



Türkiye  
Solunum  
Araştırmaları  
Derneği

# 41. ULUSAL KONGRESİ SOLUNUM 2019

26-29 EKİM 2019

HİLTON BODRUM TÜRKBÜKÜ OTEL

HER NEFES ALIŞIMIZ  
BAYRAMDIR



KONUŞMA TAM METİNLERİ

## AKCİĞER NAKLİNDE ENDİKASYONLAR VE RUTİN UYGULAMA

M.Furkan ŞAHİN

Ankara Şehir Hastanesi

Akciğer nakli, akciğer parankim ve damarsal yapısının hasarıyla karakterize, medikal ve cerrahi tedavilere rağmen sonuç alınmayan, terminal dönem akciğer hastalıklarında sağ kalım avantajı sağlayan ve yaşam kalitesini artıran tedavi seçeneğidir. Günümüzde giderek artan tecrübeler doğrultusunda akciğer naklinin başarılı şekilde yürütülmesinde doğru endikasyonlarının belirlenmesi, uygun hasta ve donör seçimi, yakın perioperatif ve uzun dönem takibin önemi özellikle vurgulanmaktadır. Akciğer naklinin ilk uygulanmaya başladığı dönemlerdeki hasta seçim kriterleri; akciğer nakli sürecinin fizyolojisinin daha iyi anlaşılması, komplikasyonların daha iyi yönetilmesi, ileri invaziv destek programlarının başlatılması ile yenilenmiş ve belirginleşmiştir. Bu alanda Uluslararası Kalp ve Akciğer Transplantasyon Derneği (ISHLT) tarafından ilk kez 1996 yılında oluşturulan hasta seçim kriterleri belli aralıklarla revize edilerek rehberler halinde yayınlanmış ve son olarak 2014 yılında tekrar gözden geçirilerek bir uzlaşma raporu şeklinde paylaşılmıştır. Akciğer nakli sağkalım ve yaşam kalitesi anlamında sağladığı yüz güldürücü sonuçların yanı sıra belirgin mortalite ve morbidite oranları olan kompleks bir cerrahi prosedürdür. Perioperatif mortaliteyi arttıran herhangi bir medikal durum veya karmaşık post-operatif takip sürecinde potansiyel olarak terminal hastalığa ilerleyebilecek durumlar ve invaziv tedavi gerektirebilecek sistemik hastalıklar nakil sonrası başarıyı olumsuz etkiler. Bu sebeple endikasyonları ve kontrendikasyonları iyi değerlendirebilmek oldukça önem arz eder. Akciğer naklinin endike olduğu hastalık grupları The International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) verilerine göre sıklık sırasıyla şu şekilde sıralanmaktadır: 1) Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) - Amfizem (%30,6), 2) İdiyopatik pulmoner fibrozis (%25,7), 3) Kistik Fibrozis (%15,4), 4) IPF dışındaki İntersiyel Akciğer Hastalıkları (%5,6) 5) 1-antitripsin eksikliği (%4,9) , 5) Retransplantasyon ( %4,0) 6-) Pulmoner Vasküler Hastalıklar (Başlıca İdiyopatik Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon) (%2,9) ve 7-) Nadir hastalıklar (Sarkoidoz, lenfanjiyoleomiyomatozis, histiyositozis X, pulmoner alveolar proteinozis, pulmoner alveoler mikrolitiyazis vb.). Nakil adayları bir hastada hastalığa özgü endikasyonlar gözden geçirildikten sonra hasta bir nakil merkezine yönlendirilir. Nakil öncesi tetkik ve konsültasyonlar yapılır ve transplantasyon zamanlamasına karar verilerek hasta organ bekleme listesine alınır. Bekleme listesi hazırlığı, sadece hasta ile ilgili özellikleri değil, merkezle ilgili şartları, bölgesel ve ulusal özellikleri dikkate almayı gerektirir.

Akciğer nakline aday olup nakil zamanlaması açısından takip edilen hastalarda şu özellikler dikkate alınır: Obstrüktif hastalıklarda; BODE indeks 7 veya üzerinde olması, FEV1 'in %15-20'nin altında olması, orta-ağır pulmoner hipertansiyon gelişmesi, son 1 yılda 3 veya daha fazla ağır alevlenme gelişmesi, akut hiperkapnik solunum yetmezliği ile ciddi alevlenme görülmesi. Restriktif hastalıklarda; son 6 ayda FVC'de %10 ve üzerinde, DLCO'da %15 ve üzerinde düşüş izlenmesi, altı dakika yürüme testinde son 6 ayda 50 m üzerinde azalma veya mesafenin 250 m altına düşmesi, oksijen saturasyonunun %88'in altına inmesi, pulmoner hipertansiyon gelişmesi, pnömotoraks gelişmesi ve akut alevlenmelerle hastane yatışlarının artması. Kistik hastalıklarda; hızlı akciğer fonksiyon kaybı, hipoksemi (paO2'nin 60 mm Hg'nin altında) ve hiperkarbi (paCO2 50 mmHg'nin üstünde) olması, uzun süreli non-invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacının gelişmesi, pulmoner hipertansiyon gelişmesi, hastane yatışlarının artması. Vasküler hastalıklarda; üç aylık kombinasyon tedavisine rağmen New York Heart Association (NYHA) fonksiyonel sınıf III ve IV olması, sağ atrium ortalama basıncının 15 mmHg üzerinde olması, altı dakika yürüme testi mesafesinin 350 m altında olması, hemoptizi, perikardiyal effüzyon veya progresif sağ kalp yetmezliği bulgularının gelişmesi.

Sonuç olarak akciğer naklinin başarılı olmasındaki en önemli hususlar doğru endikasyonun belirlenmesi, uygun hasta seçimi, uygun donör seçimi ve yakın perioperatif/uzun dönem takiptir. Akciğer nakli; uygun hasta seçimi ile anlamlı sağkalım avantajı sağlayan ve hayat kalitesini artıran bir tedavi şeklidir.

## NON İNVAZİV MEKANİK VENTİLASYON: PALYATİF BAKIMDAN EVE

ALİ ALAGÖZ

Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

İleri evre Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), Obesite Hipoventilasyon Sendromu (OHS), kardiyojenik pulmoner ödem, akciğer kanseri, nöromusküler hastalıklar ve restriktif akciğer hastalıkları sağlık sistemi için üstesinden gelinmesi zor bir hal almıştır ve bu hastalar hayatlarının son dönemini giderek artan bir oranda palyatif bakım merkezlerinde geçirmektedir. Yaşam sonu bakımda dispne bu hasta grubunda yaklaşık % 50 oranında görülmektedir ve hasta konforunu olumsuz etkileyen başlıca bulgulardan biridir. NIMV uygulaması bu dönemde tedavi amaçlı kullanılabilirdiği gibi yaşam kalitesini arttırmak amaçlı da kullanılabilir. Palyatif bakım sürecinde akut solunum yetmezliği nedeniyle NIMV kullanımı olumlu sonuçlar sağlasa da, özellikle 'Do Not Resuscitate (DNR)' ve 'Do Not Intubate (DNI)' durumlarında hem hasta ve yakınları, hem doktorlar, hem de etik sorunlar nedeniyle tartışmalıdır. Bu aşamada NIMV kullanımı ile ilgili en önemli durum sağlık çalışanları ile hasta ve yakınları arasında detaylı bir iletişimin kurulmasıdır. NIMV'nin DNR uygulamasının son tedavi olarak belirlendiği kronik solunumsal hastalıklar ile ilgili bir araştırmada % 80 oranında bu uygulamanın yapıldığı belirtilmiştir. İleri evre KOAH'lı hastalarda NIMV uygulaması büyük oranda başarıyla sonuçlanmaktadır. Benzer durum ciddi eşlik eden hastalıkları olan morbid obez hastalar için de geçerlidir. Ciddi kardiyak hastalığı olan yaşlı hastalarda NIMV detaylı bir değerlendirme sonrası kullanılmalı ve son yapılan çalışmalarda yüksek akımlı oksijen (HFNO) tedavisinin NIMV'ye bir alternatif olabileceği belirtilmektedir. Son evre nöromusküler hastalıklarda NIMV kullanımı güncelliğini korumaktadır. Kanser hastalarında NIMV kullanımı kabul gören bir uygulamadır. Kanserli hastalarla ilgili veriler göstermiştir ki yaşam sonu bakım ile ilgili kararın muhafaza edilmesi ve ölüme hazırlanmak için yeterli sürenin olması önemli faktörlerdir. NIMV uygulaması bu süreçte hastaların konforunu artırarak bu süreci daha sorunsuz geçirmelerini sağlayabilir. Ayrıca dispne nedeniyle kullanılan morfin sedasyonunu da sınırlayarak kognitif fonksiyonların korunmasına yardımcı olur. Buna karşın NIMV uygulamasının yarattığı mekanik stres özellikle kanserli hastalarda NIMV'nin başarısızlıkla sonuçlanmasına neden olabilir. Son yıllarda HFNO hipoksik solunum yetmezliği olan hastalarda dispne tedavisinde kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalar sınırlı olsa da NIMV ve HFNO kanserli hastalarda gelişen akut solunum yetmezliğinde benzer faydalar sağlamıştır. Ancak hiperkapnik solunum yetmezliğinde NIMV'nin daha etkili olduğu belirtilmiştir.

Evde mekanik ventilasyon uygulamaları geniş kapsamlı çalışmalarda farklılık gösterse de hastaların büyük çoğunluğunda özellikle KOAH, OHS ve restriktif akciğer hastalıklarında NIMV yeterli olmaktadır. Nörolojik hastalıklarda erken dönem NIMV uygulamaları etkin bir şekilde kullanılırken özellikle solunum merkezinin etkilendiği hastalarda trakeostomi ve invaziv mekanik ventilasyon kaçınılmaz olur. Evde NIMV uygulamalarında en önemli aşamalardan biri hasta ve yakınlarının bu sürece hazır olmalarını sağlamaktır. Palyatif bakım sürecinde evde NIMV planlanan hastaların yakınları bu konuda bilgilendirilmeli ve hastanın ev ortamının bu duruma hazır hale getirilmesi önemlidir.

Sonuç olarak NIMV dispne yönetimi için palyatif bakımda ve sonrasında ev ortamında giderek artan sıklıkta kullanılmaktadır. NIMV palyatif bakımda tedavi limiti olmadan yaşam desteği, DNI hastalarda entübasyonu önlemek, sadece palyatif destek ve evde NIMV desteği amacıyla kullanılabilir. Bu tedaviler için aile bireyleri ve doktorlar arasında kapsamlı bir değerlendirme yapılmalı ve etik-legal konular göz önünde bulundurulmalıdır.

### Kaynaklar

Simonds, Anita K. Home mechanical ventilation: an overview. *Annals of the American Thoracic Society* 13.11 (2016): 2035-2044.  
Rochweg, Bram, et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *European Respiratory Journal* 50.2 (2017): 1602426.

Nava, Stefano, et al. End-of-life decision-making in respiratory intermediate care units: a European survey. *European Respiratory Journal* 30.1 (2007): 156-164.

Simonds, Anita K. Home mechanical ventilation: an overview. *Annals of the American Thoracic Society* 13.11 (2016): 2035-2044.

## AKCİĞER NAKLİ SONRASINDA KOMPLİKASYONLAR VE YÖNETİMİ

A. Erdal Taşçı

İstanbul Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim Araştırma Hastanesi, Akciğer Nakli Kliniği

Akciğer nakli, son dönem akciğer hastalığında seçilmiş olgularda tedavi yöntemidir. Yaşam kalitesi ve uzun süreli sağkalımda iyileşme sağlayabilir. Akciğer nakli cerrahi tekniği dünyada standardize edilmiştir. Ancak ameliyat sonrası cerrahi komplikasyonların görülme sıklığı hala yüksektir ve önemli ölçüde artmış morbidite ve mortalite nedenidir. Gelişebilecek komplikasyonlara karşı dikkatli olmak ve erken önlemler mortaliteyi azaltmak için önemlidir.

### Havayolu Komplikasyonları

Akciğer nakillerinde hava yolu anastomozuna bağlı bronş komplikasyonları, morbidite ve mortalitenin önemli nedenleridir. Bu durum çoğunlukla donör bronş iskemisinden kaynaklanmaktadır. Donör bronşu ile alıcı bronşunun revaskülarizasyonu, 2 ile 4 hafta süresinde oluşur. Pulmoner kan akımının azalması veya pulmoner vasküler resistance artması ile donör bronşiyal iskemisi artar. Greftin kötü korunması, akciğer iskemisi reperfüzyon hasarı, ciddi ödem, rejeksiyon, enfeksiyon, inflamasyon ve uzun süreli pozitif basınçlı ventilasyon risk faktörleridir.

### Dehisens

Anastomoz dehisensi görülme oranı yüzde 1 ile 10 arasında değişmektedir. Dehisens yüksek mortalite ile seyreder. Rutin bronkoskopi ile kontrolü gerekir. (Resim 1) Bronkoskopi tanıda altın standarttır. Toraks BT radyolojik bulguları peribronşiyal hava, bronş duvarı düzensizlikleri ve defektleri, bronşiyal daralmadır. Nekroz mukoza ile sınırlı ve bronş duvarını içermiyorsa ve hava kaçağı yok ise tekrarlayan bronkoskopi kontrolü ve antibiyoterapi tedavisi uygundur. Pnömotoraks varlığında tüp torakostomi ile drenaj sağlanmalıdır. Bronkoskopi kontrolü ile ayrışmanın ilerlemesi 2-3 gün aralıklarla takip edilmelidir. Endobronşiyal enfeksiyon, özellikle mantar enfeksiyonu açısından tedavi düzenlemeli ve steroid dozu azaltılmalıdır. Ayrışmanın ilerlemesi durumunda uncovered stent uygulanabilir. Neopitilizasyon desteklemediği ve ayrışmayı artırabileceği için sliken stentlerden kaçınılır. Konservatif ve endoskopik tedaviye yanıt alınamadığı durumlarda cerrahi ile renastomoz yapılabilir. Hava yolunun yeniden anastomozu, düşük kaliteli doku, lokal inflamasyon, iskemik ve enfeksiyon varlığından dolayı zordur. Pnömonektomi ve tekrar akciğer nakli agresif tedavi şeklidir.

### Darlık

Bronşiyal darlık akciğer nakli sonrası en sık görülen havayolu komplikasyonudur. İki tip darlık vardır. İlki bronş anastomozunda veya 2 cm lik mesafesinde ana havayolları darlığıdır. Diğeri ise anastomozun distalinde veya lobar bronşlardadır. Distal hava yolları darlığı nadir görülür, çoğunlukla intermedier bronşlardır. Tam darlık veya "vanishing lung" şeklindedir. %2 oranında görülür. Tedavi stratejileri genellikle balon dilatasyon, endobronşiyal stent yerleşimi, lazer tedavisi, elektrokoter, argon plazma koagülasyon ve kriyoterapidir. Bronşiyaldilatasyon ilk tedavi seçeneğidir. Alıcının immün baskılanmış durumu, uzun süreli steroid kullanımı ve cerrahi sonrası adezyonlar nedeni ile cerrahi olarak bronkoplasti tercih edilmez. Ancak tedavi edilemeyen darlık varlığında bronkoplasti tercih edilir.

### Bronkomalazi

Hava yolu malazisi, bronş çapının yüzde 50'den fazla azalmasıdır. Kartilaj dokunun haraplanması ile oluşur. Dispne, solunum iş yükünde artma, sekresyon temizliğinde zorluk, tekrarlayan enfeksiyonlar ve kronik öksürük semptomlarıdır. Bronkoskopi tanıda altın standarttır. Tedavideki amaç semptomların gerilemesidir. Noninvaziv mekanik ventilasyondan invaziv stent uygulanması ve trakeobronkoplastiye kadar değişen tedavi seçenekleri vardır.

### Vasküler Komplikasyonlar

Pulmoner vasküler komplikasyonlar akciğer nakilleri sonrasında görülmesi yüksek morbidite ve mortalite nedenlerindedir. Vasküler anastomoz komplikasyonlarının görülme sıklığı %1,8 ile %15 arasında değişmektedir. Venöz sütür komplikasyonları arasında pulmoner ven darlığı ve tromboz bulunmaktadır. Literatürde pulmoner fibrozisli kadınlarda daha yüksek oranda olduğu bildirilmiştir; bu durum daha küçük göğüs kafesi boyutuyla ilişkilidir. Donor atrium cuffunda geniş ve daha az trombojenik sutürasyonu pulmoner vasküler komplikasyon gelişme riskini azaltır.

Pulmoner ven obstruksiyonu nakil sonrası ilk birkaç saatte oluşan, hipoksi, pulmoner ödem ve pulmoner infiltrasyon gibi ciddi durumlara neden olan bir komplikasyondur. Erken tanı önemlidir. İlk olarak transtorasik veya transözofageal ekokardiyogram yapılmalıdır fakat bu testler ile deneyimli bir ekip ile tanı konulabilir. Toraks BT anjiyografisi çoğu vakada tanı koyar. Anastomoz sütür ve distal vaskülarizasyonun değerlendirilmesini sağlar. Parsiyel trombüs ve stenozların tedavisinde antikoagülanlar kullanılabilir. Komplet tıkanıklık veya klinik kötüleşme durumunda retransplantasyon veya bilateral akciğer nakilli hastalarda lobektomi gerekebilir. Hasta stabil bir durumda ve anatomik özellikler elverişli ise dilatasyon ve stent implantı düşünülebilir.

Arteriyel sütür komplikasyonları genellikle daha az görülür ve geç tespit edilir. Açıklanamayan efor hipoksemisi ve persistan pulmoner hipertansiyon varlığında tanı düşünülmelidir. Toraks BT anjiyografisi ve pulmoner anjiyografi ile tanı doğrulanabilir. Donör ile alıcı pulmoner arter çapındaki çap uyumsuzluğundan kaynaklanan, klinik olarak önemsiz olan durumlarda anjiyoplasti ve dilatasyon ile tedavi edilirken, pulmoner arter anastomozun sütür hattında tromboz olduğu durumlara stent implantı veya cerrahi (reanastomoz, lobektomi, pnömonektomi) uygulanır. (Resim 3) Trombotik vakalarda ise antikoagülasyon kullanılır.

### Plevral Komplikasyonlar

Pnömotoraks, hemotoraks, şilotoraks ve dirençli hava kaçağı gibi cerrahi işlemlerle ilgili plevral komplikasyonlar erken dönemde görülebilir.

Hemotoraks gelişimi erken sağkalım üzerindeki etkilere ek olarak morbiditenin önemli bir nedenidir. Ventilatörde kalma süresini ve hem yoğun bakım ünitesinde hem de hastanede kalış süresini önemli ölçüde artırır. Hemotoraks birkaç gün içinde olabileceği gibi birkaç hafta sonrada gelişebilir. Sıklıkla plevral yapışıklıktan kaynaklanırken nadiren sutürasyon bölgelerinden kaynaklanabilir. Akciğer nakli sırasında ECMO kullanımı ve yoğun plöroparankimal yapışıklıklar varlığında kanama daha sık görülür. Reekspolasyon ile hemostaz ve yoğun kanamaya bağlı pıhtılaşma faktörlerinin yerine konması tedavi seçeneğidir.

Ameliyat sonrası erken dönemde plevral efüzyon, nakledilen akciğer tarafında, küçük veya orta boyutta ve nadiren masifdir. Ameliyat sonrası dönemde plevral sıvı, nötrofiller ve laktat dehidrojenaz bakımından zengin, hemorajik bir eksüda vasfındadır. Ancak bu parametreler, plevral sıvıdaki protein konsantrasyonu ile birlikte, 7 gün içinde aşamalı olarak azalır.

Uzun dönemdeki plevral değişiklikler; plevral kalınlaşma, kalsifikasyonlar ve efüzyondur. Ampiyem sıklığı ise çeşitli serilerde %3 ile %8 arasında değişmektedir. Ampiyem kötü bir uzun sağkalım ile ilişkilidir ve agresif tedavi edilmelidir.

Pnömotoraks sık görülen bir komplikasyondur ve genellikle tüp torakostomi drenaj yerleşimi ile düzelir. Hastaların %10'unda geçici bir hava kaçağı görülür ve 1-2 hafta içinde düzelir.1 haftadan daha uzun bir süre devam eden pnömotoraks bronşiyal ayrılmayı veya bül rüptürünü gösterebilir. Donör akciğeri plevral boşluğu dolduracak kadar büyük olmayan bir boyut uyumsuzluğu olduğunda göğüs hava drenajının kaldırılmasından sonra ekspansiyon kusuru ortaya çıkabilir.

Şilotoraks nadir görülür. Lenfadenopati çıkarılırken özellikle subkarinal düzeyde ductus thoracicus kanalının zedelenmesi ile görülür. Tüp torakostomi ile drenaj ve uygun bir diyet genellikle tedavi için yeterlidir.

### Diyafram Paralizisi

Akciğer nakli sonrasında gelişen nadir bir komplikasyondur. Operasyon sırasında frenik sinirin zarar görmesi sonucu oluşur. Bu hastaların ameliyat sonrası mekanik ventilasyondan ayrılması daha uzun süre gerektirebilir. Ancak, akciğer fonksiyonlarına uzun vadede zararlı etkileri görünmemektedir.

### Abdominal Komplikasyonlar

Abdominal komplikasyonlar yaygındır ve ekstratorasik cerrahi komplikasyonların önde gelen nedenidir. Bazı serilerde postoperatif acil abdominal cerrahisi görülme sıklığı %8-10 kadardır.

Paralitik ileus çok sık görülür ve klinik şiddeti farklılık gösterebilir. Uzun operasyon süresi, postoperatif epidural analjezi kullanımı, immünoşüpresif ilaçlar ve su-elektrolit dengesi bozukluğundan kaynaklanmaktadır. Abdominal distansiyon, yükselmiş diyafram ile birlikte solunum mekaniğinin bozulmasına ve öksürüğün artmasına neden olur. Tedavi, bağırsak peristalsismi iyileşene kadar mide bağırsaklarının dinlenmesini sağlamaktır. İlaç ve hidrasyonu ayarlamak için mümkün olduğunca paranteral diyet önerilir. Çoğu hasta birkaç gün içinde iyi bir klinik seyir gösterir.

Gastroparezi genellikle ilaç tedavisi ile ilgilidir ve ameliyattan kaynaklanan vagus sinir yaralanmaları ile daha da kötüleşebilir. Bazen, gastroparezi kalıcı olabilir, midede sindirilmemiş yiyeceklerin tutulması nedeniyle tekrarlayan kusma görülebilir ve medikal tedaviye yanıt azdır.

Akut kolesistit yaygındır, genellikle ameliyat sonrası dönemde görülür. Kolelitiazis, akciğer nakli adaylarında yaygın bir bulgudur. Klinik seyir sinsi olabilir çünkü hastalarda intravenöz analjezi kullanımı olabilir veya diğer abdominal nedenler ile karşabilir. Gecikmiş tanı yaygındır ve biliyer peritonit ve sepsis riski vardır. Teşhis şüphesinde acil abdominal ultrasonografi veya batın BT yapılmalıdır. Kolesistektomi acil planlanmalıdır.

Bağırsak perforasyonları en yüksek mortalite oranları ile sonuçlanan abdominal komplikasyonlardır ve akciğer nakli sonrası en sık acil abdominal cerrahi müdahale gerektiren durumdur. Sağ kolonda, özellikle çekumda, duvar iskemisi ve aşırı distandü durumdan kaynaklanan nedenle lokal perforasyon daha sık görülür. Fekal peritonit, akut karın, hemodinamik dengesizlik ve septik şoka hızlı ilerlemeyle sonuçlanır. Perfore bölgelerin çıkarılması ve karın boşluğunun yıkanması için acil operasyon gerekir.

## PALYATİF BAKIMDAN EVE OKSİJEN TEDAVİSİ

FATİH SEĞMEN

ATATÜRK GÖĞÜS HASTALIKLARI VE GÖĞÜS CERRAHİSİ EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ

Dispne ‘Solunum sıkıntısının öznel deneyimi’ olarak tanımlanmaktadır ve bu durumun fizyolojik mekanizması oldukça komplekstir. (1) Ayrıca dispnenin algılanması da oldukça kompleks ve geçmiş deneyimleri de içeren birçok faktörden etkilenmektedir. İnsanlar hayatları boyunca birçok aktivitede dispne deneyimleyebilirler ancak bazı durumlar artık katlanması zor bir hal alır. Bu durum özellikle solunumsal-kardiak hastalıklar ve kanser hastalarının son döneminde yaşam kalitesini ciddi anlamda olumsuz etkiler. Hasta ve yakınlarının en çok endişelendiği sorunlardan biridir.

Son dönem hastalarda dispne yönetiminde birçok farmakolojik ve non farmakolojik tedavi yöntemleri kullanılsa da oksijen tedavisi bu dönemde hiç şüphesiz ki anahtar rol oynamaktadır. Bu dönemde oksijen tedavisi hasta ve yakınları tarafından talep edilen en önemli tedavilerden biridir.(2) Oksijen tedavisi hastalara iki yöntemle uygulanmaktadır. Bunlardan ilki Venturi maskeleri, geri solunamsız maskeler ya da nazal kanülle uygulanan tedavi iken diğeri son yıllarda giderek yaygınlaşan yüksek akımlı oksijen tedavisi (HFNT)’ dir.

Standart oksijen tedavisinin uzun dönem kullanımı kronik obstrüktif akciğeri hastalığı(KOAH) ve hipoksik hastalarda kabul gören bir uygulamadır, ancak bunun dispne semptomunu hafifletici etkisi hala tartışmalıdır.(2) Oksijen tedavisine bağlı dispne semptomlarının gerilemesi santral etkiyle solunumsal motor aktivitenin azalmasına bağlı olabilir.(1) Bir diğeri mekanizma ise hipoksemi, serum laktik asid düzeyinde ve pulmoner arter basıncında azalmayla ilişkili olabilir.(1) Ayrıca nazal kanülle verilen oksijen üst solunum yollarındaki reseptörleri uyarak ve solunum dürtüsü ve dakika ventilasyonu azaltarak etkili olabilir.(3) Dakika ventilasyonu ve dispneyi azaltarak etki ettiği düşünölmektedir. Oksijen ve hava kullanılarak yapılan çalışmalarda oksijenin dispne semptomlarını azaltması konusunda çelişkili sonuçlar ortaya çıkmıştır. Kanıtlar terminal kanser hastaları ve dispnede oksijen tedavisinin kullanımı konusunda zorlayıcı değildir. Bu tür hastalarda, özellikle hipoksemiklerse, tamamlayıcı oksijen denemesini desteklemek yeterlidir, ancak hastalar intoleranlıysa veya semptomatik olarak fayda göremiyorsa, devam etmesi için hiçbir neden yoktur. Günümüzde oksijen tedavisi, akciğeri kanserinde ve diğeri kanserli hastalarda nefes darlığının tedavisi için önemli ve önerilen bir

SOLUNUM 2019

## ASTIM OBEZİTEYE NEDEN OLUR?

FULSEN BOZKUŞ

Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi

Obezite tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de hızla artan, bir pandemi halini alan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Toplumun 1/3'ü obez, 1/3'ü ise fazla kilolu durumda olup, bu durum önemli metabolik, kardiyovasküler, ortopedik ve psikiyatrik sorunlara yol açabilmektedir. Ayrıca obezite yol açtığı hastalıklarla birlikte, sağlık harcamalarında önemli bir yer tutmaktadır. Obezitenin tedavi edilebilir ve daha da önemlisi önenebilir olması her zaman daha fazla ilgiyi gerektirmektedir.

Ülkemizde yetişkin toplumunda obezite prevalansı, %30'luk kritik yüksek oranı aştığını ve obezite sıklığının kadınlarda daha yüksek olmakla beraber, son yıllarda erkeklerdeki hızlı artış da dikkati çekmektedir. Çocuk ve adolesanlarda da obezite sıklığının %10'un üzerine çıktığı görülmektedir.

Obezite yol açtığı metabolik komplikasyonlar nedeniyle, diğer birçok hastalık ile ilişkilendirilmektedir. Son yıllarda astımın da bu ilişkideki yeri belirlenmeye çalışılmakta ve olası faktörler ile ilgili farklı hipotezler ortaya atılmaktadır. Astım ve obezite prevalansının paralel olarak artması bu ilişkiye bir gerekçe olarak gösterilmekte ve her iki hastalığa yönelik ortak çalışmalar yapılmaktadır. Araştırmacılar her iki koşulun da ortak kökenleri olabileceğini iddia etseler de, bu alandaki epidemiyolojik ve klinik araştırmaların büyük çoğunluğu, obezitenin astım gelişiminde nedensel bir faktör olabileceğine, yani tek yönlü bir ilişkiye odaklanılmıştır. Ancak bu durumlar arasındaki ilişki, büyük ölçüde astımın obezitenin başlangıcını etkileyip etkilemediğini inceleyen çalışmaların azlığı nedeniyle hala belirsizliğini korumaktadır.

Enerji dengesinin düzenlenmesi ve yağ depolarının oluşmasından biyolojik ortam (genetik/epigenetik etmenler) ile çevresel faktörler (davranışsal/sosyal etmenler, fiziksel inaktivite, sedanter yaşam tarzı, yeme bozuklukları ) arasındaki etkileşimler sorumludur. Bu etkileşimler arasında ortaya çıkan bozukluklar obeziteye yol açabilir. Astımlı olgular için, obeziteye yol açabilecek faktörler arasında, astımın başlangıç zamanı, fiziksel aktivite, diyet ve astım tedavisinde kullanılan ilaçlardan bir çok çalışmada bahsedilmektedir.

Astım ve obezite, çocukluk döneminde de, prevalansta paralel bir artış göstermektedir. Çocukluk çağındaki obezite vakalarının çoğu, okul öncesi yıllarda kökenleri varsa, astım-obezite ilişkisinin bu kritik zaman aralığında da kurulabileceğini tahmin etmek mümkündür.

Fiziksel aktivite; iskelet kaslarının kasılması sonucunda, organizmada dinlenim enerji metabolizmasının üzerinde enerji harcaması yaratan vücut hareketleri olarak tanımlanmaktadır. Enerji tüketiminin asıl belirleyicisi olup dolayısıyla da enerji dengesi ve kilo kontrolünün sağlanmasında önemli rol oynar. Dünya genelinde yetişkinlerin üçte biri tavsiye edilen fiziksel aktivite düzeyine ulaşmamaktadır. Çocuk ve gençler arasında artan fiziksel hareketsizlik oranları alarm vermektedir.

Astım ve fiziksel aktivite arasındaki ilişkileri değerlendiren literatür çalışmaların çoğu, astımın gençlerde fiziksel aktiviteyi etkileyen bağımsız bir değişken olarak rolüne değinmiştir. Kesitsel çalışmalarda astım ile fiziksel aktivite arasındaki negatif ilişkiler esas olarak bildirilmiştir. Bu literatür çalışmalarında göz önünde bulundurulmuş hipotezler arasında, fiziksel aktivite için çocuk öz yeterliliğinin rolü, astımlı çocukların egzersiz yeteneğini için ebeveyn algıları, semptom kontrolü ve astım tedavisi sonuçları sıklıkla araştırılmıştır. İncelenen kohort ve vaka kontrol çalışmalarının çoğunda, astım ve fazla kilo arasında pozitif bir ilişki, çok az bir kısmında nötr veya önemsiz bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Astım ile kilo artış endeksleri arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmaların metodolojisinde, göreceli ve mutlak ölçütler değişiklikler göstermiştir. Anlamlı ilişkiler, kilo durum indekslerine, solunum fonksiyon bozukluğunun tanımına veya cinsiyete göre değişmiştir.

Çalışmaların bazılarında da, astımı olan ve olmayanlar arasında fiziksel aktivite düzeylerinde veya aerobik kondisyonda bir fark bulunmadığını, hatta daha yüksek aktivite gösterildiği bildirenlerde mevcuttur. Bu farklı sonuçlar, astım vakalarının seçimi, fiziksel aktivite seviyelerinin belirlenmesi ebeveyn ya da çocuğun kendi cevaplarının kullanılmasıyla ortaya konan yanlış sınıflandırmalardan ya da mevsim, açık hava alanları gibi çevresel faktörlerin fiziksel aktivite düzeyindeki bulgularda farklılıklara yol açmasından kaynaklanıyor olabilir.

Son 15 yıldır astımla ilişkili olarak birçok diyet hipotezi ortaya atılmakta ve yaygın olarak araştırılan, Akdeniz (Mediterranean) Diyeti ve Batı (Western) Diyeti olarak adlandırılan 2 tip diyet paterni mevcuttur. Diyet alımının astım riski ve ilerlemesi üzerindeki etkisini inceleyen literatür, hem bireysel besinleri hem de diyet paternlerini incelemektedir. Gıdaların astım sonuçlarına etkisi gittikçe artan



ilgi konusu olmakla birlikte, astım hastalarının gıda alışkanlıkları klinik uygulamada yaygın olarak araştırılmamaktadır.

İnhale steroidler günümüzde mevcut en etkili kontrol edici ilaçlardır. Hızlı etkili inhale beta2-agonistler bronkokonstrüksiyonun giderilmesi için seçilecek ilaçlardır. Çalışmaların çoğunda, ilaçlar ve obezite riski arasındaki ilişkinin sonuçları tutarlı olmamıştır. Astımda glukokortikosteroidlerle uzun süreli tedavinin, sindirim sisteminden lipid alımını artırarak ve özellikle dokularda lipid depolanmasını etkileyebileceği gösterilmiştir. Yine astımda b-agonist kullanımının, adipositler ve lipoliz üzerinde doğrudan etkiye sahip olarak obeziteye karşı koruyabildiği de gösterilmiştir.

Literatürde, obezitenin artmış hava yolu aşırı duyarlılığı, her iki koşul için ortak genetik duyarlılık ve bağışıklık sistemindeki modifikasyonları tetikleyerek astımı ortaya çıkarabileceğini gösteren çalışmalar bulunduğu gibi, astımın çocuklarda obezite gelişimine neden olabilecek tıbbi ve davranışsal mekanizmaları içeren çalışmalarda bulunmaktadır.

Astım ve obezite arasındaki nedensel yönlerin anlaşılmasının sağlık politikası ve harcamaları için önemli etkileri vardır. Obezite, sonraki astımın önemli bir nedeni ise, çocuklukta obezitenin etkilerini önlemek ve hafifletmek için daha iyi beslenme ve artan fiziksel aktivite seviyeleri ile etkili programlara daha fazla kaynak yatırmak akıllıca olabilir.

Tersine, eğer astım, obezitenin başlangıcı ile nedensel olarak ilgiliyse, prenatal ve postnatal dönemleride de kapsayarak anne sigara içimi ya da astım tedavisine uyum gibi davranışları hedeflemek daha uygun bir strateji olabilir.

## GEBELİK VE EMZİRME DÖNEMİNDE TÜTÜN KULLANIMININ ANNE VE BEBEK SAĞLIĞI AÇISINDAN RİSKLERİ

Zeynep ATAM TAŞDEMİR

İstanbul Bağıcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Son yıllarda kadınlar arasında sigara başta olmak üzere tütün ürünü kullanım oranlarında artış görülmektedir. Bu kadınların çoğu da hem gebelik hem de emzirme döneminde bu alışkanlıklarına devam etmektedirler. Bu durum önemli bir halk sağlığı problemidir; çünkü tütün ürünü kullanımı sadece kadının sağlığına zarar vermekle kalmaz aynı zamanda gebelik komplikasyonlarına ve yeni-doğanda ciddi sağlık problemlerine yol açabilmektedir. Fetusun büyüme ve gelişmesini etkileyen pek çok faktör olmakla birlikte bunlar arasında sigara içimi ve pasif maruziyet; hem yaygınlığı hem de önlenabilir olması bakımından oldukça önemlidir (1,2).

Kadınlarda gebelik döneminde tütün ürünlerinin kullanımı;

- Follikül gelişimi
- Embriyo oluşumu ve taşınması
- Endometriyumun olgunlaşması
- İmplantasyonun gerçekleşmesi
- Uterus vasküler yapılarının ve plasentanın gelişmesi
- Miyometriyumun üzerindeki olumsuz etkilerle gebelik oluşumu ve sürdürülmesine

engel olabilir. Sigaranın etkisiyle plasental fonksiyon bozuklukları gelişmekte ve bu durum spontan düşüklere, ektopik gebeliklere, intrauterin gelişme geriliği, erken doğum, ölü doğum, plasenta previa, dekolman plasenta ve düşük doğum ağırlığına yol açmaktadır. (3,4,5,6,7,8). Bununla birlikte sigara içmemesine rağmen pasif maruziyeti olan annelerin bebeklerinde de sigara içen anne bebeklerindeki benzer bulgular olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (9,10).

Emzirme döneminde sigara ve tütün ürünü kullanımı ile nikotinin anne sütüyle bebeğe geçmesinin yanı sıra bebek pasif olarak da dumandan etkilenmektedir (11). Annenin sigara içimi bebek ve küçük çocuklardaki astımla da ilişkilidir (11). Sigara ve atopi ilişkisi de gösterilmiştir: anneleri sigara içen çocuklarda cilt testlerinde allerji daha sık saptanmış; ebeveynleri sigara içen erkek çocukların kan IgE ve eozinofil düzeyleri daha yüksek bulunmuştur (12). Çocuklukta pasif sigara dumanına maruziyeti erişkin astımı için risk olduğu da gösterilmiştir (13). Tütün dumanı maruziyetinin solunum sistemine olumsuz bu etkilerinin yanısıra çocuklarda yarı damak- yarı dudak, perinatal ölümler (ani bebek ölümü sendromu), çocuklardaki dikkat eksikliği-hiperreaktivite bozukluğu, karşı gelme bozukluğu ve davranış bozukluğu, anksiyete, depresyon, Tourette sendromu, entelektüel yetersizlik, şizofreni gelişiminde de rol alabileceği düşünülmektedir.

## KAYNAKLAR

- Andres RL, Day MC: Perinatal complications associated with maternal tobacco use. *Semin Neonatol.* 2000 Aug;5(3):231-41.
- DiFranza JR, Lew RA: Effect of maternal cigarette smoking on pregnancy complications and sudden infant death syndrome. *J Fam Pract.* 40(4):385-94; 1995.
- Ananth CV, Savitz DA, Luther ER: Maternal cigarette smoking as a risk factor for placental abruption, placenta previa, and uterine bleeding in pregnancy. *Am J Epidemiol.* 1;144(9):881-9; 1996.
- Ashfaq M, Janjua MZ, Nawaz M: Effects of maternal smoking on placental morphology. *J Ayub Med Coll Abbottabad.*;15(3):12-5; 2003.
- 5 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Smoking during pregnancy--United States, 1990-2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 8;53 (39):911-5; 2004.
- Haustein KO: Cigarette smoking, nicotine and pregnancy. *Int J Clin Pharmacol Ther* ;37(9):417-27; 1999.
- Olsen J: Cigarette smoking in pregnancy and fetal growth. Does the type of tobacco play a role? *Int J Epidemiol.* 21(2):279-84; 1992.
- Wollmann HA: Intrauterine growth restriction: definition and etiology. *Horm Res.*; 49 Suppl 2: 1-6; 1998.
- Goel P, Radotra A, Singh I, et al.: Effects of passive smoking on outcome in pregnancy. *J Postgrad Med.* 50(1):12-6; 2004.
- Windham GC, Hopkins B, Fenster L, Swan SH: Prenatal active or passive tobacco smoke exposure and the risk of preterm delivery or low birth weight. *Epidemiology.* 11(4):427-33;2000.
- American Lung Association.®Fact Sheet. Women and Smoking. [http://www.lungusa.org/tobacco/women\\_factsheet99.html](http://www.lungusa.org/tobacco/women_factsheet99.html); 2001.
- Murin S, Bilello KS, Matthay R. Other smoking-affected pulmonary diseases. *Clin Chest Med* 2000;21:121-37.
- Ediger D. Sigara ve astım. In: Sigara ve sağlık. Bursa: 2002;162-70.

## TÜTÜN KULLANIMININ ZARARLARI, RİSKLER VE TEHDİTLER VE BIRAKMANIN YARARLARI

Zeynep ATAM TAŞDEMİR

İstanbul Bağıcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Tütün dumanı, 70 tanesi karsinojenik olmak üzere yaklaşık 7000 kimyasal madde içerir (1). Nikotin, hidrojen siyanid, formaldehit, kurşun, arsenik, amonyak, benzen, karbonmonoksit, nitrozaminler, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, uranyum...vb. sigara dumanında bulunan bazı kimyasal maddelerdendir. Tütün ürünlerinin kullanılması ciddi hastalıklara ve ölümlere yol açmaktadır. Tütün kullanımı; kanser nedeniyle ölümlerin %27'si, solunum sistemine bağlı ölümlerin %35'i, kardiyovasküler sistem kökenli ölümlerin %13'ünden sorumludur (1).

Tütün kullanımı ile ilişkili kanserler ve kronik hastalıklar aşağıda sıralanmıştır:

### Kanserler

Orofarinks, larinks, trakea, bronş ve akciğer  
Özefagus, mide, karaciğer, pankreas ve kolorektal  
Akut miyeloid lösemi  
Böbrek, üreter ve mesane  
Serviks

### Kronik Hastalıklar

#### Kardiyovasküler hastalıklar:

İnme, ateroskleroz, koroner kalp hastalıkları, aort anevrizması

#### Akciğer hastalıkları

Pnömoni, KOAH, tüberküloz, astım

Körlük ve katarakt, yaş ile ilişkili maküler dejenerasyon

Doğumsal defektler, anne sigara içimi ile ağız-yüz yarıkları

#### Periodontal hastalıklar

Eretil disfonksiyon ve kadınlarda ektopik gebelik, fertilitede azalma

Romatooid artrit, kalça kırıkları

İmmün fonksiyonlarda bozulma

### Tütün Kullanımı ve Solunum Yolları

Tütün dumanı; üst solunum yollarında mukosilyer aktiviteyi azaltıp, inflamasyonu ve bakteriyel kolonizasyonu artırarak ve lökositlerin fonksiyonlarını bozarak enfeksiyona yatkınlık sağlar (2,3). Alt solunum yollarında ise; peribronşiyal inflamasyon ve fibrozis, solunum epitelindeki yapısal değişiklikler, vasküler intimal kalınlaşma, alveoler harabiyet, inhale edilen maddelerin klirensinde bozulma, patojenik adherensde artış, vasküler ve epitelial permeabilite artışı yaparak solunum sistemi hastalıklarına neden olmaktadır. Akciğer kanserli olguların %80'i sigara kullanmakta iken, %20'si sigara kullanmayan, pasif içicilerdir. Akciğer kanseri gelişme riski sigara içme süresi ve günlük içilen sigara miktarına göre değişmektedir. Sigara içme süresi, günlük içilen sigara adedinden daha önemlidir. Sigaraya başlama yaşı da kanser riskini etkilemektedir. Sigara içmeyenlerde gelişen akciğer kanserinin yaklaşık beşte birinin pasif sigara maruziyetine bağlı olduğu kabul edilmektedir. Pasif sigara maruziyetinin A sınıfı kanserojen olduğu kanıtlanmıştır (4).

Astımı olup sigara içen kişilerde, içmeyenlere göre semptomlar daha ciddi, astım atakları daha sık ve ağır seyretmekte, astımla ilişkili hastane başvurusu ve ölüm riski artmaktadır (5).

### Tütün Kullanımı ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Sigara kullananlarda ateroskleroz, hipertansiyon, inme, periferik arter hastalığı, atriyal fibrilasyon, miyokard infarktüsü ve ani ölüm riski artmaktadır. Sigara kullanımı; endotel disfonksiyonu, pro-trombotik etki, inflamasyonda artış, lipid metabolizmasının değişmesi (total kolesterol artışı, HDL düşüklüğü), myokardın oksijenasyon bozukluğu gibi değişikliklere yol açmaktadır. Sigara içenlerde Lipoprotein-A seviyesi yüksek tespit edilmiştir ve aterosklerotik hastalıklar ile ilişkili bulunmuştur (6). Sigara dumanına pasif maruziyet bile karotid intima-media kalınlığında artışa ve plaklara neden olmaktadır (7,8).

### Tütün Kullanımı ve Gastrointestinal Hastalıklar

Tütün kullananlarda, dumanın tükürükle emilip yutulması gastrik pH'yı artırır ve mukozada değişikliklerin meydana gelmesine neden olur. Ayrıca alt özefagus sfinkter tonusunu azaltıp reflüyü neden olmaktadır. Bunun yanında dispepsi, mide ve duodenum ülserleri ve gastrointestinal kanserler tütün kullananlarda daha fazla görülebilir.

Ayrıca dumansız tütün ürünlerinin kullanımı ile karsinojenik maddeler ağız-yanak mukozasından absorbe edilerek prekanseröz ve kanseröz lezyonlara neden olabilir (9).

### Tütün Kullanımı ve Genital Sistem

Tütün ürünlerinin kullanımı hem erkeklerde hem de kadınlarda infertiliteye neden olabilmektedir.

Tütün kullanımı;

Semen volümü, dansitesi, motilite, canlılık ve morfolojiyi etkileyerek semen kalitesini azaltır.

Üreme hormonlarını etkiler.

Spermatogenezisi ve sperm olgunlaşması bozar, spermatozoa sayısını azaltır.

Spermelerde DNA hasarı veya kromozom değişikliklerinden sorumludur.

Sigara içenlerde spermde oksidatif hasar ve semende lökosit konsantrasyonlarının artış gösterilmiştir (10,11).

Eretil disfonksiyon ve sigara içimi arasında da ilişki tespit edilmiştir. Eretil disfonksiyon, içilen sigara miktarıyla orantılı ve sigara bırakılmasıyla düzelmektedir (12). Kadınlarda ise tütün kullanımı hem gebelik gelişmesi ve sürdürülmesi, hem de doğum sonrasında bebeklerde bir çok olumsuz duruma neden olabilmektedir.

