawasaki hastalığı                                    |
| Küçük damar vaskülitleri                              |
| Wegener's granulomatozis#                             |
| Churg-Strauss sendromu#                               |
| Mikroskopik polyangiitis (mikroskopik polyarteritis)# |
| Henoch-Schönlein purpura*                             |
| Essansiyel kryoglobulinemik vaskülit*                 |
| Kutanöz leukositoklastik vaskülit*                    |

#: ANCA-vaskülit, \*:immune kompleks-vaskülit

Vaskülitlerde damar duvarındaki inflamasyon ve bunun sonucunda ortaya çıkan doku iskemisi klinik bulgulardan sorumludur. Vaskülitik lezyonların oluşumunda enfeksiyonlar sayılsa (Tablo 2) da pek çok formunda enfeksiyon ajanı saptanmamıştır. Enfeksiyonla ilgili teorilerde ANCA antijenleri ile enfeksiyon patojenlerinin antijenik yapılarının benzerliği ileri sürülmüştür. Tetikleyici faktörün enfeksiyon kaynaklı olduğu enflamatuar süreç Şekil 1'de görülmektedir.

Tetikleyici faktörler arasında özellikle solunum sisteminin etkilenmesi nedeniyle inhalan ajanlar araştırılmıştır. Bunların içerisinde silika, inhalan organik solventler ile sistemik vaskülitler arasında ilişki saptanan çalışmalar vardır. Ayrıca hidrazalin, allopürinol, propiltiourasil gibi ilaçlarda vaskülit gelişiminde etkili olabileceği ileri sürülmektedir. İlaçlara bağlı gelişen vaskülitlerde de ANCA'nın rolü olduğuna dair bulgular saptanmıştır. Propiltiourasil kullanımı sonucu gelişen vaskülitlerde ANCA pozitifliği saptanmıştır. Burada propiltiourasilin metabolizmasında MPO'nun rol aldığı ileri sürülmektedir.



**Şekil 1:** Tetikleyici faktörün bir enfeksiyon ajanının düşünülüğü ANCA aracılıklı vaskülitlerde enflamatuar sürecin gelişimi

Enfeksiyonun dışında vaskülitlerde  
 eozinofili ve IgE düzeyinin doku ve kanda yüksekliği ile birlikte olduğu (CSS)  
 antikor aracılı (ANCA) (WG, CSS, MPA)  
 immün kompleks aracılı (HSP, PAN)  
 T hücre aracılı hipersensibilite (GCA, TA)  
 bağlı enflamasyon gelişebilmektedir. Tablo II'de vaskülitlerin patolojik sınıflaması görülmektedir.

**Tablo II: Vaskülitlerin patolojik sınıflandırılması**

|                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------|
| ▪ <b>Vasküler yapının direkt enfeksiyonu</b>                            |
| ▪ <b>Bakteriyal vaskülitler (neisserial vb.)</b>                        |
| ▪ <b>Spiroketal vaskülitler (sifilitik)</b>                             |
| ▪ <b>Mikrobakteriyal vaskülitler (tüberküloz)</b>                       |
| ▪ <b>Riketsiyal vaskülitler (Rocky Mountain spotted fever)</b>          |
| ▪ <b>Fungal vaskülitler (aspergillosis)</b>                             |
| ▪ <b>Viral vaskülitler (herpes zoster)</b>                              |
| ▪ <b>İnfeksiyon dışı immünolojik hasarlanma</b>                         |
| ▪ <b>İmmün kompleks aracılı vaskülitler</b>                             |
| ▪ Kriyoglobulinemik vaskülitler                                         |
| ▪ Henoch-Schönlein purpura                                              |
| ▪ Serum sickness vasculitis                                             |
| ▪ Lupus vaskülitler                                                     |
| ▪ Romatoid vaskülitler                                                  |
| ▪ İnfeksiyona bağlı immün kompleks vaskülitler (hepatitis virus)        |
| ▪ Bazı ilaçlar bağlı vaskülitler (sulfonamite ağı vaskülit)             |
| ▪ Bazı paraneoplastik vaskülitler                                       |
| ▪ Goodpasture's sendromu (anti-GBM antikor aracılı)                     |
| ▪ <b>ANCA-aracılı vaskülitler</b>                                       |
| ▪ Wegener's granulomatosis                                              |
| ▪ Mikroskopik poliangitis                                               |
| ▪ Churg-Strauss sendromu                                                |
| ▪ Bazı ilaçlara bağlı vaskülitler (thiouracil neden olduğu vaskülitler) |
| ▪ <b>Hücrel imünite aracılı vaskülitler</b>                             |
| ▪ Giant cell arteritis                                                  |
| ▪ Takayasu's arteritis                                                  |
| ▪ Kawasaki hastalığı                                                    |

Chapel Hill sınıflandırılmasında küçük damar vaskülitleri grubunda sınıflandırılan WG, CSS ve MPA ANCA ile ilişkili pulmoner vaskülitler olarak ayrıca bir alt grup olarak sınıflandırılmıştır. Bu üç küçük damar vaskülitinde akciğer tutulumu %95 oranında görülmektedir. Bundan dolayı burada bu hastalıkların patogenezi ve özellikle patogeneizde önemli rol üstlenen ANCA üzerinde durulacaktır. ANCA'nın vaskülitlerin patogenezinde önemli rol oynadığı bilinmekle birlikte tek başlarına yeterli olmadığı belirtilmektedir. Enflamasyon sürecinde diğer enflamatuar faktörlerin gerektiği belirtilmektedir. Yapılan hayvan çalışmalarında bu gösterilmiştir. Ancak yinede diğer unsurların olaya katılığı ve rolleri tam olarak aydınlatılamamıştır.