Ayrıca körlük ve katarakt, glokom, kuru göz, yaş ile ilişkili maküler dejenerasyon, periodontal hastalıklar, ciltte lekeler, erken yaşlanma, yara iyileşmesinde gecikme, diyabet riskinde artma da sigara tüketimi ile ilişkili bulunmuştur.

### Tütün Ürünlerini Bırakmanın Yararları

Sigara bırakıldığında;

20. dakikada nabız, kan basıncı ve vücut ısısı normale döner

24. saatte kanda karbonmonoksit gazı hızla azalır.

2 hafta ile 3ay aralığında efor kapasitesi artar, öksürük azalır ve 3 ay içinde kaybolur, balgam varsa azalır, soluk alıp vermek kolaylaşır, koku ve tat alma duyuları iyileşir, bağışıklık sistemi güçlenmeye başlar, diş ve parmaklardaki sarı lekeler kaybolur.

1. yılda kalp krizi geçirme riski %50 azalır, beyin kanaması ve periferik damar hastalığı (Buerger) riski %30-50 azalır, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) gibi akciğer hastalıklarının ortaya çıkması engellenir, varsa ilerlemesi durur.

5. yılda ağız, gırtlak, özefagus ve mesane kanseri riski yarı yarıya azalır.

10. yılda felç riski 5-10 yıl içinde hiç sigara içmemiş olanlarla aynı düzeye iner, kanser riski azalmaya devam eder.

15. yılda kalp koroner damar hastalığı ve kalp krizi riski hiç içmeyenlerle aynı olur.

#### KAYNAKLAR

<https://www.cancer.org/cancer/cancer-causes/tobacco-and-cancer/carcinogens-found-in-tobacco-products.html>.

Fitzpatrick TM, Blair EA. Upper airway complications of smoking. *Clin Chest Med* 2000; 21:147-57.

Bagaitkar J, Demuth DR, Scott DA. Tobacco use increases susceptibility to bacterial infection. *Tob Induc Dis* 2008; 4:12.

Alberg AA, Yung RC, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. In: Mason RJ, Broaddus C, Murray JF, Nadel JA;eds. *Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005:1328-56.

Hylkema MN, Sterk PJ, de Boer WI, Postma DS. Tobacco use in relation to COPD and asthma. *Eur Respir J* 2007; 29:438-45.

Adunmo OG, et al. Novel Cardiovascular Risk Markers in Nigerian Cigarette Smokers. *Int J Appl Basic Med Res*. 2017 Jul-Sep;7(3):160-164. doi: 10.4103/ijabmr.IJABMR-140-16.

Mostaza JM, et al. Risk factors associated with the carotid intima-media thickness and plaques: ESPREDIA Study. *Clin Investig Arterioscler*. 2018 Mar-Apr;30(2):49-55. doi: 10.1016/j.arteri.2017.07.005. Epub 2017 Sep 20.

Howard G, et al. Active and passive smoking are associated with increased carotid wall thickness. The Atheroscl. Risk in Comm. Study. *Arch Intern Med*. 1994; Jun 13;154(11):1277-82.

Janbaz KH, Qadir MI, Basser HT, Bokhari TH, Ahmad B. Risk for oral cancer from smokeless tobacco. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2014;18(3):160-4. doi: 10.5114/wo.2014.40524. Epub 2014 Feb 10. Review.

Smoking and low antioxidant levels increase oxidative damage to sperm DNA.Fraga CG, Motchnik PA, Wyrobek AJ, Rempel DM, Ames BN. *Mutat Res*. 1996 Apr 13; 351(2):199-203.

Effect of smoking on seminal plasma ascorbic acid in infertile and fertile males.Mostafa T, Tawadrous G, Roaia MM, Amer MK, Kader RA, Aziz A. *Andrologia*. 2006 Dec; 38(6):221-4.

Kovac JR, Labbate C, Ramasamy R, Tang D, Lipshultz LI. Effects of cigarette smoking on erectile dysfunction. *Andrologia*. 2015; 47:1087-92.

## GÖĞÜS DUVARI REZEKSİYONU VE REKONSTRÜKSİYONUNDA GENEL YÖNTEMLER VE KİŞİYE ÖZEL UYGULAMALAR

Kuthan KAVAKLI  
GATA GÖĞÜS CERRAHİSİ ETLİK-ANKARA

Göğüs duvarı rekonstrüksiyonu basit ve bir o kadar da kompleks olabilen, hastaya ait kişisel faktörlerin ön plana çıktığı, teknolojik gelişmeler ışığında kişiye özel implant kullanımının giderek arttığı, göğüs cerrahlarının ilgisini çeken bir alan olmaya devam etmektedir. Bu konu ile ilgili olarak henüz geliştirilmiş bir kılavuz bulunmamaktadır. Göğüs cerrahları kişisel tecrübelerine ve implantların ulaşılabilirliğine göre rekonstrüksiyona karar vermektedirler. Son dönemlerde kullanılmaya başlanan kişiye özel olarak üç boyutlu yazıcılarda üretilen implantlar ve negatif basınçlı yara kapama sistemi (VAC) uygulamaları hem komplikasyon oranlarını düşürerek hem de geniş göğüs duvarı rezeksiyonu yapmaları konusunda göğüs cerrahlarını cesaretlendirerek bu alanda çok olumlu etkiler yaratmıştır.

Göğüs duvarı rekonstrüksiyonu basit ve bir o kadar da kompleks olabilen, hastaya ait kişisel faktörlerin ön plana çıktığı, çok farklı rekonstrüksiyon materyalleri ile yapılabilecek bir operasyon şeklidir. Son dönemlerdeki teknolojik gelişmeler ışığında kişiye özel implant kullanımının giderek arttığı; göğüs cerrahlarını zorlayan ve bir o kadar da ilgisini çeken bir alan olmaya devam etmektedir. Bu konu ile ilgili olarak henüz bir kılavuz oluşturulamamıştır ve göğüs duvarı rekonstrüksiyonu ameliyatları günümüzde cerrahların klinik tecrübelerine dayalı olarak gerçekleştirilmektedir.

Göğüs duvarı rezeksiyonu genel olarak konjenital nedenler, infeksiyöz nedenler, travmalar ve tümörler nedeniyle yapılmaktadır. Tam kat göğüs duvarı rezeksiyonu sonrası göğüs duvarı rekonstrüksiyonu yapılmasındaki amaç toraks kafesinin stabilitesini sağlamak ve böylece toraks kavitesi içerisinde bulunan organları ve solunum fonksiyonları korumaktır. Rekonstrüksiyondaki temel olan bu hedefler dışında göğüs duvarı rijiditesini sağlamak, akciğer herniasyonunu önlemek, göğüs duvarının kontraksiyonunu önlemek, skapulanın toraks kavitesine girmesini önlemek (özellikle 5. ve 6. kot rezeksiyonlarında), omuz kuşağının stabilitesini sağlamak ve kozmetik olarak kabul edilebilir bir görünüm elde etmek de diğer hedefler olarak sayılabilir. Bu amaçlara yönelik rekonstrüksiyon planlanırken kemoterapi ve radyoterapi alan hastalarda enfeksiyon riski ve diğer komorbid durumlar da göz önünde bulundurulmalıdır.

Göğüs duvarı rezeksiyonu sonrası oluşan defektin aşağıdaki durumlara yol açmayacağı düşünülüyorsa rekonstrüksiyona gerek yoktur. Bu durumlar:

Herhangi bir lokalizasyondaki 5 cm den az olan defektler

Posteriodaki 10 cm den az defektler

Tek kot rezeksiyonları (4. ve 5. kotların anterior rezeksiyonları hariç),

Skapula altında kalan veya toraksın apeksinde yer alan defektlerdir.

Göğüs duvarı rekonstrüksiyonun stratejisi hastaya özgü olarak belirlenir. Kemik frozen section incelemesinin yapılamaması ve kemik tümörlerinin periost ve kemik iliği boyunca ilerlemesi göz önüne alındığında temiz cerrahi sınır elde etmek için 4-5 cm lik rezeksiyonlar yapılır ve bu da geniş defektlerin oluşmasına neden olmaktadır. Sternum rezeksiyonu, defektin genişliği ve rekonstrüksiyon şekli gibi değişkenler solunum fizyolojisini etkiler. Rekonstrüksiyon planlanırken bunlar mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

Rekonstrüksiyonun yapıışındaki kritik aşamalar kemik yapının devamlılığının restorasyonu ve yumuşak doku ile rijit greftlerin kaplanmasıdır. Birçok yazar lokal komplikasyon riskini en aza indirmek için metilmetakrilat ile yapılan göğüs duvarı rekonstrüksiyonlarının canlı yumuşak doku ile kaplanmasının gerekli olduğunu düşünmektedir.

Kemik yapıların devamlılığının restorasyonu:

Protez kullanılmadan yapılabilir

Non-rijit prostatik materyaller ile kemik defektin onarımı (PTFE ve Prolen Mesh uygun)

Rijit prostatik materyaller kullanılabilir

Rijit ve non-rijit prostetik materyaller kombine edilerek yapılabilir

Kişiye özel implantlar üç boyutlu yazıcılarda üretilerek yapılabilir

Yumuşak doku ile prostetik materyalin kaplanması kas flepleri ile olmaktadır.

İdeal bir implatta olması gereken özellikler:  
İntratorasik organları koruyabilecek sertlik ve dayanıklılıkta olmalı  
Ameliyat sırasında kolay biçim verilebilmeli ve uygulanabilmeli  
Radyolusent olmalı  
Paradoksal solunum oluşturmamalı  
Doku uyumu iyi olmalı  
Yabancı cisim reaksiyonu vermemeli  
Enfeksiyon riski az olmalı  
Ağrı ve deformatelere neden olmamalı  
İçerisine doku büyümesine izin vermeli  
Ucuz olmalıdır.

Rekonstrüksiyon detaylı bir şekilde planlanmalıdır. Protetik materyal seçimi bir bilmecenin parçalarını birleştirmek gibidir. Cerrahın klinik tecrübelerine bağlı seçimi, hastaya ait özel faktörler, maliyet ve protezlerin elde edilebilirliği bu bilmecenin çözümünde yer alan ana faktörlerdir.



## PALYATİF BAKIMDA DİSPNE YÖNETİMİ

DERYA KIZILGÖZ ÖZAYDIN

ATATÜRK GÖĞÜS HASTALIKLARI VE GÖĞÜS CERRAHİSİ EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ

### GİRİŞ

Dispne bireyin solunum güçlüğünün farkında olma halidir. Hava açlığı, nefes alma çabasında artış, göğüste gerginlik artışı, hızlı nefes alma, boğulma hissi olarak tanımlanabilir (1). Terminal dönem kanser hastalarında en sık semptomlardandır ve görülme sıklığı yaklaşık %30 civarındadır. Akciğer kanserinde tanı anında %25-40, tüm evrelerde %55-87 oranında görülür (2-4). Dispne kanser hastalarında sağkalım kısalması ve yaşam kalitesinin bozulması ile ilişkili bir semptomdur (5, 6). Akciğer kanserinde dispne nedenleri tedavi komplikasyonları (kemoterapiye bağlı fibrozis, radyasyon pnömonisi, cerrahi sonrası vs.), primer hastalığa bağlı (primer/metastaza bağlı parankim tutulumu, hava yolu obstruksiyonu, lenfanjitik yayılım, plevral efüzyon, perikard efüzyonu vs), diğer (anemi, pulmoner tromboemboli, perikard efüzyonu, v.cava superior sendromu vs) nedenlere bağlı gelişebilir. Dispne ile başvuran hastada öncelikle yapılması gereken dispne şiddetinin belirlenmesi ve dispne nedeninin aydınlatılması olmalıdır. Dispne şiddetini belirlemek için görsel analog skala, borg dispne skalası, edmonton semptom değerlendirme ölçeği en sık tercih edilen ölçektir (7). Laboratuvar testleri (tam kan sayımı, biyokimya vs) ve görüntüleme yöntemleri dispne ciddiyetini belirlemede yardımcı değildir. Ancak dispne nedeninin aydınlatılması ve tedavi stratejilerinin belirlenmesi açısından önemlidir (8). Dispne yönetiminde amaç primer hastalığın tedavisi, tedavi edilebilir bir neden varsa (pulmoner tromboemboli, pnömoni, radyasyon pnömonisi gibi) ortadan kaldırılması ve terminal dönem hastada semptom kontrolü olmalıdır. Semptom kontrolünde non farmakolojik ve farmakolojik yöntemler kullanılabilir.

### NON FARMAKOLOJİK YÖNTEMLER

Non farmakolojik yöntemler kondisyon kaybını önleme, göğüs duvarı ve iskelet kas kaybını önleme/etkinliğini artırma ve dispne algısını azaltmayı hedefler (9). Dispne algısını azaltmak için kullanılan genel destekleyici yöntemlerden bazıları gevşeme teknikleri ve psikososyal destek, yüze soğuk hava üfleyen fan, göğüs duvarı titreşim yöntemleri olarak sayılabilir (10-12) .

#### 1.PULMONER REABİLİTASYON

Pulmoner rehabilitasyon egzersiz eğitimi, psikososyal destek, beslenme tedavisi ve diyafragma ve takip edilen dudak solunumu gibi kendi kendini yönetme stratejilerini içerir . Akciğer kanserli hastalarda çalışmalar sınırlı da olsa egzersiz toleransını ve psikolojik parametreleri de artırabilir (13, 14). Kısa yaşam süresi beklentisi olan terminal olgularda uygun olmayabilir.

#### 2.OKSİJEN TEDAVİSİ

Oksijen tedavisi, akciğer kanserinde ve diğer kanser hastalarında nefes darlığı tedavisinde önemli bir destektir. Günümüzde hipoksemisi olmayan kanser ilişkili dispne tedavisinde önerilmemektedir. American College of Chest Physicians'ın (ACCP) kanıt dayalı kılavuzunda, istirahatte ya da minimal aktiviteyle hipoksemik olan, ileri evreli hastalığı bulunan olgularda oksijen uygulaması önerilmektedir (15).

#### 3.NON İNVAZİV MEKANİK VENTİLASYON (NIMV)

İlerlemiş kanserli olgularda noninvazif mekanik ventilasyonun kullanımıyla ilgili güçlü kanıtlar vardır . Akciğer kanseri tanılı olgularda NIMV, dispne algısını azaltma , solunum kaslarını dinlendirme, morfin dozunu azaltmak için kullanılabilir. Akut solunum sıkıntısı bulunan kanserli hastalarda noninvazif ventilasyonun etkin bir solunum desteği sağladığı düşünülmektedir(16-17).

#### 4. GİRİŞİMSEL İŞLEMLER

Malign hava yolu darlıklarında uygulanacak girişimsel işlemlerle dispne skorunda azalma sağlanabilir (18). Bu hastalarda mekanik debritman, brakiterapi, tümör ablasyonu ve stent işlemi uygulanabilir (19).

#### 5.HELİYUM

Helyum/oksijen kombinasyonu ile laminar akımı kolaylaştır, hava yolu rezistansı azalır, alveolar ventilasyon artar böylece solunum işi azalır. Akciğer kanserli ve KOAH'lı non-hipoksemik hastalarda oda havasına göre egzersiz toleransı ve dispne algısını azalttığı bildirilmiştir (20). Maliyeti, kolay ulaşılabilir olmaması ve çalışmaların yetersizliği nedeniyle dispne tedavisinde kullanımı belirsizdir.

### FARMAKOLOJİK YÖNTEMLER

#### 1.OPIOİDLER

Opioid agonitleri ileri evre kanseri olan hastalarda dispnenin semptomatik tedavisi için en iyi bilinen farmakolojik tedavi stratejisidir(13). Opioid reseptörleri merkezi olarak, medulla oblongata'daki solunum kontrol merkezlerinde ve periferik olarak, hava yollarında ve akciğer parankiminde bulunur (21). Dispne opioid etkisinin çoğu merkezi yollar üzerinden olmaktadır. Dispne tedavisinde opioidler ; santral güdünün baskılanması, egzersiz ve istirahatte oksijen tüketiminin azaltılması, nefes darlığının santral algısının değiştirilmesi ve azaltılması, pulmoner vazodilatasyon- pulmoner arter basıncının düşürülmesi, hipoksi ve hiperkapniye solunumsal yanıtın baskılanması olmak üzere beş mekanizma ile etkinlik sağlar (22,23). Opioidlerin dispne tedavisinde türü, optimal dozu ve

veriliş yöntemi tam olarak belirlenmemiştir(24). Tedaviye düşük dozda başlamak, dozu yavaş artırmak en çok dikkat edilmesi gereken prensiptir(25). Opioid tedavisinde oluşabilecek yan etkiler bulantı, kusma, ağız kuruluğu, sedasyon, mental durumda bozulma, konstipasyon, uykuda oksijen desatürasyonu, respiratuar depresyon sıralanmaktadır. Hastalar opioidlerin konstipasyon dışındaki bütün yan etkilerine 1-2 hafta içinde tolerans geliştirirler. Bu nedenle hastalara tedaviyle eş zamanlı laksatif verilmelidir. Yapılan çalışmalarda opioidlerin solunum depresyonunu arttırdığı ancak mortalitede artışa neden olmadığı saptanmıştır (22,26) . Nebülize opioidlerin sınırlı sistemik emilimi vardır, bu da dispneyi sistemik uygulamadan daha az yan etkiyle giderebilecekleri hipotezine yol açsa da bu uygulama hakkında yeterli veri yoktur (27). İnhal morfin, plazma zirve düzeyine 10 dakikada ulaşır; biyoyararlanımı %9-35 arasında değişir (28).

## 2.BENZODİAZEPİNLER

Benzodiazepinler, dispne ile sık birlikte anksiyete olduğunda tedaviye önemli bir katkı sağlar. Opioidlerin anksiyolitik etkisine hızla tolerans gelişir ve bu nedenle benzodiazepin grubu ilaçlar hastalığa bağlı korku ve anksiyete için kullanılmaktadır (24, 29).

## 3.BRONKODİLATÖRLER

Ortak risk faktörleri olması nedeniyle akciğer kanseri hastalarında kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH) sık görülür. Yapılan bir çalışmada, hastaların yarısında havayolu obstruksiyonu gösterilmesine rağmen sadece 4 hastaya uygun bronkodilatör verildiği saptanmıştır (30). Bu nedenle dispne ile başvuran hastalar KOAH açısından ayrıntılı değerlendirilmelidir.

## 4.DİÜRETİKLER

Loop diüretikler son dönem kalp yetmezliği ve lenfanjitis karsinomatozada konjesyonu azaltarak etki eder.Nebulize furosemid, terminal hastalarda dispnenin semptomatik tedavisinde mekanizması tam bilinmemekle beraber klinik rahatlama sağladığı gözlenmiştir(31).

## 5.GLUKOKORTİKÖİDLER

Glukokortikoidler, dispnenin semptomatik iyileştirilmesi için kullanılmaz. Bununla birlikte, dispnenin altta yatan nedenlerinin (KOAH alevlenmeleri, vena cava superior sendromu, radyasyon pnömonitisi, lenfanjitik yayılım gibi) tedavisinde etkili bir şekilde kullanılabilirler yardımcı olabilecek gibi bazı durumlar vardır(23).

## KAYNAKLAR

Dyspnea. Mechanisms, assessment, and management: a consensus statement. American Thoracic Society. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159:321.

Kocher F, Hilbe W, Seeber A, Pircher A, Schmid T, Greil R et al. Longitudinal analysis of 2293 NSCLC patients: a comprehensive study from the TYROL registry. Lung Cancer 2015; 87:193.

Hyde L, Hyde CI. Clinical manifestations of lung cancer. Chest 1974; 65:299.

Chute CG, Greenberg ER, Baron J, Korson R, Baker J, Yates J.. Presenting conditions of 1539 population-based lung cancer patients by cell type and stage in New Hampshire and Vermont. Cancer 1985; 56:2107.

Maltoni M, Pirovano M, Scarpì E, Marinari M, Indelli M, Arnoldi E, et al. Prediction of survival of patients terminally ill with cancer. Results of an Italian prospective multicentric study. Cancer 1995; 75:2613.

Von Roenn JH, Paice JA. Control of common nonpain cancer symptoms. Semin Oncol 2005; 32: 200-210.

Watanabe SM, Nikolaichuk C, Beaumont C, Johnson L, Myers J, Strasser F. A multicenter study comparing two numerical versions of the Edmonton Symptom Assessment System in palliative care patients. J Pain Symptom Manage 2011; 41:456.

Deborah Dudgeon, MD, FRCPC. Assessment and management of dyspnea in palliative care. Apr 2019 [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)

Chin C, Booth S. Managing breathlessness: a palliative care approach. Postgrad Med J 2016; 0:1-8.

Bredin M, Corner J, Krishnasamy M, Plant H, Bailey C, A'Hern R.. Multicentre randomised controlled trial of nursing intervention for breathlessness in patients with lung cancer. BMJ 1999; 318:901.

Wong SL, Leong SM, Chan CM, Kan SP, Cheng HW.. The Effect of Using an Electric Fan on Dyspnea in Chinese Patients With Terminal Cancer. Am J Hosp Palliat Care 2017; 34:42.

Bausewein C, Booth S, Gysels M, Higginson I. Non-pharmacological interventions for breathlessness in advanced stages of malignant and non-malignant diseases. Cochrane Database Syst Rev 2008; :CD005623.

Lanken PN, Terry PB, Delisser HM, Fahy BF, Hansen-Flaschen J, Heffner JE, et al. An official American Thoracic Society clinical policy statement: palliative care for patients with respiratory diseases and critical illnesses. Am J Respir Crit Care Med 2008; 177:912.

Riesenberg H, Lübke AS. In-patient rehabilitation of lung cancer patients--a prospective study. Support Care Cancer 2010; 18:877.

Mahler DA, Selecky PA, Harrod CG, Benditt JO, Carrieri-Kohlman V, Curtis JR, et al. American Collage of chest Physicians consensus statement on the management of dyspnea in patients with advanced lung or heart disease. Chest 2010; 137: 674-91.

Meert AP, Berghmans T, Hardy M, Markiewicz E, Sculier JP. Non-invasive ventilation for cancer patients with lifesupport techniques

limitation. *Support Care Cancer* 2006; 14: 167-71.

Nava S, Ferrer M, Esquinas A, Scala R, Groff P, Cosentini R. Palliative use of non-invasive ventilation in end-of-life patients with solid tumours: a randomised feasibility trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 219-27.

Ost DE, Ernst A, Grosu HB, Xiudung L, Diaz-Mendoza J, Slade M, et al. Therapeutic Bronchoscopy for Malignant Central Airway Obstruction: Success Rates and Impact on Dyspnea and Quality of Life. *Chest*. 2015;147(5):1282-1298.

Simoff MJ, Lally B, Slade MG, Goldberg WG, Lee P, Michaud GC, et al. Symptom Management in Patients With Lung Cancer: Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2013;143(5\_suppl):e455Se497S.

Ahmedzai SH, Laude E, Robertson A, Troy G, Vora V. A double-blind, randomised, controlled Phase II trial of Heliox28 gas mixture in lung cancer patients with dyspnoea on exertion. *Br J Cancer*. 2004;90(2):366

Zebraski SE, Kochenash SM, Raffa RB. Lung opioid receptors: pharmacology and possible target for nebulized morphine in dyspnea. *Life Sci* 2000; 66:2221.

Booth S, Moosavi SH, Higginson IJ. The etiology and management of intractable breathlessness in patients with advanced cancer: a systematic review of pharmacological therapy. *Nat Clin Pract Oncol* 2008; 5:90.

Viola R, Kiteley C, Lloyd NS, Mackay JA, Wilson J, et al. The management of dyspnea in cancer patients: a systematic review. *Support Care Cancer* 2008; 16: 329-37.

Joyce M, Schwartz S, Huhmann M. Supportive care lung cancer. *Semin Oncol Nurs* 2008; 1: 57-67.

Thomas JR, Von Gunten F. Management of dyspnea. *J Support Oncol* 2003; 1: 23-34.

Hallenbeck J. Pathophysiologies of dyspnea explained: why might opioids relieve dyspnea and not hasten death? *J Palliat Med*. 2012;15(8):848-52

Bruera E, Sala R, Spruyt O, Palmer JL, Zhang T, Willey J. Nebulised versus subcutaneous morphine for patients with Cancer dyspnea: a preliminary study. *J Pain Symptom Manage* 2005; 6: 613-8.

Ferraresi V. Inhaled opioids for the treatment of dyspnea. *Am J Health Syst Pharm* 2005; 62: 319-20.

Clemens KE, Klaschik E. Dyspnoea associated with anxiety--symptomatic therapy with opioids in combination with lorazepam and its effect on ventilation in palliative care patients. *Support Care Cancer* 2011; 19:2027.

Congleton J, Muers MF. The incidence of airflow obstruction in bronchial carcinoma, its relation to breathlessness, and response to bronchodilator therapy. *Respir Med* 1995; 89:291.

Newton PJ, Davidson PM, Macdonald P, Ollerton R, Krum H.. Nebulized furosemide for the management of dyspnea: does the evidence support its use? *J Pain Symptom Manage* 2008; 36:424.

## KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE (KHDAK) HEDEFE YÖNELİK TEDAVİLER VE İMUNOTERAPİ SONRASI CERRAHİ

Hakkı Ulutaş

İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi Göğüs, Cerrahisi AD, Malatya

Türkiye kanser istatistiklerine göre 2014 yılında akciğer kanseri (AK), en sık görülen 10 kanserin yaşa göre standardize edilmiş hızlarına bakıldığında erkeklerde 52,5/100000 ile ilk sırada yer alırken, kadınlarda 8,7/100000 ile beşinci sırada yer almaktadır. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde (KHDAK) tedavi büyük ölçüde evreye bağlıdır ve hastaların yaklaşık %20-25'i cerrahi rezeksiyon adaydır (1). KHDAK'de genel olarak beş yıllık sağkalım %10-15 arasındadır. Çünkü hastaların yaklaşık %70'i ya lokal ileri (evre III) ya da metastatik (evre IV) olarak tanı almaktadır (2). Opere KHDAK'inde 5 yıllık sağkalım evre IA hastalarda %70'in üzerinde iken, evre IIIA hastalarında ise bu oran %25'e inmektedir (2,3).

En öldürücü kanser türü olan AK tedavisi konusunda sürekli çalışmalar yapılmaktadır. Günümüzde hedefe yönelik tedaviler ve immunoterapi konusundaki gelişmeler dikkatle ve umutla takip edilmektedir.

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK); tüm akciğer kanseri vakalarının % 80'ini oluşturur ve bunların da %15'inden fazlası lokal ileri evre (IIIA-IV) hastalığıdır (4). Evre IIIA-IV KHDAK'li hastalar tümörleri epidermal büyüme faktörü reseptörünü barındıran (EGFR) mutasyonları özellikle tedavi etmek zordur ve preoperatif kemoradyoterapiye rağmen prognozu kötüdür.

Günümüzde akıllı ilaçlarla akciğer kanserinin tedavisinde umut veren sonuçlar elde edilmiştir.. Akıllı ilaçlar için uygun olan kişiler, klasik kemoterapi yerine, ağızdan alınan ilaçlarla tedavi edildiklerinde, yaşam süresi iki katına yakın uzadığı bildirilmiştir. Üstelik yan etkileri daha az, toleransları kemoterapiye göre daha iyidir. İmmünoterapi akciğer kanserinde hem birinci hem de ikinci basamak tedavide kullanılabilir.

Son yıllarda, epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) mutasyonları, anaplastik lenfoma kinaz (ALK) translokasyonu, ROS1 rearrangement gibi hedeflenebilir sürücü mutasyonların keşfedilmesi, ileri veya metastatik KHDAK hastalarının tedavisinde çok önemli gelişmelere yol açmıştır. Sürücü mutasyonlar arasında EGFR mutasyonu en yaygın olanıdır ve KHDAK'de %10-35 oranında bulunmaktadır (5,6). Erlotinib, gefitinib ve afatinib gibi EGFR tirozin kinaz inhibitörleri (TKI) ileri evre KHDAK hastalarının tedavisinde etkinliğini kanıtlamıştır (5,6).

Erlotinib, ileri evre KHDAK tedavisinde onaylanan ilk TKI'lerden biriydi. EGFR mutasyonu pozitif ileri evre KHDAK birinci basamak tedavide erlotinib, kemoterapiye göre daha üstün etkinlik, daha iyi tolere edilebilirlik ve daha az hayati tehlikelere neden olan toksitelelere neden olduğu bildirilse de henüz fikir birliği yoktur. Umut verici bu gelişmeler olmakla birlikte daha fazla klinik çalışma ve araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

İmmünoterapi gibi pahalı tedavi yöntemlerini hastalara önermeden önce hangi olgularda yararlı olabileceğini tahmin edebilmek modern tıbbın ve [hassas onkolojinin](#) en önemli hedeflerindedir. Tümör mutasyon yükünün tedavi öncesi hastalarda yanıtı gösterebilen veriler doğru hastaya doğru tedavi stratejisi için bize yol göstermiştir.

Son birkaç yıla kadar KHDAK' nin standart tedavisinde dört yaklaşım bize rehberlik etmiştir. İmmünoterapilerin akciğer kanseri tedavisinde test edilmeye başlanması ile kemoterapi tabanlı tedavi stratejileri sarsılmaya başladı:

1. İlk olarak metastatik hastalarda ikinci sıra kemoterapi yerini immünoterapilere bıraktı.
2. Bir sonraki hedefi ilk sıra tedavide kemoterapinin tahtını almaktı, bunu ancak seçilmiş hastalarda ([PD-L1 düzeyi](#) %50 ve üzeri) başarabildi.
3. Üçüncü hamle, ilk sıra tedavide kemoterapi ile PD-L1 seçimi olmaksızın kombine kullanımıydı ve bu strateji yassı hücreli olmayan KHDAK' de tuttu.
4. Yine zor bir hasta grubunda yani bölgesel ileri evre (3B), ameliyat olamaz hastalarda kemoterapi eşzamanlı radyoterapi sonrası immünoterapi ile tedavinin sürdürülmesi yaşam süresine olumlu katkı sağladı.

KHDAK'de evre 3 hastalıkta immünoterapi-Durvalumab, Mart 2018' de kullanıma girdi (7). KHDAK'li olguların %25'i evre 3'de tanı alır ve bu olguların büyük kısmının ana tedavisi KT ile RT' dir. Bu multimodal tedaviye rağmen hastalığın nüks ihtimali yüksektir. İmmünoterapiler ile, immun sistem baskı altına alınarak tümör hücrelerinin yok edilmesi sağlanır. Evre 4 akciğer kanserinde immünoterapinin etkili bir tedavi yöntemi olarak kullanılması ile evre 3 hastalar için de kullanılmaya başlanılmıştır. Evre 3 KHDAK 700 hastaya RT ve en az iki kür platin içeren KT verildikten sonra hastaların bir kısmı tedavisiz takibe alınırken diğer gruba PD-L1 baskılayıcısı durvalumab (Imfinzi) uygulanmış. Durvalumab ile hastalığın tekrarlamasına kadar geçen sürede ek 12 aylık düzelleme sağladı (7).

PD-1 ve PD-L1 immün kontrol noktası inhibitörleri pembrolizumab, nivolumab ve atezolizumab ileri ve metastatik KHDAK tedavisini önemli ölçüde değiştirmiştir (8-10). İmmünoterapi ile ileri ve metastatik hastalarda umut verici sonuçlar alınmasına bağlı olarak, bu ajanların erken evre KHDAK tedavisinde etkinliği merak konusudur. Erken evre akciğer adenokarsinomu dokusu,

normal akciğer dokusu ile karşılaştırıldığında; immünoşüpresif bir mikroçevrenin, erken evre adenokarsinomlarda da bulunduğu gösterilmiştir (11). Erken evre hastalarda da immünoşüpresif bir mikro çevrenin bulunması, bu hasta popülasyonunda da immünoterapötik stratejilerin araştırılmasını desteklemiştir. Opere KHDAK 103 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, hastalar aktive T öldürücü hücreler ve dendritik hücrelerden oluşan kemo-immünoterapi (grup A) veya KT (grup B) koluna randomize edildi (12). A ve B gruplarında 2 yıllık GSK oranları %93,4'e %66; 5 yıllık GSK oranları ise %81,4'e %48,3 idi (HR=0,229; %95 GA=0,093-0,564; p=0,0013). İki ve 5 yıllık HSK oranları sırasıyla, %68,5'e %41,4 ve %56,8'e %26,2 idi (HR=0,423; %95 GA=0,241-0,743; p=0,0027).

Akciğer kanserinin tedavisinde bir başka gelişme ise; dünyada "Küba aşısı" olarak bilinen immünoterapötik bir ajanın bulunmasıdır. Racotumomab; evre 3 ve evre 4 KHDAK etkili olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada birinci yılın sonunda, aşı verilen grup aşı verilmeyenlerle karşılaştırıldığında hayatta kalanların oranı yüzde 20 ve 2. yılın sonunda yüzde 14 daha fazla bulunmuş. Aşının son zamanlarda küçük hücreli akciğer kanserinde de etkili olabildiği, yapılan küçük çaplı çalışmalarda bildirildi. Faz II çalışmada etkinliği gösterildikten sonra birçok ülkede kullanılmaya başlanılmış ancak faz III çalışmalar sonuçlanmadığı için henüz FDA onayı alamamıştır.

Aşı, ileri evre akciğer kanserinde kemoterapi sonrasında tümörü gerileyen veya stabil kalan kişilere verildiğinde daha fazla yarar sağlıyor. Aşı verildiğinde vücuttaki tümör miktarı ne kadar az olursa başarı oranı da o kadar artıyor. Aşı, akciğer kanserinde etkili olması ve yan etkisinin oldukça az olması nedeniyle oldukça önemli. Aşı, ileri evre akciğer kanserinde hastalığı tümüyle iyileştirmese de yaşam süresini ortalama olarak aylarla ifade edilen bir süre uzatabiliyor. Bu haliyle aşının standart tedavinin yerini alması beklenmemeli, ancak akciğer kanseri tedavisinde yeni bir yöntem olduğu tartışılmaktadır.

Adjuvan tedavide platin bazlı ikili KT kullanılmalıdır. Adjuvan amaçlı hedefe yönelik tedavi ve immünoterapi çalışmaları halen devam etmekte ancak sağkalıma katkısı konusunda henüz kesin bir veri bulunmamakta, rutin kullanımı önerilmemektedir.

Sonuç olarak, günümüzde radikal cerrahi erken evre KHDAK'nin esas tedavi şekli olmakla birlikte KHDAK'li olguların büyük bir kısmı kombine tedavi modalitelerine ihtiyaç gösterirler. Erken evre hastalığı olan az sayıdaki hasta dışında, cerrahiden sonra olguların çoğunda sistemik hastalığın gelişmesi nedeniyle kemoterapi uygulanması gerekir. Neoadjuvan kemoterapi hem tümörün cerrahi öncesinde küçülmesine yardımcı olarak hastalığın evresini geriletir, hem de tümörün perioperatif yayılım riskini azaltır. Ayrıca evre III hastalarda uygulanan indüksiyon kemoterapisi ile sağkalım avantajı sağladığı bildirilmiş olduğundan indüksiyon kemoterapisi bu grup hastalarda da kabul gören bir tedavi yaklaşımı olmuştur. Ancak, adjuvant kemoterapiyi neoadjuvan kemoterapiyle karşılaştıran çalışma yoktur. Bu nedenle, küratif cerrahiye aday olan erken evre KHDAK'li hastalarda adjuvan vs neoadjuvan kemoterapiyi karşılaştıracak randomize klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca, anjiogenez inhibitörleri, matriks metalloproteinaz inhibitörleri, tirozin kinaz inhibitörleri gibi biyolojik tedavi stratejilerinin de tek başına veya kombinasyon kemoterapisi ile birlikte kullanılması ile sağlanabilecek faydanın ortaya konulabilmesi için iyi planlanmış faz-II, faz III çalışmalar tedavide yol gösterici olacaktır.

#### Kaynaklar

1. Little AG, Rusch VW, Bonner JA, et al. Patterns of surgical care of lung cancer patients. *Ann Thorac Surg.* 2006;80:2051–2056.
2. Butts CA, Ding K, Seymour L, et al. Randomized phase III trial of vinorelbine plus cisplatin compared with observation in completely resected stage IB and II non-small-cell lung cancer: updated survival analysis of JBR-10. *J Clin Oncol.* 2009;28:29–34.
3. Strauss G. Adjuvant chemotherapy of lung cancer: methodologic issues and therapeutic advances. *Hematol Oncol Clin N Am.* 2005;19:263–281.
4. National Cancer Institute, National Institutes of Health. Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) [database]. Available at [https:// seer.cancer.gov/about/](https://seer.cancer.gov/about/).
5. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2009;361:947–957.
6. Lee CK, Brown C, Gralla RJ, et al. Impact of EGFR inhibitor in nonsmall cell lung cancer on progression-free and overall survival: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105:595–605.
7. 1. P.M. Forde, J.E. Chaft, K.N. Smith ve ark. Neoadjuvant PD-1 Blockade in Resectable Lung Cancer. *NEJM*, April 16, 2018.
8. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016; 387:1540– 1550.
9. Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol.* 2016;17:1497– 1508.
10. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet.*
11. Lavin Y, Kobayashi S, Leader A, et al. Innate Immune Landscape in Early Lung blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:822–835. Adenocarcinoma by Paired Single-Cell Analyses. *Cell* 2017;169:750–65. e17.
12. Kimura H, Matsui Y, Ishikawa A, et al. Randomized controlled phase III trial of adjuvant chemo-immunotherapy with activated killer T cells and dendritic cells in patients with resected primary lung cancer. *Cancer Immunol Immunother.* 2015;64:51–9.

## AKILLI BİNA/HASTA BİNA

Pınar YILDIZ GÜLHAN

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD.

Akıllı bina nedir?

Organizasyonların çalışma amaçlarını gerçekleştirmelerini sağlayan, bina kullanıcılarının verimliliğini arttıran bir ortam oluştururken, kaynakların ömür boyu minimum maliyetle, verimli yönetimini sağlayan binalardır (1).

Dolayısıyla akıllı binanın en önemli görevi, kullanıcı konforundan ödün vermeden binanın enerji harcamalarının en az düzeyde olmasını sağlamaktır. (2)

Akıllı binaların çevreye olan etkileri (3).

Biyolojik etmenler:

küf

Bakteri

Mikrobiyal uçucu organik bileşikler

Ev tozu

İnşaat ve ürünleri:

Formaldehit

Phthalates

Uçucu organik bileşikler

İç mekan kirleticileri

Fiziksel etmenler:

Bina havalandırması

Gürültü

Titreşim

Gün ışığı

Elektromanyetik alanlar

İyonlar

Ergonomi

Evrensel tasarım

İnsan sağlığı açısından tehlikeler

Hasta bina sendromu (sick building syndrome) için literatürde kullanılan farklı isimlendirmeler de bulunmaktadır. Bunlar arasında; bina ile ilişkili hastalık (building related illness), hasta ev sendromu (sick house syndrome), binaya bağımlı hastalık, hasta evler (sick houses), hasta ofisler (sick offices), hasta binalar, hasta insanlar (sick building, sick patients), bina kaynaklı sağlık problemleri (building related health problems), hasta hastane sendromu (sick hospital syndrome) şeklinde karşımıza çıkmaktadır (4. )

Dünya Sağlık Örgütüne göre, modern ofis çalışanlarında iş ile ilişkili olarak görülen cilt, solunum sistemi, mukoz membran şikayetleri ile baş ağrısı, halsizlik ve konsantrasyon bozukluğu gibi genel belirtilerin rapor edildiği durumlar hasta bina sendromu olarak tarif edilmektedir (5.)

Akıllı Binalar; iç ortam hava kirliliğinin artmasına neden olmaktadır; gaz ve partiküler madde salınımı yapan kapalı kirlenme kaynaklarıdır. Enerji verimliliğini arttırmaya yönelik girişimler, iç ortam hava kirliliğini artırıcı yönde etki yapmaktadır.

Hasta bina sendromunun en yaygın belirtileri şu şekildedir (6 );

Tahriş olmuş, kuru ya da sulanan gözler (bazen kaşıntı, yorgunluk, kızarıklık, yanma veya kontakt lens kullanma zorluğu gibi tanımlanabilir.

Tahriş olmuş, akan ve tıkanmış burun (bazen tıkanıklık, burun kanaması, kaşıntılı ya da tıkalı burun olarak tanımlanır,

Kuru ya da ağrılı boğaz (bazen tahriş, üst solunum yolu tahrişi veya yutma güçlüğü şeklinde tanımlanabilir,

Kuruluk, kaşınma veya ciltte tahriş, döküntü.

Baş ağrısı, rahatsızlık, asabiyet ve zayıf konsantrasyon gibi daha az spesifik semptomlar.

Maruziyetin azaltılmasına yönelik önlemler

Hasta bina sendromunun önlenmesi ve kontrol altına alınması için stratejilerin planlanmasındaki en önemli adımlardan biri risk değerlendirmesidir. Hasta bina sendromu için risk faktörlerinin tanımlanması ve sınıflandırılması risk değerlendirmesinin önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Risk faktörlerinin parametrelerinin nitel veya niceliksel olarak belirlenmesi ulusal ve uluslararası mevzuat, standartlar, yönerge ve tavsiyelerle tanımlanmaktadır (7)

Sağlıklı bir kapalı ortam için; yeterli dış hava ihtiyacı oranı, kabul edilebilir düzeyde düşük toz, gaz, buhar ve biyolojik kirlilik seviyeleri, yeterli sıcaklık ve bağıl nem, çalışanların fiziksel ve zihinsel sağlığını geliştiren iş istasyonu tasarımı gereklidir(8). Örneğin; VOC emisyonu düşük maddeler kullanma (cila ve verniklerin su bazlı olanlar ile değiştirilmesi), kullanımları sırasında ortamın iyi havalandırılması, pencerelerin açılması Aktive karbon ve HEPA filtreleri içeren hava filtreleri kullanımı gibi önlemler bulunmaktadır. Aydınlatma/havalandırma konusunda yapılabilecek zenlemeler, Ergonomik tasarımı ilgili yapılabilecek zenlemeler önemlidir (9)

Sonuç:

Teknolojiyi alışma ve yaşama alanlarımıza entegre ederken, sağlık etkilerini bilmediğimiz maruziyetlerle karşı karşıya kalıyoruz. Bu konuda daha kapsamlı çalışmalara ve toplumu bilinçlendirmeye ihtiyaç vardır.

Kaynaklar:

Osama Omar. Intelligent building, definitions, factors and evaluation criteria of selection. Alexandria Engineering Journal.2018.sayı 57, 2903-10

Zerrin YILMAZ. Akıllı Binalar ve Yenilenebilir Enerji. Tesisat Mühendisliği Dergisi.2006 Sayı: 91, 7-15

Kalender Smajlovi S, Kukec A, Dovjak M, Association between Sick Building Syndrome and Indoor Environmental Quality in Slovenian Hospitals: A Cross-Sectional Study. Int J Environ Res Public Health. 2019 Sep; 16(17): 3224

Otlu M. Turgut Özal Tıp Merkezi alışanlarında Hasta Bina Sendromu Görülme Sıklığı Ve Etkileyen Faktörler, Yayımlanmamış Uzmanlık Tezi, İnn Universitesi. 2012

Ooi, P. L., Goh, K. T., Phoon, M. H., Foo, S. C., Yap, H. M., 1998. Epidemiology of Sick Building Syndrome and its Associated Risk Factors in Singapore, Occup Environ Med. 1998 Mar; 55(3): 188-93.

WHO, 1982. Sick Building Syndrome By World Health Organization Regional Office for Europe, Textos Completos Fulltext.

Kukec, A, Dovjak, M, Prevention and Control of Sick Building Syndrome (SBS). International Journal of Sanitary Engineering Research, Vol. 8 No. 1/2014-16-40.

Gomzi, M, Bobic, J, 2009. Sick Building Syndrome: Do We Live And Work In Unhealthy Environment?. Periodicum Biologorum, 2009, Vol. 111, No 1, 79-84.

Ayta S, Ulviye Tfeki U, Hasta Bina Sendromunun Azaltılmasında Ergonomik nlemlerin nemi. Mhendislik Bilimleri ve Tasarım Dergisi 6(S: Ergonomi2017), 137 - 142, 2018)



## İTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIĞI

JÜLİDE ÇELDİR EMRE

### SUNULACAK LİTERATÜR ÖZETİ

Variable Utility of Mosaic Attenuation to Distinguish Fibrotic Hypersensitivity Pneumonitis from Idiopathic Pulmonary Fibrosis

J. Barnett, P.L. Molyneaux, B. Rawal, R. Abdullah, S.S. Hare, R. Vancheeswaran, S.R. Desai, T.M. Maher, A.U. Wells, A. Devaraj  
Please cite this article as: Barnett J, Molyneaux PL, Rawal B, et al. Variable Utility of Mosaic Attenuation to Distinguish Fibrotic Hypersensitivity Pneumonitis from Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Eur Respir J 2019; in press (<https://doi.org/10.1183/13993003.00531-2019>).

**Abstract:**Background: Mosaic attenuation on CT has been identified in international guidelines as an important diagnostic feature of fibrotic hypersensitivity pneumonitis (FHP) as opposed to idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). However, mosaic attenuation (MA) comprises several different radiological signs (low density lobules [LDL], preserved lobules [PL], air trapping [AT] and the so-called 'headcheese sign') which may have differing diagnostic utility. Furthermore, the extent of MA required to distinguish these two diagnoses is uncertain, and thresholds of MA from international guidelines have not been validated. Methods: Inspiratory and expiratory CTs were evaluated by two readers in 102 patients (IPF n=57; FHP n=45) using a semiquantitative scoring system for MA. Findings were validated in an external cohort from a secondary referral institution (IPF n=34; FHP n=28). Results: LDL and AT were a frequent finding in IPF, present in up to 51% of patients. A requirement for increasing extent of LDL and AT based on guidelines (ATS and Fleischner Society) was associated with increased specificity for the diagnosis of FHP (0.96 and 0.98, respectively) but reduced sensitivity (0.16 and 0.20 respectively). The 'headcheese' sign was found to be highly specific (0.93), and moderately sensitive (0.49) for a high confidence diagnosis of FHP. The high specificity of the headcheese sign was maintained in the validation cohort, and when patients with other CT features of FHP were excluded. Conclusion: MA is a frequent finding in IPF. However, the headcheese sign can be confidently considered as being inconsistent with a diagnosis of IPF and specific for FHP.

SOLUNUM  
2019

## OLGU EŞLİĞİNDE MALİGN PLEVRAL EFÜZYON YÖNETİMİ

SİBEL YURT

Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

63 yaşında erkek hasta nefes darlığı şikayeti ile hastaneye başvuruyor. Hastanın çekilen akciğer grafisinde solda masif efüzyonu düşündürülen radyolojik görünümü mevcut (Resim 1) . hastaya torasentez yapıp hemorajik mayi alındı. Patolojik incelemede PMNL hücreleri görüldü ancak PMNL hücreler, lenfositler ve mezotel hücreler izlendi. Masif efüzyon olması nedeniyle göğüs cerrahisi ile konsülte edilerek plörökan takıldı ve göğüs cerrahisi ile VATS İLE biopsi kararı alındı. Alınan biopsi kronik fibröz plörit olarak raporlandı, plevraya talk plöredex uygulanmasına karar verildi. Talk plöredex uygulandı (Resim 2a, b). Kontrol grafilinde akciğerin ekpanse olduğu izlendi( resim 3.4) .

Malign hastalıkların seyri sırasında toraksta tek taraflı veya çift taraflı sıvı birikebilmektedir. Bu sıvılar iki şekilde adlandırılır: 1. Malign plevral efüzyon (MPE): Plevra sıvısının sitolojik değerlendirilmesinde ya da parietal plevra biyopsisinde malign hücreler saptanır. 2. Paramalign plevral efüzyon: Bronş tıkanması, lenfatiklerin obstrüksiyonu ya da pulmoner emboli gibi ikincil nedenlere bağlı olarak sıvı birikimi oluşmasıdır. Bunların sitolojik değerlendirmesinde malign hücrelere rastlanılmaz.

Malign plevral efüzyonlar sıklıkla, kontrol altına alınamayan terminal evre malign hastalığın göstergesidir (1,2). MPE'li hastaların %25'inde efüzyon kanserin ilk belirtisi olarak kendini gösterebilmektedir. Akciğer kanseri (%30), meme kanseri (%25) ve lenfomalar (%20) malign plevral efüzyonların yaklaşık %75'ini oluşturur. Erkek hastalarda akciğer kanseri, kadınlarda meme kanseri en sık rastlanılan nedenlerdir (2). MPE'ların %10'unu plevradan kaynaklanan primer malignitelere bağlıdır, bunların %90'ı malign mezotelyoma'dır. Over karsinomu (%6) ve sarkomlar (%4) da malign plevral efüzyonlara yol açabilir. Hastaların %6-7'sinde ise primer tümör saptanamaz (3,4). Malign plevral efüzyon tanısının ardından ortalama sağkalımın, primer tümörün kaynağı organa, histolojik tipe ve hastalığın evresine bağlı olarak değişse de, 3-12 ay arasında olduğu söylenebilir. Akciğer kanserinde en kısa, over kanserinde en uzun sağkalım söz konusudur (1,2). Kanser plevraya lenfatik ve hematogen yolla veya direkt invazyonla metastaz yapabilmektedir. Ancak kanser hücrelerinin plevrada sıvı oluşumuna hangi mekanizmayla neden olduğu net olarak bilinmemektedir. En çok kabul edilen mekanizma, metastatik hastalığın plevrada yol açtığı permeabilite artışı ve bozulmuş drenajdır (5) Bu oluşumda oksijen radikallerinin yanı sıra, proteazlar, araziidonik asit metabolitleri, lenfositler ve immün komplekslerin de rol aldığı düşünülmektedir (5). Lenfatik obstrüksiyon ise malign efüzyon gelişiminde rol oynayan ikinci önemli mekanizma olarak kabul edilir (5).

Malign plevral efüzyon hastalarında en sık görülen bulgular nefes darlığı ve öksürüktür. Bunlar hastaların %50'sinden fazlasında ortaya çıkar . Dispenenin ciddiyeti efüzyonun miktarına bağlıdır. Plevral metastaz genellikle ileri hastalık göstergesi olduğundan, hastalarda halsizlik, iştahsızlık ve belirgin kilo kaybı olabilir. Parietal plevra, kosta veya göğüs duvarının metastatik tutulumuna bağlı olarak göğüs ağrısı ortaya çıkabilir (6). Hastaların yaklaşık %25'i ise asemptomatiktir . Fizik muayenelerinde plevral efüzyon nedeniyle solunum seslerinin azalmasına sık rastlanılır.

Malignite öyküsü olan bir hastada hemorajik sıvılar daha çok metastatik olarak kabul edilmelidir. Malign plevral efüzyon tanısı, sadece sıvıda ya da plevra dokusunda malign hücrelerin gösterilmesiyle konabilir. 50 ml sıvının tanı için ideal miktar olduğu belirtilmiştir (7).

Torasentez hem tanısasal hem de terapötik amaçla yapılabilir. Plevral sıvıda sitolojik tanı oranı %60'tır. Ancak torakoskopik biyopsi öncesi tanısasal torasentezin kaç kez yapılacağı da tartışma konusudur. JM Porcel ve arkadaşları (5) 831 hastada yaptıkları çalışmada, ilk örnekte %51 pozitif sonuç elde etmişlerdir. İkinci örnek %7 daha ve üçüncü örnek %2 daha ek tanısasal değer katmıştır. En yüksek tanı oranı metastatik adenokarsinomdadır.

İlk sitolojik inceleme negatif çıktığında ikinci torasentezle birlikte plevra biyopsisi de yapılmalıdır. Görüntüleme eşliğinde yapılan plevral biyopsilerinin ise hem tanı değerleri daha yüksektir hem de komplikasyon oranları daha düşüktür (%83-88). İkinci torasentez ile birlikte görüntüleme eşliğinde yapılan plevral biyopsi ile tanı elde edilemeyen olgularda invazif yöntemler olan video yardımlı torakoskopik cerrahi (VATS), torakoskopi veya açık plevra biyopsisi yapılabilir (8,9,10). Kapalı plevra biyopsisi hızlı, kolay ve ucuz bir tanı yöntemidir. Tanı değeri malign plevral efüzyonda %60'tan düşüktür ve plevral sıvı sitolojisine ilave katkısı %7-27 arasındadır. Ultrason (USG) ve bilgisayarlı tomografi eşliğinde biyopsiler de alınabilir. Bunlar sıvı ve plevral kalınlaşmaları kolaylıkla ayırt ederler. Metastatik plevral kalınlaşma ve malign mezotelyomada USG eşliğinde biyopsi ile tanı değeri %77-80'dir. Plevra kalınlığı >3 cm olduğunda mezotelyoma tanı oranı %100'lere çıkmaktadır (1,10).

torakoskopinin erken dönemde yapılması (medikal veya cerrahi) tanı oranını artırır (%91-95), lokülasyon oluşumunu engeller ve talk plöredexis yapılmasına olanak sağlar (9).

Bazen ilk sitolojik inceleme negatif olduğunda, hastada aşırı miktarda plevral efüzyon mevcutsa, hem tanı hem de sonrasında talk ile plöredexis için doğrudan torakoskopi uygulanabilir (8,9).

Tedavi

Malign plevral efüzyon varlığı genellikle tümör yaygınlığının bir göstergesidir ve kür sağlanamamış ileri evre hastalarda gelişir.

Genel durum, semptomlar ve beklenen sağkalım süresi hastadan hastaya değişir. Bunlar göz önüne alınarak hastaya özgü palyatif bir tedavi yapılmalıdır (1,2). Tedavi seçenekleri: 1. Onkolojik tedavi alırken gözlem 2. Tekrarlayan torasentezler 3. Plöredez 4. Kalıcı plevral kateter (KPK) yerleştirme 5. Terminal evrede opioid ve O2 tedavisi.

Tedavi Modaliteleri:

Torasentez,

Tüp torakostomi,

Plöredez : Plevral sıvı pH'ı ne kadar düşükse plöredezin başarılı olma şansı o kadar azdır. pH 7,30'un üzerindeyse başarı olasılığı %90'dan fazla iken pH 7,15'in altında olduğunda başarı olasılığı %50'nin altındadır (1). Plöredez için kullanılan ajanlar ( Tablo 1) ve en sık kullanılan talk maddesinin yan etkileri ( tablo 2 ) tablolarda gösterilmiştir.

Tablo1: plöredez için kullanılan ajanlar (11)

Tablo 2. Talk plöredezin yan etkileri (11)

Plörektomi

Günümüzde genelde video yardımcı torakoskopik cerrahi (VATS) kullanılarak parietal plevranın soyulduğu bu yöntem daha önce açık cerrahi (torakotomi) ile uygulanmakta ve yüksek morbidite ve mortalitesi nedeniyle önerilmemekteydi. Bugün için açık cerrahi girişim diffüz malign mezotelyomada multimodal tedavi kapsamında ekstraplevral pnömonektomi (EPP) veya plevral dekortikasyon için uygulanmaktadır. Bu işlemin kemo-radyoterapi ile birlikte uygulandığı olgularda ortalama surveyin 14-28 aya ulaştığını bildiren çalışmalar olduğu gibi EPP yapılmayan olgularda daha uzun yaşam süresi bildiren yayınlarda mevcuttur (11)

Kalıcı plevral kateter,

Plöro-peritoneal şant,

Kemoterapi ve radyoterapi

Suicide gen terapisi.

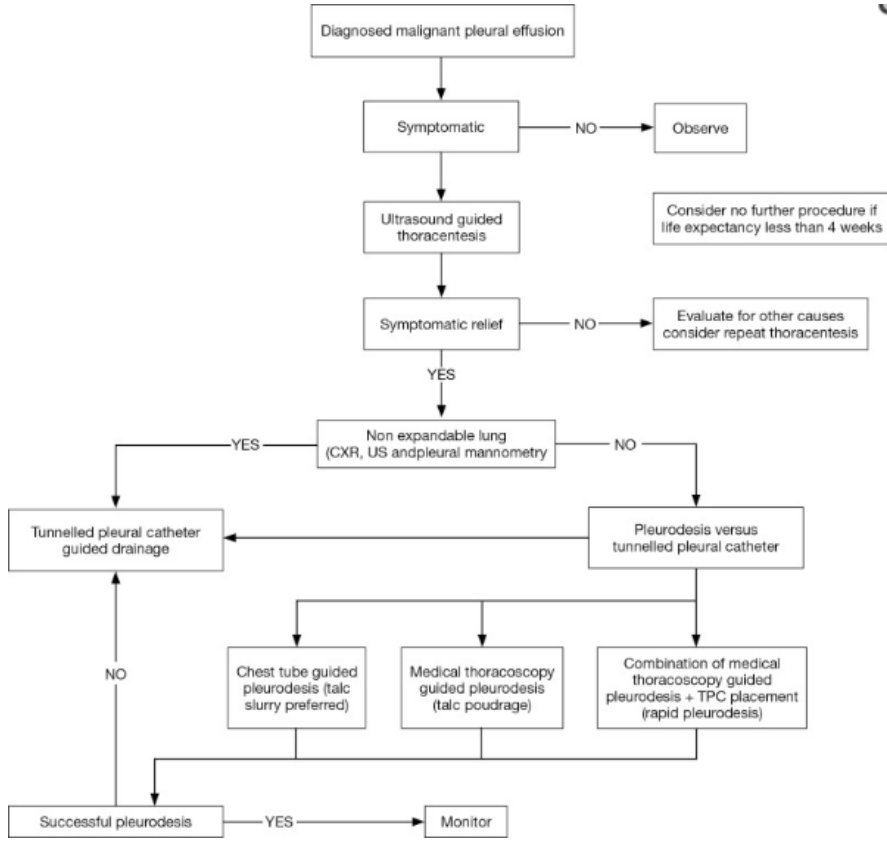
Malign plevral efüzyon yönetimi (12).

	2.5-10 mg	70-100
	20 mg/kg	50-92
	60 U in 100 mL, NaCl % 0.9	58-85
a	0.4 mg/kg or 25-60 mg	73-88
	100 mg/m <sup>2</sup>	65-83
	500 mg in 30mL, NaCl %0.9	60-89
	120 mg/m <sup>2</sup>	85-93
	1 g in 30 mL,% 5 glukoz	85-88
rium parvum	4-14 mg	65-92
ak-2k	2~106 III	62-100

luğu

mezliği

iboli (Muhtemel İnterlökin-8 aktivasyonu yoluyla pıhtılaşmanın artması nedeni



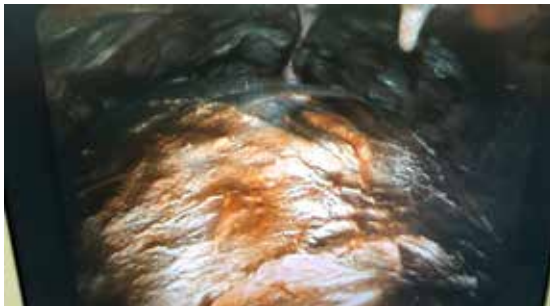
**Kaynaklar :**

1. Azzopardi M, Porcel MJ, Koegelenberg NFC. Current controversies in the management of malignant pleural effusions. *Semin Respir Crit Care Med* 2014;35:723-31.
2. Murty SC. Surgical perspectives on management of malignant pleural effusions. *Clin Pulm Med* 2015;22:74-8.
3. Abouzgheib W, Bartter T, Dagher H, et al. A prospective study of the volume of pleural fluid required for accurate diagnosis of malignant pleural effusion. *Chest* 2009; 135(4):999-1001.
4. Hooper C, Lee YC, Maskell N; BTS Pleural Guideline Group. Investigation of a unilateral pleural effusion in adults: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax* 2010; 65(Suppl 2):4-17.
5. Porcel JM. Pleural fluid biomarkers: beyond the Light criteria. *Clin Chest Med* 2013; 34(1): 27-37.
6. Bugalho A, Ferreira D, Dias SS, et al. The diagnostic value of transthoracic ultrasonographic features in predicting malignancy in undiagnosed pleural effusions: a prospective observational study. *Respiration* 2014;87(4):270-8.
7. Hooper C, Lee YC, Maskell N; BTS Pleural Guideline Group. Investigation of a unilateral pleural effusion in adults: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax* 2010; 65(Suppl 2):4-17.
8. Adams RF, Gray W, Davies RJ, Gleeson FV. Percutaneous imageguided cutting needle biopsy of the pleura in the diagnosis of malignant mesothelioma. *Chest* 2001;120(6):1798-802.
9. Metintas M, Ak G, Dundar E, et al. Medical thoracoscopy vs CTscan guided Abrams pleural needle biopsy for diagnosis of patients with pleural effusions: a randomized, controlled trial. *Chest* 2010; 137(6):1362-8.
10. Davies HE, Lee YC. Management of malignant pleural effusions: questions that need answers. *Curr Opin Pulm Med* 2013;19(4): 374-9.
11. Zarogoulidis K, Zarogoulidis P, Darwiche K, Tsakiridis K, Machairiotis N, Kougioumtzi I et al. Malignant pleural effusion and algorithm management. *J Thorac Dis* 2013; 5(4): 413-419.
12. Neeraj R. Desai and Hans J. Lee. Diagnosis and management of malignant pleural effusions: state of the art in 2017. *J Thorac Dis*. 2017 Sep; 9(Suppl 10): S1111-S1122.

**Resim 1. Olgunun ilk PA akciğer grafisi**



**Resim 2a**



Resim 2b



Resim3. Olgunun plörediz sonrası ilk grafisi



Resim 4. Olgunun plörediz sonrası kontrol grafisi



## BİYOLOJİK AJAN TEDAVİSİNE BAĞLI AKCİĞER KOMPLİKASYONLARI

M. Sezai Taşbakan

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları A.D.

### Özet

İnflamatuvar romatolojik hastalıklarda biyolojik ajanların kullanımını ile ilgili veri sayısı artmaktadır. Son zamanlarda, biyolojik ajanlarla ilişkili non-enfeksiyöz komplikasyonlar arasında en sık granülatöz hastalık ve interstisyel akciğer hastalığı görülmektedir. Ek olarak, bu ilaçlarla ilişkili en ciddi yan etkiler bakteriyel pnömoni gibi solunum sistemi enfeksiyonları, tüberküloz ve Pnömosistis Jirovecii pnömonisidir. Özellikle, tümör nekroz faktör alfa (TNF- ) gibi biyolojik ajanlar ile yapılan tedaviler artmış tüberküloz riski ile ilişkilidir. Bu ilaçları alan hastalarda tüberküloz taraması ve latent tüberküloz tedavisi yapılması bu nedenle endikedir.

**Anahtar Kelimeler:** Biyolojik ajanlar, akciğer, pnömoni, tüberküloz, tedavi

### Abstract

There are increasing data available about use of biologic agents in treatment of systemic inflammatory rheumatologic disorders. Currently reported noninfectious pulmonary complications related to biologic agents use include most commonly granulomatous disease and interstitial lung disease. In addition, the most serious adverse events from these drugs are respiratory infections, especially bacterial pneumonia, tuberculosis, and Pneumocystis jirovecii pneumonia. Treatment with biologic agents, in particular tumor necrosis factor alpha (TNF- ) inhibitors, is associated with an increased risk of tuberculosis. Screening and treatment for latent tuberculosis infection in patients undergoing such treatment is therefore indicated.

**Keywords:** Biological agents, pulmonary, pneumonia, tuberculosis, treatment

Biyolojik ajanlar, inflamasyonun özgün yollarını ve sinyallerini bloke eden, sıklıkla romatolojik hastalıklarda kullanılan ilaçlardır. Biyolojik ajanlar üç temel yaklaşımla romatolojik hastalıklarda tedaviyi hedefler: İlki patogeneizde önemli olan bir sitokini engellemektir. Sitokinleri ve reseptörlerini hedefleyen çok sayıda biyolojik ajan vardır. Diğer mekanizma T lenfositlerin aktivasyonu için gerekli olan ikinci sinyali önleyerek T hücrelerin aktive olmasını önlemektir. Üçüncü yaklaşım ise B hücrelerin sayısını azaltmayı hedeflemektir. Humoral immüntenin temel elemanları olan B lenfositlerin azalması, ilişkili inflamatuvar sürecin kontrolünü kolaylaştırmaktadır.

Tümör nekroz faktörü (TNF) temel olarak monosit, makrofajlar ve T-lenfositlerce üretilen romatoid artrit, ankilozan spondilit, psoriatik artrit, psoriasis, inflamatuvar barsak hastalıkları başta olmak üzere birçok hastalığının patogenezinde önemli rolü olan pleomorfik proinflamatuvar bir sitokindir. Anti-TNF ilaçlar biyolojik ajanlar arasında en sık kullanılan ilaç grubudur. Tüm biyolojik ajanlar aşağıdaki gibi gruplandırılmaktadır;

**Anti-TNF ilaçlar:** Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Golimumab, Certolizumab

**B hücre inhibitörleri:** Rituximab

**IL inhibitörleri:** Anakinra (IL-1), Tocilizumab (IL-6)

**Selektif kostimülasyon inhibitörü:** Abatacept

**Biyolojik Ajanlara Bağlı Non-enfeksiyöz Pulmoner Komplikasyonlar**

Sarkoidoza benzer granülatöz hastalık özellikle etanercept ve adalimumab kullanan hastalarda ortaya çıkabilmektedir. Tablo reversibldir, ilaç kesildiği zaman ortadan kaybolmaktadır. Bir diğer komplikasyon pulmoner fibrozistir. Anti-TNF tedavi ile IFN-gama'nın artmış proinflamatuvar ve profibrotik rolü sorumlu tutulmaktadır. TNF blokajı ile hücre lizisi ve makrofaj kaynaklı proteolitik enzimlerin salınımı artmaktadır. Bu da epitel hasarı ve fibrotik süreci başlatmaktadır. Tablo irreversibldir. En sık infliximab, etanercept ve adalimumab tedavisi ile görülmektedir. Bu ilaçlarla birlikte metotraksat kullanımı riski daha da arttırmaktadır.

Biyolojik ajanların kullanımı ile pulmoner emboli ve alveoler hemoraji riskinin de artabileceği söyleneceği de bunları destekleyen yeterli kanıt henüz yoktur.

**Biyolojik Ajanlara Bağlı Tüberküloz Dışı Enfeksiyöz Pulmoner Komplikasyonlar**

Bakteriyel ve viral enfeksiyonlara karşı konak yanıtında TNF önemli rol oynamaktadır. Makrofajların aktivasyonu ile özellikle intrasellüler patojenlere karşı immün yanıtın başlamasını sağlarlar. Bu nedenle anti-TNF kullanan hastalarda Legionella, P. Jirovecii ve Nokardia etkenlerin yol açtığı enfeksiyon tablosu sık görülmektedir.

Bu enfeksiyon tablosunun en önemlisi pnömonidir. Özellikle romatoid artrit hastalarında mortalitenin en sık nedeni pnömoni olarak belirtilmiştir (1). Yine yapılan çalışmalarda anti-TNF kullanan romatoid artrit hastalarında enfeksiyon riskinin 1.52 kat arttığı gösterilmiştir (2). İleri yaş, anti-TNF ile steroid kullanımı ve altta yatan kronik akciğer hastalıkları bu hasta grubunda pnömoni riskini arttıran faktörler olarak göze çarpmaktadır (3).

Yapılan bir çalışmada anti-TNF kullanan romatolojik hastalığı olan hastalarda, legionella pnömonisi riskinin yaklaşık 10 kat arttığı gösterilmiştir. Bu nedenle bu hastalarda ortaya çıkan pnömoni tedavisinde legionellayı kapsayacak antibiyotik tedavisi verilmeli ve

idrarda legionella antijeni rutin olarak araştırılmalıdır (4).

Pneumocystis Jirovecii enfeksiyonuna karşı konak yanıtının oluşmasında CD4+ T lenfositler, alveoler makrofajlar önemli rol oynamaktadırlar. Biyolojik ajanlar ile immunsupresif tedaviyi beraber kullanan, 65 yaş üstünde olan ve altta yatan kronik akciğer hastalığı olan hastalarda Pneumocystis Jirovecii enfeksiyonu riski artmaktadır ve bu hastalarda trimetoprim sülfametaksazol ile kemoprofilaksi göz önünde bulundurulmalıdır (5).

Altta yatan hastalığın akciğer tutulumu ve kullanılan ilaçlara bağlı akciğer toksisitesi de pnömöni tanısı koyarken göz önünde bulundurulmalıdır.

Artmış akciğer enfeksiyonu riskine karşı biyolojik ajan kullanan hastalarda İnfluenza ve pnömokok önerilmektedir. Rituksimab hariç, biyolojik ajan kullanımı sırasında da bu aşuların yapılmasında sakınca yoktur.

**Biyolojik Ajanlara Bağlı Tüberküloz**

Aktif ve bulaştırıcı tüberküloz hastası ile teması olan sağlıklı kişinin alveollerine inhalasyon yolu ile tüberküloz basili ulaşmaktadır. Alveollere ulaşan tüberküloz basili alveoler makrofajlar tarafından fagosite edilmektedir. Tüberküloz basili makrofaj içinde canlılığını sürdürmeye çalışırken, organizma, makrofajlar ve lenfositlerden oluşan iyi organize olmuş granülom denilen yapı içinde bu basilleri uzun yıllar boyunca inaktif olarak tutmaya çalışmaktadır. Granülom içinde basillerin sınırlandırıldığı bu immünolojik süreç sonunda tüberkülin deri testi (TDT) ve interferon gama salınım testi (İGST) pozitifleşmektedir. Latent tüberküloz enfeksiyonu (LTE) olarak tanımlanan bu durumun tanısı TDT ya da İGST pozitifliği ile konulmaktadır. Granülom yapısının devamlılığının sağlanmasında TNF önemli role sahiptir. Günümüzde yaygın olarak kullanılan anti-TNF ilaçlar granülom yapısının bütünlüğünü bozarak, LTE'den aktif tüberküloz enfeksiyonu gelişmesine neden olmaktadır.

Tüberküloz hastalığı anti-TNF kullanan hastalarda en sık gelişen yan etkilerden biridir (6). 29 randomize kontrollü çalışmanın değerlendirildiği meta analizde, romatolojik nedenlerle anti-TNF tedavisi alan hastalarda tüberküloz riskinin 2 kat arttığı, bu risk artışının özellikle romatoid artrit hastalarında olduğu saptanmıştır (7). Yine aynı çalışmada tüberküloz yönünden endemik bölgelerde yaşayan hastaların daha yüksek tüberküloz riskine sahip olduğu saptanmıştır. İspanya'da yapılan bir çalışmada ise, romatolojik nedenlerle anti-TNF tedavisi alan hastalarda tüberküloz riskinin 20 kat arttığı gösterilmiştir (8). Ülkemizde son yıllarda tüberküloz insidansı yaklaşık olarak 100000'de 20'dir. Ülkemizde yapılan ve romatolojik hastalıkların tedavisi için anti-TNF tedavisi alan hastalarda tüberküloz insidansının 100000'de 5000 ile 1000 arasında değiştiği gösterilmiştir (9-12). Bu da ülkemizde bu hasta grubunda tüberküloz riskinin yaklaşık 50 kat artabileceğini göstermektedir.

Anti-TNF monoklonal antikorlar (adalimumab ve infliximab), soluble TNF-alfa reseptör tedavi ajanlarına (etanercept) göre daha yüksek tüberküloz geliştirme riskine sahiptir. Diğer ajanlarda belirgin risk artışı saptanmamıştır. Bunun yanında romatoid artrit, ankilozon spondilit, psoriatik artrit ve Behçet hastalıklarında; anti-TNF ile metotreksat ve azotipirin kullananlarda; tüberküloz insidansı yüksek bölgelerde yaşayanlarda tüberküloz gelişme riski daha fazladır (13).

Anti-TNF kullanan hastalarda artmış tüberküloz riski nedeniyle, bu hastalarda LTE taramasının yapılması ve saptanan LTE'nin tedavi edilmesi önem taşımaktadır. Bu nedenle Dünya Sağlık Örgütü bu hastalarda rutin LTE taraması önermektedir. LTE taraması için TDT ya da İGST kullanılmaktadır. Ülkeler, BCG aşısı uygulanma sıklığı, LTE sıklığı ve ekonomik kaynaklarını göz önüne alarak bu iki testten birini seçmektedir ya da her iki testi kombine olarak kullanmaktadır. LTE saptandığı zaman, 9 ay izoniazid ya da 4 ay rifampisin ile tedavisi önerilmektedir. LTE tedavisin başlandıktan 1 ay sonra anti-TNF tedavi başlanabilmektedir. Anti-TNF tedavisi boyunca 3-6 ay ara ile hastaların tüberküloz açısından değerlendirilmesi, anti-TNF tedavisi bittikten 6 ay sonrasına kadar da bu izlemin sürdürülmesi önerilmektedir. Anti-TNF tedavisi süresinde tüberküloz gelişen hastalarda, anti-TNF tedavinin kesilmesi ve standart tüberküloz tedavisi başlanması önerilmektedir. Tüberküloz tedavisinin 2-3. ayında tekrar anti-TNF tedavinin başlanabileceği belirtilmektedir.

Ülkemizde LTE taramasında hem TDT ve hem de İGST kullanılmaktadır. Pozitif TDT ve İGST testi sonucunda LTE tedavisi önerilmektedir. TDT negatif olarak saptanırsa, 1-3 ay sonra TDT tekrarı ya da İGST yapılması değerlendirilmelidir (14).



## Kaynaklar

1. Nakajima A1, Saito K, Kojima T, Amano K, Yoshio T, Fukuda W, Inoue E, Taniguchi A, Momohara S, Minota S, Takeuchi T, Ishiguro N, Tanaka Y, Yamanaka H. No increased mortality in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics: results from the biologics register of six rheumatology institutes in Japan. *Mod Rheumatol*. 2013 Sep;23(5):945-52. doi: 10.1007/s10165-012-0773-z. Epub 2012 Oct 17.
2. Greenberg JD, Reed G, Kremer JM, Tindall E, Kavanaugh A, Zheng C, Bishai W, Hochberg MC; CORRONA Investigators. Association of methotrexate and tumour necrosis factor antagonists with risk of infectious outcomes including opportunistic infections in the CORRONA registry. *Ann Rheum Dis*. 2010 Feb;69(2):380-6.
3. Takayanagi N. Biological agents and respiratory infections: Causative mechanisms and practice management. *Respir Investig*. 2015 Sep;53(5):185-200.
4. Lanternier F, Tubach F, Ravaud P, Salmon D, Dellamonica P, Bretagne S, Couret M, Bouvard B, Debandt M, Gueit I, Gendre JP, Leone J, Nicolas N, Che D, Mariette X, Lortholary O; Research Axed on Tolerance of Biotherapies Group. Incidence and risk factors of *Legionella pneumophila pneumonia* during anti-tumor necrosis factor therapy: a prospective French study. *Chest*. 2013 Sep;144(3):990-998.
5. Vallabhaneni S, Chiller TM. Fungal Infections and New Biologic Therapies. *Curr Rheumatol Rep*. 2016 May;18(5):29.
6. Kılıç E, Kılıç G, Akgül Ö, Akgül G, Özgöçmen S. The Reported Adverse Effects Related to Biological Agents Used for the Treatment of Rheumatic Diseases in Turkey *Turk J Rheumatol* 2013;28(3):149-162.
7. Zhang Z, Fan W, Yang G, et al. Risk of tuberculosis in patients treated with TNF- antagonists: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open* 2017;7:e012567. doi:10.1136/bmjopen-2016-012567.
8. Gómez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD; BIOBADASER Group. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum*. 2003 Aug;48(8):2122-7.
9. Elbek O, Uyar M, Aydın N, Börekçi S, Bayram N, Bayram H, Dikensoy O. Increased risk of tuberculosis in patients treated with antitumor necrosis factor alpha. *Clin Rheumatol*. 2009 Apr;28(4):421-6.
10. Mutlu P, Sevinç C, Kılınc O, Uçan ES. Follow up results of latent tuberculosis infection in patients treated with anti-TNF-alpha. *Nobel Med* 2014; 10(1): 47-52.
11. Doğan C, Kırıl N, Cömert SŞ, Fidan A, Çağlayan B, Salepci B. Tuberculosis Frequency in Patients Taking TNF-alpha Blockers. *Turk Thorac J* 2012; 13: 93-98.
12. Borekci S, Atahan E, Demir Yılmaz D, Mazıcan N, Duman B, Ozguler Y, Musellim B, Hamuryudan V, Ongen G. Factors affecting the tuberculosis risk in patients receiving anti-tumor necrosis factor- treatment. *Respiration*. 2015;90(3):191-8.
13. Kisacik B Pamuk ON, Onat AM, Erer SB, Hatemi G, Ozguler Y, Pehlivan Y, Kilic L, Ertenli İ, Can M, Direskeneli H, Keser G, Oksel F, Dalkilic E, Yılmaz S, Pay S, Balkarli A, Cobankara V, Cetin GY, Sayarlioglu M, Cefle A, Yazici A, Avci AB, Terzioğlu E, Ozbek S, Akar S, Gul A. Characteristics Predicting Tuberculosis Risk under Tumor Necrosis Factor- Inhibitors: Report from a Large Multicenter Cohort with High Background Prevalence. *The Journal of Rheumatology* March 1 2016, 43 (3) 524-529.
14. T.C. Sağlık Bakanlığı anti-TNF kullanan hastalarda tüberküloz rehberi, 2016.

## SİGARA BIRAKMA ÇALIŞMALARINDA KADINLARA ÖZEL DURUMLAR

Sema Canbakan

Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları

Sigara içimi pek çok hastalık ve ölümün önlenabilir bir sebebidir. Kadınlar sigaranın zararlı etkilerine daha duyarlıdır. Sigara ile ilişkili akciğer kanseri, oral kanserler ve kardiyovasküler hastalıklardan ölüm riski kadınlarda erkeklerden daha fazladır. Sigaranın bırakılması orta ve uzun vadede sigara ile ilişkili ölümlerin azaltılmasında önemli role sahiptir.

Sigara bırakma çalışmalarında cinsiyet farkı

Kadın ve erkekler arasında sigara bırakmayı başarma oranları arasında çeşitli farklılıklar olduğu, çoğu çalışmada kadınların sigarayı bırakma başarısının daha düşük olduğu bildirilmiştir(1). Ancak bunun nedenleri tartışmalıdır. Killen ve ark. çalışmaların tasarlanırken cinsiyet farkını ölçecek şekilde planlanmadığı ve post-hoc analizler ile değerlendirme yapılmaya çalışıldığını bunun da randomizasyonda sıkıntı açığa çıkardığını ve gruplar arasında dengesizlik nedeni ile tatminkar olmayan sonuçlara yol açtığını ileri sürmüşlerdir. Tedavi alsın almasın kadınların sigarayı bırakmayı sürdürmede zorlanmaları konusunda çelişkili yayınlar olsa da epidemiyolojik çalışmalar kadın erkek cinsiyeti arasındaki farkın yapıldığı yer ve zamana bağlı olarak değişiklikler olabileceğini göstermiştir(2).

Sigara bırakma tedavisine ulaşabilme, nikotin bağımlılığının derecesi, sigara bırakılmasındaki cinsiyet farkına katkıda bulunabilir. Kadın erkek arasındaki sigara bırakma farkının tedavi almayan kadınlarda daha yüksek olduğu da bildirilmektedir(3).

Sigara bırakmak kadın için de erkek içinde oldukça zordur. Prospektif çalışmalar pek çok faktörün bu süreçte etkili olduğunu göstermektedir. Cinsiyet farklılığının ötesinde yaşanan coğrafya, zaman dilimi, sosyal düzey işin içine girmektedir. Gebelik, çocuk sahibi olmak kadınlarda sigara bırakmada pozitif güçlendirici olmaktadır. Ancak menstrual siklus, hormonal değişimler, sigara bırakma ilaçlarının etkinliğinin cinsiyetler arası farklı olması, nikotin bağımlılığındaki cinsiyetler arası fark, kullanılan sigara ürünlerinin cinsiyetler arası farklılığı bırakmaya katkıda bulunan diğer faktörlerdendir(1).

Kadın ve erkeğin sigara bırakmadaki farkının biyolojik ve sosyal boyutlarının bir bütün olarak ele alınması gerekmektedir. Bu fark psikofarmakolojik ve sosyal-çevresel etkileşimlerin sonucunda ortaya çıkmaktadır. Kadınlar sigara bırakma girişiminde uzun süreli yoksunluk konusunda erkeklere göre daha başarısız olma eğilimindedirler.

Tedavi etkinliği ve cinsiyet

Sigara bırakmak ve sürdürmek arasında olan cinsiyet farklılığı sigara bırakma ilaçlarında da dikkat çekmektedir. Bir meta analizde transdermal nikotin ile 6 aylık sigara bırakma başarısı erkeklerde kadınlara oranla %40 daha etkili bulunmuştur (4). Variniklin çalışmalarının meta analizinde 6 ay sonunda kadınlarda erkeklerden daha iyi sonuçlar verdiği izlenmiştir(5). Bir diğer variniklin çalışmasında plasebo ile karşılaştırıldığında variniklin ile tedavi edilen kadın ve erkeklerin 6 aylık sigara bırakma başarısı birbirine benzerdir. Buna karşın variniklin, nikotin bantları ve bupropiona göre kadınlarda erkeklerden daha etkilidir(6). Bupropion ile ilgili bir metanalizde ise cinsiyet farkı bulunmazken kadınlarda etkinliği düşük olduğu gösterilmiştir(7). Sigara bırakma tedavisini gören kadınlarda ilk seçeneğin variniklin olmasını destekleyen bulgular vardır(6).

Sigara bırakma ilaçlarının cinsiyetler arası etkinliklerinin farklı olması ilaç metabolizmalarının cinsiyetler arası farklı olmasına bağlıdır. Hem nikotin hem de bupropion sitokrom p450 CYP2B6 enzimi yoluyla karaciğerde metabolize olur. Çalışmalara göre kadınlarda erkeklere oranla CYP2B6 fonksiyonu daha fazladır ve kadınlarda nikotin erkeklere oranla daha hızla metabolize olur ve sigara bırakmadaki etkisi daha düşüktür. Variniklin bu CYP enzim metabolizmasından etkilenmez o yüzden de etkinliği kadın ve erkekte eşittir. Metabolizma ilişkili mekanizmalara ilaveten kadınlarda sigara içimini etkileyen nonfarmakolojik sebepler erkeklerden daha fazladır. Örneğin negatif güçlendirici özellikler sinirlik, aşırı duyarlık, anksiyete, konsantrasyon bozukluğu, kognitif fonksiyonlarda azalma ve sigara anımsatıcılarına içme şeklinde verilen tepkisel içimler kadınlarda daha baskındır. Erkekler ise nikotinin farmakolojik etkilerinden daha fazla etkilenirler. Variniklinin tepkisel içimleri azaltmada daha etkili olduğu ve metabolizmasının minimal olduğu gösterilmiştir. Bundan dolayı kadınlarda daha etkilidir. Ayrıca erkek içicilerin tersine kadın sigara içicilerde içmeye göre daha düşük beta2 nikotinik asetil kolin reseptörü bulunur. Bu durum nikotin tarafından uyarılan beta2 reseptörlerinin upregülasyonunun görülmemesine yol açar. Nikotin replasman tedavilerinin bağlanarak etkili olacağı reseptörlerin kadınlarda daha az olması etki azalmasına sebep olur. Bupropion nikotinik asetil kolin reseptörünün non-kompetitif antagonisti olarak çalışır. Bu haliyle etkisi nikotine benzer ve nikotin çekilmesinin doğurduğu içme arzusunu baskılar. Erkek içiciler nikotin temelli içmelere daha duyarlı oldukları için nikotin replasman tedavileri ve bupropion nispeten iyi yanıtlar verirken kadınlarda duygusal etkilenimler ön planda olduğundan başarı azalmaktadır (6).

Sigara bırakma çalışmalarında hormonal etkiler

Kadınlarda sigara bırakma başarısında menstrual faz da önemli olabilmektedir(3). Over hormonları ve bunların menstrual siklus boyunca dalgalanmaları kadınların sigarayı bırakma deneyiminde zorlanmaya katkıda bulunabilir. Foliküler faz başlangıcında hem östrojen hem de progesteron seviyeleri düşüktür. Östrojen foliküler faz boyunca giderek artar. Bu fazın sonunda pik değere ulaşır ki bu ovulasyon ile sonuçlanır (~ gün 14). Daha sonra yüksek östrojen düzeyi giderek azalacak ve luteal fazın ortasında küçük bir artış gösterecektir (~ gün 21). Progesteron seviyeleri foliküler faz boyunca düşüktür, foliküler fazın sonunda orta yükselmeye başlar ve luteal fazın ortasında tepe noktasına ulaşır. Hem östrojen hem de progesteron seviyeleri geç luteal dönemde hızlı bir şekilde düşer (premenstrual dönem)(8).

Hem östrojen hem de progesteron beyindeki ödül devreli pek çok nörotransmitter sistemi etkileyen özelliktedir. Preklinik ve klinik araştırmalarda gösterilmiştir ki östrojen, nikotin dahil olmak üzere bağımlılık yapıcı maddelerin ödüllendirici değerini artırmaktadır(9). Progesteron ise sigara içme davranışı üzerine ters yönde etki etmektedir. Preklinik çalışmalar progesteron seviyeleri yüksek olduğunda nikotin aşermelerinin azaldığını göstermektedir. Dişi farelerde yapılan çalışmalarda progesteron seviyeleri düşük olduğunda ve östrojen düzeyi progesterona oranla yüksek olduğunda nikotin aşermeleri artmaktadır(10). Bu çalışmalar birlikte ele alındığında; östrojen, artan ödül yoluyla bağımlılık davranışlarını teşvik edebilirken, progesteron bağımlılık davranışlarına karşı azalan ödül değeriyle koruyucu olabilir(8). Ancak 2006 yılında yapılan ve over hormonları ile çekilme, aşerme semptomlarının incelendiği 13 araştırmanın meta analizinde luteal fazda, foliküler fazla karşılaştırıldığında daha fazla geri çekilme ve nikotin aşermelerinin olduğunu göstermiştir(11). Hatta luteal fazda yada progesteron verildiğinde nikotine bağlı negatif etkilerin arttığı, pozitif etkilerin azaldığı ileri sürülmüştür(12). Bu bulgular preklinik çalışmalarda izlenen progesteronun bağımlılık üzerine koruyucu etkisi, nikotin aşermelerini azaltıcı bulgularıyla çelişmektedir. Bilindiği üzere luteal fazdaki progesteron hep aynı düzeyde değildir. Dalgalanmalar göstermektedir. Bu nedenle daha hassas çalışmalara ihtiyaç vardır. Çünkü bu konuda yapılmış çalışmalarda örneklemeler küçük, metodoloji farklı ve çalışmaların çoğu retrospektiftir.

Manyetik rezonans görüntülemeleri kullanılarak yapılan çalışmalarda nötral ve sigara içimi ile bağlantılı imajların menstrual siklus ile değiştiği gösterilmiştir. Foliküler fazda frontal, temporal ve pariyetal loblarda belirgin aktivasyon gözlenirken luteal fazda yalnızca sağ hipokampüste kısıtlı aktivasyon saptanmıştır. Bu veriler menstruasyondan sonra başlayan foliküler fazın başında sigara içme isteğinin daha güçlü olduğunu göstermektedir. Östrojen ve progesteronda azalma muhtemelen çekilme semptomlarını derinleştirir ve aşerme ile ilgili nöral devrelerin aktivasyonunu artırır(13). Mendrek ve ark. Kadınların yoksunluk ilişkili çekilme semptomları ile ovulasyon sonrası östrojen ve progesteron düzeylerinin yüksek olduğu mid-luteal fazda daha kolay baş edebileceğini ileri sürmektedir. Bununla birlikte psikososyal faktörler ekarte edilmemiştir(14). Ayrıca sigara bırakma çalışmalarında uygulanan davranışsal ve farmakolojik tedavi yaklaşımları da over hormonları ile etkileşerek bırakma sonuçlarını etkileyecektir. Literatürde genellikle foliküler ve luteal faz karşılaştırılması yapılmıştır. Sub fazlar örneğin progesteronun en yüksek olduğu mid luteal faz ile en düşük olduğu geç luteal faz ya da östrojenin iniş çıkış gösterdiği erken foliküler (mens) faz ile orta yada geç foliküler fazlar için yeterli veri henüz yoktur(8). Saladin ve arkadaşları progesteronun arttığı erken luteal fazda transdermal nikotin bantı kullanan kadınların sigara bırakmada daha başarılı olduklarını ancak variniklin alanlarda bunun saptanmadığını göstermişlerdir(15). Foliküler fazda kendiliğinden sigarayı bırakan kadınlarda da luteal fazda bırakma girişiminde bulunanlara göre daha kısa sürede relaps olduğu bildirilmiştir(16). Benzer şekilde özellikle geç luteal fazda artmış premenstrual semptomlar ile daha fazla sigara içimi, daha fazla çekilme semptomu ve relaps gösterilmiştir(17).

Sigara içen kadınların çoğu reproduktif dönemde ve içlerinde doğum kontrol hapları kullanan bir kesim mevcuttur. Endojen hormonların sigara içimi üzerine etkisi ekzojen hormonlarla da gösterilebilmiş midir? Bu konuda kesin sonuç çıkarılacak çalışmalar maalesef yok. Bir çalışmada östrojen içeren oral kontraseptiflerin nikotini hızla metabolize ederek sigara bırakımını kötü etkilediği gösterilmiştir(18). Bu çalışmadan yola çıkılarak progesteron içeren preparatların sigara içen ve bırakmayı düşünen kadınlarda olumlu etkileri olabileceği düşünülmektedir. Ancak bu tip hormon replasman tedavileri ile çalışmalar azdır. Son yıllarda yapılan bir çalışmada oral progesteron preparatının sigara bırakmada etkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada dışarıdan verilen progesteron ile progesteron östrojen oranını yükseltmenin etkili olduğu düşünülmektedir(19).