#### **Antinötrofil Sitoplazmik Antikor (ANCA)**

ANCA ilk olarak 1982 yılında tanımlanmış olup nötrofillerin ve peroksidaz pozitif monositlerin sitoplazmasındaki granüllere bağlanan bir grup antikorlardır. Boyanma özelliklerine göre üçe ayrılmaktadırlar:

Sitoplazmik ANCA (c-ANCA, PR3-ANCA): proteinaz-3'e özgül

Perinükleer ANCA: (p-ANCA, MPO-ANCA): myeloperoksidaz enzimine özgül

Atipik ANCA (A veya x-ANCA): laktoferin, katepsin G, elastaz, lizozim ve bakteriyel permeabilite artırıcı proteine özgül  
 ANCA'nın tanımlanması, titrelerinin hastalığın aktivitesi ile ilişkisinin saptanması hastalığın patogenezinde rolünü göstermektedir.

**ANCA'nın etkileşimi:** ANCA IgG nötrofil ve monositleri aktive etmektedir. Bu aktivasyon sonucunda oksidatif reaksiyon ve hücre içi elemanların ekstraselüler alana salınması gerçekleşir. Ayrıca ANCA'nın endotel hücrelerine tutunması sonucunda endotel hasarı gelişmektedir. ANCA uyarımı sonucunda nötrofil ve monositlerden IL6 ve IL8, TNF $\alpha$ , monosit kemoatraktan protein 1 gibi enflamatuar süreçte görev yapan mediatörler salınmaktadır.

ANCA aracılı nötrofil ve monosit aktivasyonunda mekanizma tam olarak aydınlatılamamıştır. Çalışmalarda aktivasyon için TNF'nin de rol aldığı bir proinflatuar uyarı gerektiği gösterilmiştir. TNF ile nötrofillerin uyarılması adezyon molekül upregulasyonuna ve NADPH oksidaz formasyonun sitokrom b558'nin hücre zarına translokasyonunu artırarak kolaylaştırmaktadır. Aynı şekilde nötrofillerin TNF ile uyarılması ANCA antijenlerinin translokasyonunda artırmaktadır.

ANCA'nın Fab2 bölümü ile hücre yüzeyindeki ANCA antijenin eşleşmesi ve ANCA'nın Fc bölümü ile Fc $\gamma$  reseptörünün etkileşimi sonucu nötrofil aktivasyonu başlamaktadır. Bu olayda Fc $\gamma$  reseptör ligasyonu önemlidir. ANCA'nın Fab2 parçasının nötrofillerin aktivasyonunda yeterli olmadığı belirtilmektedir. Fc $\gamma$  reseptörünün bloke olması ANCA IgG'nin tetiklediği nötrofil aktivasyonunu azaltmaktadır. Ancak bu konu ile ilgili çalışmalarda ikilemler ortaya çıkmıştır. Sonuç olarak ANCA'nın Fab2 parçası nötrofilleri aktive etmekle birlikte Fc reseptörünün de farklı yollardan nötrofil aktivasyonunda rol aldığı ifade edilmiştir.

**ANCA'nın nötrofiller üzerindeki etkileri:** Nötrofillerin TNF $\alpha$  gibi proinflatuar sitokinler ile uyarılması sonucu ANCA'nın hedefi olan PR3 ve MPO'nun hücre yüzeyine ekspresyonu artmaktadır. ANCA'nın bu reseptörlere bağlanması ile;

Nötrofil yüzeyindeki MPO ve PR3 reseptörlerine bağlanarak sitoplazmik granüllerin ve serbest oksijen radikallerin salınmasına neden olur  
 Nötrofillerin apoptozisini hızlandırır

Nötrofillerde aktin polimerizasyonunu indükleyerek bu hücrelerin elastisitesini azaltarak damar lümeninde oklüzyona neden olmaktadır  
 Nötrofillerden toksik ürünlerin nötrolizasyonunda görev yapan ürünlerin salınımını engelleyerek hasarı artırmakta (PR3'ün doğal inhibitörü olan  $\alpha$ 1 antitripsine bağlanmasını engellemek gibi)



**ANCA ve nötrofillerden salınan medlatörlerin endotel üzerindeki etkileri:** ANCA endotel hücrelerine direkt olarak bağlanır ve kompleman veya hücrel sitotoksiste sonucu bu hücrelerde hasara yol açar. Ayrıca ANCA'nın TNF ile aktive olmuş endotel hücrelerine nötrofillerin adezyonunu artırdığı hayvan modellerinde gösterilmiştir. ANCA ve diğer proinflamatuvar sitokinler E-selectin, VCAM-1, ICAM-1'nin endotel hücrelerinden ekspresyonunu artırmaktadır.

Salınan PR3 dolaşımdaki ANCA ile oluşturduğu kompleks endotel hücrelerine bağlanmakta, ayrıca sitokinlerle uyarılmış endotel hücrelerinde PR3 üretimini artırarak hücre yüzeyine çıkarmaktadır. Bu endotel hücrelerini ANCA'nın hedefi haline getirmektedir. Endotel hücre hasarı sonucunda vasküler duvar bütünlüğü bozulmakta ve nötrofillerin ekstrasvazasyonu olmaktadır.

**T hücrelerinin rolü:** ANCA yanıtının antijen spesifik T hücre etkisiyle olduğu belirtilmektedir. ANCA vaskülitlerinde soluble IL2 reseptör, soluble CD4 ve CD8 artışı olmaktadır. İlâveten CD4+ ve CD8+ T hücrelerde artış olmaktadır. Aktif ANCA vaskülitlerinde doku örneklerinde makrofaj, T ve B hücreler yoğun olarak saptanmıştır. Bu sahalarda anlamlı immünglobülin birikiminin olmaması T hücrelerinin inflamatuvar olayda aktif rol oynadığını düşündürmektedir. İnflamatuvar süreçte rol alan T hücrelerinin büyük çoğunluğu CD4+ hücrelerdir. CD4+ T hücreler MCH class II molekülü bulunduran antijen sunucu hücreleri tanımakta makrofajlar ve diğer inflamatuvar hücrelerin sitokin alınımlarını düzenlemektedir.

WG lu hastaların periferik kan ve BAL örneklerinde CD4+ T hücrelerinin CD28 negatif olduğu saptanmıştır. CD28 negatif CD4+ T hücreler sağlıklı bireylerde genellikle bulunmaz ve IFN $\gamma$  ve TNF $\alpha$ 'nın majör kaynağıdır.