#### Gebelik ve postpartum dönemde sigara bırakma çalışmaları

Kadınlarda gebelik ve postpartum dönem, sigara içiminin önemli sonuçlarının olduğu dönemlerdir. Sigara içen kadınların yarısı gebelikte de sigara içimini sürdürmektedir(20). Ya da gebelik süresince bırakanların bir kısmı postpartum dönemde tekrar sigaraya başlamaktadırlar. Bu grup tedavinin zor olduğu, relapsların sık görüldüğü bir gruptur. Avustralya'da gebelikte sigara içiminin %14,5 oranında olduğu bildirilmektedir. Kişilerin olumsuz olarak damgalanmamak için sigara içimini belli bir oranda sakladığı düşünülürse oranın %25'lerde olduğu tahmin edilmektedir. Doğum öncesi sadece 6 kadından biri sigarayı bırakabilmektedir. Doğum sonrası 6 ay içinde bırakanlar arasında relaps olmakta 1 yılda bu oran %70'lere çıkmaktadır. En etkin ve önerilen sigara bırakma yöntemi davranışsal tedavi yaklaşımlarıdır. Ancak gebelerde başarı şansları düşüktür. Bir çalışmada gebe sigara içicilerde nikotin yamaları ve sakızı ile tedavi edilenlerde tedavi almayan ya da tekli tedavi alanlara göre sigara bırakma oranı iki kat artmış bulunmuştur(21). Bir diğer çalışmada tek başına davranışsal terapiler yerine nikotin replasmanı ile birlikte davranışsal

tedavi alan gebelerde sigara bırakma oranı üç kat fazla bulunmuştur(22). Bir aylık kısa süreli bir randomize çalışmada gebelerde nikotin yamaları plaseboda etkin bulunmuştur(23). Nikotin metabolizması gebelerde hızlanmakta bu durum tedavinin etkisinin az olmasını açıklamaktadır. Nikotin replasman tedavilerinin gebelikte güvenilirliği konusunda veri azdır. Çok zor olgularda nikotinin olası zararlarından bahsederek nikotin replasman tedavileri önerilebilir. Bu konuda da total nikotin dozunun az olduğu sprey, pastil gibi intermitant formlar tercih edilmelidir(24). Sigarayı bırakamayan gebelerin son yıllarda sigara endüstrisinin yarattığı daha az zararlı algısı nedeniyle e-sigaraya yöneldiği izlenmektedir. Ancak özellikle gebelikte e-sigara kullanımının etkisi henüz bilinmemektedir. Yanma ürünlerinin bir kısmını içermese de içinde kontrolsüz nikotin bulunması gebelik ve fetüs üzerine zararlıdır. Gebelikte kullanılabilirliği tartışmalıdır(25).

Sonuç olarak bu konudaki çalışmalar yetersiz ve çelişkilidir. Sigarayı bırakmada psikolojik, farmakolojik ve biyolojik cinsiyet farklılıkları, sosyal/çevresel faktörlerin cinsiyetler üzerinde sigarayı bırakma konusunda kolaylaştırıcı veya zorlaştırıcı etkileri, kadınlarda sigarayı bırakma konusunda engel oluşturan sosyal/ekonomik adaletsizlikler hepsi birden sigara bırakma çalışmalarında araştırılması gereken konulardır(1).

#### KAYNAKLAR

- (1). Smith PH, Bessette AJ, Weinberger AH, et al. Sex/gender differences in smoking cessation: A review. *Prev Med* 2016 ; 92: 135-140
2. Killen JD, Fortmann SP, Varady A, Kraemer HC. Do men outperform women in smoking cessation trials? Maybe, but not by much. *Exp Clin Psychopharmacol* 2002; 10:295-301
3. Smith PH, Kasza KA, Hyland A, et al. Gender differences in medication use and cigarette smoking cessation: results from the International Tobacco Control Four Country Survey. *Nicotine Tob Res* 2015; 17:463-472
4. Perkins KA, Scott J. Sex differences in long-term smoking cessation rates due to nicotine patch. *Nicotine Tob Res* 2008;10:1245-1250
5. McKee SA, Smith PH, Kaufman M, Mazure CM, Weinberger AH. Sex differences in varenicline efficacy for smoking cessation: a meta-analysis. *Nicotine Tob Res* 2016;18:1002-1011
6. Smith PH, Weinberger AH, Zhang J, et al. Sex Differences in Smoking Cessation Pharmacotherapy Comparative Efficacy: A Network Meta-analysis. *Nicotine Tob Res* 2017;19: 273-281
7. Scharf D, Shiffman S. Are there gender differences in smoking cessation, with and without bupropion? Pooled- and meta-analyses of clinical trials of Bupropion SR. *Addiction* 2004;99:1462-1469
8. Weinberger AH, Philip H. Smith PH, Allen SS, et al. Systematic and Meta-Analytic Review of Research Examining the Impact of Menstrual Cycle Phase and Ovarian Hormones on Smoking and Cessation. *Nicotine Tob Res* 2015;17: 407-421.
9. Carroll ME, Lynch WJ, Roth ME, Morgan AD, Cosgrove KP. Sex and estrogen influence drug abuse. *Trends Pharmacol Sci* 2004;25:273-279
10. Lynch WJ. Sex and ovarian hormones influence vulnerability and motivation for nicotine during adolescence in rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 2009;94:43-50.
11. Carpenter MJ, Upadhyaya HP, LaRowe SD, Saladin ME, Brady KT. Menstrual cycle phase effects on nicotine withdrawal and cigarette craving: A review. *Nicotine Tob Res* 2006;8:627-638
12. DeVito EE, Herman AI, Waters AJ, Valentine GW, Sofuoglu M. Subjective, physiological, and cognitive responses to intravenous nicotine effects of sex and menstrual cycle phase. *Neuropsychopharmacology* 2014;39:1431-1440
13. Jandíková H, Du ková M, Stárka J The Influence of Smoking and Cessation on the Human Reproductive Hormonal Balance *Physiol Res.* 2017;66 (Suppl. 3): S323-S331
14. Mendrek A, Dinh-Williams L, Bourque J, Potvin S: Sex differences and menstrual cycle phase-dependent modulation of craving for cigarette: an fMRI pilot study. *Psychiatry J* 2014: 2014:1-7 .
15. Saladin ME, McClure EA, Baker N, et al. Increasing progesterone levels are associated with smoking abstinence in free cycling women smokers receiving brief pharmacotherapy. *Nicotine Tob Res* 2015;17:398-406
- 16.. Allen SS, Allen AM, Lunos S, Hatsukami DK. Patterns of self-selected smoking cessation attempts and relapse by menstrual phase. *Addict Behav* 2009;34:928-931
17. Perkins KA, Levine M, Marcus M, et al. Tobacco withdrawal in women and menstrual cycle phase. *J Consult Clin Psychol* 2000;68:176-180
18. Berlin I, Gasior MJ, Moolchan ET. Sex-based and hormonal contraception effects on the metabolism of nicotine among adolescent tobacco-dependent smokers. *Nicotine Tob Res* 2007;9:493-498
19. Tosun NL, Fieberg AM, Eberly KA, et al. Exogenous progesterone for smoking cessation in men and women :a pilot double-blind, placebo-controlled randomized clinic trial. *Addiction* 2019;114:1800-1813
20. Spindal ER, McEvoy CT. The role nicotin in the effects of maternal smoking during pregnancy on lung development and

childhood respiratory diseases. Am J Crit Care Med.2016: 193:486-494

21. Brose LS, McEwen A, West R. Association between nicotine replacement therapy use in pregnancy and smoking cessation. Drug Alcohol Depend 2013;132:660-664

22. Pollak KI, Oncken CA, Lipkus IM, et al. Nicotine replacement and behavioral therapy for smoking cessation in pregnancy. Am J Prev Med 2007;33: 297-305

23. Coleman T, Cooper S, Thornton JG, et al. A randomized trial of nicotine-replacement therapy patches in pregnancy. Engl J Med 2012; 366:808-818

24. Mendelsohn GS. Management of smoking in pregnant women. Austr Family Phys 2014;43:46-51

25. Whittington JR, Pamela M. Simmons PM, et al. The Use of Electronic Cigarettes in Pregnancy: A Review of the Literature. Obstet Gynecol Sur 2018;73:544-549

## AKCİĞER KANSERİNDE YENİDEN BİYOPSİ NE ZAMAN?

Pınar Akın Kabalak

Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi

27.10.2019, OTURUM 13, PANEL, AKCİĞER KANSERİNDE MOLEKÜLER TESTLER VE GENETİK, 14:50-15:10

Kanser biyolojisindeki gelişmeler ile hedefe yönelik tedaviler akciğer kanserinde önemli bir yere sahip olmuştur. Küçük hücre dışı akciğer kanserinde (KHDAK) EGFR, ALK, ROS1, HER2 ve BRAF V600E mutasyonlarının varlığı tedavi başında araştırılmalıdır<sup>1</sup>. EGFR tirozin kinaz inhibitörü (EGFR-TKI) ile tedavi sırasında direnç gelişmesi durumunda ise ulaşılabilecek, en fazla progresyon gösteren lezyondan yeniden biyopsi alınıp direnç mekanizması diğer bir deyişle hastanın yeni genetik profili belirlenmelidir. Böylece 2 veya 3. kuşak ile tedaviye devam edilebilir. Bu anlamda ilk seriler 2011 yılında yayınlanmaya başlamıştır<sup>2</sup>. En sık görülen EGFR-TKI direnç mekanizmaları arasında küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK)'ne dönüşüm, T790M mutasyonu, MET amplifikasyonu, PIK3CA sayılabilir. 2018 yılına ait bir derlemede EGFR-TKI alan 478 hastadan 240 hastada (%50.2) re-biyopsi sonucu T790M mutasyonu pozitif saptanmıştır. Tedavi başında EGFR-Egzon 19 delesyonu pozitif ise bu oran artmaktadır<sup>3</sup>. Transtorasik akciğer biyopsisi, bronş mukoza biyopsisi, EBUS, transbronşial akciğer biyopsisi, kemik doku, BOS örnekleme hastanın performans durumu, lezyonun ulaşılabiliğine göre re-biyopsi için uygulanacak metodlardandır. Bunlardan kemik dokudaki dekalsifikasyon işleminin başarıyı düşürdüğü unutulmamalıdır. Ayrıca EBUS yapılan olgulara daha önce mediastinal RT alan olgularda doku elde etme oranı KT ve cerrahi olan olgulara göre minimal daha azdır.<sup>4,5,6</sup>

Diğer hedeflenebilir mutasyonlardan olan ALK mutasyon varlığı KHDAK olgularında %3-7 oranında mevcuttur<sup>2</sup>. Günümüzde bu olgularda direnç gelişimi durumunda re-biyopsi yapılması yönünde yeterince kanıt yoktur. Bu konudaki en geniş seri 2009-2016 yılları arası, 83 ALK + hasta ile yapılmıştır. 1 veya 2. jenerasyon TKI ile progresyon sonrası re-biyopsi yapılan olguların analizi sonucu 51 hastadan yeniden doku alınmış ve 10 hastada (%20) direnç nedeni olan mutasyonlar tanımlanmıştır. L1196M (bekçi mutasyon) ve G1269A en sık olmak üzere C1156Y (2%), G1202R (2%), I1171T (2%), S1206Y (2%) ve E1210K (2%) tanımlanan diğer mutasyonlardır.

36 hastada ALK (FISH) yeniden değerlendirilmiş ve hepsi hala pozitif ama %31'inde dirence yol açan genetik değişimler mevcut. Alectinib, seritinib ve brigatinib ikincil kuşak, lorlatinib 3. kuşak ALK inhibitörlerindedir. Ardışık ALK inhibitör kullanımı sonucu birleşik direnç mekanizmaları ortaya çıkmaktadır. 2. kuşak inhibitörlere karşı direnç sıklığı krizotinibe göre daha fazladır. Bekçi mutasyon olan L1196M' karşı 2. kuşak tedaviler etkin iken ALK genine ait nokta/füzyon mutasyonlar ile gelişen direnç durumunda lorlatinib etkindir. Ancak direnç mekanizması ALK bağımlı değilse 3. kuşak tedavilerin de etkinliği yoktur. Günümüz pratiğinde krizotinib direnci durumunda re-biyopsi olmadan 2. jenerasyon ALK inhibitörleri ile tedaviye devam etmek önerilirken, 2. kuşak tedavi altında progresyon durumunda ise olası epitelial/mezenkimal bir dönüşümü göstermek için re-biyopsi yapılmalıdır.

Re-biyopsinin klavuzlardaki durumuna bakacak olursak; IASLC, ESMO 2017, Amerikan patolojiler derneği ve Moleküler patolojiler derneğinin ortak önerisi;

EGFR-TKI direnci saptandığında, öncesinde osimertinib kullanımı yoksa, T790M varlığı re-biyopsi ile değerlendirilmelidir-Kanıt düzeyi I-A

T790M için likit biyopsi ile başlanabilir ama negatifse dokudan re-biyopsi şart-Kanıt düzeyi II-A

ALK inhibitörlerine sekonder direnç durumunda re-biyopsi önerisi yok

Akciğer kanseri yönetiminde re-biyopsi önemli bir araştırma konusudur. Bireysel tedaviyi şekillendirmede, direnç mekanizmalarının tanımlanmasında katkısı büyük. Uygun hastalarda, onam alındığında, ilaç erişim imkanlarına göre, tedaviye en dirençli lezyondan ve en az invaziv metod ile örnekleme yapılmalıdır.

## KAYNAKLAR

- Ettinger DS, Aisner DL, Wood DE, Akerley W, Bauman J, Chang JY et al. NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 5.2018. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018 Jul;16(7):807-821
- Sequist LV, Waltman BA, Dias Santagata D, Digumarthy S, Turke AB, Fidias P et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med*. 2011 Mar 23;3 (75):ra26.
- Wang ZF, Ren SX, Li W2, Gao GH. Frequency of the acquired resistant mutation T790 M in non-small cell lung cancer patients with active exon 19Del and exon 21 L858R: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2018 Feb 6;18(1):148.
- Fan Y, Zhu X, Xu Y et al. Cell-Cycle and DNA-Damage Response Pathway Is Involved in Leptomeningeal Metastasis of Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res*. 2018 Jan 1;24(1):209-216. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-1582. Epub 2017 Oct 13.
- Lee K, Kim Y, Jung HA et al. Repeat biopsy procedures and T790M rates after afatinib, gefitinib, or erlotinib therapy in patients with lung cancer. *Lung Cancer*. 2019 Apr;130:87-92. doi: 10.1016/j.lungcan.2019.01.012. Epub 2019 Jan 28.
- Matsumoto T, Hasebe T, Baba Y et al. Feasibility and Safety of CT-guided Intrathoracic and Bone Re-biopsy for Non-small Cell Lung Cancer. *Anticancer Res*. 2018 Jun;38(6):3587-3592. doi: 10.21873/anticancer.12632.
- Kim J, Kang HJ, Moon SH et al. Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration for Re-biopsy in Previously Treated Lung Cancer. *Cancer Res Treat*. 2019 Mar 15. doi: 10.4143/crt.2019.031
- Ishii H, Azuma K, Yamada K et al. Accuracy of transbronchial biopsy as a rebiopsy method for patients with relapse of advanced non-small-cell lung cancer after systemic chemotherapy. *BMJ Open Respir Res*. 2017 Jan 10;4(1):e000163. doi: 10.1136/bmj-resp-2016-000163. eCollection 2017.

## ASTIMDA LİTERATÜR GÜNCELLEME

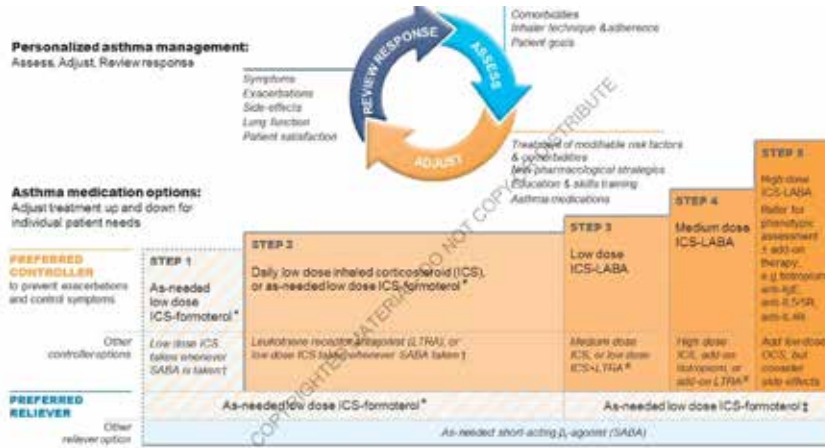
Nurhan SARIOĞLU

Balıkesir Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi

GINA 2019 da yenilikler ve güncel literatürlerin sunulması amaçlanmıştır

GINA da temel değişiklikler aşağıdaki gibi özetlenebilir (1):

1. Tek başına SABA kurtarıcı olarak kullanımı artık önerilmemektedir. Çünkü tek başına SABA kullanımının astım alevlenmeleri ve astıma bağlı mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir.
2. İKS içeren kontrol edici tedavinin astım alevlenmelerini azalttığı ortaya konduğu için başlangıç tedavinin bu yönde olması tavsiye ediliyor. Daha önce basamak 3 ten itibaren önerilen İKS-formoterol gereğinde kullanımı yeni kılavuzda basamak 1 den itibaren yerini almış durumda.
3. Azitromisin astımda uzun süreli kullanımı önerilmiyor. Ancak bronşektazi gibi bazı eşlik eden durumlarda makrolidlerin uzun dönem kullanımına ait kanıtların olduğu ifade edilmiş.
4. Tiotropium 6 yaş üzerinden itibaren kullanıma girmiş ve biyolojik ajanlara geçmeden önce tedavide yer alması gerektiği maliyet nedeniyle vurgulanmış.
5. Yüksek doz İKS-LABA sadece basamak 5 te öneriliyor. Yan etkileri göz önüne alınarak birkaç ay denenebileceği ifade edilmiş.
6. Dupilumab (anti-IL4 reseptör) 12 yaş üzerinde, Tip 2 astım ve oral steroid bağımlı astımda tedavi seçeneği olarak onaylanmış
7. Basamak 5 te yer alan oral steroidlerin uzun dönem kullanımı yan etkiler nedeniyle tercih seçeneği olmaktan çıkarılmış



Edris et al. Respiratory Research (2019) 20:179  
https://doi.org/10.1186/s12931-019-1138-3

Respiratory Research

REVIEW

Open Access

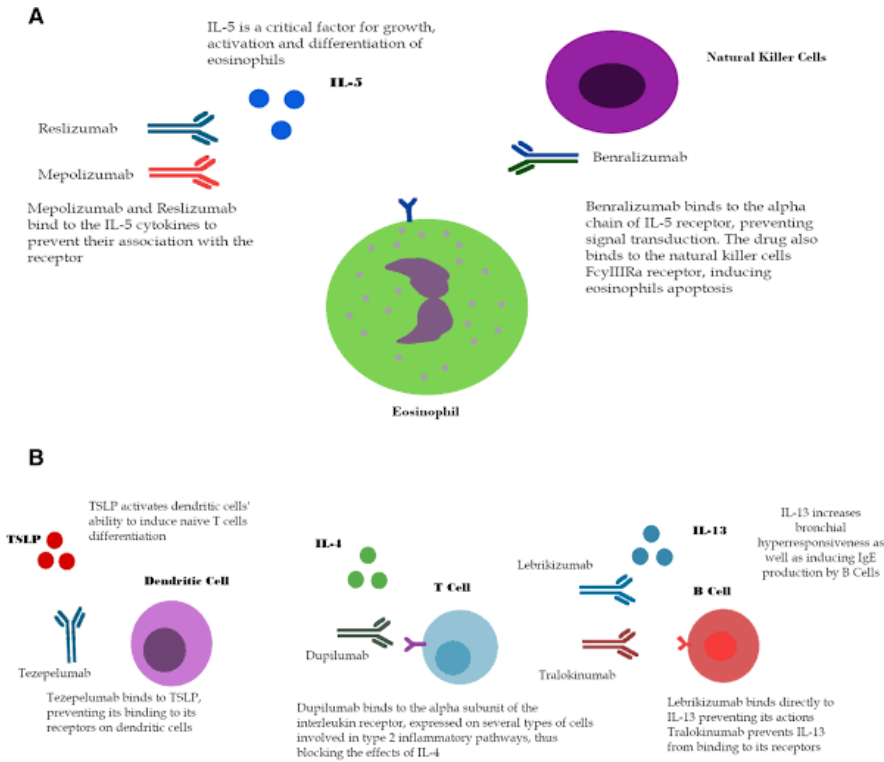
### Monoclonal antibodies in type 2 asthma: a systematic review and network meta-analysis

Ahmed Edris<sup>1</sup>, Silke De Feyter<sup>1,2</sup>, Tania Maes<sup>2</sup>, Guy Joo<sup>2</sup> and Lies Lahousse<sup>1\*</sup>





## Şekil 1. GINA 2019 Astım Tedavi Stratejisi



Astım hastaları 2 temel kategoriye ayrılmaktadır

1- Type 2 astım ->> Balgam ve kan eozinofilisi, ciddi alevlenme riski yüksek

2- Nontype 2 astım

GINA pocket guide ->>Yüksek doz İKS kullanan bir hastada; yüksek kan eozinofil düzeyi ( $\geq 150$ ), artmış balgam eozinofilisi ( $\geq 2$ ), artmış FeNO ( $\geq 20$  ppb) veya klinik olarak alerjene bağlı astım varsa Type2 inflamasyon göz önünde bulundurulmalıdır (2).

Type 2 astımlılar genellikle İKS ye iyi yanıt verirler. Belirli subgrup hastalar yüksek doz steroid, oral steroide ihtiyaç duymaktadır ya da bu tedavilere rağmen semptomlar devam etmektedir. Bu grup hastalar için spesifik inflamatuvar yolları hedef alan çeşitli monoklonal antidyler geliştirilmiştir.

Bu derleme ve metaanalizde monoklonal antidylerin alevlenmeler üzerindeki etkileri araştırılmış

### BULGULAR

Pubmed ve Web of Since--- Faz II, Faz III klinik çalışmalar taranmış. Biyolojik ajanlarla (IL-5, IL-13, yapılan 30 klinik çalışma dahil edilmiş

IL-5 hedef alan tedaviler

Mepolizumab (iv,sc)

5 klinik çalışma: Yüksek doz İKS alan ve yılda en az 2 alevlenmesi olan hastalar dahil edilmiş (3,4).

Kan eozionfil  $\geq 300$  ya da balgam eozionfil  $\geq 3$  - alevlenme riskinde placeboya göre %53 azalma (sc)

Reslizumab (iv)

Castro et al. Faz III ---Orta-yüksek doz İKS ye rağmen en az 1 alevlenme geçiren ve Kan eozionfil  $\geq 400$

Alevlenme riskinde %50-60 azalma, ilk alevlenmeye kadar geçen sürede uzama (5).

Benralizumab (sc)

Eozionfil yüzeyinde eksprese edilen IL-5 reseptöre bağlanıyor

Yüksek doz İKS+LABA almasına rağmen en az 2 alevlenme geçiren kan eozionfil  $\geq 300$  olan hastalar

Eozionfil düzeyinde azalmanın alevlenme oranlarında iyileşme sağladığı ortaya konmuş (6,7).

Şekil 1. Biyolojik ajanların etki ettiği yollar

IL-13 hedef alan tedaviler

IL-13 ---> Bronşial hiperreaktivite (goblet hücre hiperplazisi, düz kas kontraktilesi )

---> B lenfositlerden IgE üretimini indükliyor

Lebrikinumab (sc)

Faz II, Faz III çalışmaları---- Alevlenme üzerinde etkileri konusunda çelişkili sonuçlar

Tralokinumab (sc)

IL-13 reseptörüne bağlanarak etki ediyor

Kontrolsüz astımı olan en az 1 alevlenme geçiren astımlılar dahil edilmiş. ACQ-6 13 hafta sonra değerlendirilmiş. Semptom kontrolünde anlamlı iyileşme yok. FEV1,FVC, PEF ve alevlenmeler ve AQLQ üzerinde anlamlı farklılık yok  
2018 de yapılan STRATOS1 ve 2 Faz III klinik çalışmaları ---> alevlenme üzerinde uyumsuz sonuçlar

IL-4 hedef alan tedaviler

Dupilumab (sc)

IL-4 reseptör- monoklonal antibody (IL-4,IL-13 ortak reseptör taşıdığı için 2 yolağa da etki ediyor)

LIBERTY ASTHMA QUEST geniş kapsamlı Faz III çalışma ( $\geq 12$  yaş 1902 kontrolsüz astım-- 2 haftada bir SC) (8).

1.sonlanım noktası- yıllık alevlenme oranı ve FEV1 değişimi

2.sonlanım--- eozinofil  $\geq 300$  olanlarda alevlenme oranı ve FEV1

Sonuç:

1-Yıllık alevlenme oranında anlamlı azalma, akciğer fonksiyonları ve astım kontrolünde iyileşme

2-Yüksek eozinofil düzeyi ve yüksek FeNO düzeyi ( $\geq 25$ ) olanlarda daha iyi yanıt

3-Eozinofil düzeyi  $<150$  olanlarda alevlenme oranı placebo ile benzer

Yan etki: 52 hastada eozinofil düzeyinde geçici yükselme (2 hastada ciddi yan etki-hiperozinofili ve KEP)

IL-9 hedef alan tedaviler

IL-9, alerjik astım patogeneğinde özellikle mast hücreler üzerinde temel rol oynamaktadır

MEDI-528 (sc)

Kontrolsüz astım hastalarında faz II çalışma

ACQ da anlamlı etki yok. Eozinofili ve atopi olan subgrupta anlamlı iyileşme yok. FEV1 ve yıllık alevlenme oranlarında anlamlı iyileşme saptanmamış

Targeting thymic stromal lymphopoietin (TSLP)

TSLP hava yolu epitelinde inhalen alerjenler ve proinflamatuvar tetikleyicilere bağlı olarak üretilmekte, astım patogeneğinde önemli rol almaktadır.

Tezepelumab (sc)

TSLP hava yolu epitelinde bulunmaktadır ve dendritik hücrelere bağlanarak onların naif T hücrelerini aktive etmelerini sağlamaktadır. Tezepelumab ise TSLP ye bağlanarak onun etkilerini bloke etmektedir.

Faz II randomize kontrollü çalışma (9).

918 hasta taranmış---518 i randomize edilmiş (orta yüksek doz İKS kullanmasına rağmen kontrolsüz astımı olan, önceki yıl hospitalizasyon gerektiren 1 alevlenme ya da sistemik steroid gerektiren 2 alevlenmesi olan olgular)

145- düşük doz (70 mg) 4 haftada bir sc

145- orta doz (210 mg)

146- yüksek doz (280 mg)

148- placebo

Sonuç: Bazal eozinofil düzeyine bakılmaksızın yıllık alevlenme oranında placeboya göre anlamlı azalma ve yıllık FEV1 düzeyinde anlamlı artış saptanmış.

Yan etki: 3 ciddi yan etki gözlenmiş (1 hastada pnömoni ve strok (ex)), 1 hasta Gullian Barre sendromu

SONUÇ

Network metaanalizler göstermektedir ki en çok araştırma mepelizumab ve benralizumabla yapılmış. Biyolojik ajanların birbirine üstünlüğü gösterilmemiş. Başa baş karşılaştırmalı çalışmaları yok. Mepolizumab, reslizumab, benralizumab, ve yeni olarak Dupilumab Faz III çalışmaları onaylandı. Tezepelumab için Faz III çalışma bekleniyor.

Çalışmalar çoğunlukla gözlemsel verilere dayanıyor, kesin cut-off değerler yok. Gelecekte endotipler yeniden tanımlanmalı. Eozinofili, alevlenme sayısı gibi belirleyiciler olmalı. Yeni biyolojik ajanların uzun dönem etkilerini gelecekte göreceğiz.

#### Literatürler

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2019 update. Available: ginasthma.org
2. Global-Initiative-for-Asthma. Difficult-to-treat & severe asthma in adolescent and adult patients diagnosis and management 2019 [Available from: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/GINA-Severe-asthmaPocket-Guide-v2.0-wms-1.pdf>. Accessed May 2019.
3. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 380(9842): 651-9.
4. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014; 371(13): 1198-207.
5. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med* 2015; 3(5): 355-66
6. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting beta 2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016; 388(10056): 2115-27.
7. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor a monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388(10056):2128-41.
8. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2018;378(26):2486-96.
9. Corren J, Parnes JR, Wang L, Mo M, Roseti SL, et al. Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med* 2017; 377(10): 936-946.

## TRANSPLANTASYON SONRASI AKCİĞERLERİN NONİNFEKSİYÖZ KOMPLİKASYONLARI

Yusuf Aydemir  
Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi

Son yıllarda ülkemizde; Solid organ transplantasyonları ve Kemik iliği transplantasyonları giderek artmakta ve yaygınlaşmaktadır. Önceleri büyük merkezlerde yapılan bu nakiller, Artık Anadolu'nun birçok iline yayılmış durumda ve Periferde çalışan Göğüs hastalıkları uzmanları da sıklıkla transplant hastalarındaki akciğer sorunları ile karşılaşmaktadır. Transplantasyon sonrası hastaların yaklaşık yarısında akciğerle ilgili komplikasyonlar gelişmekte, Bu komplikasyonların %50-75'i enfeksiyöz nedenlerle, %25-50'si ise non-enfeksiyöz nedenlerle oluşmaktadır. Hastaların bir kısmında ise bu iki durumun birlikte yer alması tanınan güçlüğü ve tedavi yaklaşımlarını daha da zorlaştırmaktadır.

### TRANSPLANTASYONA BAĞLI NON-İNFEKSİYÖZ AKCİĞER KOMPLİKASYONLARI

Erken dönem

Cerrahiye bağlı akciğer komplikasyonları

Postop dönemde yoğun bakımdaki sorunlar

Weaning güçlüğü

Akciğer ödemi

Venöz tromboemboli

Alveolar hemoraji

Geç dönem

Malignite

Diffüz akciğer hasarı (idiyopatik pnömonitis)

Bronşiolitis obliterans

Posttransplant lenfoproliferatif hastalık

ERKEN DÖNEM

Cerrahiye bağlı atelektazi:

Uzun süreli anestezi, cerrahi işlem sırasında göğüs duvarı ve diafragmanın mekanik etkilenmesine bağlı, özellikle karaciğer transplantasyonlarında, (üst abdominal cerrahi) fazla,

Böbrek nakillerinde daha az;

Standart atelektazi tedavisi uygulanabilir.

(postural drenaj, pulmoner rehabilitasyon, solunum egzersizleri, zorlu inspirasyon, oturur pozisyon, erken ambulasyon, mukus tıkaç tedavisi, bronkoskopi)

Weaning güçlüğü:

Genellikle Karaciğer TP sonrası,

Uzamış sedasyon, uzamış entübasyon, kas gücü kaybı, kritik hasta nöropatisi, diafragma disfonksiyonu, fazla kolloid kullanılması, Ventilatörden ayıramama nedenli göğüs konsültasyonu sık isteniyor..

Plevral effüzyon:

Oldukça sık görülür. Karaciğer transplantasyonlarında sağ plevral effüzyon sıktır.

Genellikle kendiliğinden rezorbe olur, hemorajik olabilir,

Erken dönemde gereksiz müdahaleden kaçınılmalıdır.

#### Sıvı yüklenmesi:

Özellikle Kalp yetmezliği olan hastalarda, böbrek nakillerinden sonra, Karaciğer nakli sonrası fazla volüm yüklenmesi, kardiyojenik permeabilite artışına bağlı ortaya çıkar.

Akciğer grafisinde sinus kapalılığı, konjesyon bulguları, bilateral diffüz buzlu cam görünümü, Kerley B çizgileri, fissürlerde kalınlaşma ve bilateral plevral effüzyon görülebilir.

Kilo fazlalığı, aldığı çıkardığının arasındaki fark, diyastolik tansiyon yüksekliği tanıda yardımcı olabilir.

Sıvı miktarının kısıtlanması ve diüretiklerle tedavi

#### Akciğer ödemi ve ARDS:

Genellikle Transplantasyon sonrası ilk 30 gün içinde görülür. Enfeksiyon ile karışabilir. Ateş??? olabilir.

Kemoterapötik ve immünsüpresif ilaçların neden olduğu kardiyak veya renal fonksiyon bozuklukları, fazla miktarda sıvı verilmesi Hastalarda dispne, takipne, beraberinde nefes darlığı, saturasyon düşüklüğü, hipoksi olur, kilo artışı ve dinlemekle bazallerde raller saptanabilir.

Akciğer grafisinde Kerley B çizgileri, difüz interstisyel infiltratlar ve plevra sıvısı bulunabilir.

BT'de yaygın bilateral buzlu cam, alveolar dolum- infiltrasyon,

Kardiomegali sıklıkla görülmez. Tanıda EKO ve kalp kateterizasyonu yardımcı olabilir.

Diüretik tedaviye radyolojik yanıt diğer kardiyojenik ödem olgularına göre daha yavaştır (8-17 gün).

Mekanik ventilatör desteği gerekebilir. (PEEP ve Tidal volüm ayarlaması)

#### Pulmoner Emboli:

Cerrahi geçiren hastalarda artmış venöz tromboemboli riskine ilaveten özellikle renal transplantasyonda emboli riski oldukça artmıştır.

Genellikle nakil sonrası ilk hafta içinde görülür

Ani başlayan nefes darlığı, taşikardi, taşipne, hipoksi-hipokapni durumlarında akla getirilmeli.

#### Diffüz Alveolar hemoraji:

Daha çok otolog KIT yapılanlarda, ilk 2-3 hafta içinde görülür. Sıklığı %7-21

Mortalitesi yüksek % 50-80

Bu tablonun oluşumunda akciğerlere nötrofil akışının neden olduğu inflamasyonun önemli rol oynadığı düşünülmektedir.

Trombositopeni bir risk faktörü olarak belirtilse de trombosit sayıları DAH'ın ortaya çıkışında ya da tablonun ağırlığında belirleyici olarak bulunmamıştır.

DAH ile protrombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı ve trombositopeni düzeyinin ilişkisi yoktur.

Ani başlangıçlı, progressif dispne, öksürük ateş ve hipoksi

Akciğer grafisinde alveolar dolum, yamalı infiltrasyonlar

Hemoptizi çok nadir!!! Bu nedenle akla getirilemeyebilir.

Trombosit sayısı normal olabilir.

Enfeksiyon ile karışabilir.

Radyoloji akciğer ödemi ve enfeksiyonlarla karışır.

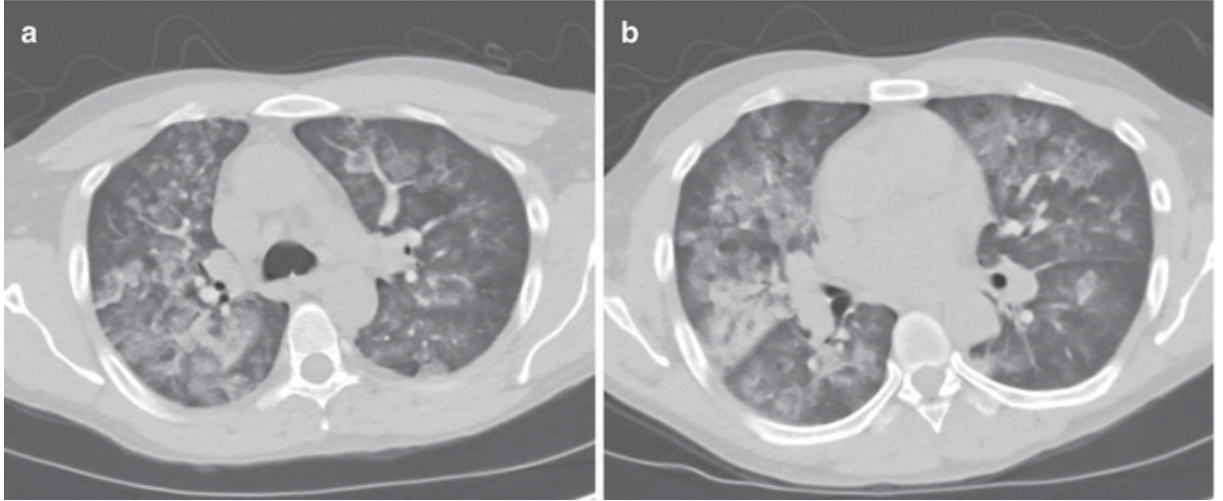
BT'de santral ve alt akciğer zonlarında hafif interstisyel ve alveoler patern, progresyon

Bronkoskopide BAL'ın giderek kanlı hale gelmesi ve hemosiderin yüklü makrofajların gösterilmesi tanı koydurur.

Tedavide yüksek doz (pulse) steroid, oksijenizasyon, varsa trombositopeni düzeltilmesi



Allojenik KİT sonrası DAH



Diffüz, multifokal, bilateral alveolar opasiteler



DAH de BAL'ın gittikçe hemorajik görüntüsü

#### GEÇ DÖNEM

Diffüz akciğer hasarı (idiopatik pnömonitis):

Allojenik KİT sonrası yaklaşık %12 görülen,

Enfeksiyöz patolojinin saptanamadığı,

KİT sonrası 14-400 günlük dönemde ortaya çıkabilen, (ortanca 42-49 gün)

Nedeni tam bilinmeyen, (tedavide kullanılan ilaçlara, sepsise, GVH hastalığına bağlı gelişebilir)

Mortalitesi yüksek (%70 mortal seyirli)

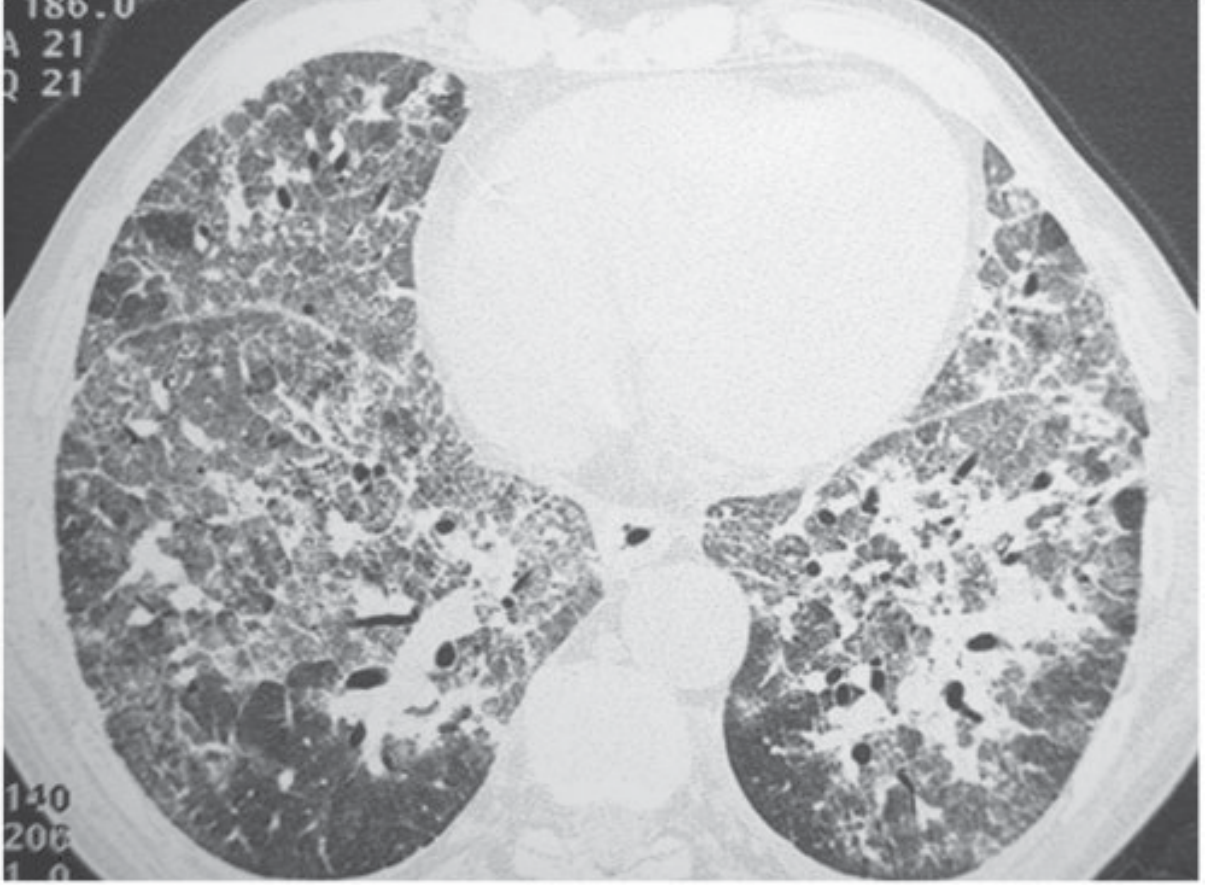
Hızla ilerleyen yaygın alveoler akciğer hasarıdır.

Klinik tablo nonspesifiktir; genellikle ateş, dispne, kuru öksürük, takipne bulunur.

Hipoksemi ve hiperventilasyon sıktır. Başlangıç sıklıkla hızlıdır.

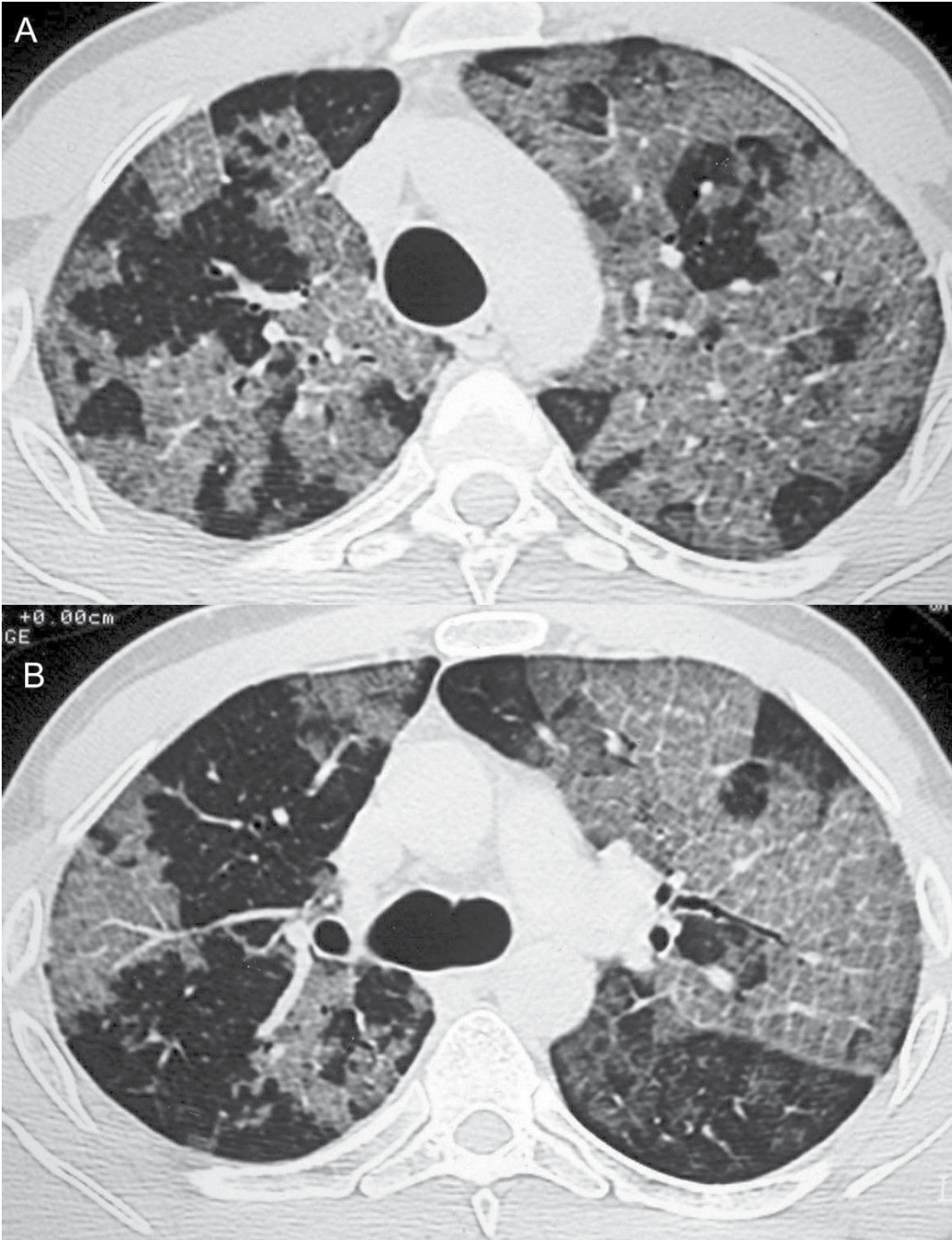
Akciğer grafisinde diffüz, nonlobar alveoler ve/veya interstisyel infiltratlar görülür.

BT'de ince retiküler opasiteler, interlobuler septalarda kalınlaşma, mikronodüller, küçük ya da büyük nodüller, bilateral difüz alveoler opasiteler



İdiyopatik pnömoni sendromlu 56 yaşında erkek hasta. Hava boşluğu konsolidasyonu alanlarıyla bağlantılı alt ve orta lobları içeren crazy paving görünüm.





51 yaş erkek hasta, KİT sonrası 16. günde, göğüs ağrısı öksürük ve nefes darlığı ile başvuruyor. FM de Bazallerde raller mevcut. Tüm mikrobiyolojik değerlendirmeler negatif. HRCT de özellikle üst loblarda olmak üzere üst üste binmiş interlobular septal kalınlaşma ("crazy paving" deseni) ile dağınık buzlu cam görüntüsü. Steroid ile regresyon..

IP tanısı büyük oranda uyumlu tablo varlığında bronkolveoler lavaj ile infeksiyonun ekarte edilmesine dayanır.

Difüz lezyonları olan olgularda akciğer biyopsisinin BAL'a sağlayacağı yara azdır.

Yamalı veya multifokal infiltrasyonu olan olgularda infeksiyon olasılığının yüksek olması ve BAL sonuçlarının yanlış negatif çıkabileceği kuşkusu nedeniyle akciğer biyopsisi düşünülebilir.

İdiyopatik pnömoni tanısı için kriterler

Yaygın alveoler hasar bulguları

Multilobar infiltratlar

Pnömoni benzeri semptomlar ve bulgular  
Artmış alveoler -arteryel oksijen gradienti  
restriktif bozukluk  
Uygun değerlendirmeler sonrası alt solunum yolu enfeksiyonu yokluğu  
Bronkoalveolar lavajın negatif olması  
Geniş spektrumlu antibiyotiklerle düzelme eksikliği  
Tolere edilirse transbronşiyal akciğer biyopsisi  
2-14 gün içinde enfeksiyon için ikinci bir doğrulama testi

Tedavi:

Spesifik bir tedavisi yok,

Tedavide yüksek doz steroid öneriliyor.

Başarı oranları düşük.