**B hücrelerinin rolü:** Bazı ANCA vaskülitlerinde T hücre yardımı olmadan B hücrelerinin kendiliğinden ANCA üretimi yaptıkları görülmüştür. B hücrelerinin inflamasyonun kontrol edici mekanizmalarından kaçtığı düşünülmektedir. Monoklonal anti-CD20 antikor ile B hücrelerinin azaltılması tedaviye dirençli WG de etkili olduğu gösterilmiştir.

Sonuç olarak Pulmoner vaskülitlerin patogeneğinde bir çok inflamatuvar hücre ve sitokin rol almaktadır. Olayın tetiğini çeken mekanizma konusunda genetik faktörlerden enfeksiyon ajanlarına kadar bir çok faktör sayılmaktadır. Patogeneğinde ANCA önemli rol almaktadır. ANCA'nın aracılık ettiği inflamatuvar süreç sonunda vasküler yapının bütünlüğü ve fonksiyonları bozulmakta sonuçta klinik bulgular ortaya çıkmaktadır. Patogenezdeki bilinmeyen noktaların aydınlatılması özellikle tedavi konusunda bizlere ışık tutacaktır.

## PULMONER VASKÜLİTLERDE TANI

Füsün TOPÇU

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyarbakır

Solunum sistemi tüm sistemik vaskülitlerde (SV) değişken oranlarda tutulabilir. Akciğer tutulumu, antinötrofil sitoplazmik antikor (ANCA)-ilişkili sistemik vaskülitlerde (AASV), çok sık görülen ve önem taşıyan bulgulardan biridir. Dolayısıyla, özellikle Wegener granülomatozunda (WG), ayrıca Churg Strauss sendromunda (CSS), ve daha az sıklıkla da mikroskopik poliangitis de (MPA), akciğer tutulumu bazen tek başına, daha sık olarak da genelize hastalığın bir parçası olarak karşımıza çıkar. 1990'da Amerikan Romatoloji Derneği, primer vaskülit sendromların tanı kriterlerini tanımlıyarak, bunların diğer vaskülitlerden ve nonvaskülitik hastalıklardan ayırımı sağlamışlardır. Bu bölümde, pulmoner vaskülitlerin tanısında kullanılan bazı tanı metodlarına ve bunlarda saptanan bulgulara kısaca değinildi.

**Bronkoscopi:** Bronkoscopi primer olarak enfeksiyon ve alveoler hemorajiyi değerlendirmede kullanılır. Bununla beraber, BAL'da pulmoner eozinofili bulunabilir veya WG olduğu gibi endobronşiyal lezyon saptandığında biopsi gerekli olabilir. Nadiren, transbronşiyal biopsi pulmoner vaskülitde pozitif patolojik tanı verebilir.

**Diagnostik biopsi:** Her ne kadar kesin tanı bazen doku almaksızın koyulsa da, diagnostik biyopsi tanının temel taşı olmaya devam etmektedir. Diagnostik doku çok sık olmamakla birlikte, cilt ve üst hava yolları gibi kolayca ulaşılabilen yerlerden alınabilir. Akut glomerulonefriti araştırırken, sıklıkla perkütan böbrek biopsisi alınır. Her ne kadar vaskülit için spesifik özellikler (örn., granülomatöz inflamasyon veya nekrotik damarlar) nadiren saptansa da, immün depozitler almaksızın (pauci-immün) fokal, segmental nekrotizan glomerulonefrit genellikle sistemik vaskülit yansıtır (27-29). Konvansiyonel histopatolojiye ek olarak, immünofloresan (ve mümkünse elektron mikroskopik) çalışmalar uygulanır. Karakteristik immünofloresan patternlerin varlığı, örneğin Henoch-Schönlein purpurasında IgA depozisyonu, Goodpasture sendromunda linear IgG depozisyonu, ve SLE'de irregüler immünglobulin ve kompleman depozisyonu spesifik tanı sağlar. Klinik olarak akciğerler tutulmuşsa, açık akciğer biopsisi hemen hemen her zaman kesin patolojik delil sağlar. Biyopsi alındığında klinisyen, cerrah ve patolojist koordine çalışarak örnek dokuyu alır ve kültür için salın, immünofloresan için frozen doku ve standart hematoksilen ve eozin boyama için formalinle fiks doku sağlar.

**ANCA:** Uluslararası konsensus bildirisi, indirekt immünofloresans yöntemi (IIF) ile tarama ve bunun ardından da kanıtlama için ELISA metodunu önermekte. IIF ile ANCA sonucu geldikten sonra, antijen-spesifik ELISA ile PR3-ANCA veya MPO-ANCA saptanarak, küçük damar vaskülit tanısı desteklenmelidir. IIF'nin PR3 ELISA ve MPO ELISA ile kombinasyonunun ANCA ilişkili vaskülitlerin tanısında spesifitesinin %99 olduğu gösterilmiştir. PR3 e karşı antikorlar, her ne kadar diğer vaskülitik hastalıklarda da görülse de ağırlıklı olarak WG'li hastalarda görülmektedir. C-ANCA boyanma paterni ile ELISA da PR3 pozitifliği kombinasyonu küçük damar vaskülit için %99 spesifiktir. PR3 ANCA'lı hastalarda sıklıkla yaygın organ tutulumu, granülom formasyonu ve aktif renal lezyonlar görülür. MPO'ya karşı antikorlar, ağırlıklı olarak MPA li hastalarda görülür. ANCA devamlı negatif olan hastalarda relaps riskinin düşük olduğu ve ANCA pozitifliği sebat eden hastaların relapsa daha meyilli oldukları gözlenmiştir. ANCA ölçümü hastalığın aktivite tayininde yardımcı olabilir.

### Vaskülitlerin tanısında görüntüleme

Vaskülitlerin tanısında kullanılan görüntüleme metodları şunlardır; kompüterize tomografi (BT), kompüterize tomografik anjiyografi (BTA), manyetik rezonans görüntüleme (MRI), manyetik rezonans anjiyografi (MRA), konvansiyonel radyografi, radyograf anjiyografi, renkli dupleks ultrasonografi (US), ve pozitron emisyon tomografi (PET).

**Küçük damar vaskülitleri:** Akciğer grafisinde, kaviteleşebilen nodüller, ve alveoler, diffüz, veya plevral opasiteler gibi bulgular saptanır. BT düz akciğer grafisinde görülemeyen, küçük opasiteler ve opasiteler içindeki kaviteleri saptamada yardımcıdır. Pulmoner patolojileri göstermede BT, MRI'dan üstündür. WG'nin akciğer tutulumunda, nodüller %61-90 ve buzlu cam opasitesi ise %23-44 oranında görülür. Bir çalışmada, bronşiyal duvar kalınlaşması %73 oranında bulunmuştur. Buzlu cam opasiteleri, kaviteleşen nodüller ve >3cm kitleler aktif hastalığı temsil eder. Minör lezyonlar ise ya aktif ya da inaktif hastalığı temsil eder.

CSS ve pulmoner tutulumu olan 9 hastanın incelendiği bir çalışmada, BT bulguları olarak; bütün hastalarda bilateral buzlu cam görünümü, 5 hastada hava boşluklarında konsolidasyon, 7 hastada bronşiyal duvar kalınlaşması, ve 5 hastada artmış damar kalibresi saptanmıştır. Düz akciğer grafisinin bu bulgulara kıyasla daha az duyarlı olduğu gözlenir.

Kulak, burun, boğaz bulguları olarak MR de, orbitada, orta kulakta, mastoidde, ve paranasal sinüslerde, mukozal inflamasyon ve granülomlar izlenir. Kemik destrüksiyonu ve kemik formasyonu kombinasyonu, WG için spesifik kabul edilir.

**Orta-çaplı arterlerin vaskülit:** Poliarteritis nodoza ve Kawasaki hastalığında, sıklıkla anevrizma oluşur. Poliarteritis nodoza da abdominal arterler tercihli tutulur ve Kawasaki hastalığında koroner arterlerde anevrizma oluşur. BTA ve MRA gibi yeni metodların, gelecekte abdominal anjiyografinin yerini alması açısından deneyimler sınırlıdır. Kawasaki hastalığı akut bir vaskülit ve daha çok infantlarda gelişir. Erken tanı önemlidir, çünkü tedavi edilmediği takdirde, çocukların %25'inde koroner arter anevrizması gelişir. Koroner anjiyografi anevrizma tanısını koymada altın standarttır. Yine de bununla birlikte, Kawasaki hastalığında koroner arter anevrizması tanısında, anjiyografi ile kıyaslandığında, ekokardiografinin sensitivitesi %95 ve spesifitesi ise %99'dur.(33) Dolayısıyla, American Heart Association yeni tanı rehberine göre, koroner arter anevrizmasının ekokardiografi ile saptanması halinde eğer ateş de varsa, Kawasaki hastalığı tanısı konur. Üç-boyutlu koroner MRA, BT ve intrakoronar US bu endikasyon açısından yeni çalışılan görüntüleme teknikleridir.

### Positron Emisyon Tomografisi ve Vaskülit

Sadece malign hücreler değil, fakat ayrıca inflamatuvar hücrelerde de artmış glikoz uptake'i olduğundan, FDG-PET son yıllarda infeksiyöz ve inflamatuvar hastalıklarda da kullanılmıştır. 1999'da FDG-PET'in ilk kullanımı, büyük damar vaskülitinin 2 major formu olan, giantcell arteritis (GCA) veya temporal arteritis ve Takayasu arteritisinde yayınlanmıştır.FDG-PET'in orta-çaplı vaskülitin 2 tipinde Poliarteritis nodoza (PAN) ve Kawasaki hastalığında kullanımına ilişkin yayınlar çok sınırlıdır. Pozitif FDG bulguları olup, steroid tedavisi sırasında normalleşen 3 olgu yayınlanmıştır. Yine PAN'lı bir hastada, hem femoral arterlerde ve hem de deri ülserasyonlarının neden olduğu alt bacak üzerindeki çok sayıda yüzeysel lezyonda, artmış FDG uptake'i bulunmuştur. Hiçbir yerde vasküler FDG uptake'i gözlenmemiştir. FDG-PET ile alınan sonuçlar hayal kırıcıdır, çünkü, anjiyografik olarak ispatlanan renal ve / veya mezenterik arterlerdeki vaskülitler, tutulan damarlar nisbeten küçük çaplı olduğundan, PET'de görülememiştir. Dolayısıyla eğer PAN'dan şüpheleniliyorsa, alt bacağıda içeren, total vücut taraması istenmelidir. Son verilere göre, FDG-PET'in Kawasaki hastalığında kullanımına dair bir yayın yoktur. Küçük damar sistemik vaskülitinin, 2 formu, WG ve MPA, sıklıkla akciğerleri tutmaktadır. Bu akciğer tutulumu, FDG-PET sintigrafide, yoğun FDG uptake'in olduğu sıcak alanlar veya bir ila bir kaç akciğer lobunda, daha diffüz artmış FDG uptake'i görüntülenebilir. Ayrıca, nazal tutulum görüntülenebilir, renal tutulum ise görüntülenemez.Tedavinin başlangıcında, FDG-PET, hastalığın yaygınlığını saptamak için uygulanabilir. Steroid ve siklofosamid ile tedaviye başlanınca, bu lezyonlar kaybolur. WG ve MPA'nin neden olduğu pulmoner lezyonlar PET scan'de enfeksiyöz ve tümöral lezyonlardan ayırd edilemez ve bu da pulmoner küçük damar vaskülitlerinde bu tekniğin değerini sınırlar.

### Kaynaklar

1. M. Thomeer, P.A. Bacon, D. Blockmans, et al. Clinical manifestation, approach to diagnosis and treatment of pulmonary vasculitis. Eur Respir Mon, 2006;34:69-90.
2. Kevin K. B. Pulmonary vasculitis. The Proceedings of the American Thoracic Society 2006;3:48-57.