Klinik seyir genellikle enfeksiyonlar, pnömotoraks, pnömomediastinum, subkutan amfizem, pulmoner fibroz ve otoimmün poliserozit ile komplikedir.

Mortalite yaklaşık % 74'tür. Her ne kadar yeni çalışmalar daha yüksek bir hayatta kalma oranı gösterse de, mekanik ventilasyon gerektirenler için mortalite% 95'i aşabilir.

Bronşiolitis obliterans:

Genellikle KİT'den 3-12 ay sonra, akciğer naklinden sonra 6-18 ay arası ortaya çıkar.

Risk faktörleri; GVHh (kronik rejeksiyon), metotreksat kullanımı, düşük immünglobulin seviyeleri,

Patolojik olarak peribronşiyoler inflamasyon, peribronşiyoler fibrozis, submukozal skarlaşma ve bronşiyol lumenin tümüyle tıkanması.

Akciğer transplantasyonu yapılan olguların %50'sinde kronik graft rejeksiyonunun bir göstergesi olarak bronşiolitis obliterans gelişir.

Büyük çoğunluğu kronik GVHH olan allogeneik KİT alıcılarıdır.

Klinik bulgular: efor dispnesi, takipne, hışıltı, geçmeyen inatçı kuru öksürük

İlerleyici solunum fonksiyon kaybı, astım benzeri bulgular, wheezing,

PA AC grafi normal veya hiperinflasyon olabilir,

HRCT de düşük atenüasyon alanları, mozaik perfüzyon, bronşiolit bulguları, segmental bronşlarda dilatasyon, duvar kalınlaşmaları, hava hapsi alanları görülebilir.

SFT de küçük-orta havayolu obstrüksiyonu bulguları, reversibilite negatif,

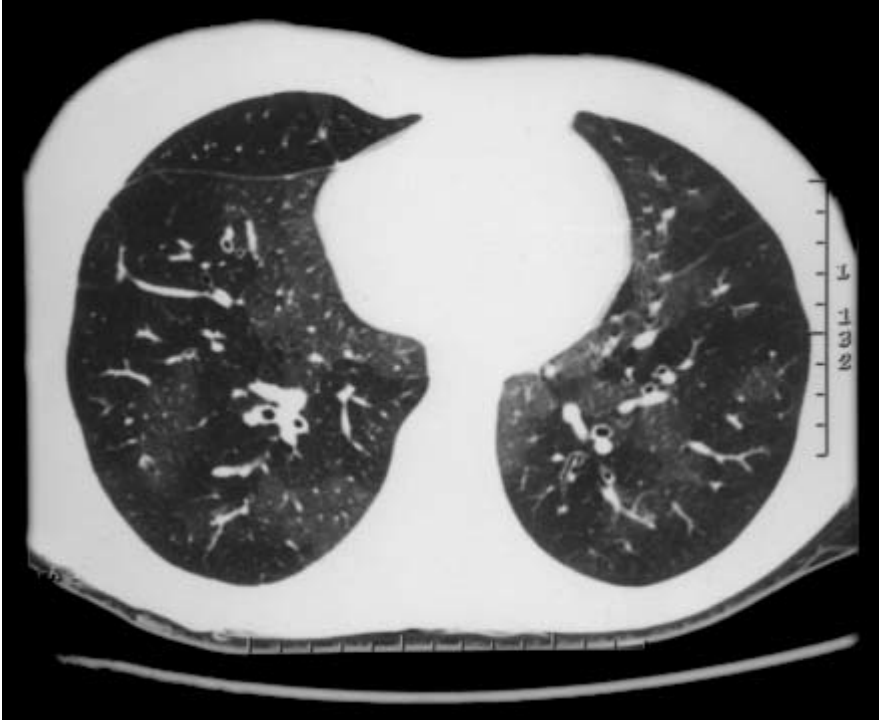
bazı çalışmalarda FEV1<%80, FEV1/FVC<%80, MMFR (maksimum ekspirasyon ortası akım hızı) <%50, RV(rezidüel volüm) >%120 kriterlerinden en az üçünün bulunması BO ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir

DLCO da diffüzyon kapasitesinde azalma, DLCO/VA (alveoler volüm) normal ya da normale yakındır.

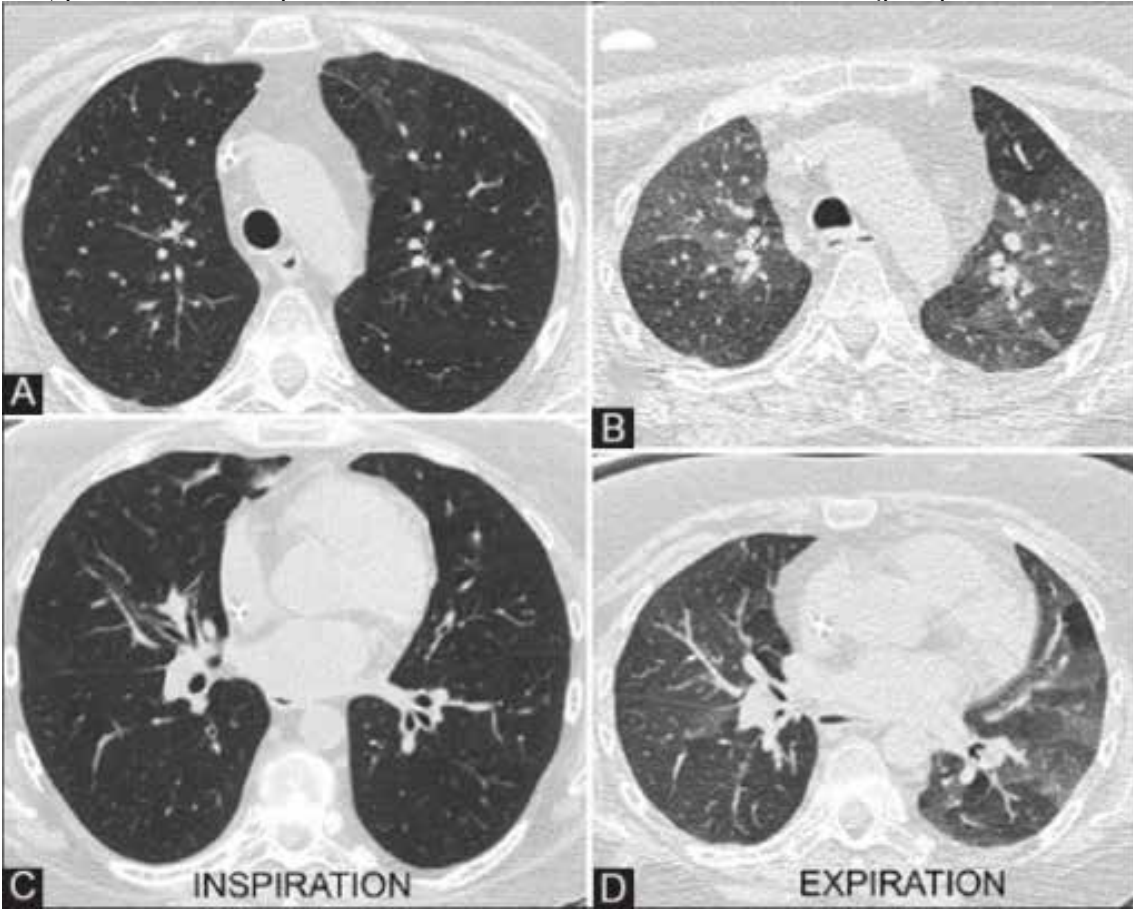
Bronkoscopi transbronşiyal biopsi tanıya katkı sağlar.

Tedavide steroidler, azotipurin, siklosporin gibi immunsupresif /antienflamatuar ilaçlar kullanılsa da sonuçlar iyi değildir.

Prognoz kötüdür, 3 yıllık mortalite %65 olarak bildirilmiştir.



KML tanısıyla KİT uygulanan 19 yaşında kadın hasta posttransplant altıncı ayda dispne, öksürük, balgam yakınmalarıyla başvurdu. Bronşiolitis obliterans tanısıyla izleme alınan hastanın toraks BT'sinde mozaik havalanma görülüyor.



KİT sonrası 4. ayda gelişen Bronşiolitis obliterans



INS



EXP



Early findings of chronic rejection (bronchiolitis obliterans)

Malignite: %1-5

(Posttransplant lenfoproliferatif hastalık):

KİT veya renal transplant sonrası, kronik immünsüpresyon sonucunda Epstein Barr virüs ile enfekte B lenfositlerin kontrolsüz çoğalması,

Diffüz interstisyel veya alveolar tutulum yapar.

Lenfoma (non-Hodgkin Lenfoma)

Kaposi sarkom

Sekonder Pulmoner Alveoler Proteinozis

Alveol boşluklarının PAS pozitif, proteinöz bir materyalle dolumu

KİT uygulanmış az sayıda olguda reversible bir solunum yetmezliği nedeni olarak bildirilmiştir.

Tanı BAL sıvısının karakteristik ultrasrüksürel bulgularının gösterilmesi ile konur.

Pnömotoraks

Kronik GVHD ve obstrüktif hava yolu hastalığı olan KİT hastalarında spontan pnömotoraks bildirilmiştir.

Pnömotoraks ileri evre akciğer hastalığı olan hastalarda daha fazla.

KAYNAKLAR:

I Khurshid, Postgrad Med J 2002;78:257-262

Sucak G. Turk J Hematol. 2008;25:101-3

Gaspardo T. Cases Journal2008:1:234

Bekele Afessa, Current Opinion in Oncology 2008, 20:227-233

Ö. Özdemir Kumbasar. Yoğun Bakım Dergisi 2004;4(2):84-93

Pandey T, Maximin S, Bhargava P - Indian J Radiol Imaging (2014)

## POSTOPERATİF HASTADA PULMONER REHABİLİTASYON

Alis KOSTANOĞLU

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi

Torasik cerrahi girişimler, işlem sırasında uygulanan anestezi, cerrahi sonrasında meydana gelen fizyolojik değişikliklerin hepsi kardiyovasküler sistem ve solunum mekanizmalarını etkilemektedir. Postoperatif dönemde ortaya çıkan kardiyopulmoner komplikasyonlar morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerindedir.

Akciğer rezeksiyonu ile akciğerin bir bölümü çıkarıldığı için akciğer fonksiyonlarında ciddi ve ani bir kayıp meydana gelir. Rezeksiyondaki kesi yeri, büyüklüğü ve operasyon süresi bu kaybın büyüklüğünü belirlemektedir. Ayrıca cerrahi esnasında uygulanan anestezi mukus transportunu azaltarak balgam retansiyonuna ve atelektaziye sebep olmaktadır. Bu durum FRK'yi azaltan diğer sebeplerdendir. FRK'nin azalması ve ağır etkin öksürmenin yapılmasını engelleyen faktörlerdir. Ayrıca hastada olan negatif sıvı dengesi ve ağır kuruluğu ekspektorasyonun zor olmasına neden olarak balgam retansiyonuna neden olmaktadır.

Rezeksiyondan sonra akciğer fonksiyonlarında yaklaşık 6 haftaya kadar azalma söz konusudur. Eğer hastada solunum rezervini sınırlayan akciğer hastalıkları da mevcut ise var olan posttorakotomi ağrısı sebebi ile öksürük ve derin inspirasyon baskılanmış olup hipoksemi ve hiperkapni gelişebilmektedir. Akciğer volümlerinin azalmasında posttorakotomi ağrısı yanında kasların disseke edilmesinin de etkisi büyüktür. Santral sistemin n.frenikus üzerindeki uyarısının azalması sonucu diyafragma fonksiyonundaki bozulma da akciğer volümlerinde ciddi derecede azalma yapmaktadır.

Toraks cerrahisinde pulmoner rehabilitasyon (PR) preoperatif dönem, yoğun bakım dönemi, postoperatif erken dönem ve ileri dönem kapsar. Toraks cerrahisinde dikkatli bir preoperatif değerlendirme ile postoperatif komplikasyona neden olabilecek risklerin belirlenmesi ile cerrahiye bağlı morbidite ve mortaliteyi öngörmeyi ve gerekli önlemleri almayı sağlayacaktır. Torasik insizyon gerektiren perioperatif komplikasyonlar ve mortalite riski taşıyan önemli cerrahi prosedürlerdir. PR'da hedef ekspiratuar akışı, akciğer elastik reoli, gaz değişimini ve solunum mekanizmasını geliştirmek dispneyi azaltmak egzersiz toleransını yaşam kalitesi artırmaktır. PR; egzersiz toleransı azalmış, dispneik, kronik solunum hastalığı olan, günlük yaşam aktiviteleri azalmış hastalarda endikedir. Egzersiz eğitimi, hasta ve ailesinin eğitimi, nutrisyonel değerlendirme ve destek tedavisi, psikolojik değerlendirme, iş uğraşı terapisi ve idame tedaviye uyumun sağlanması gibi yaklaşımları içerdiği için aday olgunun değerlendirilmesinde kapsamlı, multidisipliner olanak sağlar.

Preoperatif pulmoner rehabilitasyon, akciğer kanseri rezeksiyonu cerrahisi öncesinde bireylerin egzersiz toleransını ve genel tıbbi stabiliteyi optimize edebilir. Preoperatif PR'nun kısa süreli (2-4 hafta) uygulanabilir olmakla birlikte, özellikle daha büyük randomize kontrollü çalışmalarda, postoperatif sonuçlar açısından güvenlik ve faydaları doğrulanmalıdır. Olgu serileri verileri, egzersiz kapasitesini arttırdığını, ancak yaşam kalitesinde herhangi bir değişiklik görülmediğini göstermektedir. Haftada 5 kereye kadar egzersiz eğitimi seanslarına katılım, kısa süreli preoperatif egzersiz, PR programına katılan bireyler için egzersiz kapasitesindeki kazanımların optimize edilmesine yardımcı olabilir. Kontrol grubu olmayan çalışmalar akciğer kanseri rezeksiyon cerrahisi sonrası PR'nun yürüme dayanıklılığını artırdığını, egzersiz kapasitesini arttırdığını ve nefes darlığını ve yorgunluğu azalttığını göstermiştir.

Postoperatif PR'nin amaçları;  
Akciğer rezeksiyon sonuçlarının iyileştirilmesi, cerrahi sonrası iyileşmenin hızlandırır  
Cerrahi için risk modifikasyonu sağlar  
Dekondüsyonu azaltır  
Mobilitiyi artırır  
Oksijenasyonu monitörize eder  
Postoperatif komplikasyonları azaltır  
Atelektazi başta olmak üzere tüm PPK'ları önlemek  
Genel kas kuvvet ve enduransını geliştirmek  
İmmobilizasyondan kaynaklanan komplikasyonları önlemek  
Hastanın fonksiyonelliğini artırarak, aktif yaşamına geri dönüşünü sağlamak  
Sağlık hizmetlerinin kullanımını azaltarak maaliyeti düşürmek  
Major akciğer rezeksiyonu olan hastaların, % 13 – 28 postoperatif komplikasyon gelişme riski ve % 3 ile % 6 mortalite riski vardır.  
Tütün kullananlarda komplikasyon riski 6 kat artmaktadır.  
Pulmoner cerrahi için preoperatif-PR egzersiz kapasitesini artırır ve postoperatif akciğer kapasitesinde azalmayı azaltır.  
Postoperatif erken dönemde PR'nin amaçları;  
Medikal tedavinin düzenlenmesi  
Eğitim

Solunum egzersizleri  
Bronşiyal hijyen teknikleri  
Egzersiz-Dirençli ve endurans eğitimi  
Enerji tasarruf yöntemleri  
Vücut kompozisyonunun değerlendirilmesi ve destek tedavi  
Psikolojik destek

Ventilasyonu arttıran teknikler transpulmoner basıncı arttırarak, obstruksiyonunun distalinde kollabe olmuş havayollarının ve alveollerin açılmasını sağlayarak distal havayollarının hacmini arttırarak etkin öksürme olanağı sağlar. Bu etki mekanizması ile postoperatif atelektazinin tedavisinde ve önlenmesinde yararlıdır.

Solunum Egzersizleri; Derin solunum egzersizleri 45 derece sırtüstü yatış veya yüksek yan yatış pozisyonunda abdominal kasların gevşek olması nedeniyle bu pozisyonda yapılması gereklidir. Çünkü bu pozisyonda diyafragma daha etkin çalışır, solunum iş yükü azalır, mikroatelektazi oluşumu engellenir, gevşeme sağlanır, anksiyete ve ağrı azalır.

İnsentif Spirometre; Rezistif bir yükleme yapmadan solunum kontrolü ile maksimal inspirasyonu sağlayarak, akciğer volümlerini ve diyafragma hareketlerini arttırarak, akciğer dokusunun tekrar gelişmesini sağlanarak, atelektazinin önlenmesinde veya tedavisinde kullanılan basit ucuz bir cihazdır. Ayrıca hasta tarafından bağımsız olarak da kullanılabilmesi hastanın tedaviye aktif katılımını sağlar. İnsentif spirometre ve spesifik inspiratuvar kas eğitimi ameliyattan önce ve sonra kullanıldığında akciğer fonksiyonları önemli ölçüde artırılabilir.

Hasta eğitimi; Preoperatif dönemde hastaya verilen eğitimde; hastanın bireysel ihtiyaçları ile birlikte geçirecek olduğu cerrahinin riskine göre oluşturulmuş PR programı içerisinde yapılacak uygulamaların içeriği, bu programın amacı ve önemi yer almalıdır. Ayrıca hastanın süreç hakkında yeterli bilgi sahibi olmasına, uygulamalara teşvik edilmesine, programın etkinliğinin artırılmasına ve kendi öz bakım sürecinde çalışanlarla iş birliği içinde olmasına da yardımcıdır.

Mobilizasyon, alt ve üst ekstremitte hareketleri; Erken mobilizasyon üç yönlü göğüs kafesi hareketliliğini, intraabdominal basıncı, alveolar ventilasyonu arttırır, oksijenasyonu geliştirir. V/Q oranını düzenler, tidal volümüm ve FRK'yi arttırır, mukosiyar transportu kolaylaştırır, lenfatik drenajı hızlandırır. Tromboembolitik hastalıklar başta olmak üzere immobiliteye bağlı oluşabilecek riskleri azaltır.

Sonuç olarak; LVRS veya akciğer transplantasyonu için hazırlanan veya cerrahi geçiren hastalara kapsamlı PR sağlamak için güçlü bir bilimsel gerekçe vardır. Mevcut kanıtlar, bu tür hastalar için PR, hastanın medikal tedavisinin en iyi duruma getirilmesi, hastanın herhangi bir istenmeyen olay belirtisi için izlenmesi ve hastanın eğitim durumuna uygun güvenlik önlemlerinin alınması koşuluyla mümkün, güvenli ve etkili olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, PR'nin, egzersiz toleransını ve semptom yönetimini geliştirerek, LVRS veya akciğer transplantasyonunun yararlarını ve sonuçlarını arttırabileceğini, postoperatif komplikasyonları azaltabileceğini, iyileşmeyi hızlandıracağı veya hayatta kalma oranını arttırabileceği düşünülmektedir.

## AKCİĞER KANSERİNDE SUBLOBER REZEKSİYONUN YERİ VAR MI?

Cemal Özçelik  
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ SARIÇAM

1995 yılında akciğer kanseri çalışma grubunun yaptığı randomize çalışma sonucunda evre I küçük hücreli dışı akciğer kanserinde sublober rezeksiyon yapılan hastalarda daha yüksek lokal rekürrens saptanması, lobektomiye seçilecek tedavi olarak ön plana getirmiştir(1). Bu tarihten sonra lobektomi standard tedavi olarak kabul görmüştür. Ancak yüksek riskli ve yetersiz rezervi olan hastalarda segmentektomi ve wedge rezeksiyon gibi tedavi seçenekleri uygulanmaya devam etmiştir. Son yıllarda lobektomiye tolere edebilen hastalarda da sublober rezeksiyon yapılması popüler hale gelmiştir. Bu konuşma hangi hastalarda sublober rezeksiyonun standart tedavi haline gelebildiğini irdelemektedir.

Dikkate alınan parametrelerden biri hastaların yaşıdır. Bilindiği gibi tarama programları sayesinde ileri yaşlarda küçük tümörlü hastaları saptamak mümkün hale gelmiştir. Artan yaşla birlikte, lobektomi hastalarında operatif mortalite ve komplikasyon oranları artmaktadır. 75 yaş üstü evre I hastalarda anatomik segmentektomi lobektomiden daha düşük mortalite ve morbidite oranlarına sahiptir .

Sublober rezeksiyon yapılan hastalarda tümör 2 cm veya daha küçüktür, periferiktir. Histolojik olarak adenokarsinoma in situ, minimal invazif adenokarsinoma ve lepidik patern adenokarsinomadır. Cerrahi olarak sublober rezeksiyondan kasıt wedge rezeksiyon değil anatomik segmentektomidir. Seçilecek cerrahi yaklaşım açık cerrahiden ziyade minimal invazif cerrahi tekniklerdir. Wedge rezeksiyon performansı düşük hastalardaki periferik tümörlerde yapılmaktadır.

Wedge rezeksiyon yapıldığı zaman cerrahi sınırın tümöre uzaklığı ne kadar fazla olursa rekürrens olasılığı o kadar düşmektedir. Sublober rezeksiyon yapılan tüm hastalarda sistematik mediastinal lemf nod örnekleme yapılmalıdır.

Lobektomi ile segmentektomiye kıyaslayan iki önemli prospektif çalışma halen devam etmektedir.

**KAYNAK:**

1.Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1N0 non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg;60:615-23.



# PULMONER HİPERTANSİYON KLİNİK VE TANISAL ALGORİTMA

ONUR YAZICI

ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Pulmoner hipertansiyon (PH), birden fazla klinik durumu içerebilen ve kalp – damar ve solunum sistemi hastalıklarının çoğunu daha da karmaşık hale getirebilen fizyopatolojik bir bozukluk olarak tanımlanmıştır (1). Hemodinamik olarak ise PH, sağ kalp kate-terizasyonu (SKK) ile belirlenen, dinlenme konumundaki ortalama pulmoner arter basıncının (oPAB)  $\geq 25$  mmHg olması şeklinde tanımlanmaktadır (1). Dinlenme konumunda normal oPAB değeri  $14 \pm 3$  mmHg ve normalin üst sınırı ise yaklaşık 20 mmHg kabul edilmektedir (2,3). 21 ve 24 mmHg arasındaki oPAB değerinin klinik anlamlılığı belirsizdir. PAB değerleri bu aralıkta olan hastalar, pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) açısından risk faktörü taşıyorlarsa dikkatlice izlenmelidir diye belirtiliyordu ancak 2018 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) PAH sınıflandırma sistemi oPAB'ın üst sınırını 25 mmHg'den 20 mmHg'ye çekmiştir (4). Stabil klinik durumlarda SKK ile ölçülen PAB, pulmoner arter uç basıncı (PAUB), kalp debisi (KD), diyastolik basınç gradiyenti (DBG) ve pulmoner vasküler direnç (PVD) kombinasyonlarına göre, farklı hemodinamik PH tanımları yapılmıştır (Tablo 1).

## Sınıflama

PH; klinik tablolarına, patolojik bulgularına, hemodinamik özelliklerine ve tedavi stratejisine göre beş gruba ayrılmaktadır. Buna göre grup 1'de PAH, grup 2'de sol kalp hastalığına bağlı PH, grup 3'te akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksiye bağlı PH, grup 4'te kronik tromboembolik PH ve diğer PA tıkanmaları ve grup 5'te mekanizması belirsiz ve/veya çok faktörlü PH bulunmaktadır (Tablo 2).

## Epidemiyoloji

Günümüzde PH insidansına yönelik veriler yetersizdir. İngilterede prevalansın milyonda 97, kadın erkek oranının ise 1,8 olduğu bildirilmiştir. ABD'deki yaşa göre standartlaştırılmış ölüm oranı 100.000'de 4,5-12,3 aralığındadır. Farklı PH gruplarının prevalansına ilişkin karşılaştırmalı epidemiyolojik veriler bulunmamaktadır ancak 2. grup PH'nin en sık rastlanan PH nedeni olduğu düşünülmektedir.

## Klinik

PH'de başlangıç semptomları genellikle efora bağlıdır. PH'de görülen semptomlar arasında nefes darlığı, halsizlik, bitkinlik, göğüs ağrısı, senkop ve kuru öksürük vardır. Daha nadir olarak egzersizle ortaya çıkan mide bulantısı ve kusma da görülebilir. Ağır olgularda dinlenme konumunda da semptomlar görülebilir. Sağ ventrikül yetersizliğinin gelişmesi ve ilerlemesiyle; karında şişlik ve ayak bileklerinde ödem görülebilir. Klinik, PH'ye yol açan veya PH ile ilişkili hastalıkların yanısıra diğer eş zamanlı hastalıklara bağlı olarak da değişebilir. Bazı hastalarda klinik tablo, PH'nin mekanik komplikasyonlarına ve kan akımının pulmoner damar yatağındaki anormal dağılımına bağlı olabilir. Örneğin PA genişlemesine bağlı olarak sol rekürren laringeal sinire bası olması durumunda ses kısıklığı, büyük hava yollarına bası sonucu hırıltılı solunum, sol ana koroner artere bası sonucu angina ve bronşiyal arterlerin yırtılması sonucu hemoptizi görülebilir. PA'nın ileri derecede genişlemesi, yırtılma ya da diseksiyona yol açarak, kalp tamponadı semptom ve bulgularına sebep olabilir.

## Fizik Muayene

PH'de görülebilecek fizik muayene bulguları arasında; sol parasternal yukarıya kalkış, P2'de şiddetlenme, sağ ventriküle ait 3.kalp sesi, pansistolik üfürüm ve diyastolik üfürüm vardır. Daha ileri evrelerdeki hastalarda; juguler venöz dolgunluk, hepatomegali, asit ve periferik ödem görülebilir. PH'de altta yatan ek bir hastalık yoksa (örneğin KOAH, interstisyel akciğer hstalığı vb) solunum sesleri genellikle normaldir. Fizik muayene bulguları PH'nin altta yatan bir nedeni olabileceğini düşündürülebilir. Örneğin Sklerodermada telenjiyotazi, parmak uçlarında ülserler ve sklerodaktili, karaciğer hastalıklarında spider nevusler, testiküler atrofi ve palmar eritem görülebilir. İAH'da FM'de inspiratuar raller işitilebilir. Çomak parmak tespit edildiğinde PVOH, siyanotik DKH, İAH, kraciğer hastalığı akla gelmelidir.

## Tanı

PH tanısı, semptomlara ve fizik muayeneye dayalı klinik kuşku gerektirir. Bu kuşkunun hemodinamik kriterlere uygunluğunu, hastalığın etyolojisini, fonksiyonel ve hemodinamik ağırlık derecesini belirlemek amacı ile bir dizi incelemenin yapılması gerekir. Yapılacak incelemeler Tablo 3'te belirtilmiştir.

## Tanısız algoritma

Tanı koyma süreci PH kuşkusunu ve PH ile uyumlu ekokardiyografiden sonra başlamaktadır. Trans torasik ekokardiyografide (TTE) yüksek ya da orta olasılıklı olarak PH'yi düşündürüyorsa 2. grup veya 3. grup PH varlığını belirlemek için klinik öykü, semptomlar, bulgular, EKG, akciğer grafisi, solunum fonksiyon testleri ve YÇBT istenir. Ekokardiyografi ile PH olasılığının düşük olması durumunda ek araştırma gerekmez, semptomlar için diğer nedenler göz önüne alınmalıdır ancak takip de düşünülmelidir. Sol kalp ya da akciğer hastalıkları tanısı doğrulandıysa bu hastalıklar için uygun tedavi düşünülmelidir. Bu hastalarda ağır PH ve/veya sağ işlev bozukluğu olması halinde hasta ek PH nedenlerinin araştırılacağı deneyimli PH merkezine sevk edilmelidir. Sol kalp ya da akciğer hastalığının tanısı doğrulanmadığı durumda kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) ve PAH arasında ayırıcı tanı

için akciğer ventilasyon perfüzyon (V/Q) sintigrafisi yapılmalıdır. Hasta eş zamanlı olarak deneyimli bir PH merkezine sevk edilme-  
lidir. V/Q sintigrafisinde çok sayıda segmental perfüzyon defektleri saptanırsa 4. grup PH tanısından kuşulanılmalıdır. KTEPH'in  
kesin tanısı için pulmoner BT anjiyografi, SKK ve seçilmiş olgularda pulmoner anjiyografi gerekmektedir. V/Q sintigrafisinde normal  
sonuç alınır ya da yalnızca subsegmental perfüzyon defektleri görülürse, 1. Grup PAH ya da 5. gruptaki daha nadir durumlara  
yönelik bir tanı düşünülmelidir. PH için tanısal algoritma şekil 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. Pulmoner hipertansiyonun hemodinamik tanıları

Tanım	Özellikler	Klinik Grup(lar)
Pulmoner Hipertansiyon (PH)	Ortalama PAB $\geq 25$ mmHg	Hepsi
Prekapiller PH	Ortalama PAB $\geq 25$ mmHg PKUB $\leq 15$ mmHg	1. Pulmoner arteriyel hipertan- siyon 3. Akciğer hastalığına bağlı PH 4. Kronik tromboembolik PH 5. Mekanizmaları belirsiz ya da çok faktörlü PH
Postkapiller PH	Ortalama PAB $\geq 25$ mmHg PKUB $> 15$ mmHg	2. Sol kalp hastalığına bağlı PH 5. Mekanizmaları belirsiz ya da çok faktörlü PH
İzole postkapiller PH	TBG $< 7$ mmHg ve/veya PVR $\leq 3$ WU	
Kombine post ve prekapiller PH	TBG $\geq 7$ mmHg ve/veya PVR $> 3$ WU	

KD: Kalp debisi; DBG: Diyastolik basınç gradyanı (diyastolik PAB – ortalama PAUB); PABo: Ortalama pulmoner arter basıncı; PAUB:  
Pulmoner arter uç basıncı; PH: Pulmoner hipertansiyon; PVD: Pulmoner vasküler direnç; WU: Wood ünitesi.

Tablo 2. Pulmoner hipertansiyonun kapsamlı sınıflaması (Simonneau ve ark.'dan güncellenmiştir<sup>5</sup>)

I. Pulmoner arteriyel hipertansiyon
1.1 İdiyopatik
1.2 Kalıtsal
1.2.1 BMPR2 mutasyonu
1.2.2 Diğer mutasyonlar
1.3 İlaçlara ve toksinlere bağlı
1.4 Diğer hastalıklarla ilişkili
1.4.1 Bağ doku hastalığı
1.4.2 İnsan immun yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu
1.4.3 Portal hipertansiyon
1.4.4 Doğuştan kalp hastalığı
1.4.5 Şistozomiyazis
1'. Pulmoner venooklüzif hastalık ve/veya pulmoner kapiller hemanjiyomatozis

1'1 İdiyopatik

1'2 Kalıtsal

1'2.1 EIF2AK4 mutasyonu

1'2.2 Diğer mutasyonlar

1'3 İlaçlara, toksinlere ve radyasyonabağı

1'4 Diğer hastalıklarla ilişkili

1'4.1 Bağ doku hastalığı

1'4.2 HIV enfeksiyonu

1". Yenidoğanın persisten pulmoner hipertansiyonu

2. Sol kalp hastalığına bağı pulmoner hipertansiyon

2.1 Sol ventrikül sistolik işlev bozukluğu

2.2 Sol ventrikül diyastolik işlev bozukluğu

2.3 Kapak hastalığı

2.4 Doğuştan / edinsel sol kalp giriş / çıkış yolu tıkanmaları ve doğuştan kardiyomyopatiler

2.5 Doğuştan / edinsel pulmoner ven darlığı

3. Akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksiye bağı pulmoner hipertansiyon

3.1 Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

3.2 İnterstisyel akciğer hastalığı

3.3 Mikst restriktif ve obstrüktif yapıda diğer akciğer hastalıkları

3.4 Uykuda solunum bozuklukları

3.5 Alveoler hipoventilasyon bozuklukları

3.6 Kronik olarak yüksek irtifaya maruz kalmak

3.7 Gelişimsel akciğer hastalıkları

4. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon ve diğer pulmoner arter tıkanmaları

4.1 Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon

4.2 Diğer pulmoner arter tıkanmaları

4.2.1 Anjiyosarkom

4.2.2 Diğer intravasküler tümörler

4.2.3 Arteritler

4.2.4 Doğuştan pulmoner arter darlıkları

4.2.5 Parazitler (hidatidoz)

## 5. Mekanizmaları belirsiz ve/veya çok faktörlü pulmoner hipertansiyon

5.1 Hematolojik bozukluklar: kronik hemolitik anemi, miyeloproliferatif bozukluklar, splenektomi

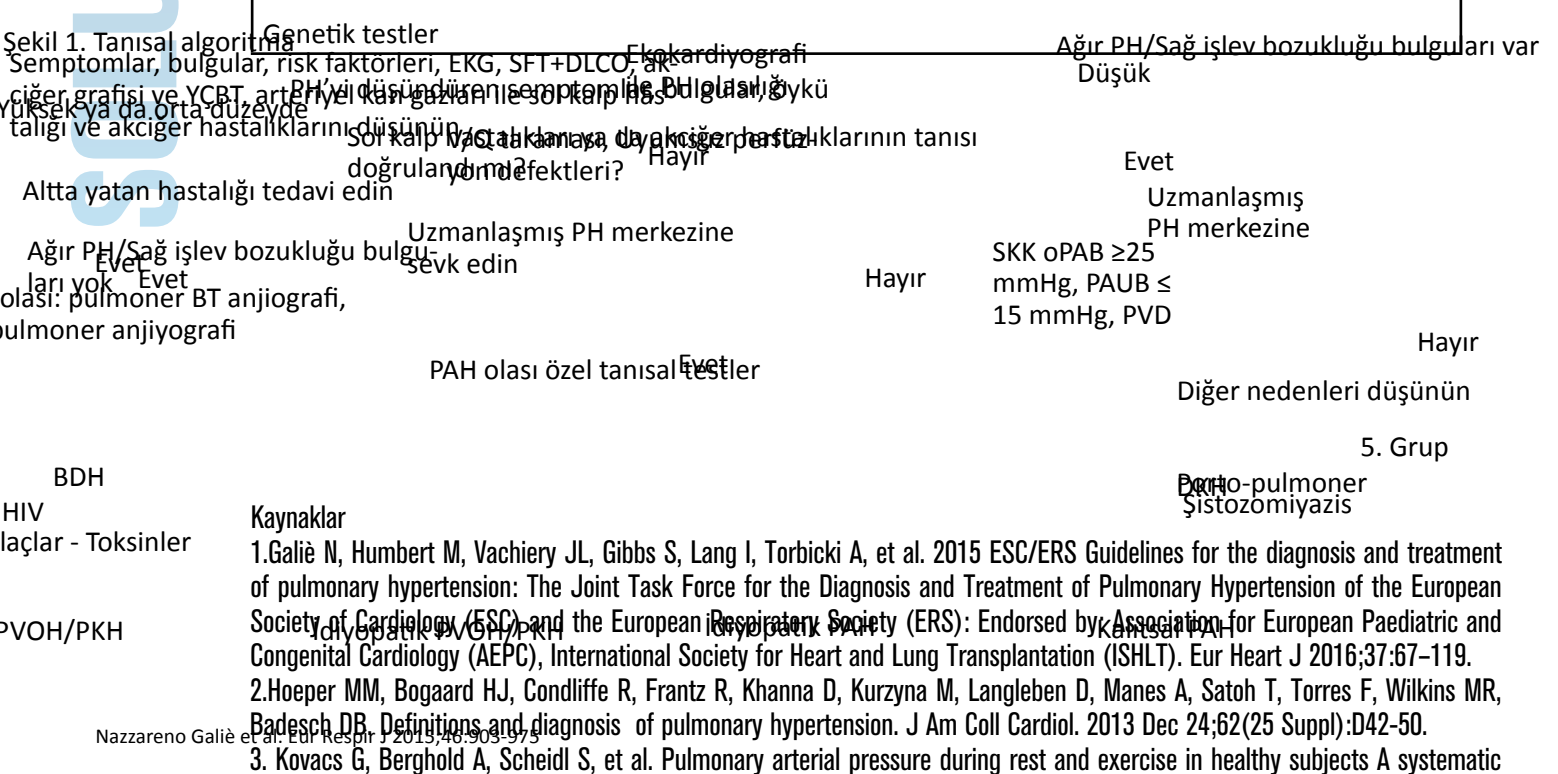
5.2 Sistemik bozukluklar, sarkoidoz, pulmoner histiyositozis, lenfanjiyoleiomiyomatozis

5.3 Metabolik bozukluklar: glikojen depo hastalığı, Gaucher hastalığı, tiroid bozuklukları

5.4 Diğerleri: pulmoner tümöral trombotik mikroanjyopati, fibröz mediastinit, kronik böbrek yetersizliği (diyalize bağımlı olan/olmayan), segmental pulmoner hipertansiyon

Tablo 3. PH tanısında yapılacak incelemeler

EKG	
Akciğer grafisi	
Solunum fonksiyon testleri	
Arter kan gazı analizi	
Ekokardiyografi	
Akciğer ventilasyon / perfüzyon sintigrafisi	
Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi	
Kontrastlı bilgisayarlı tomografi	
Pulmoner anjiyografi	
Kardiyak manyetik rezonans	
Kan testleri ve immünoloji	
Batın ultrasonografi	Diğer nedenleri ve/veya izlemi düşünün
Sağ kalp kateterizasyonu ve vazoreaktivite	
Genetik testler	



review. Eur Respir J 2009; 34: 888–894.

4. Simonneau G, Montani D, Celermajer D, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2018; [Epub ahead of print].

5. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2013; 62: D34–D41.

# SOLUNUM 2019

27 Ekim 2019, Pazar  
C Salonu Oturum 7 Karşıt Görüş

## OBEZİTE ASTIMA NEDEN OLUR

Levent Cem MUTLU

Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi

Dünya Sağlık Örgütü, sağlığı bozacak derecede vücutta aşırı yağ birikimini fazla kilo ve obezite olarak tanımlamıştır. Hızlı şehirleşme ve küreselleşme özellikle gelişmiş ülkelerde obezite pandemilerine neden olmaktadır.

Yapılan çalışmalar obezitenin astım gelişme riskini hem çocuklarda hem de erişkinlerde artırdığını göstermektedir. Obezitenin hangi mekanizmalarla astıma neden olabileceğini ortaya koymaya çalışan pek çok çalışma yapılmıştır.

Obezitede metabolik olarak artmış bir inflamatuvar süreç vardır. Obezlerde adiipoz dokudan salınan makrofajlar, leptin, adiponektin, interlökin(IL)-1b, IL-6, interferon (IFN)-g, tümör nekrozis faktör (TNF)-a başta olmak üzere pek çok mediyatör veya pro-inflamatuvar belirtecin metabolik sendroma neden olduğuna inanılmaktadır. Diğer taraftan hayvan çalışmalarında leptin'in bronş aşırı duyarlılığına neden olduğu ve serum immünglobülin E (IgE) düzeyini artırdığı gösterilmiştir. Bariatrik cerrahi uygulanan obez astımlılar metabolik sendromu olan veya olmayanlar şeklinde karşılaştırıldığında, cerrahi sonrası metabolik sendromu olanlarda astım kontrolünün daha kötü olduğu görülmüştür. Obezitenin metabolik sendroma neden olduğu, metabolik sendromun da astım riskini artırdığı idda edilmektedir.

Obezlerde asimetric dimetil arginin (ADMA) düzeyinin artması ve Arginin/ADMA dengesinin ADMA lehine bozulması sonucu nitrik oksit (NO) sentezi bozulurken oksidatif bileşiklerin arttığı gösterilmiştir. Artmış oksidatif stresin havayolu inflamasyonu ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir.

Fare çalışmalarında ozon maruziyeti sonrası obez farelerin obez olmayanlara oranla daha fazla IL-13 salgıladıkları gösterilmiştir. IL-13'de astım patogeneğinde önemli mediyatörlerden biridir.

Obezite mekanik nedenlerle de pulmoner fonksiyonlar üzerine önemli etkiler yapmaktadır. Fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) ve ekspiratuvar rezerv volüm (ERV) başta olmak üzere akciğer volümleri azalmaktadır. Azalmış FRC havayolu direnci ile doğrudan ilişkilidir. Artmış hava yolu direnci küçük hava yollarının kollapsına bu da dispne, wheezing ve öksürüğe neden olmaktadır.

Sonuç olarak obezlerde astım insidansı artmıştır ve her ne kadar daha fazla çalışmaya ihtiyaç olsa da pek çok çalışma farklı mekanizmalarla obezitenin astıma yol açabileceğini ortaya koymaktadır.

## KOAH TEDAVİSİNDE NELERİ KAÇIRIYORUZ?

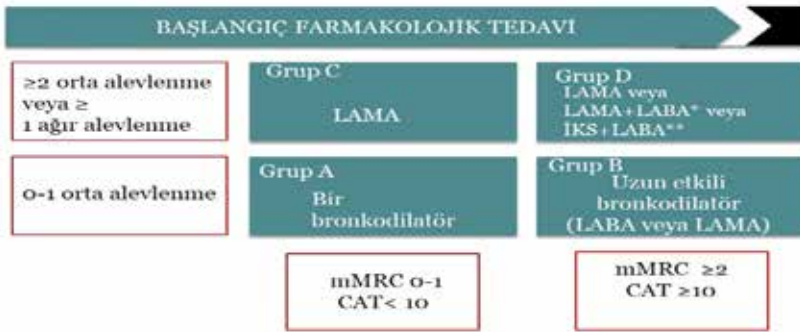
Nevin Taci Hoca

ATATÜRK GÖĞÜS HASTALIKLARI VE GÖĞÜS CERRAHİSİ EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara  
KOAH yönetiminde tedavi hedefleri; semptomların, egzersiz intoleransının ve alevlenme riskinin bireysel olarak değerlendirilerek azaltılması, hastalığın ilerlemesinin önlenmesi, yaşam kalitesinin artırılması ve mortalitenin azaltılmasıdır. KOAH farklı çevresel ve genetik faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkan, farklı klinik gidişat gösteren, oldukça kompleks ve heterojen bir hastalıktır. Sıklıkla hastalığın klinik bulgularını, tedavi yaklaşımını ve prognozu etkileyen ekstrapulmoner hastalıklarla (kardiyovasküler, diyabet, iskelet kas disfonksiyonu, osteoporoz, akciğer kanseri, depresyon, anksiyete, gastroözefagal reflü, astım, obstrüktif uyku apne sendromu) birlikte görülür (1). Gereksiz tedavilerden kaçınmak ve hastaya en uygun tedaviyi seçebilmek için tedaviye cevap verecek hastaları belirlemek çok önemlidir(2). Hastalık fenotiplerinin belirlenmesi, spesifik farmakolojik tedavilere cevap verecek hastaların belirlenmesi konusunda yardımcı olabilir. Alevlenme riski fazla olan hastaların belirlenmesi ve dominant klinik görünümünün bronşit, amfizem veya astım olması tedavi yaklaşımını değiştirebilen faktörlerdir.

Stabil KOAH tedavisinde; sigaranın bırakılması, influenza ve pnömokok aşılarını içeren koruyucu tedavi tüm hastalara uygulanmalıdır. Semptomların ağırlığı, alevlenme riski, havayolu obstrüksiyonunun derecesi, yan etkiler, komorbiditeler, hastanın tedaviye yanıtı, tercihi ve maliyeti dikkate alınarak düzenlenecek olan hastaya özgü farmakolojik tedavi planlanmalıdır. Hastaların bireysel ihtiyaçlarına göre yapılandırılmış pulmoner rehabilitasyon, eğitim, oksijen tedavisi, ventilasyon desteği ve girişimsel tedaviler non-farmakolojik tedavi yöntemleridir.

Tedavi altında olmayan hastalarda başlangıç farmakolojik tedavi, GOLD 2019 kılavuzunun tedavi önerisinde, semptomların ağırlığı ve alevlenme riskine göre belirlenmektedir (1).



\*Eğer semptomatik ise (ör: CAT >20)

\*\*Eğer eozinofil ≥300/µL ise

Sekül 1  
KOAH'da havayolu stabilitesinin bozulmasına ve alevlenmeye neden olan faktörlerin; yüksek kan eozinofil düzeyi, bronşektazi, gastroözefagal reflü hastalığı ve obstrüktif uyku apne sendromu varlığı, soğuk hava ve hava kirliliği artışı olduğu yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir (3).

Periferik kan eozinofil düzeyi, alevlenmelerin önlenmesi için inhaler kortikosteroidlerin tedavide kullanımına rehberlik etmesi nedeniyle, önemli bir biyobelirteçtir. Pasceo ve ark'larının yapmış olduğu çalışmada; vilanterole, flutikazon furoat eklenmesi durumunda;

-Kan eozinofil düzeyi %2- <%4 arasında olan hastalarda yıllık alevlenmenin %24 oranında azaldığı (p=0.005),

-Kan eozinofil düzeyi %4- <%6 arasında olan hastalarda yıllık alevlenmenin %32 oranında azaldığı (p=0.013)

-Kan eozinofil düzeyi %6 ve üzeri olan hastalarda yıllık alevlenmenin %42 oranında azaldığı (p=0.002) görülmüştür (4).

ISOLDE çalışmasında; flutikazon dipropionat ve plasebo grubunda kan eozinofil düzeyi ile yıllık post-bronkodilatör FEV<sub>1</sub> düşüşü arasındaki ilişki incelenmiş. Kan eozinofil düzeyi ≥%2 olan hasta grubunda; flutikazon dipropionat (500mcg bd) alanlarda, plasebo grubuna göre yıllık post-bronkodilatör FEV<sub>1</sub> düşüşünün daha az olduğu görülmüştür (p=0.003) (5).

WISDOM çalışmasının post-hoc analizinde; kan eozinofil düzeyi ≥%2 olan hastalarda tedaviden flutikazon dipropionatın çıkarılması durumunda orta ve ciddi düzeydeki alevlenme riskinin arttığı (rölatif risk 1.22 [95% CI 1.02-1.48]) (p=0.033) görülmüştür (6).

KOAH hastalarında kan eozinofil sayısı ve pnömöni riski ile ilgili yapılmış post-hoc meta-analizde 1998-2011 arasında yapılan çift-kör randomize kontrollü 10 çalışma incelenmiş. Toplam 10861 hastayı içeren incelemede;

- 4043 hasta, bazal eozinofil <%2, pnömöni oranı %3.7

- 6818 hasta, bazal eozinofil ≥%2, pnömöni oranı %3.2 (Hazard ratio [HR] 1.31; 95% CI 1.06-1.62)

IKS almayan hasta grubunda, bazal eozinofil <%2 ise pnömöni oranı %3.8, bazal eozinofil ≥ %2, ise pnömöni oranı %2.4 (HR 1.53; 95% CI 1.01-2.31)

İKS alan hasta grubunda, bazal eozinofil  $< 2$  ise pnömoni oranı %4.5, bazal eozinofil  $\geq 2$  ise pnömoni oranı %3.9 (HR 1.25; 95% CI 0.98-1.60) olarak raporlanmıştır (7).

KOAH-Bronşektazi Overlap (BKO) grubunda, yalnız KOAH'ı olan hasta grubuna göre; toplam alevlenme oranının, özellikle orta ve ciddi alevlenmelerin arttığı ( $p < 0.0001$ ), hastaneye ve yoğun bakım ünitesine yatışın ve mortalitenin daha yüksek olduğu ( $p < 0.0001$ ) görülmüştür. BCO grubunda; statin ve mukolitik ajan kullanımının akut alevlenme riskini anlamlı düzeyde azalttığı (statin, HR 0.44, 95% CI 0.29-0.65; mukolitik ajan, HR 0.58, 95% CI 0.45-0.75) raporlanmıştır (8).

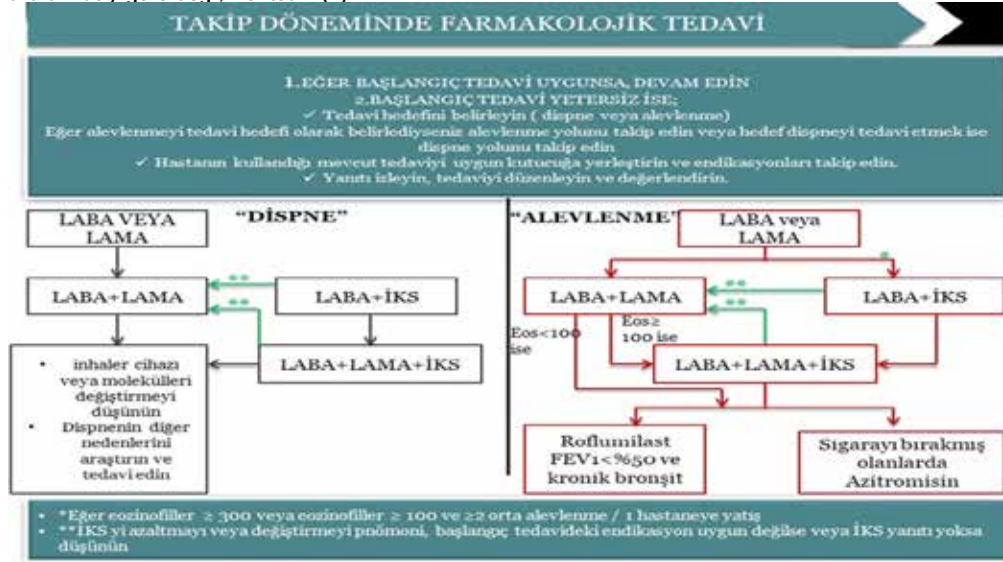
KOAH'da gastroözefajial reflü hastalığının (GÖRH) prevalansı %17-78 oranında (semptom tanımlama ve anketler ile sorgulama veya PH monitorizasyonu ile tanı koymaya bağlı) bildirilmektedir (9). GÖRH; KOAH alevlenme riskini (RR = 7.57; 95% CI: 3.84-14.94) ve yıllık alevlenme sayısını arttırmaktadır (ortalama fark: 0.79; 95% CI: 0.22-1.36). Proton pompa inhibitörlerinin kullanımının KOAH'a eşlik eden semptomatik GÖRH olan hastalarda, akut alevlenme riskini ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (10).

Astım- KOAH Overlap (AKO) hastalarında, alevlenme (prevelans oranı [PR] 2.11; 95%CI 1.08-4.12) ve hospitalizasyon (PR 4.11; 95%CI 1.45-11.67) riskinin arttığı PLATINO çalışmasında raporlanmıştır (11).

Domonici ve ark'nın raporunda hava kirliliğinin;  $PM_{2.5}$   $10 \mu g/mm^3$  artışının, KOAH'lı hastalarda hastaneye yatış insidansını %0.9 oranında arttırdığı belirtilmektedir (12).

KOAH'a eşlik eden OSAS'ı olan hastalar CPAP ile tedavi edilmedikleri durumda, yalnız KOAH'ı olan hasta grubuna göre daha yüksek mortalite (RR, 1.79; 95% CI, 1.16-2.77) ve hastaneye yatış gerektiren alevlenme (RR, 1.70; 95% CI, 1.21-2.38) riskine sahiptirler (13).

Takip döneminde farmakolojik tedavinin düzenlenmesi; GOLD 2019 kılavuzunda, tedavideki hedefe ( dispne veya alevlenmenin azaltılması) göre değişmektedir (1).



Sonuç olarak; kortikosteridlere cevabı öngörebilecek biomarkerları dikkate alarak uygulanacak tedavi, bronşektazide bakteriyel yükün azaltılması, GÖRH, OSAS, astım gibi komorbid durumların tespiti ve bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımı ile semptomların kontrol altına alınması ve alevlenme riskinin minimize edilmesi tedavide gözden kaçırılmaması gereken stratejileri oluşturmaktadır.

#### KAYNAKLAR

Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2019 report.

Singh D, Miravittles M, Vogelmeier C. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Individualized Therapy: Tailored Approach to Symptom Management. *Adv Ther.* 2017 Feb;34(2):281-99.

Perng DW, Chen PK. The Relationship between Airway Inflammation and Exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Tuberc Respir Dis.* 2017;80(4):325-335.

Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, et al. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Resp Med* 2015;3:435-42.

Barnes NC, Sharma R, Lettis S, et al. Blood eosinophils as a marker of response to inhaled corticosteroids in COPD. *Eur Respir J* 2016;47:1374-82.

Watz H, Tetzlaff K, Wouters EF, et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial. *Lancet Resp Med* 2016;4:390-8.



[Pavord ID](#), [Lettis S](#), [Anzueto A](#), et al. Blood eosinophil count and pneumonia risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a patient-level meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2016 Sep;4(9):731-41.

[Su VY](#), [Perng DW](#), [Chou TC](#), et al. Mucolytic Agents and Statins Use is Associated with a Lower Risk of Acute Exacerbations in Patients with Bronchiectasis-Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap. *J Clin Med*. 2018 Dec 4;7(12). pii: E517. doi: 10.3390/jcm7120517.

Lee AL, Glodstein RS. Gastroesophageal reflux disease in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;14(10):1935-40.

Su VY, Liao HF, Perng DW, et al. Proton pump inhibitors use is associated with a lower risk of acute exacerbation and mortality in patients with coexistent COPD and GERD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018; 13:2907-15.

[Menezes AMB](#), [Montes de Oca M](#), [Pérez-Padilla R](#), et al. Increased risk of exacerbation and hospitalization in subjects with an overlap phenotype: COPD-asthma. *CHEST* 2014; 145(2):297-304.

[Dominici F](#), [Peng RD](#), [Bell ML](#), et al. Fine particulate air pollution and hospital admission for cardiovascular and respiratory diseases. *JAMA*. 2006 Mar 8;295(10):1127-34.

Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, Boldova A, Celli BR. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 182:325-31.

## MEDIASTİNAL LENFADENOPATİLERİN TANISINDA GİRİŞİMSSEL PULMONOLOJİ

Sinem Nedime Sökücü

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi

Mediastinal lenfadenopatiler lenf nodu hartasına göre 14 farklı lokalizasyonda tanımlanmış lenf nodlarını kastedilmektedir. Mediasten lenfadenopati ile başvuran bir hastada primer yada metastatik akciğer kanseri, lenfoma gibi malign hastalıklar yada sarkoidoz, tüberküloz pnömonkonyoz gibi birçok benign hastalık etyolojide yer alabilir. Mediastinal lenfadenopati tanısında toraks bilgisayarlı tomografi ve PET- bilgisayarlı tomografi gibi non invazive yöntemler yada invazive yöntemler kullanılır. Invazive yöntemler de kendi arasında minimal invazive (TTIA, Konvansiyonel TBIA, EBUS-İA, EUS İA) ve invazive (mediastinoskopi ve VATS) olmak üzere ikiye ayrılır. Girişimsel pulmonoloji açısından bu konuşmada endobronşiyal ultrason eşliğindeki işlemlerin tanıdaki yerinden bahsedilecektir.

Akciğer kanseri hastalarında mediasten değerlendirilmesi için kullanılan yöntemlerin medline ve databazinden pubmed üzerinden tarandığı sistematik bir review de endobronşiyal ultrasonun yapılan birçok çalışmada yüksek sensitivite ve spesifisiteye sahip olduğu gösterilmiştir. Hastalık bazında bakıldığında farklı akciğer kanseri tanımlı hastaların lenf nodlarının evrelemesinde farklı çalışmalar değerlendirildiğinde 811 vakada EBUS ve EUS birlikteliği %91 sensitivite ve %96 negatif prediktif değere sahiptir. Başlangıç tanısındaki kadar yüksek oranda tanı oranına ulaşılmasa da yeniden evreleme amaçlı yapılan EBUS lenf nodlarında her ne kadar kanser tanısını dışlamada olmasa da kanser tanısını doğrulamada faydalı bulunmuştur. Alınan örnekler sadece kanser tanısını konmasını sağlamakla kalmayıp aynı zamanda moleküler analizler içinde yeterli doku örneği sağlayarak hastaların kemoterapi süreçlerine yön vermek için kullanılmaktadır. Akciğer kanseri dışında mediastinal lenfadenopati ile başvuran lenfomalı hastalarda tanı %38-100 arasında bulunmuştur. 212 hastanın dahil edildiği 5 çalışmada, havuzlanmış tanısal başarı %68.7 dir. De novo olgularda tanı oranı daha düşük iken, nüks olgularda tanı oranı artmaktadır. Fakat unutulmaması gereken bazı olgularda alt tiplere için yeni doku gereksinimine ihtiyaç duyulmasıdır. Benign hastalıklara bakıldığında Agarwal ve arkadaşları 2004-2011 yılları arasında 15 çalışma ve 553 sarkoidoz hastasında EBUS ile mediastinoskopi karşılaştırmasını değerlendirmiş ve tanı oranı %54-%93 arasında havuzlanmış tanısal başarı %79 olarak bulunmuştur. Bu çalışmaya 10 çalışma ve 573 hasta daha eklendiğinde havuzlanmış tanısal başarı %78.2 olarak saptanmıştır. İntratorasik tüberküloz lenfadenitli 809 hastalık 8 çalışmanın meta analizinde sensitivite %80 ve spesifisite %100 bulunmuş iken ülkemizde yapılmış 4 çalışmada sensitivite %79.2-%95.4 arasındadır.

Endoskopik ultrason endoskopi ve ultrasonun bir birleşimidir. Tanısal başarısının bu kadar yüksek olmasının ana nedeni hem görüntüleme hem de gerçek zamanlı örnekleme sağlamasıdır. Konveks probe ebus 2000 li yılların başında aktif kullanıma girmiştir. Elimizde halihazırda 3 farklı firmanın lineer prob EBUS skopu mevcuttur. Bu skopların farklı özellikleri mevcut olup proplar bronkoskopların ucunda insersiyona paralel tarama yapan 5-12 MHz arası frekans aralığında yüksek çözünürlükte 10 cm ye kadar doku penetrasyonu sağlayan özelliklere sahip. Ultrason porbu ve havayolu arasında steril su ile şişirilebilen bir balon sayesinde özellikle paratrakeal alanlarda daha iyi görüntü sağlamak mümkündür. Giriş yoluna ve anatomik komşuluklara bağlı olarak EBUS ve EUS ile ulaşılacak lenf nodu istasyonları farklıdır. Bu lenf nodlarının geçiş ayrımlarını bilmek örnekleme sırasında kolaylık sağlar. İşlem sırasında her alandan minimum 3 kez örnekleme yapmak akciğer kanseri şüphesinde yeterlidir. Eğer immunohistokimyasal ve ileri moleküler analiz yapılması isteniyor ise minimum 4 örnek alınması önerilir. Lenfoma veya benign hastalıklarda daha fazla örnek alınması tanı olasılığını artırır. Suktion yapılmaması doku travmasını ve iğneye gelen kan hücrelerini azaltsa da hangi tekniğin daha iyi olduğu net değildir.

Kullanılan iğne çeşitlerine bakıldığında EBUS için 19, 21, 22, 25 gauge EUS için 19, 22, 25 gauge iğneler mevcut. Teorik olarak alınan dokunun hacmi her zaman iğnenin iç çapı ile orantılıdır. Ne kadar geniş iç çap varsa o kadar büyük örnek elde edilir. Hedef doku, lokal deneyim, moleküler analiz yada immunohistokimyasal çalışma için büyük örnek ihtiyacı vardır. Genelde küçük çaplı 21 G iğneler sitoloji daha geniş lümenli 19 G gibi iğneler histolojik iğneler olarak adlandırılırlar. ACCP küçük hücre dışı akciğer kanseri tanı ve evrelemesinde 22 G iğneyi önerse de doku sarkoidoz, lenfoma, iyi differansiye tümörler için doku örnekleme sırasında fragmente olacağı veya kesin tanı için bozulmamış yapısı olan örnek gereken durumlarda net değildir. 19 G daha esnek (84 max fleksiyon) iken 21 G (45 max fleksiyon) değildir. 1235 hastalık retrospektif çalışma tanı başarısı ve yeterli örnek bakımından 21-gauge ve 22-gauge arasında fark bulunmamıştır. Hayvan modeli ve retrospektif çalışmalarda 19 gauge ile daha büyük örnekleme ve benzer tanısal sonuçlara ulaşılmıştır. Akciğer kanseri şüphesi ile gelen 78 hastanın birebir randomize edildiği bir çalışmada alınan örneklerin kalitatif ve kantitatif özellikleri değerlendirilmiş ve lokalizasyondan bağımsız 19G iğne de doku temininde örnekleme başarısında 22G ye üstün bulunmamış sadece daha kanlı örnekler ve geniş tümör yüzey alanı elde edilmiştir. Bu yıl ERS de sunulan randomize kontrollü başka bir çalışmada 250 şer hasta her iki grupta değerlendirilmiş ve son tanılarına göre 19 G ile 21 G arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Küçük yada büyük lümenli iğnelerle örnekleme yapıyoruz ve alınan örnekler ya online sitoloji ile yada sonrasında sonuçlanarak bize lenfadenopatilerin tanısında yol gösteriyor. Peki biz lezyonların ultrasonik özelliklerine göre değerlendirerek tanı konusunda

bir fikre varabilirmiyiz sorusu yakın zamanda çok popüler olmuştur. Akciğer kanserli 487 hastanın 1067 lenf nodunu içeren retrospektif bir çalışmada lenf nodlarının hangi özelliklerinin malignite ile ilişkili olduğu araştırılmış. Bu çalışmada lezyonların boyut, şekil, sınır özellikleri, ekojenitesi, santral hilar yapı varlığı ve nekroz bulgusu değerlendirmeye alınmıştır. Logistik regresyon analizi sonrasında morfolojik özelliklerle belirlenmiş dört özelliğin, yuvarlak şekil, net sınırlar, heterojen ekojenite ve koagülasyon nekrozu varlığı nodal metastazın-bağımsız prediktörleri olarak bulunmuş. Fakat mutlaka lenf nodunun örneklenmesi kesin tanı için gerekli olduğu sonucuna varılmıştır. Malign lenf nodlarının tahmininde durum böyle iken benign olduğunun göstergesi olan morfolojik bir bulgu olabilir mi diye 5 parametrenin sorgulandığı ve 402 hastanın 740 lenf nodunun dahil edildiği prospektif gözlemsel çalışmada küçük boyut ve beraberinde santral damar izlenmemesinin yüksek olasılıkla benign olduğu göstergesi olarak bulunmuş ve patoloji sonucu benign geldiğinde bu bulguların benign sonuca güvenmekte ve hastayı mediastinoskopi gibi daha invazive ileri işlemlere yönlendirmemede yol gösterici olabileceği vurgulanmıştır.

52 malign 48 benign lenf nodunun EBUS prosedürlerinde elde edilen dijital görüntüleri manuel olarak haritalandığı ve ilgili alanların prediksiyon setinde analiz edilerek bu görüntüler MATLAB bilgisayar destekli gri skala doku analizi yolu ile değerlendirildiği bir çalışmada malign lenf nodlarında max -min piksel arasında farkın daha fazla, SEM pixel değeri, entropy, korrelasyon, ve düşük enerji seviyesi saptanmıştır. Diğer bir deyişle objektif olarak heterojenitenin değerlendirildiği bu parametrelerde heterojen gri skalası olanlarda malignite fazla saptanmıştır. Bu sonuçlar da her ne kadar bizi biopsiden uzaklaştırmasa da tanıyı desteklemektedir. Ultrasonografik görünümünün değerlendirildiği diğer bir yöntem elastografi'dir. 2014 yılında Izumo ve arkadaşları tarafından ilk defa ortaya atılan tanınal skorlama sisteminde en sert doku mavi en yumuşak doku kırmızı olarak görülür ve lezyonlar senk skalasına göre tiplendirilirler. Tip 1 görünüm benign, tip 3 görünüm malignite ile uyumludur. 114 hastanın 217 lenf nodunun değerlendirildiği bir çalışmada daha önceki iki geniş çaplı çalışmada negatif prediktif değer tip 1 elastografi için %100 bulunmuş olsa da %77 bulunmuştur. Daha önceki her iki çalışmada asya popülasyonunda ve malignite oranları farklı gruplarda yapılmıştır. Bu konuda yapılmış çalışmanın değerlendirildiği bir metaanalizde havuzlanmış sensitivite, spesifisite, PPV, NPV, ve tanınal odds oranı sırasıyla 0.93, 0.85, 6.3, 0.08 ve 74 bulunmuştur.

EBUS işlemi tanı başarısı yüksek olmakla birlikte komplikasyon oranı düşük bir yöntemdir. Komplikasyon oranlarına bakıldığında olgu sunumu dışı çalışmalarda komplikasyon oranı %1.2 (205/ 17.498) idir.. Bu oran prospektif çalışmalarda %4 iken retrospektif çalışmalarda %0.8 olarak raporlanmıştır. Bu komplikasyonların hasta ilişkili olanları %57.5 cihaz ilişkili olanları %42.5 olarak saptanmıştır.

Sonuç olarak mediastinal lenf nodlarının tanısında EBUS yüksek tanı oranı ile minimal invazive bir yöntemdir. Ultrason özelliklerinin malignite tahminine katkısına rağmen tanıyı kesinleştirmek için doku örnekleme hala gerekli. 19G, 21G, 22G igneler tanı için kullanılabilir. Akciğer kanseri şüphesinde yerinde patolojik değerlendirme yoksa minimum 3 örnekleme yeterliken KHDAK de moleküler örnekleme için daha fazla örnek gereksinimi vardır. Lenfoma şüphesinde ilk minimal invazive yöntem olarak önerilir. Mediastinal benign hastalıklarda EBUS önerilmektedir. Gelecekte daha ince ve kısa EBUS problemleri, artmış açılanma özellikleri ignelerde yeni gelişmeleri, gri skala analizi ve elastografi için algoritmalarla EBUS un önemi ve değeri artacaktır.

## İMMÜN YETMEZLİKLİ HASTADA AŞILAMA

Şule TAŞ GÜLEN  
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Aşılama, bulaşıcı hastalıkları önleme ve bulaşıcı hastalıklardan korunmada en etkili ve güvenli koruyucu sağlık hizmetlerinden biridir. Dünyada 20. yy'da önemli bir demografik değişim yaşanmıştır. Yaşam alanlarında düzelen çevre koşulları ve bağışıklama hizmetlerinin etkisiyle gerileyen bulaşıcı hastalıklar, doğurganlığın düşmesi ve koruyucu sağlık hizmetlerinin etkisiyle doğumda beklenen yaşam süreleri artmay başlamıştır. Yaşlanma bireyde fiziksel, ruhsal ve sosyal yönden gerilemeye neden olan doğal bir süreç olarak tanımlanmaktadır. Yaşlanma ile beraber bulaşıcı olmayan hastalık vaka ve ölüm oranlarında artış olurken, diğer yandan gerek yaşlanmaya bağlı gerekse kronik hastalıklara bağlı olarak bağışıklık sisteminin zayıflamasıyla beraber bulaşıcı hastalıklara karşı da duyarlılık artmaktadır. Bu durum yaşlılarda aşı ile önlenebilen hastalıkların artmasına ve de yaşlıların aşılanma için önemli bir hedef nüfus haline gelmesine neden olmuştur.

Akciğer enfeksiyonları sağlıklı erişkinde ciddi mortalite ve morbidite sebebi iken özellikle immün süprese hasta grubunda çok daha mortal olabilmektedir. Pnömoniye bağlı yılda 3-4 milyon ölüm olurken, pnömokokal hastalıkların neden olduğu yaklaşık 700.000 ölüm aşılanma ile önlenebilmektedir. Yine influenza her yıl 500 milyon kişiyi enfekte etmekte ve 3-5 milyon şiddetli olgu içinden 250- 500.000 kişide ölümlerle sonuçlanmaktadır. Aşılanma ile İnfluenza'nın neden olduğu hastalıklar ve komplikasyonlar %60'a kadar ve yaşlı hastalarda ölümler %80 kadar azaltılabilmektedir.

Bağışıklığın baskılanmış olgularda sağlıklı erişkinden farklı olarak aşılanma sonrasında; yeterli koruyucu yanıt oluşmayabilir. Onkoloji veya hematoloji hastaları ile benzer yaştaki sağlıklı bireylerin karşılaştırıldığı çalışmalarda, aşıya karşı immün cevabın çoğunlukla düşük olduğu gösterilmiştir. İmmün sistemi baskılanmış hastalarda aşılanma için zamanlama çok önemlidir. Canlı virus aşılı ile enfeksiyon gelişimi bir diğer risktir.

İmmün yetmezlikli hasta kısmında özellikle Kanser hastaları, Steroid tedavisi alanlar, Organ nakli hastaları ve HIV pozitif hastalarda aşılanma bahsedilecektir.

**Kanser hastalarında aşılanma;**

Alttta yatan hastalık, kanser kemoterapisinin tipi, uygulanan radyoterapi nedeni ile enfeksiyon riski yüksektir. Hematolojik malignensi olan gruplarda solid organ tümörlerinden daha fazla baskılanma oluşur. Sağlıklı erişkinde kıyasla Solid kanser hastalarında 32 kat, Hematolojik kanserlerde 52 kat daha fazla invaziv pnömokokal enfeksiyon riski vardır. IDSA 2013 Aşılanma Rehberi ve NCCN Rehberi kanser hastalarında KPA13'ü önermektedir.

Özellikle lösemi hastaları için influenza önemli risk nedenidir. İnaktif influenza aşısı tüm kanser hastalarına her yıl uygulanmalıdır. Hastanın aile bireylerine ve sağlık personeline de hastayı koruma amaçlı inaktif influenza aşısı uygulanmalıdır.

**Solid organ alıcılarında aşılanma**

İnaktif influenza aşısı her yıl önerilir. Pnömokok aşısı konjuge ve polisakkarit aşı sekiz hafta arayla uygulanmalıdır. Canlı aşılar transplantasyon öncesinde yapılabilir.

**RA gibi romatizmal hastalıklarda AntiTNF alfa ve Steroid tedavisi Alanlarda Aşılanma;**

ATG; rituksimab, alemtuzumab, basiliksımab, daklizumab kullanımında T veya B hücresi üzerinden etki gösterir. Aşıya cevabı olumsuz yönde etkiler. IDSA, bu hastaların aşılanması için rituksimab tedavisinden sonra en az 6 ay beklenmesini önermektedir. Bir doz konjuge pnömokok aşısı (PCV13) ve ardından en az 8 hafta sonra bir doz polisakkarit aşı (PPV23) verilmesi şeklinde pnömokok aşısı önerilmektedir.

**HIV ile Enfekte Hastalarda Aşılanma**

HIV ile enfekte hastalarda hücrel immün yetmezlik, B hücre fonksiyonunda bozukluk ve yetersiz humoral immün cevap hastanın immünsupresyon durumunu belirler.

**İnfluenza aşısı:** HIV ile enfekte tüm hastalara inaktif influenza aşısı önerilir, canlı intranazal influenza aşısı kontraendikedir.

**Pnömokok aşısı:** Konjuge aşı polisakkarit aşıdan daha immünojeniktir. En az bir doz 13 valanlı konjuge aşı (PCV13) ve ardından en az 8 hafta sonra bir doz polisakkarit aşı (PPSV23) uygulanmalıdır. Eğer önceden PPSV23 yapılmışsa, PCV13 yapılabilmesi için PPSV23' ün uygulanmasının üstünden en az 12 aylık bir zaman geçmiş olmalıdır.

## SOLUNUM SİSTEMİ FONKSİYONEL DEĞERLENDİRMESİ

Akciğer Fizyolojisi

Akciğer Mekanikđi

Metin BAŐTUĐ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakóltesi Fizyoloji Anabilim Dalı

Solunum sisteminin temel işlevi atmosfer ile mitokondri arasında  $O_2$  ve  $CO_2$  değişimidir ve temel mekanizması difüzyondur.  $O_2$  ve  $CO_2$  moleküllerinin gaz durumunda veya suda çözünmüŐ haldeki rastgele hareketleri ile enerji harcanmadan yüksek konsantrasyon bölgelerinden düşük konsantrasyon bölgelerine net hareketi ile sonuçlanır. Solunum sisteminin temel yapı birimi yarım mikrometreden daha ince ve toplam kesit alanı 50-200 metrekare olabilen solunum membranı'dır. Gaz alıŐveriŐinin meydana geldiği kan-gaz bariyeri olarak da adlandırılan bu membranın yüzeyleri alveol epiteli ve kapiller endotelidir. Gazların alveol tarafında solunum yollarından iletilmesi ve çıkarılması ventilasyon ile gerçekteŐir. Havanın iletildeği solunum yolları burundan başlar, trakea ve bunun dallanması bronş ve bronşiyoller aracılığıyla çoğalır, alveollere kadar 23 kez ikiŐer ikiŐer dallanır. İlk 16 dallanma kan-gaz bariyeri iğermediğinden anatomik ölü boşluk olarak adlandırılır. Bu iletici zondaki en küçük havayolu terminal bronŐiyoldür. 17. jenerasyonla birlikte hava yolları iletim fonksiyonlarına ek olarak alveol yapısı iğerdiklerinden gaz alıŐveriŐ fonksiyonuna da sahiptirler. Gazların atmosfer ve alveoller arasında akması için basınç farkı oluşturan, solunum yollarındaki dirençlerle baş eden ve hava akımıyla sonlanan ventilasyon iŐlevindeki güçler solunum mekanikđi terimi ile ifade edilir.  $F = \frac{fP}{R}$  (F hava akımı, fP basınç farkı ve R solunum yolları direnci) formölü ile gösterilir. Basınç farkı oluşturan güçler solunum kaslarının kasılmasıyla oluşan akciğerler ve göğüs duvarı arasındaki intraplevral basınç değişimleri, akciğerlerin ve göğüs duvarının elastik özellikleri ve solunum yollarındaki yüzey gerimidir. Baş edilmesi gereken kuvvetler ise solunum yolları direncidir. Sunum içinde bu başlıklar ayrı incelenecektir.

SOLUNUM 2019

## TÜBERKÜLOZ'DA CERRAHİ, UNUTULDU MU?

Celalettin Kocatürk, Göğüs Cerrahisi Uzmanı, [celalettinkocaturk@hotmail.com](mailto:celalettinkocaturk@hotmail.com)  
Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Göğüs cerrahisinin başlangıcı, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de, tüberküloz hastalarının tedavisi için kurulan sanatoryumlarda ortaya çıkmıştır. Streptomisin'in bulunması(1943) ve kullanılmaya başlanmasıyla (1947), cerrahi tedavi ikinci seçenek olmuştur. Tüberküloz hastalığının tanısı için cerrahi metodlar kimi zaman gerekli olmaktadır. Bunlar; Servikal LAM ekstripsasyonu, mediastinoskopi, plevra örnekleme, Wedge rezeksiyon, pott apsesi drenajı gibi işlemlerdir.

Bazen de tüberküloz tedavisi ya da komplikasyonları ile baş etmede cerrahi tedavi gerekli olmaktadır. Bunlar, enfeksiyonu yaymaya devam eden ve doktorla işbirliği yapmayan hastalar, abondan hemoptizi gelişimi, aspergilloma, Trakea veya bronş stenozu, tbc ampiyem, harabolmuş lob veya akciğer oluşması, lokalize atipik tbc, konstriktif perikardit ve çok ilaca dirençli tbc'de tedavinin desteklenmesidir.

Özellikle MDR ve XDR tedavisinde cerrahi rezeksiyon gerekli olabilmektedir. Bu hastalarda sebat eden tüberküloz kaviteleri, dirençli organizmalar için ilaçların ulaşmasını engellemekte ve tedaviyi başarısız kılmakta, zaten dirençli olan mikroorganizmaların eradikasyonu zorlaşmaktadır. Bu kavitelerin cerrahi olarak çıkartılmasının ilaçların sterilize edici etkilerine katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Medikal tedavi ile birlikte cerrahi tedavi uygulanan ARB(+) MDR-TB hastalarında %90-95'e varan başarı sağlanmış ve hastaların balgam sitolojileri negatifleşmiştir. XDR-TB'nin tedavisinde uygulanan cerrahi+medikal tedavi ile başarı oranları, MDR'ye göre ne yazık ki daha düşüktür. Olguların ancak %50-70'inde kür sağlanabilmektedir.

Tüberküloz cerrahisinde başarı için bildirilen ana faktörler; deneyimli cerrah, hastanenin cerrahi kalitesi ve postoperatif bakımdır. Kabul edilen operatif mortalite %0-3, majör morbidite oranı %12-30 arasındadır. Cerrahi sırasında minimal invazif metotlar tercih edilmeli, mümkün olduğunca parenkim koruyucu rezeksiyon yapılmalıdır. Ayrıca ameliyat öncesi beslenmeleri düzenlenmeli, hastanın malnutrisyonu bulunmamalıdır. Endobronşiyal tbc'yi ekarte etmek için mutlaka bronkoskopi yapılmalıdır.

Ülkemizde Tüberküloz hastalığı eliminasyon fazındadır. Ancak hasta olmamasına karşın vücudunda mikrop barındırdığı kabul edilen 12-15 milyon kişi olduğu tahmin edilmektedir. Ayrıca göç ve yasadışı turistler nedeniyle özellikle MDR ve XDR riski mevcuttur. Bu nedenle tüberküloz daha uzun bir süre ülkemiz için sorun olmaya devam edecektir.

## HAVA YOLU OBSTRÜKSİYONLARINDA WEANİNG

ZAFER AKTAŞ

Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Büyük hava yolu darlığı (BHYD) trakea, ana bronşlar veya bronkus intermediusun % 50'den fazla daralması olarak tanımlanır. Fizyolojik olarak bir bronş %50 den fazla daralırsa artan hava yolu direnci nedeniyle arkasındaki parankimin ventile olmadığı kabul edilir. BHYD tümör ve tümör dışı hastalıklar sonucu gelişebilmektedir.

Tümör dışı darlıklar:

a) Skar darlıkları (entübasyon/trakeostomi sonrası, enfeksiyon sonrası, inflamasyon sonrası, akciğer transplantasyonu sonrası, lazer rezeksiyonlarından sonra)

b) Dış bası tipinde darlıklar (vasküler anomaliler, lenfadenopatiler)

c) Dinamik darlıklar (trakeobronkomalazi, EDAC)

Tümörlere bağlı darlıklar

a) Malign tümörler

b) Benign tümörler

Tanı: Bilgisayarlı toraks tomografisi ve fiberoptik bronkoskopi ile konur.

Tedavi: Bronkoskopik tedaviler (ablasyon-dilatasyon ve/veya stent) veya cerrahi rezeksiyondur.

BHYD gelişen hastaların bir kısmı akut solunum yetmezliği sonucu endotrakeal entübasyon ve invaziv mekanik ventilasyon (İMV) desteği ile Yoğun Bakım Ünitelerinde (YBÜ) takip edilebilmektedirler. BHYD başlangıçta entübasyon güçlüğüne, takipte pTepe alarmlarına, weaning başarısızlıklarına ve sonuçta reentübasyonlara yol açabilmektedir.

Entübe ve İMV ile takip edilen bir BHYD lı hastanın başarılı weaningi ve ekstübasyonu için büyük hava yolu darlığının cerrahi veya endoskopik yöntemlerle ortadan kaldırılması gereklidir.

Olgu: Yetmiş dört yaşında erkek hasta, bilinen KOAH, OSAS ı var. KOAH atak nedeniyle 1 ay önce 1 ay süreyle YBÜ de İMV ile takip edilmiş. Ekstübe edilerek taburcu edilmiş. Giderek artan solunum sıkıntısı ile acil servisimize başvurmuş. Solunum yetmezliği nedeniyle 5 mm endotrakeal tüple zorlukla entübe edilebilmiş, YBÜ mizde İMV ile takip ediliyor. Post entübasyon trakeal stenoz (PETS) ön tanısı ile girişimsel işlem alındı.

Total intravenöz anestezi (TIVA) ile genel anestezi altında (GAA) entübasyon tüpü çekilerek 14 mm rijit trakeoskopa ucu darlık proksimaline gelecek şekilde entübe edildi. Darlık 5,5 mm çapında idi. Trakeoskop içinden sırasıyla 7,5 – 8,5 – 11 mm rijit bronkoskopa geçilerek darlık alanı dilate edildi. En son 14 mm trakeoskop darlık distaline geçildi. Darlık kord vokalin 3 cm distalinde 4 cm derinliğinde ana karinaya 5,5 cm uzaklığındaydı. 8 mm endotrakeal tüple entübe edilerek YBÜ ne devredildi. Bir gün sonra başarılı weaning ile ekstübe edildi. İki gün sonra göğüs hastalıkları servisine nakledildi.

PETS iskemiye bağlıdır ve %1 görülür<sup>1</sup>. İnsidansı 4,9 kişi/milyon/yıldır<sup>2</sup>. Kaf basıncı 30 mmHg üzerine çıkınca görülür<sup>3</sup>. Riski artıran durumlar; enfeksiyonlar, mekanik irritasyon, steroid kullanımı, pozitif basınçlı ventilasyon, uzamış entübasyondur<sup>4</sup>. 24 saat entübasyondan sonra bile olabilir<sup>5</sup>. Basit ve kompleks darlık olarak iki gruba ayrılır<sup>6</sup>. Tedavide basit darlıklarda 1-3 kez uygulanan dilatasyon çoğu zaman küratiftir (%96-100)<sup>7-11</sup>. Kompleks darlıklarda dilatasyon ve stent tedavisinin başarısı düşüktür (%64-69)<sup>7-11</sup>. Cerrahi rezeksiyonun kür olasılığı yüksektir (%93-94)<sup>12,13</sup>.

PETS YBÜ nde giderek artan başarılı ekstübasyon işlemlerinin sonucunda klinik pratikte giderek artan sayıda gördüğümüz iatrojenik bir BHYD dir. Olgu entübasyon güçlüğüyle başlayıp weaning başarısızlığına kadar ilerleyecek bir dizi YBÜ de hasta yönetimi zorluğu yaratacak olayların girişimsel bronkoskopik yöntemle kolayca çözüldüğü bir olgu olması nedeniyle sunulmuştur. PETS tekrarlayan yoğun bakım yatışı ve entübasyon öyküsü olan hastalarda Yoğun Bakım uzmanları tarafından ayırıcı tanıda akıld tutulması gereken bir hastalıktır.

Kaynaklar

Grenier PA, Beigelman-Aubry C, Brillet PY. Nonneoplastic tracheal and bronchial stenoses. Radiol Clin North Am. 2009 Mar;47(2):243-60.

Nouraei SA, Ma E, Patel A, Howard DJ, Sandhu GS. Estimating the population incidence of adult post-intubation laryngotracheal stenosis. Clin Otolaryngol 2007;32:411-2.

Knowlson GT, Bassett HF. The pressures exerted on the trachea by endotracheal inflatable cuffs. Br J Anaesth 1970;42:834-7.

Merritt RE, Mathisen DJ. Management of nonneoplastic diseases of the trachea. In: General Thoracic Surgery. Ed: Shields TW, et al. Philadelphia 2009: 967-79

Yang KL. Tracheal stenosis after a brief intubation. Anesth Analg 1995;80(3):625-7.

Brichet A, Verkindre C, Dupont J, Carlier ML, Darras J, Wurtz A, Ramon P, Marquette CH. Multidisciplinary approach to management of postintubation tracheal stenoses. Eur Respir J. 1999 Apr;13(4):888-93.

- Galluccio G, Lucantoni G, Battistoni P, Paone G, Batzella S, Lucifora V, Dello Iacono R. Interventional endoscopy in the management of benign tracheal stenoses: definitive treatment at long-term follow-up. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009 Mar;35(3):429-33
- Cavaliere S, Bezzi M, Toninelli C, Foccoli P. Management of post-intubation tracheal stenoses using the endoscopic approach. *Monaldi Arch Chest Dis* 2007;67(2):73-80
- Mehta AC, Lee FY, Cordasco EM, Kirby T, Eliachar I, De Boer G. Concentric tracheal and subglottic stenosis. Management using the Nd-YAG laser for mucosal sparing followed by gentle dilatation. *Chest* 1993;104(3):673-7.
- Brichet A, Verkindre C, Dupont J, Carlier ML, Darras J, Wurtz A, Ramon P, Marquette CH. Multidisciplinary approach to management of postintubation tracheal stenoses. *Eur Respir J.* 1999 Apr;13(4):888-93.
- Dalar L, Karasulu L, Abul Y, Özdemir C, Sökücü SN, Tarhan M, Altin S. Bronchoscopic Treatment in the Management of Benign Tracheal Stenosis: Choices for Simple and Complex Tracheal Stenosis. *Ann Thorac Surg.* 2016 Apr;101(4):1310-7.
- Grillo HC, Donahue DM, Mathisen DJ, Wain JC, Wright CD. Postintubation tracheal stenosis. Treatment and results. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995 Mar;109(3):486-92
- Sarper A, Ayten A, Eser I, Ozbudak O, Demircan A. Tracheal stenosis after tracheostomy or intubation: review with special regard to cause and management. *Tex Heart Inst J* 2005;32:154-8



## BİR PULMONER REHABİLİTASYONU MERKEZİ NASIL KURULUR?

HÜLYA DOĞAN ŞAHİN

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

Günümüzde kronik akciğer hastalıkları, yüksek prevalans, morbidite ve mortalitenin yanısıra hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen, dünya çapında önemli bir sağlık sorunudur. Kronik akciğer hastalarında majör semptom olan dispne, yaşam kalitesini bozan en önemli faktörlerden biridir. Hem restriktif hem de obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda, progresyon nedeniyle kronik solunum yetmezliği geliştiğinde hastaların dispne algısı artar, günlük yaşam aktiviteleri çok azalır, fiziksel dekonduşyon ve egzersiz intoleransı gelişir. Sosyal izolasyon, günlük yaşam aktivitelerinde başkalarına bağımlı olma, anksiyete ve depresyon gibi psikolojik semptomlar takip eden durumlardır. Kronik akciğer hastalıklarında son yıllarda daha da gelişen medikal ve cerrahi tedaviye rağmen kür sağlanamaz ve hastalık ilerlemeye devam eder. Kronik akciğer hastalıklarında tedavinin amacı; semptomları önlemek ve tedavi etmenin yanısıra, solunum fonksiyonlarını artırmak, hastaların fonksiyonel durumlarını ve yaşam kalitelerini iyileştirmektir. Pulmoner rehabilitasyon, hastaların bağımsız, üretken ve tatminkar bir hayat sürmelerini amaçlar. Hastaya özel, multidisipliner bir ekip tarafından uygulanan pulmoner rehabilitasyon programı, kronik akciğer hastalarında, son yıllarda standart bir tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir. Hastaların öz yönetimini ve bağımsızlığını sağlamak, yaşam kalitelerini artırmak için mükemmel bir fırsattır. Hastaya verilen alt ve üst egzersiz eğitimi, beslenme desteği, hasta ve yakınlarının eğitimi, sigara bırakma yardımı, psikolojik ve davranışsal yaklaşımlar sayesinde, hastaların nefes darlığı azalır, egzersiz kapasiteleri artar. Günlük yaşam aktivitelerinde ve fiziksel aktivitelerde artış sağlanır. Hastaların, fonksiyonel bağımlılıkları ortadan kalkar ve yaşam kaliteleri artar. Pulmoner rehabilitasyon programları, rehabilitasyonun tanımında yer alan uygulamaları sunabilme ve amaçlara ulaşımı sağlama özelliklerine sahip olmalıdır. Program yapılandırılmasında uluslararası kabul görmüş bir formül yoktur. Ancak; programlar rehberlerde etkinliği gösterilmiş öneriler doğrultusunda yapılandırılmalı; aynı zamanda personel sayısı, sağlık ve güvenlik unsurları dikkate alınmalıdır.

Multidisipliner ekip; medikal direktör, program koordinatörü, göğüs hastalıkları uzmanı, fizik tedavi-rehabilitasyon uzmanı, fizyoterapist, solunum terapisti, diyetisyen, klinik fizyolog, psikolog, hemşire, iş-uyraşı terapistinden oluşur. Bu ekip oluşturulamıyorsa hasta, fizyoterapist ve göğüs hastalıkları uzmanından oluşan minimum ekip ile program uygulanabilir.

Fiziksel alan, Optimal ışık, ısı, havalandırma ve nemlendirmeye sahip olmalıdır. Ayrıca;

Oksijen kaynağı, Egzersiz ve uygulamalı etkinlikler için yeterli alan, ayna ile kaplanmış en az bir duvar, kıyafet değiştirme kabini, lavabo, bekleme ve resepsiyon alanı, yeterli/güvenli park alanı, engelliler için binaya ulaşım olanakları, dinlenme odaları, bulunmalıdır.

Egzersiz Eğitimi için: Bisiklet ergometre, treadmill, kol ergometre, step tahtaları, elastik bantlar, ağırlıklar gerekmektedir. Acil durumlar için, tansiyon aleti, steteskop, pulse oksimetre, acil yardım çantası bulundurulmalıdır.

Eğitilmiş ve tecrübeli bir ekip tarafından, uygun fiziksel koşullarda uygulanan PR programı ile kronik akciğer hastalarının dispne algıları azalır, egzersiz kapasiteleri artar, psikolojik semptomları azalır ve yaşam kaliteleri iyileşir. Acil başvuru sayıları ve hastane yatışları önemli oranda azalır, bu nedenle maliyet etkin bir programdır.

## BAĞ DOKUSU HASTALIĞI

Dilaver Taş  
Başkent Üniversitesi, İstanbul Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi

Ellidört yaşında kadın hasta, 4-5 aydır parmak eklemleri, el ve dirsekler, ayak parmak eklemleri, ayak bilekleri ve dizlerinde ağrı ve 2-3 yıldır nefes darlığı Şikayetleri nedeniyle başvurdu. Hastaya 2 yıl önce başvurduğu hastanede astım tanısı konduğunu, nefes ağacı ilaç kullandığını ifade ediyordu. Ağrıları nedeniyle daha önce Ortopedi ve Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon poliklinik muayeneleri olmuş. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç kullanmış.

Özgeçmişinde hipertansiyon, allerjik astım, patent foramen ovale ve myoma uteri tanıları mevcuttu. Fizik muayenesinde genel durum iyi, bilinç açık koopere, ateş 36,4 C, oksijen saturasyonu %98, TA:120/70 mmHg, Nb: 82/dk bulundu. Oskültasyonla bilateral hemitoraks arka kaidede seyrek ince raller duyuldu. Kalp sesleri dinlemekle düzenli, pulmoner odakda midsistolik oskültasyonla 2/6 sufl mevcuttu. Ekstremitte muayenesinde bilateral i epikondil hassasiyeti, bilateral dizlerde krepitasyon, bilateral el bilekleri ve metakarpal falankslarda hassasiyet saptandı.