## PULMONER VASKÜLİTLERDE TEDAVİ

### İnci GÜLMEZ

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri

#### Halen uygulanan tedavi

##### Yeni tedavi yöntemleri

Pulmoner vaskülitlerin patogenezinde farklı immunopatogenik mekanizmaların rol aldığı bilinmektedir. Halen kullanılmakta olan tedavilerde steroidler ve siklofosfamid gibi immunosupresifler kısmi etki göstermektedir. Ayrıca bu ilaçların uzun dönemde toksisiteyi nedeniyle morbidite ve mortaliteye neden oldukları ve tekrarlamaları önlemek için uzun süre verilmeleri gerektiği bilinmektedir.

Bu nedenle hedefe yönelik daha az toksik etkili ve daha etkili ilaçlar aranmaktadır.

- 1. Intravenöz immunglobulin:** ANCA ilişkili vaskülitlerde (Wegener, mikroskobik PAN, Churg-Strauss) yapılmış iki çalışma vardır. Etkili olduğu belirtilmekle birlikte hala vaka raporları şeklindedir. Bu nedenle çok merkezli, kontrollü çalışmalar ile hem endikasyonlarının daha iyi belirlenmesi, hem de doz ve süre de standardizasyonun sağlanması gerekmektedir.
- 2. Anti-TNF- $\alpha$  tedavisi:** Wegener granülomatozunun patogenezinde TNF- $\alpha$  bulunmaktadır. Özellikle aktif glomerülofrit ile birlikte TNF- $\alpha$  'nın arttığı gösterilmiştir. Aktif renal lezyonlarda Bowman kapsülünün epitelyal hücrelerinden ve infiltrat mononükleer hücrelerden TNF- $\alpha$  salınımı vardır. Anti TNF- $\alpha$  ile ilgili ilk çalışma etanercept ile yayınlanmıştır. Halen devam eden tedaviye etanercept eklenmesi altı ayın sonunda vaskülit aktivite skorunu (VAS) bir miktar düzeltmiş ancak daha sonra özellikle üç hastada ağır dalgalanmalar görülmüştür, daha sonra 180 hasta üzerinde yapılan bir başka çalışmada 12 ay süre ile tedavi verilmiş, yine de dalgalanmalarda pleseboya göre bir fark bulunamamıştır. Bir başka anti TNF- $\alpha$  ajanı olan infliximab immunosupresif tedavi ile kombine kullanılmış komple ya da parsiyel remisyonlar sağlanabilmiştir. Ancak iki çalışmada ağır enfeksiyonlar görülmüştür. Sonuçta infliximab, etanerceptten daha etkili bulunmuş ancak enfeksiyonlar nedeniyle süre, doz, uzun süreli etki ve güvenilirlik konusunda ön raporlardan fazla çok merkezli çalışmaların sonuçları beklenmektedir.
- 3. Lenfosit deplezyon tedavileri:** Heterolog poliklonal antikorlardan, anti-timosit globülin (ATG) steroid dirençli solid organ transplantasyon rejeksiyonlarında ve az sayıdaki WG relapslarında kullanılmıştır. 15 hasta üzerinde uygulanan bu tedavide en önemli yan etki, infüzyon reaksiyonu, enfeksiyon ve bir yıl içinde relapslardır. Relaps gelişen olgularda bir daha ATG vermekte mümkün değildir. Humanize anti-CD52 monoklonal antikorlarından CAMPATH 1-H (Alemtuzumab) uzamış CD4 T- hücre deplezyonu ile tam lenfosit deplezyonuna neden olan bir ajandır. verilen olgularda uzun süreli remisyon bildirilmiştir. Ancak infüzyon reaksiyonu, fırsatçı enfeksiyonlar ve otoimmuntroid hastalığı gibi komplikasyonları görülmüştür. Monoklonal anti-CD20 antikoruna ile B hücre deplezyonu yapılmaktadır. Rituximab (mabthera) RA ve SLE de kullanılmaya başlamıştır. 12 hastalık bir ön raporda steroid dozunda azalma ve immunosupresif ilaçları kesmenin mümkün olabileceği gösterilmiştir. Ancak daha fazla olgu ve kontrollü çalışmalarına gereksinim vardır.
- 4. Immunoablasyon tedavileri:** Ototolog stem cell nakli otoimmün hastalıklarda hastalığın kürünü sağlayabileceği düşünülmektedir. SLE de yapılan bir çalışmada hastalık oldukça iyi kontrol altına alınmış, ancak uzun dönemde relaps olmuştur. Özellikle standart tedavilere dirençli seçilmiş olgularda umut olabilir.
- 5. Alternatif immunosupresifler:** Siklofosfamid halen en çok kullanılan immunosupresif ajandır. Ancak diğer immunosupresiflerden azatioprin de siklofosfamid kadar etkili ve uzun süreli remisyonlar için kullanılacak bir ajandır. İnosine monofosfat dehidrogenaz inhibitör mycophenolat mofetil remisyonun sağlanmasında iki pilot çalışmada kullanılmıştır. Ancak başka çalışmaları desteklenmemiştir. Metoteksat ve leflunomid siklofosfamidin yerine daha az ağır vaskülitlerde ve remisyonlar için kullanılmaktadır. Spargualin derivelerinden deoksipergualinin en az siklofosfamid kadar etkili olduğu gösterilmiştir.
- 6. Terapotik plazma değişimi:** Kanıta dayalı veri yoktur. Anca bağımlı vaskülitlerden RPGN standart tedaviye ek olarak denenmiştir. Ek fayda bulunamayan iki çalışmaya karşın bir çalışmada son dönem böbrek yetmezliği ve diyaliz gereksiniminde azalma gösterilmiştir. 2002 yılında toplanan dünya plazmaferez kongresinde serum kreatinin düzeyi 500  $\mu\text{mol/L}$  nin üzerinde olan hastalarda yaşam süresi ve son dönem böbrek yetmezliğinin daha az olduğu gösterilmiştir. TPE; WG ve MPA da henüz ilk seçenek değildir. Ancak yararlı olduğuna ilişkin veriler artmaktadır. Yalnız yan etkiler ve maliyete ilişkin çekinceler devam etmektedir. TPE; halen RPGN de ve ANCA bağımlı vaskülitlerde alveolar hemoraji geliştiğinde, HBV-bağılı PAN, yaşamı tehdit eden organ yetmezlikli kiryoglobulinemide ek tedavi seçeneği olarak düşünülebilir.