Rutin laboratuvar tetkiklerinde sedimentasyon ve CRP ykseklıği dışında önemli anormallik yoktu. PA Akciğer grafisinde bilateral tüm zonlarda heterojen lokal infiltrasyon alanları görüldü. Toraks BT'de her iki akciğer st lobda dağınlık yerleşimli buzlu cam görünümleri izlendi. Sağ akciğer st lob posterior segmentte plevraya oturan 34x29 mm çaplı hava bronkogramı içeren konsolidasyon görüldü. Solunum fonksiyon testi normal sınırlarda bulundu. Deri prick testinde allerjen reaksiyonu saptanmadı. Ancak total IgE 1106,15 IU/mL ölçüldü. Fiberoptik bronkoskopi ile sağ akciğer st lob posterior segmentten bronkoalveoler lavaj alındı. Lavajda hemoraji gözlenmedi. Sitolojik inceleme malignite yönünden negatif saptandı. Nonspesifik kültürde üreme olmadı. Mikroskopik incelemede asidorezistan basil görülmedi. BAL CD4/CD8 oranı 2,16 bulundu. Lenfosit oranı %45, nötrofil oranı %40 ve eozinofil oranı %3 bulundu. Romatolojik belirteçlerden antinkleer antikor, anti ds DNA yüksek titrasyonda pozitif ve p-ANCA pozitif bulundu. Pnömoni, akciğer tüberkülozu gibi enfeksiyonlar, alveoler hemoraji, malignite gibi olası tanılar dışlandıktan sonra; mevcut bulgularla hastaya sistemik lupus eritematozus tanısı kondu. Tedavi sonrası yapılan klinik ve radyolojik incelemede hastanın Şikayetleri kayboldu ve toraks BT de anormal görünümlerde rezolüsyon izlendi. Hasta takibe alındı.

## SUBSEGMENTER EMBOLİNİN RADYOLOJİK TANISI

Koray Hekimoğlu  
Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi

TUSAD Kongre Konuşma Özeti  
27 Ekim 2019 Pazar  
B Salonu Oturum 2 “Embolide Tartışmalı Konular” 8.30-9.45

Pulmoner Tromboemboli (PTE), akut seyirli ve mortalitesi oldukça yüksek olan, kesin ve net tanının oldukça hızlı konulmasını gerektiren bir klinik antitedir. Günümüzde PTE tanısında, Bilgisayarlı Tomografi (BT) ile gerçekleştirilen Pulmoner Anjiyografi (BT-PA) altın standard olarak kabul edilmekte olup özgülüğü yaklaşık %96 düzeyindedir. Son yıllarda BT teknolojisinde oluşan hızlı teknolojik gelişme ve çok kesitli BT sistemlerinin kullanılması ile PTE tanı oranında yaklaşık %40-50 oranında artış gerçekleşmiştir. Çok yeni bir BT sistemi olan Dual-enerji BT ile ise, PTE tanısı çok daha az kontrast madde kullanarak, çok daha net ve daha yüksek doğruluk oranı ile gerçekleştirilebilmenin yanısıra, eşzamanlı olarak akciğerlerin BT - perfüzyon değerlendirmesinin de yapılabilmesini sağlamaktadır. BT-PA'nin Perfüzyon görüntüleriyle beraber değerlendirilerek yorumlanması Dual-Enerji BT sistemlerinin PTE tanısındaki özgülüğünün % 100 düzeyine kadar çıkmasını sağlamıştır. Sistemin etkinliğinin artması ile beraber subsegmenter PTE olguları da yaklaşık iki misli oranda daha sıklıkla tanı konabilir hale gelmiştir. Subsegmenter PTE, klinik önemi tartışmalı olmakla beraber olgudaki yerleşim ve yaygınlığına göre halen önemli bir antite olarak kabul edilmektedir. Güncel BT sistemleri ile PTE değerlendirmesinde diğer emboli odakları ile beraber -eğer varsa- subsegmenter PTE odaklarının ve akciğer perfüzyonunun da net olarak yorumlanması gerekmektedir.

## HASTA-VENTİLATÖR UYUMU/UYUMSUZLUĞUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Gülbin Aygencel

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD Yoğun Bakım BD

Mekanik ventilasyon sırasında, solunum sistemini iki pompa etkiler;

1-Ventilatör ve

2-Hastanın solunum kas pompası

Şayet bu pompalar hastanın ihtiyacını karşılayacak şekilde uyum içinde çalışmazlar ise sorun ortaya çıkar.

Hasta-ventilatör uyumsuzluğu;

Hastadan veya ventilatörden kaynaklı sorunlar sonucunda ortaya çıkabilir. Ama sonuçta solunumsal distres içinde olan ve ventilatör ile savaştan bir hasta ortaya çıkar ve erken tanınmaz ve müdahale edilmez ise bazen ciddi komplikasyonlara ve mortaliteye neden olabilir.

Hasta ventilatör uyumsuzluğunun sonuçlarını sıralarsak;

Hasta-ventilatör boğuşması

Daha fazla sedasyon gereksinimi

Solunum işinde artış

Akciğer hasarı

Diyafagma ve solunum kas hasarı

Ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğu

Oto-PEEP

'Weaning' uzaması veya gecikmesi

Uzun süreli yatış

Maliyet artışı

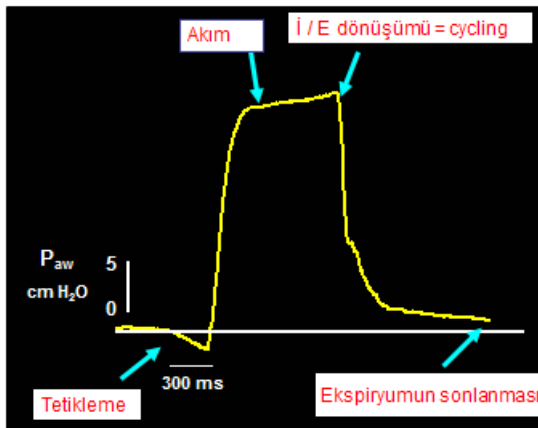
Ölüm

Hasta- ventilatör uyumsuzluğunun hasta ile ilişkili sebeplerini gözden geçirirsek; havayolu problemleri, bronkospazm, sekresyon, altta yatan hastalıklar (pulmoner ödem, pulmoner emboli, pnömotoraks vb), anormal solunum dürtüsü, anksiyete, abdominal distansiyon, vücut pozisyonu vb. olarak sayabiliriz.

Hasta- ventilatör uyumsuzluğunun ventilatör ile ilişkili sebeplerini de gözden geçirirsek; sistemde kaçak, solunum devresinde fonksiyon bozukluğu, ventilatördeki teknik sorunlar, gaz sistemindeki teknik problemler ve hasta-ventilatör a/dissenkronisi yer alır. Hasta ventilatörle senkronize olduğu zaman ventilatör hastanın inspiyum ve ekspiyum zamanlamasına duyarlı ve hastanın akım gereksinimlerine cevap verebilmektedir. İdeal koşullarda mekanik ventilatörlerde; inspiyum tetikleme zamanı hasta ile senkronize olmalı, ventilatörün verdiği akım inspiyumun herhangi bir zamanında hastanın gereksinimini karşılayacak miktarda olmalı ve inspiyumdan ekspiyuma geçiş senkronize olmalıdır.

Hasta-ventilatör etkileşimini Şekil 1'de görmekteyiz.

Hasta-Ventilatör Etkileşimi



Hasta-ventilatör uyumsuzluğunun tiplerini ventilasyonun safhalarını göre aşağıdaki tabloda (Tablo 1) görmekteyiz .

Tablo 1- Hasta-ventilatör uyumsuzluğunun tipleri

Ventilasyonun safhaları	Uyumsuzluğunun tipi
Hasta soluğu başlatır	<b>Tetikleme uyumsuzluğu</b> 1. Tetikleyememe 2. Çift tetikleme 3. Oto-tetikleme
Hasta ventilatörden hava akımı ister	<b>Akım uyumsuzluğu</b> 1. Hız uyumsuzluğu 2. Patern uyumsuzluğu
İnspirasyonun sonlanması	<b>Terminasyon uyumsuzluğu</b> 1. Premature (erken) 2. Gecikmiş
Ekspirasyonun sonlanması	<b>Ekspirasyon uyumsuzluğu</b>

#### A-Tetikleme Uyumsuzluğu

Tetikleme, ventilatörlerin, hastanın solunum eforunu algılaması için yapılan duyarlılık ayarıdır. Ventilatörlerin tetiklenmesi; basınç, akım ve zaman tetikleme şeklinde olabilir.

Tetikleme fazında ventilatör monitöründeki akım, basınç ve volüm traselerine bakarak tetikleme gecikmesi, etkin olmayan tetikleme çabaları ve oto-tetikleme gibi anormal durumlar fark edilebilir.

1-Tetikleyememe: Hastanın solunum çabasının ventilatör tarafından algılanamaması ve yeni bir solunumun başlatılmamasıdır.

Hasta ile ilgili faktörler; baskılanmış solunum merkezi, zayıf inspirasyon kasları, kısmen tıkanmış tüpler, alkaloz, HCO<sub>3</sub> artışı, oto-PEEP'e neden olan hastalıklar (Ör: KOAH)

Ventilatör ile ilgili faktörler; yüksek PSV desteği, yüksek tidal volüm veya uzun inspirasyon zamanı (hava hapsi ve oto-PEEP'e neden olur), ekspirasyon valinin açılmasında gecikme, nebulizatör kullanımı, yüksek tetikleme duyarlılığı (uygunsuz tetikleme ayarı)

Oto-PEEP; hava hapsine bağlı, ekspirasyonun sonunda alveollerde kalan atmosfer basıncının üzerindeki rezidüel basınçtır. Anormal bir bulgudur. Occult PEEP, intrensek PEEP (PEEPi), dinamik hiperinflasyon diğer isimleridir. Akım-zaman traselerine bakarak veya end-ekspiratuar duraklama manevrası ile varlığı ve miktarı anlaşılır.

Oto-PEEP Nedenleri:

Havayolu obstrüksiyonu, Akciğer elastisitesinin azalması, solunum sayısının artması (talep artması), sekresyon artışı, uygunsuz ventilatör ayarları (akış hızının düşük olması, I/E oranının yüksek olması, kısa ekspirasyon zamanı,vb), ventilatör devresinde bası, kıvrılma olarak sıralanabilir.

Oto-PEEP Sonuçları ise:

Solunum işi artar

Barotravma riski artar

Venöz dönüş ve kardiyak output azalır

Hipotansiyon olur

Pulmoner vasküler rezistans artar

Hipoksi olur ve aritmiler provoke olabilir.

Oto-PEEP'i azaltmak için;

Dakikalık ventilasyonu azaltmak (; ama pH>7.20 olmalı) (Tidal volümü azaltmak, dakika solunum sayısını azaltmak)

Ekspirasyon süresini uzatmak (İnspirasyon hava akımını artırmak, inspirasyon sonu duraklama yapmamak)

Hava akımına olan direnci azaltmak (Medikal tedavi -Bronkodilatör, steroid vb, sekresyonların temizlenmesi, entübasyon tüpünün çapının en az 8 olması, entübasyon tüpünün açıklığının sürdürülmesi) ve

PEEP'e eklemek olabilir.

2-Çift Tetikleme: Kısa bir ekspirasyon ile ayrılmış ilki hasta tarafından başlatılan ard arda 2 inspirasyon demektir. Başlatılan ve alınan nefes sonunda hastanın hala inspiratuar eforu devam ediyorsa ventilatörü tekrar tetikleyebilir ve 2. bir nefes başlatabilir.

### Çift Tetikleme Nedenleri;

Ventilasyon gereksinmesi fazla olan hastada inspirasyon zamanının kısa ayarlanması neden olabilir.

Ventilatörün inspirasyon zamanı hastanın inspirasyon zamanından daha kısadır.

Ventilatörün inspirasyonu bittiğinde hastanın inspirasyonu bitmediğinden ventilatör tekrar tetiklenir.

Sabit hava akımı kullanıldığından volüm kontrollü ventilasyonda daha sıkır.

### Çift tetikleminin önlenmesi;

İnspirasyon süresini arttırmak ya da tidal volümü arttırmak sorunu çözebilir.

Solunum dürtüleri değişken olan hastaları volüm kontrolden basınç kontrole yada dual modlara geçirmek değişken akım olanağı sağlayacağı için yararlı olabilir.

Neden bulunamazsa sedasyon düşünülmelidir.

3-Oto-tetikleme: Hasta eforu olmaksızın ventilatörün tetiklenmesidir.

### Oto-tetikleme Nedenleri;

Ventilatör devresinde sıvı

Hava kaçakları

Göğüs tüpünden kaçaklar

Ventilatör devresinden nebulizasyon sırasında

Yüksek kalp debili klinik durumlar, valvüler kalp hastalığı, kardiyomegali

Solunum dürtüsünün, solunum sayısının az olduğu durumlarda ya da apne testi sırasında ventilatör devresinde akımın azalması sırasında sistemdeki herhangi bir gürültü de ventilatörü tetikleyebilir.

### Oto-tetiklemenin önlenmesi;

Tetikleme duyarlılığının azaltılması, akım tetiklemeden basınç tetiklemeye geçilmesi engellenmesinde yardımcı olabilir.

Burada bir de 2013 yılında Akoumianaki ve ark. tanımladığı ters tetikleme (reverse triggering) olayından bahsetmek isterim. İlk defa ARDS hastalarında tanımlanmıştır. Kabaca derin sedasyon altındaki hastalarda ventilatör insüflasyonunun diyafragma kas kontraksiyonunu tetiklemesi yani hastanın inspiyumunun mekanik ventilatör tarafından başlatılmasıdır.

### B-Akım Uyumsuzluğu

Akım hastaya 3 şekilde verilebilir: Sabit akım hızı (eg; A/CMV, SIMV), Değişken akım hızı (eg; pressure-control ventilation), Kombine akım hızları (Volüm garantili basınç desteği gibi dual modlar).

Genellikle 60L/dakika (40-100 L/dak) olarak ayarlanır. Yüksek inspirasyon akım hızı ile inspirasyon süresi kısılır ve sonuç olarak ekspirasyon süresi uzar. Dinamik hiperinflasyon azalır ve CO2 atılımı artar. İnspirasyon akım hızı yavaşlatılırsa inspirasyon süresi uzar ve hipoksemik hastalarda oksijenasyon daha iyi sağlanır.

### 1-Akım hızı ile ilgili uyumsuzluk

Yavaş akım hızı: İnspirasyon uzar, ekspirasyon kısılır ve oto-PEEP ve tetikleme yetersizliğine neden olabilir

Aşırı akım hızı: Basınç eğrisinin çıkan kesiminde aşırı diklik ile anlaşılır. İnspirasyon kısılır, hipoksi olabilir.

### 2-Akım paterni ile ilgili uyumsuzluk

Azalan akım kalıbı KOAH da tercih edilir. Kare akım kalıbı inspirasyonu uzatabilir, ekspirasyon kısılır ve oto-PEEP ve tetikleme yetersizliğine neden olabilir.

Basınç kontrollü ventilasyonda akım hızı değişkendir. Solunum sisteminin kompliyansı, hedeflenen basınç, hasta eforu akım hızını etkiler. Yeterli yükselme zamanı (rise-time) ile basınç eğrisinin ilk bölümü dışı doğru bombeleşir.

### Aşırı (hızlı) yükselme zamanı

Erken soluk kesilmesi ve çift tetikleme ile sonuçlanabilir.

### Yetersiz (yavaş) yükselme zamanı

İnspirasyon uzar, ekspirasyon kısılır. Nöral uyumsuzluk gelişebilir. Oto-PEEP ve tetikleme sorunları oluşabilir.

### Akım uyumsuzluğunun önlenmesi;

Yüksek akım ihtiyacı olan hastada basınç ve yükselme zamanı iyi ayarlanırsa basınç hedefli ventilasyon modları hasta uyumunu daha çok artırır. Yüksek solunum ihtiyacı anksiyete veya ağrıya bağlı ise bu durumların kontrol altına alınabilmesi için gerekli yaklaşımlar yapılmalıdır.

### C- Ekspiryum Uyumsuzluğu

Bu uyumsuzluk ventilatörün ekspiryum valvinin hastanın nöral inspiyumunu bitmeden açılmasıyla veya hastanın inspiyumunu bittiği ve ekspiryuma başladığı halde hala kapalı olmasıyla ortaya çıkar. Ekspiratuar asenkroni hastada rahatsızlığa neden olur, hastanın inspiyum ve ekspiryum solunum işini ve inspiyum tetikleme cevabını olumsuz etkiler.

Ekspiryum uyumsuzluğu ile en sık KOAH'da karşılaşılır. Sonucunda solunum iş yükü artar, basınç artışı olur, yüksek sedasyon

ihtiyacı ve ventilatörden ayrılma güçlüğü yaşanır.

Ayarlanan basınç düzeyi yüksek veya aşırı basınç desteği var ise,  $T_i$  uzun ise,  $V_{tidal}$  yüksek ise, akım hızı düşük ise ve inspiryum sonu pause yapılmış ise ekspiryum valfinin açılması gecikir ve ventilatörün inspiryumunu, nöral ekspiryum sırasında da devam eder ( $T_i$  uzar), PEEPi artar. Ajitasyon, uyum zorluğu, barotravmaya yol açabilir.

Ayarlanan basınç düzeyi düşük ise, dinamik hiperinflasyon var ise,  $T_i$  kısa ise ventilatör inspiryumunu hasta inspiryumundan önce sonlanır ve çift tetikleme olabilir.

Sonuçta; Mekanik ventilasyon sırasında hasta ventilatör uyumsuzluğu sıkır. Bu uyumsuzluk asiste veya destekli modlarda daha fazladır. Hasta-ventilatör uyumsuzluğu klinikte istenmeyen sonuçlara neden olabilir. Mekanik ventilatördeki hastaların yakın takibi ve ventilatör ve hastabaşı mönitör alarmlarına dikkat edilmesi önemlidir. Fizik inceleme ve akım-zaman, basınç-zaman traseleri uyumsuzluğun belirlenmesinde çok önemlidir.

Referanslar:

1- Gilstrap D, MacIntyre N. Patient-Ventilator Interactions: Implications for Clinical Management. Am J Respir Crit Care Med. 2013; 188(9): 1058-68.

2- Akoumianaki E, Lyazidi A, Rey N, Matamis D, Perez-Martinez N, Giraud R, et al. Mechanical ventilation-induced reverse-triggered breaths: a frequently unrecognized form of neuromechanical coupling. Chest. 2013;143(4): 927-38.

## KOAH

MURAT YALÇINSOY

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Amaç:** Kronik obstrüktif akciğer hastalığının (KOAH) akut alevlenmesi olan hastalarda sistemik kortikosteroid tedavisi, zayıflatıcı yan etkilerle ilişkilidir. Bu nedenle, sistemik kortikosteroid maruziyetini azaltmak için stratejiler acilen gereklidir ve tedaviye kişiselleştirilmiş bir biyobelirteç rehberli yaklaşımla önerilebilir. Bu çalışmanın amacı, eozinofil sayılarına dayanan bir algoritmanın, KOAH'ın akut alevlenmesi olan hastanelere başvuran hastalarda sistemik kortikosteroid maruziyetini güvenli bir şekilde azaltıp azaltmayacağını belirlemektir.

**Yöntem:** Danimarka'da üniversiteye bağlı üç farklı hastanenin solunum bölümlerinde çok merkezli, randomize, kontrollü, açık etiketli, aşağılık olmayan bir deneme yaptık. Uygun katılımcılar, katılımcı bölgelere kabul edildikten sonraki en geç 40 yaşları arasında, bilinen hava akımı sınırlaması olan (bir postbronkodilatör FEV<sub>1</sub> / zorunlu hayati kapasite [FVC] oranı  $\leq 0.70$  olarak tanımlandı) ve uzman tarafından doğrulanmış bir teşhisi olan hastalardı. Solunum tıbbi doktoru tarafından sistemik kortikosteroidler başlatmak üzere görevlendirilen KOAH. Hastaları (1: 1) eozinofil eşliğinde veya sistemik kortikosteroidlerle standart tedaviye rastgele atadık. Hem araştırmacılar hem de hastalar grup atamasından haberdardılar. Tüm hastalara ilk gün 80 mg intravenöz metilprednizolon verildi. Eozinofil eşliğinde grup, kan eozinofil sayısının L başına en az  $0.3 \times 10^9$  hücre olduğu günlerde günde 37.5 mg prednisolon oral tablet (en fazla 4 gün boyunca) verilen ikinci gündendi. eozinofil sayısının düşük olduğu günlerde prednisolon uygulanmamıştır. Tedavi süresince bir hasta taburcu edildiyse, 5 günlük süre içinde kalan günler için son ölçülen eozinofil sayısına dayanan bir tedavi verildi (son gözlem ileri sürüldü). Kontrol grubu 4 gün boyunca ikinci günden itibaren günde 37.5 mg prednisolon tablet aldı. Birincil sonuç, işe alımdan sonraki 14 gün içinde canlı ve hastanede kalan gün sayısıydı ve tedavi niyeti ile değerlendirildi. İkincil sonuçlar, 30. günde tedavi başarısızlığını (örn. Acil servis ziyaretleri ile sonuçlanan ciddi KOAH alevlenmesi, hastaneye yatış veya farmakolojik tedaviyi yoğunlaştırma ihtiyacı), 30. günde ölüm sayısı ve sistemik kortikosteroidlerle tedavi süresini içermiştir. Kısırlık dışılık marjı 1/2 gündü (SD 3/8). Bu deneme, NCT02857842 numaralı ClinicalTrials.gov'a kayıtlı olup, Ocak 2019'da tamamlanmıştır.

**Bulgular:** 3 Ağustos 2016 ile 30 Eylül 2018 tarihleri arasında eozinofil eşliğinde 159 hasta ve kontrol grubunda 159 hasta ITT analizlerine dahil edildi. İşe alımdan sonraki 14 gün içinde canlı ve hastanede kalan günler arasında gruplar arası fark yoktu: eozinofil destekli grupta ortalama 8/9 gün (% 95 CI 8/3-9/6)

9/3 gün (8/7-9/9) kontrol grubunda (mutlak fark  $-0.4$ , % 95 CI  $-1.3$  ila  $0.5$ ;  $p = 0.34$ ). 30 günde tedavi başarısızlığı meydana geldi eozinofil destekli gruptaki 159 hastanın 42'sinde (% 26) ve kontrol grubunda 159'un 41'inde (% 26) kontrol grubu (fark  $0$  -% 6, % 95 CI  $-9.0$  -  $10.3$ ;  $p = 0.90$ ). 30 gün içinde eozinofil destekli gruptaki 159 hastanın 9'u (% 6) ve kontrol grubundaki 159 hastanın altı'sı (% 4) ölmüştü (fark  $1$  -% 9, % 95 CI  $-2.0$  -  $4.3$ ). Ortalama sistemik kortikosteroid süresi eozinofil rehberli grupta daha düşüktü: 2 gün (IQR  $1.0$  -  $3.0$ ) kontrol grubunda 5 gün ( $5.0$  -  $5.0$ ),  $p < 0.0001$ .

**Yorum:** Eozinofil eşliğinde tedavi, hayatta ve hastanede kalan gün sayısı için standart bakım ile karşılaştırıldığında düşüktür ve bazı ikincil sonuç önlemlerine zarar veremememize rağmen, sistemik kortikosteroid maruziyetinin süresini azaltmıştır. Daha büyük çalışmalar, bu stratejinin tam güvenlik profilini ve KOAH alevlenmelerinin yönetimindeki rolünü belirlemeye yardımcı olacaktır.

referanslar  
1 Wedzicha JA, Singh R, Mackay AJ. Acute COPD exacerbations. Clin Chest Med 2014; 35: 157-63.

2 Camp J, Cane JL, Bafadhel M. Shall we focus on the eosinophil to guide treatment with systemic corticosteroids during acute exacerbations of COPD?: PRO. Med Sci (Basel) 2018; 6: E74.

3 Duman D, Aksoy E, Agca MC, et al. The utility of inflammatory markers to predict readmissions and mortality in COPD cases with or without eosinophilia. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2015;10: 2469-78.

4 Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 1418-22.

5 Walters JA, Tan DJ, White CJ, Gibson PG, Wood-Baker R, Walters EH. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2014; 9: CD001288.



## 21.YY DA HASTALIK NEDENİ OLARAK ÇEVRE

Sibel Öktem Ayık  
İzmir Özel Ekol Hastanesi

Tarımsal ilaçlamanın Az Konuşulan Zararı: Solunum Hastalıkları

Tarımsal ilaçlar halk arasında böcek ilacı olarak bilinmesine rağmen ziraat alanında bitki koruma ürünleri, pestisit ve biyosit olarak isimlendirilmektedir.

Ziraat Mühendisleri Odası web sayfasında Bitki koruma ürünleri (BKÜ), zararlı organizmaların zararlarını azaltmak ve onları kontrol altına almak için kullanılan madde ya da maddelerden oluşan karışımların genel adıdır şeklinde tanımlanmıştır ve bu ürünlerin kullanılması sebebi olarak da tüketicilere yeterli ve güvenli gıda sağlayabilmek için hem yüksek verimli hem de nitelikli tarımsal ürünler yetiştirilmesi gerekliliği belirtilmiştir. Modern tarımda kaliteli ve yüksek verimde ürün elde etmek için günümüzde BKÜ-pestisit kullanılması dışında bir olasılık yok gibi görünmektedir.

Pestisit kimyasal bir madde, dezenfektan, virüs ya da bakteri gibi biyolojik bir canlı olabilir.

İnsektisit: Böceklerle, haşşerelelere karşı kullanılan maddeler

Herbisit: Yabani otlara karşı kullanılan maddeler

Fungusit: Mantarlara karşı kullanılan maddeler

Akarasit: Akarlara karşı kullanılan maddeler

Avisit: Kuş öldürücüler

Mollusit: Yumuşakçalara karşı kullanılan maddeler

Rodentisit: Kemirgenlere karşı kullanılan maddeler

Nematisit: Nematotlara karşı kullanılan maddeler

Defoliantlar: Yaprak dökücüler

Piyasada yüzlerce çeşit pestisit mevcuttur. Farmakolojik alanda sürekli yeni bir formülasyon üretilmektedir. Klinik olarak zararlı etkileri saptanan pestisitlerin kullanımı önce Avrupa Birliği ülkelerinde, sonra ülkemizde tedrici olarak yasaklanmakta ve piyasadan çekilmektedir. Fakat satışlar reçete üzerinden yapılmadığı için yasaklanmış ürünler çoğunlukla çiftçiler tarafından bu dönemde depolanarak uzun süre kullanılabilir.

Üretim, kullanım, taşıma ve imha esnasında kaza ile yoğun şekilde maruziyet olduğunda, insanlar ve çevreye akut zararlar verebilmektedir. Ayrıca kullanım sırasında ilacın özelliklerine göre insanlar, hayvanlar ve çevreye uzun dönemde de kalıcı ve geçici pek çok zararlar oluşturabilmektedir.

Pestisitlerin Vücuda Giriş Yolları:

Direkt temas; Cilt, göz, kulak, ağızdan,

Gastrointestinal sistem yoluyla; direkt içme, besinlerde bulaş, içme sularına bulaş

Solunum yolu ile; Direkt inhalasyon, atmosferden indirekt olarak yayılım

Pestisitlerin Etkileri:

Konumuz her ne kadar solunum sistemi etkileri olsa da diğer sistemler üzerine etkileri bilinmediğinde tanı koymak zorlaşabilir.

Genel olarak diğer sistem etkileri:

Sinir sistemi: Vejetatif sendrom, polinöropati, radikülopati, ensefalopati, retrobulber nevrit, distoni ve retinal anjiyopati.

Kardiyovasküler sistem: Kronik miyokard toksisitesi, kronik koroner yetmezlik, hipertoni ve hipotoni

Karaciğer: Kronik hepatit, kolesistit, hepatokolesistit, detoksifikasyon ve diğer fonksiyonlarda bozulma

Böbrekler: Albuminüri, noktüri, üre ve kreatinin artışı, salgı fonksiyonunda azalma ve düşük klerens

Gastrointestinal sistem: Kronik gastrit, duodenit, ülser, kronik kolit (hemorajik, spastik ve polipoit oluşumlar), hipersekresyon ve hipoasitide

Dolaşım sistemi ve kan: Lökopeni, retikülositlerde artma, lenfositoz, eosinopeni, lenfopeni, monositoz ve hemoglobinde değişimler

Deri: Dermatit, egzama

Gözler: Konjunktivit, blefarit

Solunum Sistemi Üzerine Etkileri: kronik trakeit, kronik bronşit, KOAH, fibrotik akciğer hastalıkları, anfizem, astım, akciğer ödemi, solunum yetmezliği, akciğer karsinomu.

Akut temaslarda (kaza, suisit ve kullanım esnasında yoğun maruziyet) maddenin vücuda giriş yolu ve kimyasal özellikleri klinik bulguları etkilemektedir. Organofosfor insektisitler, karbamatlı insektisitler; asetil kolin esteraz inhibisyonu yaparak kolinerjik ve

nikotirik reseptörler üzerinden akut solunum yetmezliği ve ölümlle sonuçlanan tablolara sebep olabilmektedir. Aynı zamanda bronkore, bronkospazm, akciğer ödemi, hipersensivite reaksiyonları gelişebilir.

Paraquat insektisitler için; vaka taktimi şeklinde bildirilmiş zararlanmalar mevcuttur. Akut solunum yetmezliği, akut akciğer zararlanması, kronik dönemde intersitisyel akciğer hastalığı şeklinde etkileme yapabilmektedir.

Preteroidler (Pretrinler) ; İnsektisit grubunda en masum olarak bilinmesine rağmen kolinerjik etkilenmeler yapabilmektedir. Se-rebrovasküler bulgular, hipersalivasyon, miyozit, kontakt dermatit, rinit, astım atağı, hipersensivite bulguları, akciğer ödemi şeklinde bildirilen vakalar mevcuttur.

Warfarin grubu rodentisitler; kanama diyatezi , akciğer hemorajisi yapabilmektedir.

Pestisitlere maruziyetlerin uzun dönemde kanserojenik etkileri olduğu pek çok yayında bildirilmektedir. Gebelik döneminde maruziyetlerin gelecek nesillerde otizm, gelişim anormallikleri yaratabileceği üzerinde durulmaktadır.

Hasta karşımıza kronik trakeit, kronik bronşit, KOAH, fibrotik akciğer hastalıkları, anfizem, astım, akciğer ödemi, intersitisyel akciğer hastalıkları ya da akciğer karsinomu kliniği ile geldiğinde etiyolojik ajanın ne olduğunu ancak şüphe ile bulabiliriz. Kişinin çalışma alanı, hobileri, çevresel maruziyetleri ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır. Eğer pestisit maruziyeti varsa bu ilacın kimyasal özellikleri ayrıntılı olarak incelenmelidir. Farmakolojik etki mekanizması araştırılmalı gerekli literatür taramaları yapılmalı ve ilaç etkileri Tarım Orman Bakanlığın'da Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğüne bildirilmelidir.

## KOAH TEDAVİSİNDE OPTİMAL YAKLAŞIM

Alevlenme, Semptomlar, Akciğer Fonksiyonları; Hangisi Önemli ?

Mukadder Çalkoğlu

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi

GOLD, KOAH'ı akciğerlerin zararlı parçacıklar veya gazlara anormal tepkisi sonucu ortaya çıkan ve tamamen geri dönüşümlü olmayan hava akımı sınırlaması ile karakterize, önlenemez ve tedavi edilebilir bir hastalık olarak tanımlamaktadır. Hastalık, uzun bir subklinik evreden sonra, öksürük, balgam çıkarma, başlangıçta eforla ortaya çıkan nefes darlığı gibi semptomlar, tekrarlayan akut kötüleşmeler, hava yolu kısıtlanmasında artış ve gaz değişiminde ilerleyici bir bozulmayı takiben solunum yetersizliği, koroner arter hastalığı ve akciğer kanseri gibi bir çok ilişkili komorbiditelerle seyrederek. KOAH'ın belki de en zorlayıcı özelliği kompleks ve heterojen bir hastalık olmasıdır ki bu, KOAH'da optimal tedavinin belirlenmesini zora sokmaktadır. Benzer özellikler ve sonuçlara sahip hastaları bir sınıfta toplamak gerekliliği ve fenotiplere göre bireyselleştirilmiş tedavi stratejisi 2000'li yılların başından beri hayatımıza yaygın olarak girmiştir. KOAH'da iyi yönetim ve optimal bireysel tedavi için hastaları bir sınıfta toplamak (fenotipleme) başta yeterli bir yaklaşım gibi gelse de zamanla artan kanıtlar, hastada fenotipik bir overlap olabileceğini, benzer fenotipli hastaların farklı bir biyolojik mekanizmaya (endotip) sahip olabileceğini göstermiştir. Bu nedenle belki de sorunu çözmek için fenotipinin altında yatan endotipleri bilmek gerekmektedir. Ancak endotip-fenotip-tedavi ilişkisi oldukça karmaşık ve hala iyi anlaşılmamış durumdadır. Bugün en iyi tanımlanmış fenotipler kronik bronşit, amfizem, sık alevlenen ve AKOS şeklinde sayılabilir. KB, KOAH'ın sık rastlanan bir formudur ve kronik öksürük, balgam, AC fonksiyonlarında hızlanmış azalma ve yüksek alevlenme sıklığı ile ilişkilidir. Bu fenotipte balgamda artmış nötrofil ve eozinofil sayısı, artmış inflamatuvar mediatörler (Eotaxin, MCP-1, IL-6, IL-13, TNF-a), artmış münin gen transkripsiyonu ve mukus aşırı sekresyonu endotipik özellikler olarak sayılabilir. Dolayısıyla KB'te tedavinin odak noktası inflamasyonun kontrolü, silier transportun artırılması, mukus üretiminin azaltılması, mukusun parçalanması yolu ile hava yolu tıkanıklığının ve öksürük/balgam yakınmalarının ortadan kaldırılması olmalıdır.

Amfizem fenotipine sahip bir hasta da ise tedavide odaklanılacak temel nokta hiperinflasyona bağlı temel semptom olan nefes darlığının rahatlatılması olacaktır.

Sık alevlenmeli hastalarda ise alevlenmelerin önlenmesi ve tedavisi öne çıkmaktadır. Sonuç olarak, KOAH tedavisinin amacı semptomları hafifletmek, akciğerlerin işlevsel bozulması önlemek ve ortaya çıkan olumsuz sonuçları ve komplikasyonları tedavi etmektir. 1998 de ilk kuruluşundan bu yana sürekli ve düzenli bir şekilde KOAH ile ilgili tüm alanlardaki gelişmeleri ve sonuçlarını klinisyenlere ulaştıran GOLD, 2011 genel gözden geçirme raporunda özellikle "KOAH değerlendirme" ve "stabil KOAH tedavi stratejisi" alanlarında önemli değişikliklere yer verdi. Yine bu raporda tanıdaki küçük değişikliklerin dışında, KOAH'da hava akım kısıtlamasının kalıcı olduğu, alevlenmeler ve komorbiditelerin hastalık şiddetini etkilediği de vurgulandı (GOLD 2011).

Yıllardır KOAH'da semptomların düzeyi, spirometrik anormallüğün şiddeti, alevlenmelerin sıklığı ve şiddeti, komorbiditelerin varlığı, yaşam kalitesi ve gelecek risklerin tedaviye rehberlik edebileceği yönündeki kanıtların birikmesiyle GOLD 2011-13 raporunda ilk kez KOAH yönetimini iyileştirmek için «birleşik değerlendirme» adı altında "semptom düzeyi, hava akımı kısıtlamasının derecesi (FEV1) ve alevlenme sıklığı/şiddeti" birlikte değerlendirilmiştir. GOLD 2019 raporunda da birleşik değerlendirme ve tedavi stratejisini belirlemede yine semptom ve alevlenme dayalı yaklaşım yerini korumakta iken FEV1 düzeyinin gücü bir miktar sınırlanmıştır. Semptomları değerlendirmede KOAH'da sağlık durumundaki bozulmayı objektif olarak ölçen 8 maddelik bir test olan "KOAH Değerlendirme Testi (CAT)" veya sağlık durumunun diğer ölçümleriyle oldukça uyumlu olan ve gelecek mortalite riskini öngörebilen "mMRC Dispne ölçeği" en sık kullanılan ölçeklerdir. Bir tedavinin etkili olması için, semptomlar ve sağlık durumu, alevlenmeler, hastaneye yatış ve ölüm oranı gibi hasta için önemli sonuçlar üzerine yararının gösterilmesi gerekir. Farmakoterapinin dispne üzerine etkisi klinikte kullanılan anlamlı sonuç ölçeğinden bağımsız olarak plasebo ile karşılaştırıldığında anlamlıdır ancak aktif bileşimlerin dispne üzerindeki etkisindeki farklılıklar çok minimaldir. Bronkodilatör ilaçlar KOAH'da semptomatik tedavinin temelini oluştururlar. Semptomları azaltmak veya önlemek amacıyla bronkodilatör ilaçların gerektiğinde veya düzenli olarak kullanılması önerilir. Tek başına LABA, LAMA veya bunların kombiyasyonları veya LABA+ICS istirahatte hiperinflasyonda önemli azalma sağlayarak solunum kapasitesini artırır, egzersiz dayanıklılık süresini uzatır ve dispne algısını azaltır. Bu fizyolojik değişim kalp fonksiyonlarını iyileştirmede ek basit bir tedavi olabilir. Özellikle farklı sınıflardan kombine bronkodilatörler hava akımındaki sınırlama ve hiperinflasyonu iyileştirmede ICS+ LABA kombinasyonuna göre daha avantajlıdır.

KOAH'da en belirgin fonksiyonel bozulma expiratuvar hava akımının kısıtlanmasıdır ve derecesi hastalığın şiddet ve prognozunu belirleme, tedavi seçimi ve tedavi yanıtını değerlendirme, gelecek riskleri belirlemede son derece önemlidir. Bu nedenle spirometrik değerlendirme sadece tanı amaçlı değil hastalığın yönetimi için de mutlaka gereklidir. Risk faktörlerine maruziyet ve KOAH'ın karakteristik semptomlarının varlığında yapılan post-bronkodilatör spirometride FEV<sub>1</sub>/FVC oranının < 0.70 bulunması yerleşik hava akımı kısıtlanmasının varlığını doğrulamaktadır. Ek olarak spirometride hava akım kısıtlılığının derecesi de tespit edilebilir (FEV1 ile) ve gelecek riskler ve seçilecek tedaviyi belirlemede yol göstericidir.

Uygun ilaç tedavisi ile KOAH'da semptomların, alevlenme sıklığı ve şiddetinin azaltılması, sağlık durumu ve egzersiz toleransının iyileştirmesi ve hastalığın progresyonun engellenmesi hedeflenmiş olsa da, son yıllara kadar mevcut tedavilerin akciğer fonksiyonlarındaki uzun süreli azalmayı ve progresyonu engellemediğine inanılıyordu. Uzun yıllardır paradoksal olarak, tedavilerin etkinliğini belirlemede fizyolojik sonuç olarak FEV1 ile ifade edilen ve KOAH'da kalıcı olduğuna inanılan hava akımı sınırlamasını kullanmaktayız. Bu yolla yapılan değerlendirme şaşırtıcı olmayan bir şekilde, farklı tedavilere FEV1'de büyük bir yanıt olmaması ile sonuçlanmakta ve FEV1 parametresi için hak edilmemiş bir kötümserliğe neden olmaktadır. Oysa ki güncel kanıtlar farmakoterapinin havayollarını önemli ölçüde genişlettiğini, hiperinflasyonlu hastalarda istirahat akciğer volümlerini azalttığını, semptomları hafiflettiğini, egzersiz toleransını ve yaşam kalitesini arttırdığını göstermektedir. İnhalasyonlu KOAH ilaçları genellikle tanımlanandan daha fazla bronkodilatasyon sağlar. (UPLIFT çalışmasında, KOAH'lı, 1,1 L ortalama FEV1 değeri (tahmin edilen% 39) olan 5.765 hasta 80 mg ipratropiyum ve ardından 400 mg salbutamol inhalasyonundan 90 dakika sonra bakılan FEV1'de minimum % 15 iyileşme olan hastalarda FEV1'de 229 mL ve FVC'de 407 mL artış izlendi. Bu sonuçlar günde bir kez kullanılan uzun etkili beta-2-agonistlerinin (LABA'lar) ve uzun etkili muskarinik antagonistler (LAMA'lar) kombinasyonu ile tekrarlanmıştır. Çalışmalar FEV1'in minimal klinik anlamlı değişiminde 100 mL olduğu düşünülen kritik değerden daha büyük artışları belgelemiştir. Günde tek doz kullanılan LAMA/LABA kombinasyonu, inatçı semptomları olan hastalarda dispne üzerine olumlu etkiyi, sağlık durumuna ve artmış egzersiz testinde dayanıklılık süresini minimal yan etki ile iki katına çıkarır. LABA ve ICS'lerin BD etkisi daha zayıftır, fakat yine de istatistiksel ve klinik olarak anlamlıdır (FEV1 için 100 mL civarında).

Popüler inanca aykırı olarak tedavinin hastalık progresyonunu da yavaşlattığına dair deliller bulunmaktadır. Yıllardır bir efsane olarak sadece sigarayı bırakmanın KOAH'da hızlanmış akciğer fonksiyon kaybını değiştirdiğine, farmakoterapinin hastalık ilerlemesi üzerine etkisinin minimal olduğuna inanıldı. Ancak bu öyle değil. Birincisi, 60 yaşından sonra GOLD evre II KOAH tanısı alan hastaların yarısına yakınında FEV1'in hızlanmış düşüşüne bir dair kanıt yoktur ve çalışmaların çoğu diğer yarı olan hızlanmış AC fonksiyon kaybı olan hastaları dahil etmişler ve dolayısıyla farmakoterapinin FEV1 ile ölçülen hastalık progresyonuna olumlu bir etkisinin olamadığına kanaat getirmişlerdir. Bir yıldan uzun süren büyük randomize, kontrollü çalışmalarda yıllık ortalama akciğer fonksiyon kaybı kaydedilmiş ve tüm çalışmalarda akciğer fonksiyon kaybı ilaçtan bağımsız olarak tedavi kolunda plaseboya göre istatistiksel anlamlı olmasa da daha az bulunmuştur. Sadece üç çalışmada istatistiksel olarak anlamlı fark vardı, ancak ortalaması alındığında aktif tedavi grubu ortalama 43 ml / yıl azalırken, plasebo grubu ortalama olarak 54 mL / y düşüş gösterdi (11 mL / y fark). Ne yazık ki, çoğu çalışmada hasta yaş ortalaması 64 idi. KOAH tanısı ise 20- 30 yıl daha erken tespit edilebilse belki de tedavi ile 200- 300 mL FEV1'in korunması ve KOAH'ın sakatlayıcı etkilerinin önlenmesi mümkün olabilecektir.

Stabil KOAH yönetiminde ve tedavi stratejisinin belirlenmesinde yol gösteren bir diğer önemli parametre de alevlenme riskinin ve şiddetinin belirlenmesidir. Akut alevlenmeler, KOAH'da sağlık durumunu, hastaneye yatış oranlarını, hastalığın progresyonunu ve mortaliteyi olumsuz yönde etkilemektedir ve solunumsal/sistemik olumsuz etkileri nedeniyle etkin bir şekilde tedavi edilmesi ve önlenmesi KOAH'lı hastalarda tedavinin en önemli amaçlarından biri olarak gösterilmektedir. Önemli çalışmalar (TORCH, SUBMMİT, IMPACT) kullanılan farmakolojik tedavinin antibiyotik ve/veya sistemik kortikosteroid gerektiren orta dereceli alevlenmeler üzerinde ve hastaneye yatış gerektiren şiddetli alevlenmelerde yararlı etkisini ortaya koymuştur.

Sonuç olarak elde edilmiş tüm kanıtlar ışığında bugün tedaviye rehberlik etmek üzere kullanabileceğimiz en güçlü göstergeler hastanın fenotipik (belirlenebiliyor ise endotipik) özelliklerinin yanında, objektif bir semptom değerlendirmesi, solunum fonksiyonlarının ölçümü ve alevlenme sıklığı ve şiddetinin kaydedilmesidir.

## T4 HASTALIKTA CERRAHİ

Akif Turna

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

Küçük hücreli akciğer kanserli olgularda erken evrede sağkalım, özellikle evre 1A1 tümörlerde %92'ye kadar çıkabilir iken (1), bu oran, T2, T3 ve T4 tümörlerde sırası ile %60, %40 ve %30'lara kadar düşebilmektedir(2,3). T4 tümörlerden özellikle karina/trakea invazyonlu, vertebra tutulumu, diyafragma invazyonu, atriyum ve mediastinal plevra tutulumu olan hastalar(7.evrelemede T4, 8.evrelemede tanımsız) ameliyat edilebilir iken, aort ve özofagus invazyonu olan T4 tümörlerde ameliyat önerilmemekte, bu olgularda sağkalım %10-20 arasında bildirilmektedir(3,4). Olgulara cerrahi önermenin en önemli kriteri sağkalımın kemoradyoterapi ile sağlanana göre belirgin olarak yüksek olabilmesidir(5,6). Bu hastalarda cerrahi hemen her zaman teknik olarak zordur ve ancak, tecrübeli klinikler tarafından yapılmalıdır. Ayrıca T4 olgularda N2 olmaması evre IIIB olguların (T4N2) opere edilmesini, başka bir deyimle, cerrahiden yarar görebilecek hastalar ameliyat edilmesini sağlar. Bu yazıda, opere edilebilen T4 olgular sıra ile ele alınmaktadır:

### 1. Vertebra İnvazyonu

Herhangi bir metastaz yapmadan vertebrayı invaze eden akciğer tümörleri nadirdir ve genelde superior sulcus tümörlerinde izlenir (2). Vertebra invazyonu evreleme sistemine göre T4 olarak belirtilir ve rezeke edilecek tümörlerin özellikle T4N0 ve T4N1 yani evre IIIA olması durumunda, cerrahi işlemin, kemoradyoterapiye göre daha iyi bir sağ kalım sağladığı düşünülebilir (7). Genel bir prensip olarak, tümör, vertebra ile birlikte bir blok (lat; 'en bloc') olarak çıkarılması gerektiğinden, ameliyatta göğüs cerrahına bir ortopedi uzmanı ya da beyin cerrahı vertebrayı çıkarmak üzere eşlik etmelidir. Vertebrayı genelde tam çıkarmak gerekmez, yalnızca laminektomi ya da hemivertebrektomi ile tümörü çıkarmak mümkün olabilir (Şekil 1). Ancak, spinal kanala uzanım gösteren tümörlerin ameliyat edilebilirlikleri tartışmalıdır (7,8). Tümör, vertebra ile tam olarak çıkarıldığında 5-yıllık sağ kalım oranı %43 kadar olabilir (8), ancak ameliyat mortalitesi genelde %10 civarındadır (8). Eğer vertebra tam olarak çıkarılır ise, vertebra yerine bir rekonstrüksiyon materyali (kafes) yerleştirilmesi gerekir (49). Bu tip tümörlerin ameliyat planından önce yukarıda belirtilen invazyon durumlarında olduğu gibi, mutlaka mediastinal lenf nodu tutulumunun bulunmadığından emin olmak gerekir.