#### Fulminan vaskülit ataklarında tedavi

Fulminan vaskülit sadece multiorgan sistemlerinin tutulduğu değil, aynı zamanda immunosupresif tedaviye bağlı özellikle sepsis gibi mortaliteyi artıran komplikasyonların da bulunduğu hastaları içerir. Bu hastalar yoğun bakım ünitesine geldiklerinde mortalite %25-50 arasındadır. En çok WG, MPA, CSA ve PAN bu grubun içindedir. Bu olgularda tedavi iki yönlü yürütülmelidir.

- 1. Vaskülitte yönelik tedavi:** Hemen yüksek doz kortikosteroid verilmelidir. Aynı dönemde sitotoksik tedavinin yararları konusunda tartışmalar vardır. Çünkü verilecek siklofosfamid etkisi rölaf olarak geç başlayan ve potansiyel toksik etkileri olan bir ajandır. Ancak genel kabul verilmesi yönündedir. Standart başlangıç tedavisi üçe bölünmüş dozda toplam 0.5-1 g metilprednizolon intravenöz tedavinin arkasından 1mg/kg prednizolon ile birlikte 0.5-1g/m<sup>2</sup> siklofosfamid aynı anda başlanıp dört haftada bir tekrarlanacaktır. WG ve MPA te bu tedavi ile %90 civarında remisyon bildirilmektedir. Ancak olgular aktif vaskülit yada multiorgan disfonksiyonu dışında ilaç toksisitesi ve sepsis yönünden de dikkatli takip edilmelidir. Özellikle bu olgularda Pneumosisis jeroveci pnömonisi sık görülmekte olduğunda tedavi alan olgulara profilaktik kotrimaksazol tedavisi önerilmektedir. Terapotik plazmaferezin dolaşımdaki patolojik substansları alması nedeniyle WG ve MPA de faydalı olabileceğine inanılmaktadır. Ancak ilk seçenek tedavi olarak kullanılmasını sağlayabilecek kontrollü çalışmalar yoktur. Yalnızca antiglomerüler bazal membran antikorlu hastalarda streoid, siklofosfamid tedavisine eklenmesi kabul edilmektedir. CSA ve PAN da önerilmemektedir.
- 2. Destek tedavisi:** Ventilator tedavisi: WG da %42, MPA da %29 oranında yaygın enfamasyon, pulmoner kapiller, arteriol ve venüllerde yaygın nekroz nedeniyle alveolokapiller membranın destrüksiyonu, interstiyel ödem ve alveolar hemoraji görülebilir. Buna bağlı olarak alveolar kollaps ve akciğer kompliansında azalma ortaya çıkar. Bu olgularda rölaf olarak yüksek PEEP (15 cmH<sub>2</sub>O yu geçmeyecek şekilde), düşük tidal volüm 5-7 mL/kg ve plato basıncını permisif hiperkapnide tutacak şekilde sınırlama (35 cmH<sub>2</sub>O) yapılmalıdır. Hastalar övolemik ya da akciğer kanaması kontrol altına alınana kadar intravasküler sıvıyı azaltmak faydalı olacaktır.
- 3. Sedasyon, analjezi ve nöromusküler bloka:** Devamlı sedasyondan kaçınılmalıdır.
- 4. Hemodinami:** Olgular pulmoner hemoraji nedeniyle genellikle anemiktir. Hipoksi ve anemi doku oksijenizasyonunu kötü yönde etkiler. ancak volüm yüklememek için hemoglobulinin 8 gr civarında tutulması yeterlidir.
- 5. Renal destek:** Akut dönemde sıklıkla gerekli olup, olguların %20-40' ında kronik dializ gereksinimi ortaya çıkmaktadır.
- 6. Sepsis:** Yoğun bakıma yatırılan sistemik nekrotizan vaskülitlerde mortalite %15 iken sepsis varlığında oran %75' e çıkmaktadır. Yalnızca klasik bakteriyel enfeksiyonlar değil aynı zamanda kandidemi ve invazif aspergilloz nedeniyle mortalite artmaktadır.



## **KONFERANS**

### **“Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon ve Tedavisi”**

Oturum Başkanı

Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon ve Tedavisi

Birsen MUTLU

Arzu MIRICI



## PULMONER HİPERTANSİYON

### Arzu MİRİCİ

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Aziziye Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Erzurum

Pulmoner hipertansiyon, başta kalp ve akciğer hastalıkları olmak üzere bir çok hastalık ve bozukluk sonucunda ortaya çıkan pulmoner arter basıncında artış olarak tanımlanmaktadır. İlk kez 20.yy başında tanımlanmasına karşın, spesifik bir tedavi yöntemi olmaması ve başka hastalıklarda da görülen semptomlara sahip olması nedeniyle yıllarca gerekli ilgiyi görememiştir. Son 20 yılda spesifik tedavi yöntemlerinin bulunmaya başlanması ve sanıldığından daha fazla bulunduğu anlaşılmıştır. Tedavi için ilk spesifik ilaç olan epoprosterenol 1995'de kullanıma sunulmuştur. Bunu takiben 1998'de II. World Symposium of Pulmonary Hypertension Fransa; Evian'da düzenlenmiş ardından 2003'de III. World Symposium of Pulmonary Hypertension Floransa İtalya'da gerçekleşmiştir. Bu toplantılarda pulmoner hipertansiyon sınıflaması yenilenmiş ve gözden geçirilmeye devam edilmiştir.

Pulmoner hipertansiyonun az sayıda kişiyi etkileyen nadir bir hastalık olduğu düşünülse de bu durumun eksik tanıdan kaynaklandığı yalnız A.B.D. 100.000 olgu olduğunun tahmin edildiği ileri sürülmüştür. Hekimlerin pulmoner hipertansiyonu başta akciğer ve kalp hastalıkları olmak üzere bazı klinik durumların kaçınılmaz sonucu olduğunu bildiği halde; spesifik etkin tedavi yöntemi eksikliği nedeniyle, bu durum için özellikli çaba sarfetmeye gerek görmedikleri vurgulanmaktadır. Ancak günümüzde ve gelecekte umut vadeden çalışmaların yapılması bu hastalıktan kuşulanarak araştırmayı gündeme getirmiştir.

Pulmoner arter basıncı, pulmoner kan akımı, pulmoner vasküler resistans ve pulmoner venöz basınç olmak üzere 3 değişken tarafından belirlenir. Bu değişkenlerin herhangi birindeki anormal artış pulmoner arter basıncında dolayısıyla sağ kalpte basınç artışına neden olacaktır. Pulmoner Hipertansiyon(PHT), 5 klinik kategoriye ayrılmaktadır. Aynı kategorideki hastalıkların genellikle tedavisi de benzer olacaktır. Bu kategoriler;

#### 1. Pulmoner arteriyel hipertansiyon

Primer Pulmoner Hipertansiyon,  
Hastalıklara bağlı gelişen,  
Kollagen-vasküler hastalık,  
Kongenital sistemik-pulmoner şant,  
Portal,  
İlaça bağlı,  
HIV enfeksiyonu,  
Yenidoganın persistan pulmoner hipertansiyonu,  
Diğer

#### 2. Pulmoner venöz hipertansiyon

Sol atrial/vent kalp hastalığı,  
Sol yanlı kapak hastalığı,  
Ana pulmoner damara dıştan bası,  
Pulmoner veno-oklüziv hastalık,  
Diğer,

#### 3. Solunum sistemi ve/veya hipoksemiye bağlı

KOAH,  
İnterstiyel akciğer hastalığı,  
Uykuda solunum bozuklukları,  
Uzun süreli yüksek irtifa maruziyeti,  
Alveoler hipoventilasyon sendromu,  
Alveolo-kapiller displazi,  
Neonatal akciğer hastalığı,  
Diğer,

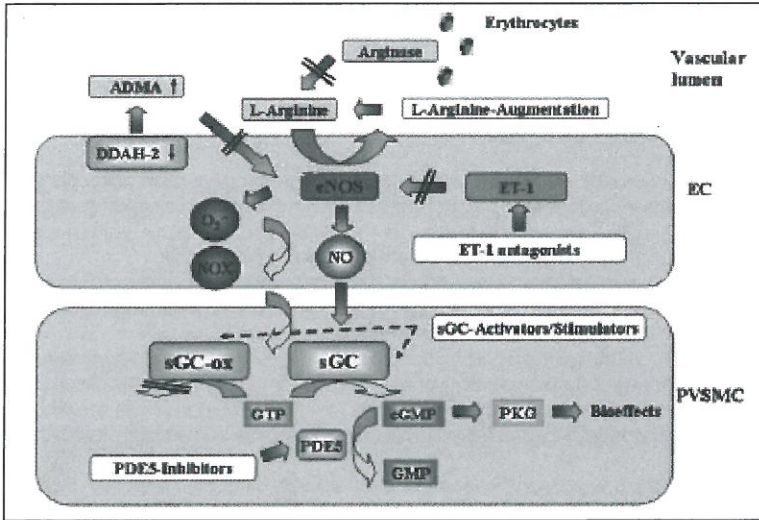
#### 4. Kronik trombo-embolik hastalığa bağlı

Proksimal pulmoner arterlerin trombo-embolik obstrüksiyonu,  
Distal arterlerin obstrüksiyonu,

#### 5. Pulmoner damarları doğrudan etkileyen hastalıklar

İnflamatuvar hastalıklar,  
Pulmoner kapiller hemangiomatozis.

Pulmoner hipertansiyon etyo patogenezinde farklı hastalık ve klinik durumlar olsa da temel etyolojik nedenler: vasküler obliterasyon, mekanik stres, genetik yatkınlık, inflamasyon ve hipoksik vasokonstriksiyon refleksi olarak sayılabilir. Her bir nedensel hastalıkta PHT'ye yol açan birden fazla etyolojik mekanizma sayılabilir. Örneğin KOAH'ta hipoksi yanında, inflamasyon ve genetik; Kollagen doku hastalıklarında genetik ve inflamasyon; primer pulmoner hipertansiyonda genetik, inflamasyon yanında bilinmeyen faktörler de sorumlu tutulabilir. Etiyolojik mekanizma ne olursa olsun. PHT'li hastada damar lümeni, endotel hücreleri ve damar düz kasında bazı ortak değişiklikler gerçekleşmektedir. Bunlardan biri endogen nitrik oksidin biyoyararlanımının azalmasıdır. Fizyolojik koşullarda, NO oluşumunu sağlayan enzimlerde azalma, inhibisyonunu sağlayanlarda artma nedeniyle NO ekspresyonunda azalma ortaya çıkar. Bu durum oksidatif strese ve endotel disfonksiyonuna yol açar. Patogeneizde yer alan diğer mekanizmalar endotelin-1 ve fosfodiesteraz enzimi üzerinden gelişen ve birbiriyle bir çok noktada etkileşen sistemlerdir. Lumende, endotel hücreleri ve damar düz kasındaki kompleks gelişmelerde Şekil-1 [4]'de sunulmuştur.



**Şekil 1:** Pulmoner hipertansiyonda Nitrik oksit-Siklik guanosin monofosfat yolu

### Klinik ve tanı

Pulmoner hipertansiyonda semptomlar kardiyak outputun azalmasına, oksijen transportunun bozulmasına bağlı olarak gelişir. Hastalığın evresine ve altta yatan nedene bağlı olarak değişmekle birlikte genellikle dispne, yorgunluk, bayılma hissi, göğüs ağrısı ve çarpıntı görülebilir. Başlangıçta asemptomatik olsalarda önce egzersiz dispnesi sonraları istirahatde de devam eden dispneye dönüşür. Semptomların bir çok akciğer ve kalp hastalığı ile aynı olması gözden kaçmasına neden olur. Bu nedenle pulmoner hipertansiyona neden olacak etyolojiye sahip olguların incelenmesi önerilmektedir. Özellikle mevcut hastalığın semptomları yeterince açıkladığından emin olunmalı, tedavi yanıtları uygun ölçütlerle kontrol edilmelidir.

Semptomları, anamnezi ya da bilinen etyolojik faktör nedeniyle PHT'den kuşku duyulan olgularda P-A akciğer grafi, EKG ve ekokardiografi ile inceleme başlatılmalıdır. Bu tetkikler normal ise hastalar izlenmelidir. EKO'da sol ventrikül disfonksiyonu saptanan olgularda; pulmoner venöz hipertansiyon araştırılabilir. Başlangıç incelemelerinde sağ ventrikül disfonksiyonu ve /veya akciğer hastalığı ile uyumlu bulgular elde edilirse; nedenin saptanması için SFT, AKG ve V/Q sintigrafisinden yararlanılabilir. Bu üç incelemede normale; portal HT, HIV enfeksiyonu, Kollagen vasküler hastalık, ilaç kullanımına yoğunlaşmak akılcı olur. SFT ve AKG'de bozukluk saptanırsa KOAH ve uykuda solunum bozuklukları olası neden olabilir. Eğer V/Q sintigrafisinde patoloji saptanırsa kronik trombo-embolik hastalığı araştırmak amacıyla toraks spiral BT ve pulmoner angiografi yapılmalıdır. Kronik trombo- emboli bu yolla dışlanabilirse, tekrar SFT,AKG ve V/Q sintigrafisinin normal olduğu olgular gibi portal HT ve HIV enfeksiyonu gibi nedenler aranabilir.

Neden saptandıktan sonra tedaviyi planlamak için sağ kalp kateterizasyonu, fonksiyonel sınıflama ve vasodilatasyon testi yapılmalıdır. NYHA/WHO fonksiyonel sınıflama:

1. PTİI hastada egzersiz sınırlaması yok. Sıradan aktivitelerde semptomlar oluşmuyor.
2. Hafif egzersiz kısıtlaması, istirahatde rahat ancak sıradan aktivitelerde dispne, yorgunluk ve göğüs ağrısı oluyor
3. Belirgin egzersiz kısıtlaması var, istirahatde rahatlar, ancak sıradan egzersizlerin bile tüm semptomlar oluşuyor.
4. Semptomsuz fiziksel aktivite gösteremiyorlar. Sağ kalp yetmezliği bulguları var. İstirahatte bile dispne yorgunluk var, aktivite halinde artıyor.

### Tedavi

Tedavide genel ilkeler, düzenli fizik aktivite, ideal vücut ağırlığı, altta yatan hastalığın tedavisi, gebelikten kaçınma, enfeksiyondan korunma ve oksijen desteğidir.

Bugün kullanıma girmiş olan spesifik ilaçlar yanında diüretik, anti- koagulan ve digoksin de hastaya ve klinik tabloya göre kullanılabilir. Pulmoner hipertansiyon tedavisinde kullanılan üç temel grup prostasiklin analogları (prostanoidler), endotelin reseptör antagonistleri ve fosfodiesteraz inhibitörleridir. Prostasiklin analogları, epoprosterenol (I.V),treprostinil(I.V /S.C.) ve iloprost( inhaler )tur. Vasodilatasyon sağlar ve semptomatik iyileşmeye neden olurlar.

Endotelin reseptör antagonistleri -Bosentan (oral)-endotelinin etkisini ortadan kaldırarak hem semptomatik rahatlam sağlar, hem de remodellinge engel olarak progresyonu önlerler.

PDE-5 inhibitörleri,Sildenafilil-oral-PDE-5'in etkisini ortadan kaldırarak vasodilatasyon sağlar.

Tedavi planlanırken, vasodilatasyon testine pozitif yanıt verenler kalsiyum kanal blokeri ile tedaviye alınır. Klinik tabloda anlamlı düzelme varsa devam edilir. Kronik trombo-emboli varsa antikoagulanda eklenir. 6-12 aylık dönemlerde sağ kalp kateterizasyonu ile izlenir, hemodinamik düzelme varsa devam edilir. Düzenli olarak izlenir. Vasodilatör test yanıtı negatif ise, kalsiyum kanal blokeri başlandığında anlamlı klinik düzelme yoksa ya da 6-12 aylık izlemde hemodinamik düzelme saptanmıyorsa hastanın NYHA fonksiyonel sınıflamasına göre spesifik tedavisine başlanır. Evre I-II de treprostinil, bosentan, iloprost, sildenafil ve gerekirse anti-koagulan; Evre III-IV de Epoprosterenol, bosentan, treprostinil, iloprostinil ve sildenafil gerekirse anti-koagulan kullanılması önerilebilir. Klinik düzelme olmazsa ilaç kombinasyonları, transplantasyon, balon septostomi gibi yöntemler denenebilir.

Hastalığın görece az görülmesi, az tanı konması ve spesifik tedavi deneyimlerinin sınırlı olması nedeniyle ilaçlarla ilgili kanıt değeri yüksek çalışmalar dâsınırlıdır. Bu bilgiler ışığında hastaya göre uyarlanmış tedavi planlarının yapılması gerekmektedir.

NYHA-II'den fazla olanlar sağ ventrikülden büyüme, fonksiyon bozukluğu, üçüncü ayda tedaviye yanıtızsız prognozu olumsuz etkileyen faktörler olarak kabul edilmektedir.

### Kaynaklar

1. The Task Force on diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of European society of Cardiology.Guidelines on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension . Eur Heart J 2004;25:2243-78.
2. Screening, early detection and diagnosis of pulmonary arterial hypertension-ACCP evidence based clinical practical guidelines
3. Dincer E,Presberg KW. Current management of pulmonary hypertension.Clin Pulm Med 2004;11:40-53.
4. Hoeper MM, Rubin L. Update in pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2006;173:499-505.