### 6. Diyafragma Tutulumu

Diyafragmayı da tutan akciğer tümörü çok azdır ve genelde tüm akciğer tümörlerinin %0.5'i kadardır (57-59). Diyafragma invazyonu olan tümörlerin tam olarak, tutulan diyafragma ile birlikte çıkarılması teknik olarak çok zor değildir ancak, cerrahi sonrası sağ kalım 7. evrelemede belirlendiği gibi T3 tümörler gibi değil de 8. evrelemede belirlendiği gibi T4 tümörler gibidir ve 5-yıllık %20 civarındadır (2, 58-60)(Şekil 7). Bu olgularda da mediastinal lenf nodu tutulumunun olmadığından kesin emin olmak önerilir. Çıkarılan diyafragmanın sağlam kısmı primer olarak sütüre edilebilir ancak, eğer bir diyafragmanın yüzey olarak yarısından fazlası çıkarılır ise rekonstrüksiyon materyali (genelde politetrafloroetilen yama) kullanmak gerekir (2). Diyafragmayı tutan tümörlerin bazı durumlarda perikardı tuttuğu izlenebilir. Böyle hastalarda, diyafragma rezeksiyonu ile birlikte perikardın da çıkarılması ve perikarda yama uygulanması gerekebilir.

### 2. Perikard Tutulumu

Viseral plevrayı medialden invaze ederek, perikarda doğru uzanan ve perikardı tutan akciğer tümörlerin de cerrahi rezeksiyonu uygulanabilir. Sadece perikardın parietal yaprağını tutan tümörlerin T evresi 8. evrelemeye göre 7. evrelemede olduğu gibi T3 iken (2), perikardın iç yaprağını da tutan ya da perikard ile birlikte atriyum veya vena cava superior gibi yapılara da invazyon oluşturan tümörlerin T4 olarak kabul edilmesi gerekir (1)(Şekil 2). Perikardı invaze eden tümörlerde genelde pnömonektomi yapılması gerekir iken, bazı durumlarda sadece perikarddan inferior ya da superior pulmoner venin olduğu alandan atriyumu tutan akciğer tümörlerinde perikardı açarak, atriyum rezeksiyonu ile birlikte lobektomi yapılması tam bir rezeksiyonu sağlayabilir. Tüm T4 tümörlerin cerrahi rezeksiyonunda olduğu gibi, bu tutulumu olan hastalarda cerrahi işlemin planlamadan önce mutlaka mediastinal lenf nodu tutulumu olmadığına gösterilmesi, yani hastaların T4N2 (IIIB) değil, T4N0 ya da T4N1 (IIIA) olduğundan emin olunması gerekir (9). Perikardın 3 cm'ye kadar çıkarılması ortaya çıkan defektin onarılması için herhangi bir yama gerektirmez iken, 3 cm'den daha büyük boşluklar için politetrafloroetilen ya da poliglaktin yama kullanılması, açılan gedikten, kalbin herniye olup ani ölüme kadar gidebilen hipotansiyonlar oluşmasını engellemek için gereklidir.

### 3. Superior Vena Kava Tutulumu

Nadiren çoğu sağ üst lob yerleşimli olan bazı tümörlerin metastaz yapmaksızın vena kava superioru tuttuğu görülmektedir. Birçok merkezde 'ameliyat edilemez' olarak kabul edilen bu olgular, uygun göğüs cerrahisi ve kalp damar cerrahisi teknikleri kullanılarak opere edilebilir (2). Superior vena kava tutulumu T4 olarak değerlendirildiğinden (1), hastaların ameliyattan önce videomediastinoskopi ile mediastinal lenf nodu tutulumlarının olmadığı gösterilmelidir. Videomediastinoskopi ya da video-yardımlı mediastinoskopik lenfadenektomi (VAMLA) sırasında, tümörün vena kava superiora invaze olup olup olmadığı da, çok hassas olarak olmasa da, genel olarak değerlendirilebilir. Bu işlem sırasında azigos venin medialinden vena kavaya doğru tümör ile invaze olup olmadığı izlenebilir.

Vena kava superiora invaze tümörlerde bazen lobektomi çoğu kez de pnömonektomi gerekir (Şekil 2). Bu işlemin ameliyat mortalitesi %10-14 arasında bildirilmiş, bu hastalarda rezeksiyon sonrasında beklenen sağ kalımın ise %30 civarında olduğu görülmüştür (3,10). Bu neden ile, olguları ameliyat olabilirlik açısından değerlendirir iken, sağlanabilecek sağ kalım yararını gözetmek ve buna göre karar vermek çok önemlidir. Ameliyatın bir kalp damar cerrahisi uzmanı eşliğinde yapılması da ameliyat sırasında veya sonrasında yaşanabilecek komplikasyonları ve mortaliteyi azaltmada önemlidir. Ameliyat sırasında vena kava superiorun belli bir segmenti çıkarılarak greft ile çıkarılan bölüm rekonstrükte edilebileceği gibi, eğer tümörün invazyonu tüm vena kava superioru tutmuyor ise, damarın parsiyel rezeksiyonu da yapılabilir (Şekil 3).

### 4. Sol Atriyum

Sol atriyum, akciğer tümörünün pulmoner ven boyunca devamlı olarak atriyuma doğru invazyon göstermesi ile tutulabilir. Sol atriyumu konjestif kalp yetmezliği ya da kapak hastalıklarına bağlı olarak genişlemiş hastalarda, pulmoner venin üzerini örten perikardı genişleterek toraks içine doğru balonlaşması ile, atriyum, tümör tarafından görülenden daha ileri bir şekilde tutulmuş olabilir. Tam olarak atriyumu invaze etmiş tümör, atriyumun kaslarını tutmuş bir tümördür (2). Hem sağ pulmoner venler daha kısa olduğu için, hem de sol pulmoner venler, aort gibi yapılar ile komşu olduğundan genelde sağ pulmoner venlerin tutulumu ile atriyum tutulumu gerçekleşir (2)(Şekil 4). Sol tümörlerin sol atriyumu tutmuş oldukları durumlarda genelde hasta inoperabl durumda bulunur.

Sol atriyumun akciğer tümörü ile birlikte çıkarılması genel olarak nadirdir ve bu konuda az sayıda retrospektif seri bulunur (11). Bu serilerde ameliyat mortalitesi %16 kadar yüksek bildirilmiş ve sağ kalım ise 5-yıllık %10 ila %46 olarak saptanmıştır (11). Bu tip tümörlerin ameliyatlarında çok dikkatli bir planlama yapılmalıdır. Genel bir kural olarak, atriyumun 1/3'üne kadar olan kısım rezeke edilebilir ancak, atriyumun posterior kısmı, cerrahi sınırların temiz olabilmesine olanak sağlayacak şekilde rezeke edilebiliyor olmalıdır. Özellikle soldaki ve özellikle superior pulmoner venden uzanarak atriyumu invaze eden tümörlerin atriyum ile birlikte ana pulmoner arter ve hatta pulmoner konusu da invaze edip, rezeksiyonu imkansız hale getirebileceği akılda tutulmalıdır. Böyle tümörlerde ameliyatta ilk olarak perikardı açarak, venin ve atriyumun rezeke edilip edilemeyeceğine karar verilmelidir. Yukarıda belirtilen tüm T4 olgularda olduğu gibi, mediastinal lenf nodu tutulumu olmadığından emin olunan olgularda ameliyat planlanmalıdır. Bazı birimlerde atriyal rezeksiyon planlanan olgularda ameliyat öncesi radyoterapi verilmesinden kaçınılsa da (12), kemo/radyoterapi sonrasında da işlem güvenli bir şekilde yapılabilmektedir. Hastalarda ameliyat sırasında nadiren kardiyopulmoner köprüleme (İng;'bypass') gerekmektedir ve mümkün olan her durumda bu işlemden kaçınılarak ameliyat yapılmalıdır.

### 5. Karina İnvazyonu

Karina invazyonu yapmış tümörler, 1960'lı yıllara kadar, trakea ve karina rezeksiyonu ile ilgili prensipler ve güvenli bir rezeksiyonun kuralları bu tarihlere kadar belirlenmemiş olduğundan rutin olarak yapılmamakta, yapılan cerrahi işlemler sonrasında da çok yüksek mortalitenin gerçekleştiği bildirilmekte idi. Hermes Grillo'nun karina ve trakea rezeksiyonlarında uyulması gereken prensipleri ve hasta serisi sonuçlarını bildiren yayınlarından sonra, bu T4 olarak kabul edilen tümörlerin rezeksiyonu yapılmaya başlandı (13-15). Tüm karina invazyonu bulunan hastalara öncelikle cerrah tarafından bronkoskopi yapılmalıdır. Bu bronkoskopide karinanın invazyon durumu, invazyonun şekli (trakea içi ve dışı invazyon, sağlam bronşun durumu ve cerrahi sınırların durumu) görülebilir. Ayrıca tüm olgulara videomediastinoskopi veya VAMLA yapılmalıdır. Bu işlem, karinanın tümör ve/veya lenf nodu tarafından tutulmuş olup olmadığını, tutulmuş ise ekstralüminal olarak tutulumun şeklini ve derecesini görme olanağı verir, ancak, bronkoskopi ise, lümen içi tutulumu göstermede eşsizdir (Şekil 5). Olguların tümünde mediastinal lenf nodu tutulumu olmamalıdır. Bir çalışmada aynı zamanda subkarinal lenf nodu tutulumunun olabileceği, bu tutulumun tümörün direkt invazyonu ile olacağı, bunun bir sakınca yaratmadığı iddia edilmiş olsa da subkarinal lenf nodu tutulumu olan olgularda karinal rezeksiyonun bir yarar getirmeyeceği evre IIIB tümörlerin sağ kalımlarının 5-yıllık %10'lar civarında olduğu akılda tutulmalıdır (2,15). Genelde karina ile birlikte 2 cm'lik trakea segmentinin rezeke edilebileceği bildirilmiş olsa da (13), bu rezeksiyon uzunluğunun 4 cm dahi olabileceği belirtilmiştir (15). Çıkarılan trakea uzunluğunu arttıkça ameliyat sonrası komplikasyon ve mortalite olasılığının belirgin olarak artabileceği unutulmamalıdır (15).

Karina rezeksiyonu ve trakeal sleeve pnömonektomi için farklı yaklaşımlar ve teknikler kullanılabilir (16). Sağ trakeal

sleeve pnömonektomide tek bir ameliyat ile, sağ torakotomi ya da daha nadiren medyan sternotomi yolu kullanılabilir iken, sol sleeve pnömonektomi çok daha zor bir işlemdir ve önce sol torakotomi ile sol pnömonektomi, ardından sağ karina rezeksiyonu şeklinde, ya da medyan sternotomi ile tek bir ameliyat olarak uygulanabilir (16). Farklı bir yaklaşım olarak öncelikle sağ torakotomi ile sağ karina rezeksiyonu yapılabilir ve ardından videotorakoskopik sol pnömonektomi ile piyes çıkarılabilir(69). Bu teknikler, tamamen merkezin ve cerrahi ekibin tecrübelerine bağlı olarak değişebilir.

Lokal ileri evre akciğer kanserli belli olgularda, özellikle T3 ya da T4 ancak mediastinal lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda cerrahi uygulanabilir. Cerrahinin, bu hastalarda önemli bir alternatif olan kemoradyoterapi+immünoterapiye göre (4) geçerli bir alternatif olabilmesi, daha doğrusu yapılacak cerrahinin 'hastaya zarar veren' bir işlem olmaması için çok dikkatlice değerlendirilmesi gerekir. Lokal ileri evrede çıkarılacak lob ya da loblara ek olarak göğüs duvarı, karina, atriyum, superior vena kava ya da vertebra da çıkarılabildiği için, hastaların ameliyat sonrası, yapılan bu ek işlemlerden dolayı sıkıntı çekebileceği unutulmamalıdır. Bu neden ile bu olguların ameliyat sırasındaki ve sonrasındaki durumları çok yakından takip edilmelidir.

Bu işlemlerin çok agresif ameliyatlardan olması nedeniyle, gelişen minimal invazif tekniklerin de ışığında, bu ileri ameliyatlardan minimal invazif yaklaşımlar ile yapılabileceği gösterilmiştir (17,18). Bu konudaki tecrübelerin artması ile, bu olguların daha düşük komplikasyon ve mortalite ile yapılabileceği düşünülebilir.

Aort, özofagus ya da vena kava inferiora invazyonu nedeni ile bu yapıların parsiyel rezeksiyonlarını da içeren ameliyatlardan, yapılan sporadik vakaların mortalitelerinin ve komplikasyon oranlarının yüksek olması ve bildirilen sağ kalımları bu tip ameliyatlardan yararını ortadan kaldırması nedeni ile önerilmemektedir. Günümüzdeki verilere bakıldığında böyle invazyonu bulunan tümörlerde onkolojik tedavi daha doğru bir yaklaşımdır.

Lokal olarak ileri akciğer kanserli olguların ameliyatlarından sonra bakım, bu olguların rehabilitasyonu ve ameliyat sonrası uygulanması gereken adjuvan tedaviler konusunda da çok titiz davranmak gerekir. Lokal ileri akciğer kanserli olguların tedavisini planlamada mutlaka multidisipliner konseylerin rol alması gerekir ve bu olguların tedavisinin cerrahi tam bir rezeksiyonu sağlansa bile 'multimodal' olduğunu, adjuvan tedaviye ek olarak, cerrahi sınır negatifliğinden şüphe olan olgularda cerrahi alanın ve şüpheli noktaların ışınlanması gerektiği unutulmamalıdır.

Gelişen cerrahi teknikler ve daha etkili, daha az invazif cerrahi tedaviler ile bu konuda yakın zamanda ilerleme ve gelişme olması, sağ kalımların giderek daha da artması beklenmelidir.

Şekil 1 . Sol üst lob adenokarsinom tanılı 55 yaşındaki erkek hastamızda görülen T1 ağırlıklı MR kesitinde

Şekil 2. Vena kava superioru invaze eden sağ üst lob yerleşimli tümör. Bu hastada vena kava superiorun 3 cm'lik bir segmenti rezeke edilerek, araya sentetik greft yerleştirildi.

Şekil 3. Vena kava superioru invaze etmiş tümörlerde buradaki çizimde görüldüğü gibi veni parsiyel olarak keserek tam rezeksiyon yapılabilir.

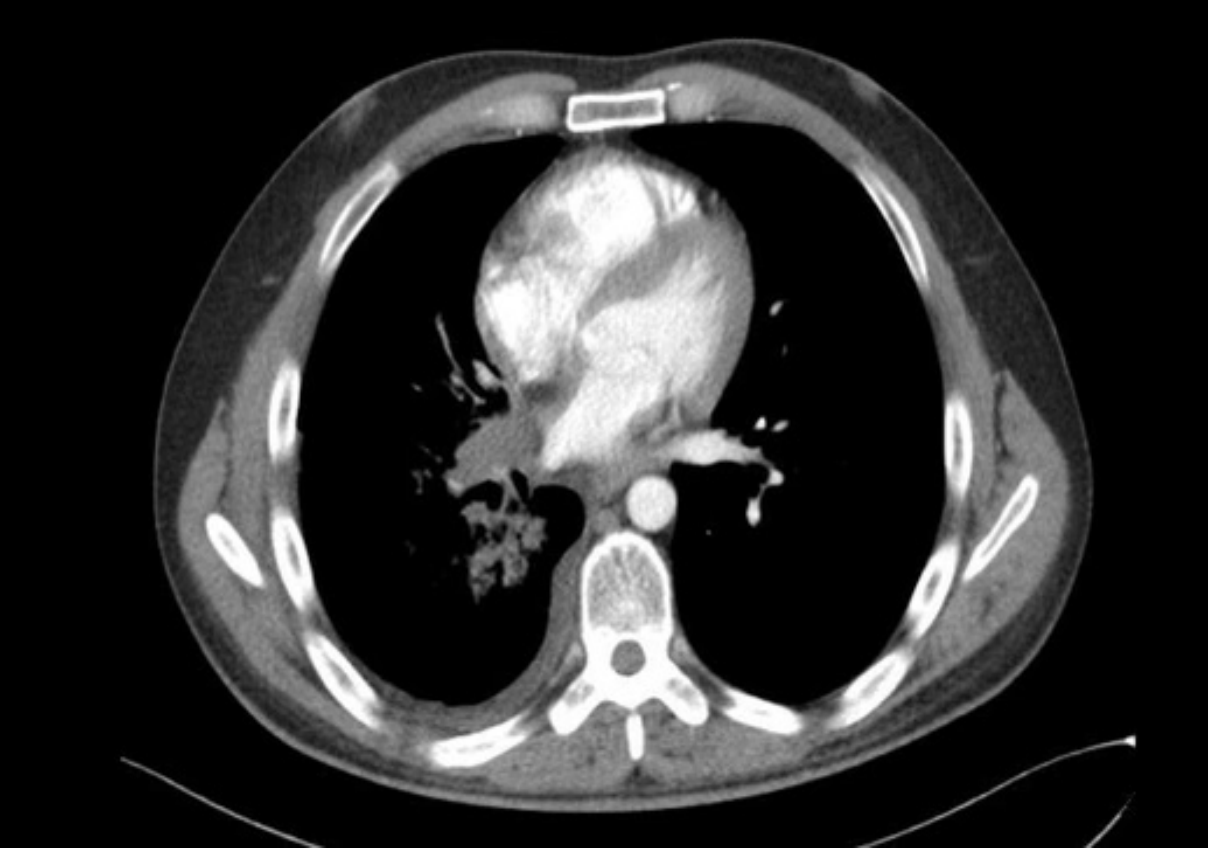
Şekil 4. Otuz bir yaşında erkek hastada sağ skuamöz hücreli karsinom, sağ superior pulmoner venden sol atriyumu invaze etmiş idi. Bu olguda intraperikardiyal olarak atriyum rezeksiyonu yapılarak pnömonektomi yapılabildi. Olgu ameliyattan sonra 4 yıldır sağ ve arada gelişen karaciğer metastazına karşın (kemoterapi uygulandı) günümüzde saptanan tümörü bulunmuyor.

Şekil 5. Kırk altı yaşında erkek hastaya skuamöz hücreli akciğer kanseri tanısı yapılan sağ üst lobektomiden 18 ay sonra karinayı ve trakeanın distalini 1 cm kadar invaze eden skuamöz hücreli karsinom saptandı. Hastaya karinal sleeve pnömonektomi yapıldı. Hasta ameliyattan 12 yıl sonra sağ ve sağlıklı.

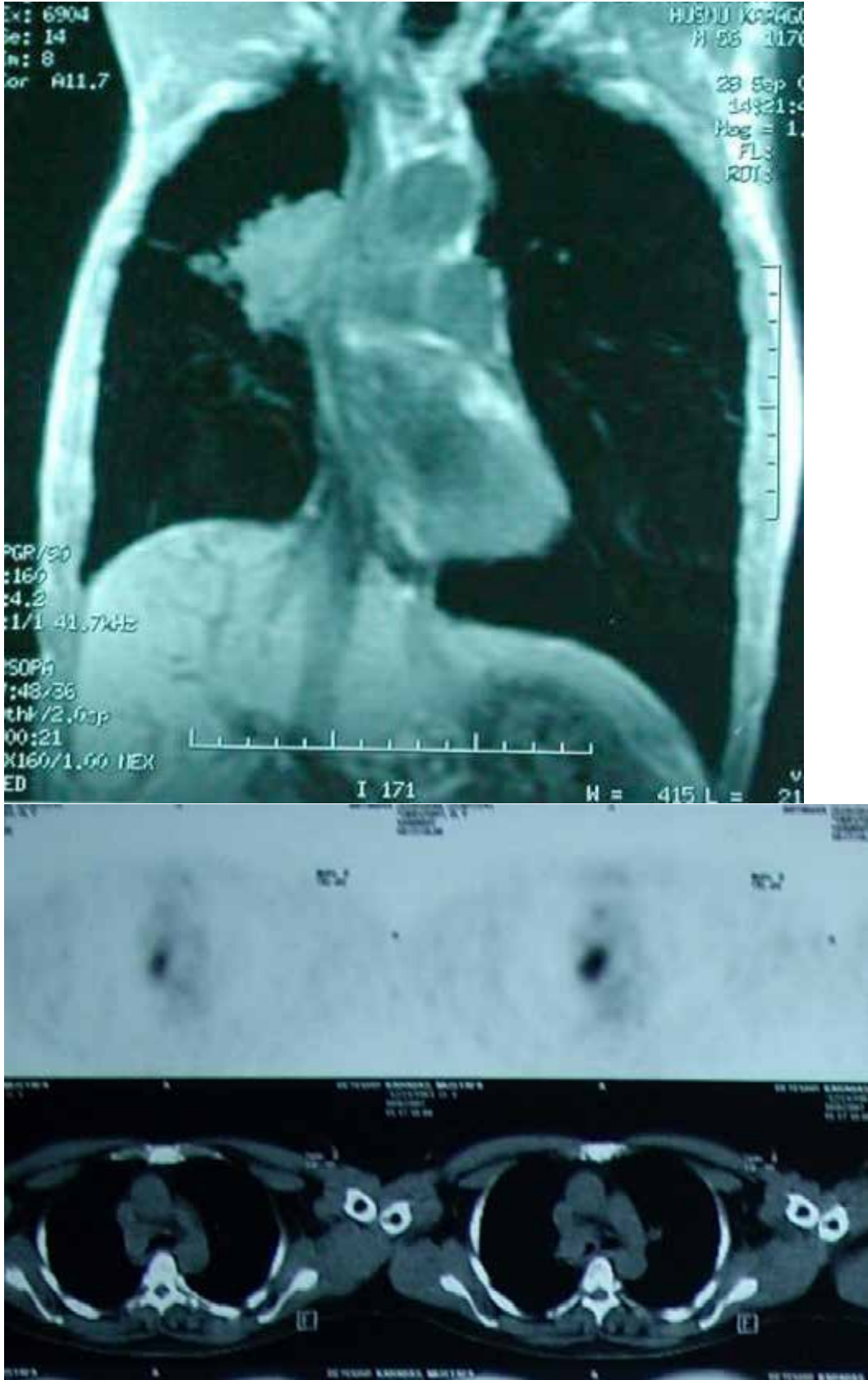
## Kaynaklar

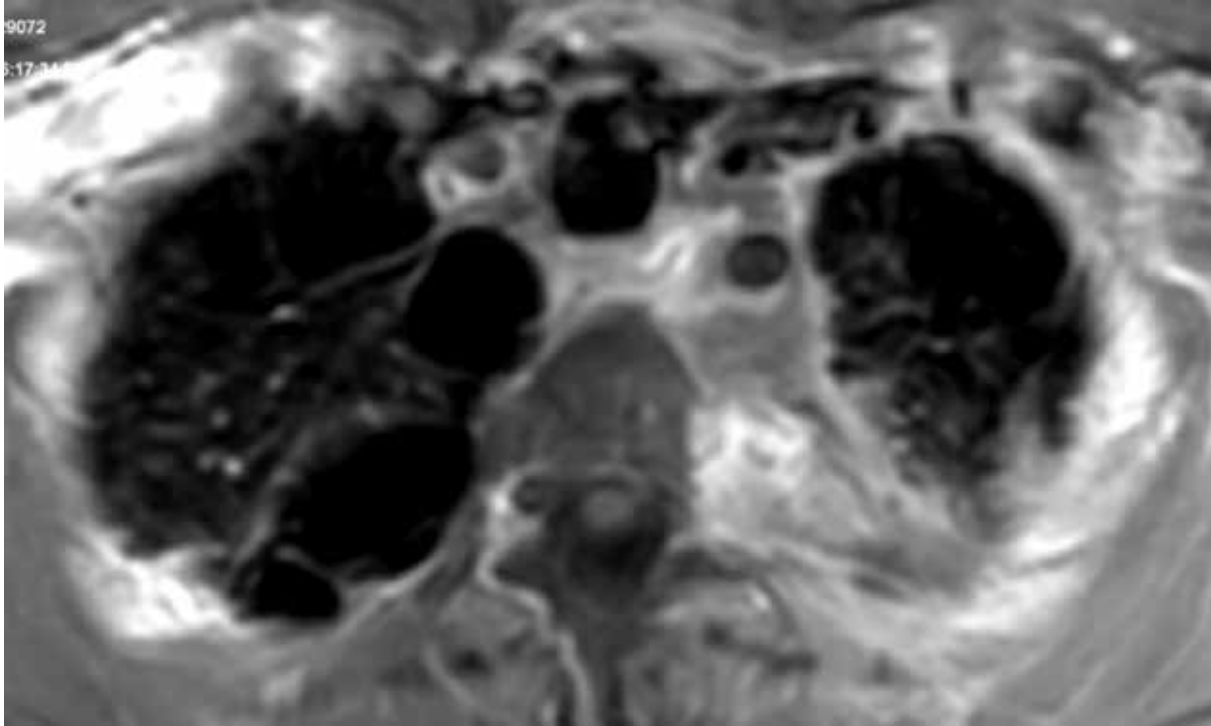
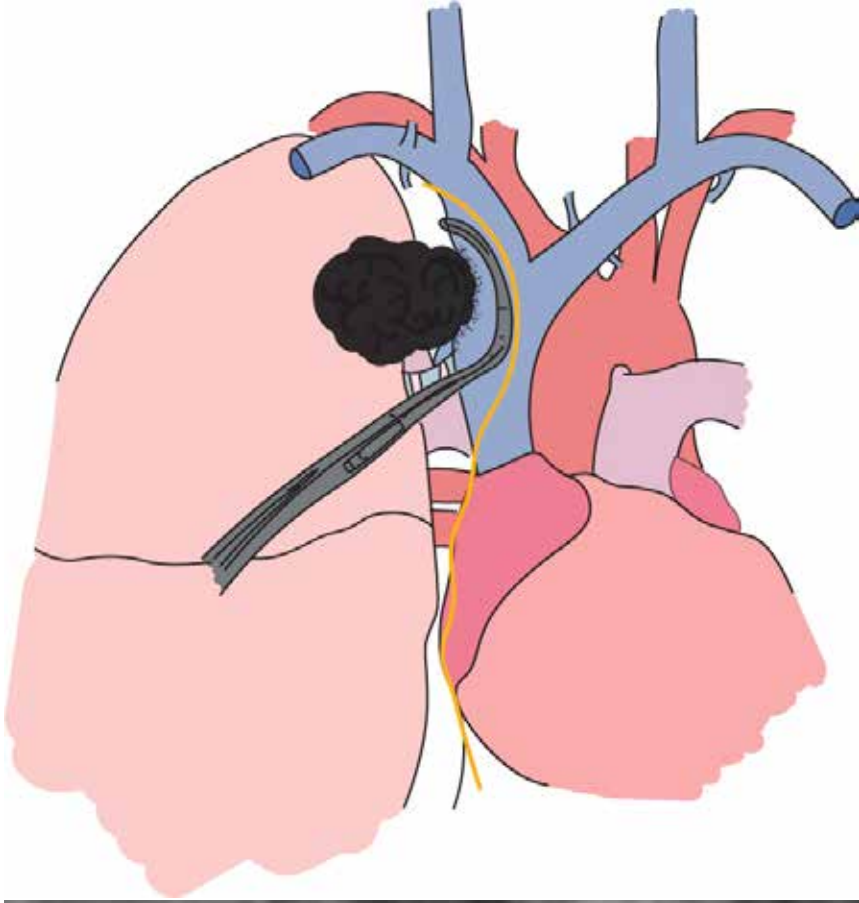
- Goldstraw, K. Chansky, J. Crowley, R. Rami-Porta, H. Asamura, W.E. Eberhardt, A.G. Nicholson, P. Groome, A. Mitchell, V. Bolejack, The IASLC lung cancer staging project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (Eight) edition of the TNM classification for lung cancer, *J. Thorac. Oncol.* 11 (1) (2016) 39–51.
- Lau K. Extended resection of pulmonary carcinoma including chest wall and mediastinum in Shields' General Thoracic Surgery. 8th edition eds: Locicero J, Feins RH, Colson YL, Rocco G. Wolters Klower 2019, Philadelphia. p.507-530.
- Yıldızeli B, Darteville PG, Fadel E, Mussot S, Chapelier A et al. Results of primary surgery with T4 non-small cell lung cancer during a 25-year period in a single center: the benefit is worth the risk. *Ann Thorac Surg* 2008;86(4):1065-1075.
- Hubbard MO, Fu P, Margevicius S, Dowlati A, Linden PA. Five-year survival does not equal cure in non-small cell lung cancer: A Surveillance, Epidemiology, and End Results-based analysis of variables affecting 10- to 18-year survival. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143:1307-13
- Martini N, Rusch VW, Bains MS, Kris MG, Downey RJ, Ginsberg RJ, et al. Factors influencing ten-year survival in resected stages I to IIIA non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999;117:32-8.
- Horner MJ, Ries LAG, Krapcho M. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2006. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Based on November 2008 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2009. Available at: [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2006/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006/). Accessed January 31, 2012.
- Grunenwald D, Mazel C, Girard P, Berthiot G, Dromer C, Baldeyrou P. Total vertebrectomy for en bloc resection of lung cancer invading the spine. *Ann Thorac Surg* 1996;61(2):723-725.
- Collaud S, Fadel E, Schirren J, Bolukbas S, Darteville P, Keshavjee S et al. En bloc resection of pulmonary sulcus non-small cell lung cancer invading the spine: a systematic literature review and pooled data analysis. *Ann Surg* 2015;262(1):184-188
- Riquet M, Grand B, Arame A, Pricopi CF, Foucault C, Dujon A et al. Lung cancer invading the pericardium: quantum of lymph nodes. *Ann Thor Surg* 2010;90(6):1773-1776.
- Spaggiari L, Leo F, Veronesi G, et al. Superior vena cava resection for lung and mediastinal malignancies: a single-center experience with 70 cases. *Ann Thorac Surg* 2007;83(1):223-230.
- Tsukioka T, Takahama M, Nakajima R, Kimura M, Inoue H, Yamamoto R.S. Surgical outcome of patients with lung cancer involving the left atrium. *Int J Clin Oncol.* 2016 Dec;21(6):1046-1050.
- Ratto GB, Costa R, Vassallo G, Alloisio A, Maineri P, Bruzzi P. Twelve-year experience with left atrial resection in the treatment of non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2004 Jul;78(1):234-7.
- Grillo HC. Carinal reconstruction. *Ann Thorac Surg* 1982;34(4): 356-373.
- Mitchell JD, Mathisen DJ, Wright CD, Wain JC, Donahue DM, Allan JS, Moncure AC, Grillo HC. Resection for bronchogenic carcinoma involving the carina: long-term results and effect of nodal status on outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001 Mar;121(3):465-71.
- Mitchell JD, Mathisen DJ, Wright CD, Wain JC, Donahue DM, Moncure AC, Grillo HC. Clinical experience with carinal resection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999 Jan;117(1):39-52.
- Weder W, Inci I. Carinal resection and tracheal sleeve pneumonectomy. *Thorac Surg Clin* 2014;24(1):77-83. Aim A, Almre I, Vanakesa T. Combined approach using uniportal video-assisted thoracoscopic surgery in left tracheal sleeve pneumonectomy. *J Thorac Dis.* 2018 Jul;10(7):E584-E58.
- Royo-Crespo I, Vieira A, Ugalde PA. Extended uniportal video-assisted thoracic surgery for lung cancer: is it feasible? *J Vis Surg.* 2018 Mar 23;4:57.
- Stoker GE, Buchowski JM, Kelly MP, Meyers BF, Patterson GA. Video-assisted thoracoscopic surgery with posterior spinal reconstruction for the resection of upper lobe lung tumors involving the spine. *Spine J.* 2013 Jan;13(1):68-76





# SOLUNUM 2019





# SOLUNUM 2019

## PLEVRAL GİRİŞİMSEL İŞLEMLER KURSU PLEVRAL BİYOPSİ YÖNTEMLERİ

Deniz Köksal  
Hacettepe Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Plevral efüzyonu olan bir hastada yapılması gereken ilk işlem tanısal torasentezdir. Son yıllarda özellikle sitopatoloji, immunhistokimyasal yöntemler ve moleküler tekniklerdeki gelişmeler sonucu sitolojik materyallerle tanı başarısını artmış, plevra biyopsilerine olan gereksinim azalmıştır. Ancak yine de hastaların %25-40'ında ileri tanısal işlem gerekmektedir.

Nedeni bilinmeyen eksudatif efüzyon varlığında veya plevral kalınlaşma ve kitleleri olan hastalarda plevra biyopsisi yapılması gerekir. Plevral biyopsi yöntemleri, kapalı plevra biyopsisi (KPP), görüntüleme eşlikli perkütan biyopsiler ve torakoskopik biyopsiler olmak üzere üç grupta toplanabilir. KPP'nin tanı duyarlılığı %22-57 arasında değişirken, görüntüleme eşlikli perkütan kesici iğne biyopsilerinin %85-87, torakoskopik biyopsilerin %91-98'dir. KPP'nin duyarlılığındaki bu değişkenlik, yıllar içinde tüberkülozun görülme sıklığı azalırken, malignite prevalansındaki belirgin artıştır. Plevrayı yaygın olarak tutan tüberküloz hastalığında KPP'nin tanı başarısı daha yüksek iken; daha çok diyaframa yakın bölgelerde yamalı tutulum yapan malignitelere tanı başarısı düşüktür. Bu nedenle de günümüzde KPP daha az sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır.

KPP için en çok kullanılan iğneler Abrams, Ramel ve Cope'dur. Her üç iğnenin de temel yapısı, plevral aralığa girilmesini sağlayan bir trokar ve içinden geçirilen kesici uçlu biyopsi iğnesidir. Tercih kullanıcının deneyimine bağlıdır. Tanısalıkları ve pnömotoraks riskleri benzerdir. KPP tamamen kör yapılabileceği gibi, toraks bilgisayarlı tomografide (BT) plevral efüzyonun yanı sıra belirgin bir plevral kalınlaşma alanı mevcutsa, görüntüleme kılavuzluğunda da yapılabilir ki bu durumda tanı başarısı artmaktadır. Belirgin plevral kalınlaşma veya kitlesi olan hastalarda BT veya ultrasonografi eşliğinde perkütan kesici iğne biyopsisi yapılabilir. Kesici iğne biyopsileri, ince iğne aspirasyonlarından çok daha iyi doku elde edilmesini sağlar ve tanı başarısını artırır. Yeterli histopatolojik tanı için 3 parça doku alınması önerilmektedir.

Torakoskopik biyopsiler, göğüs hastalıkları uzmanları ve göğüs cerrahisi uzmanları tarafından yapılabilmektedir. Göğüs hastalıkları uzmanları tarafından, temiz endoskopi odasında, derin sedasyon ve lokal anestezi ile tek porttan girilerek yapılırsa medikal torakoskopi/ plöroskopi (MT/P) olarak tanımlanmaktadır. Videotorakoskopi (VATS) ise göğüs cerrahisi uzmanları tarafından, ameliyathanede, genel anestezi altında, çift lümenli tüp ile hasta entübe edilerek ve sıklıkla birden çok giriş yeri ile uygulanmaktadır. Plevra boşluğunun olmaması torakoskopinin mutlak kontrendikasyonudur. MT/P işlemi için rigid veya semirigid torakoskoplar kullanılabilir. Rigid torakoskoplar daha ucuz ve dayanıklıdır. Giriş yeri 9 mm'dir. Büyük biyopsi almaya, sert lezyonlarda daha kolay biyopsiler almaya olanak sağlarlar. Adezyonlar varsa daha rahat ayrılır. Semirigid torakoskopların giriş yeri 7 mm olup daha küçüktür. Fiberoptik bronkoskoplara benzerlikleri nedeniyle kolay öğrenilir ve rigid olmaması uygulayıcıda daha az endişe yaratmaktadır. Var olan bronkoskopi ünitelerine uyum sağlamaktadır. Aspirasyon kanalı olduğu için ucu kolayca temizlenir. Ancak alınan biyopsiler daha küçüktür. Bu nedenle son yıllarda fleksibl kriyoprobler geliştirilmiştir.

## OTURUM 44

## PLEVRADA GÜNCEL ARAŞTIRMALAR VE KLİNİK PRATIĞİMİZE YANSIMALARI

## Metastatik Plevral Tutulum

Deniz Köksal

Hacettepe Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Malign plevral efüzyon (MPE), plevral sıvıda malign hücrelerin bulunması olarak tanımlanır. MPE, plevranın nadir primer tümörü olan malign plevral mezotelyomaya veya daha sıklıkla metastatik plevral tutulumlara bağlı olarak gelişebilmektedir. Panelin bu kısmında metastatik plevral tutulumla ilgili MPE'nin tanı ve tedavisindeki gelişmelerden bahsedilecektir. MPE sıklıkla ileri evre malignitelere eşlik eder ve kötü prognozun habercisidir. Olguların yaklaşık %50-65'ini akciğer ve meme kanseri oluşturmaktadır. Medyan sağkalım oldukça değişken olup, primer tümörün tipi, hastanın performans durumu, plevral sıvının biyokimyası, hastanın kemoterapiye verdiği yanıtla ilgili olarak 3 ile 12 ay arasında değişmektedir. Plevral sıvı LDH'sı, ECOG performans durumu, kan nötrofil/ lenfosit oranı ve tümör tipi parametrelerinden oluşan LENT skoru, MPE'de geçerliliği gösterilmiş ilk prognostik skorlama sistemidir. MPE'lerde klinik seyir, semptom ağırlıkları, kanser tedavi yanıtları ve sıvının tekrar toplanma hızı oldukça değişken olabildiği için tedavi planlaması hasta bazında ele alınmalıdır. Son 15 yılda MPE'nin tanı ve tedavisinde oldukça fazla sayıda ve önemli çalışmalar yapılmış, bu çalışmaların sonuçları klinik pratiğimizde değişikliklere neden olmuştur.

Sitopatoloji alanındaki, immunhistokimyasal ve moleküler tekniklerdeki gelişmeler plevra biyopsilerine olan gereksinimi azaltmış ve sitolojik materyallerle tanı başarısını artırmıştır. Yine görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler ile kalınlaşmış olan plevradan cerrahi bir girişime gerek kalmaksızın, minimal invazif yöntemlerle perkütan biyopsiler yapılmaya başlanmıştır. Toraks ultrasonografisi (USG) plevraya yönelik girişimlerde rutin olarak kullanılır hale gelmiştir. Ayrıca toraks USG, plevradaki nodüler kalınlaşma ve kitleleri, lokülasyon varlığını değerlendirmeye yardımcıdır.

MPE tedavisinin amaçları, en az invazif ve maliyet etkin yöntemle, en iyi palyasyonu sağlamak ve bu arada hastayı olabildiğince az hastanede yatırmaktır. Tedavi seçenekleri, boşaltıcı torasentez, plörodez, tünelli plevral kateterler ve cerrahi olarak sayılabilir. İlk olarak 1935 yılında tanımlanmış olan talk plörodez, günümüzde halen ilk basamak tedavide kullanılan bir yöntem olmakla birlikte, son yapılan çalışmalarla artık yerini tünelli plevral kateterlere bırakmaya adaydır. Cerrahi tedavi ise artık seçenekler arasında oldukça geri plana düşmüştür.

Semptomatik MPE'si olan hastalarda ilk yapılması gereken işlem boşaltıcı torasentezdir. Bu şekilde tanının konması sağlanırken, semptomatik rahatlatma olup olmadığı, hapsolmuş akciğer varlığı ve sonrasında da sıvının toplanma hızı değerlendirilmiş olur. Sağkalımın 1 aydan kısa olduğu hastalarda boşaltıcı torasentez önerilmektedir. Ayrıca kemoterapi yanıtı iyi olan tümörlerde de kemoterapi yanıtı oluşana kadar boşaltıcı torasentez yapılabilir.

Talk halen en çok tercih edilen plörodez ajanıdır. Göğüs tüpünden bulamaç şeklinde uygulama veya torakoskopi sırasında pudraj şeklinde uygulamanın plörodez başarısı benzerdir. Ancak bunu yeniden araştıran randomize kontrollü bir çalışmanın sonuçları beklenmektedir. Plörodez yapılacak hastada küçük tüplerin dezavantajları olduğu, nonsteroid antiinflamatuar ilaçların kullanılmasının plörodez başarısını etkilemediği gösterilmiştir.

Tünelli plevral kateterler, plörodeze alternatif bir yöntem olarak özellikle hapsolmuş akciğerli, plörodezin başarısız olduğu ve performansı kötü olan hastalarda gündeme gelmiş, sonrasında her hasta için ilk tercih olarak yerini almıştır. Ayaktan hastaya minimal invazif yöntemle rahatlıkla takılabilmektedir. Semptom kontrolü plörodez ile benzer, komplikasyon oranı düşüktür. İnfeksiyon oranları biraz artmakla birlikte, çoğu hastada tüpün çekilmesine gerek kalmaksızın antibiyotik tedavi verilmesi yeterli olmaktadır. Yakın zamanda sonuçlanan bir diğer çalışmada plevral tünelli kateter takıldıktan 10 gün sonra uygulanan talk ile plörodez başarısının arttığı gösterilmiştir.

Günümüze kadar yapılan çalışmaların çoğunda tedaviler sıvının drenajına yönelik olmuştur. Artık sıvının oluşumunu engellenmeye yönelik ve kemoterapötik ve immunomodülatuar tedavilerin intraplevral uygulanmasına yönelik araştırmalar yürütülmektedir.

## UYKUDA SOLUNUM BOZUKLUKLUKLARINDA POSTOPERATİF YÖNETİM

TÜSAD KONGRESİ 2019, Bodrum

Duygu Özol

Ankara Yüksek İhtisas Üniversitesi, Medicalpark Hastanesi

Obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS) uyku esnasında solunumun on saniyeden uzun, tekrarlayıcı parsiyel ya da tam üst solunum yolu (ÜSY) obstrüksiyonları ile karakterize, gündüz aşırı uyku hali horlama tanıklı apne gibi yakınmalarla giden önemli bir hastalıktır. OSAS hastalarında eşlik eden obezite ve üst hava yolu darlıkları nedeni ile anesteziye ve cerrahi işleme bağlı beklenen postoperatif komplikasyon riski bu hastalarda daha yüksek olduğundan cerrahi işlem öncesinde ve sonrası alınan ek tedbirler önem kazanmaktadır.

Tablo- 1 Anestezinin etkileri ve postoperatif olası pulmoner komplikasyonlar

Anestezinin olası sonuçları	Postoperatif komplikasyonlar
*Akciğer hacimlerinde ve vital kapasitede azalma	*Atektezi
*Akciğer kompliansında azalma	*Alta yatan hastalığın alevlenmesi
*Genioglossus kas aktivitesinde azalma ve farengeal kritik kapanma basıncında artış	*Uzamış entübasyon – NIMV ihtiyacı
*Solunum kontrolünde azalma, hiperkapni ve hipoksemiye verilen yanıtta baskılanma	*ARDS
*Mukosilier klirenste azalma, enfeksiyona yatkınlık	*Bronkospazm
*Proinflamatuvar sitokin salınımında artış	*Enfeksiyon, pnömoni, bronşit, ampiyem..
	*Frenik sinir hasarı, diafragm disfonksiyonu
	*Plevral effüzyon
	*Tromboemboli

**OSAS & Uzamış hipoksemi:** Anestezi, analjezi ve sedasyonun üst hava yolu üzerindeki etkisi sonucu solunum depresyonuna bağlı ortaya çıkan zor entübasyon ve hava yolu açıklığının sağlanmasındaki güçlüklerle bağlı postoperatif uzamış hipoksemi OSAS hastalarında özellikle obezite hipoventilasyon varlığında sık izlenmektedir. Verilen anestezi maddelerinin üst hava yollarının açıklığını sağlayan geniohyoid kasın tonik fazını azalttığı EMG çalışmaları ile gösterilmiştir. Obez hastalarda göğüs ve abdomen çevresindeki yağ dokusu artması göğüs duvarı kompliyansını, fonksiyonel rezidüel kapasiteyi, ekspiratuar rezerv hacmini ve total akciğer kapasitesini azaltır. Akciğer ve toraks kompliyansının azalmasına bağlı olarak respiratuar yük, oksijen tüketimi ve karbondioksit üretimi artar; bu da respiratuar stres toleransının azalmasına neden olur. Genel popülasyon için zor havayolu sıklığı % 1.5 ile % 13.5 arasında bildirilirken bu oranın obez hastalarda % 10.5 - 20.5 olduğu bildirilmiştir. Preoperatif hipoksemi olan hastalarda cerrahi sonrası hipoksi riski artmıştır. Ekstübasyon, nöromusküler ajanların etkileri tamamen geri çevrilene ve hasta uyanana kadar ertelenmelidir. Hasta ameliyathanede ekstübe edilecekse, ayılma ünitesine transferine kadar hastaya oksijen desteği sağlanmalıdır. 45°oturma pozisyon uygulanması ventilasyonu ve oksijenasyonu iyileştirir. OSAS olan hastalarda cerrahi sonrası CPAP ihtiyacı olabileceği akılda tutulmalıdır. Daha önce CPAP kullanmamış 177 hastada yapılan bir çalışmada, Orta-Ağır dereceli OSAS olup (AHI> 15 olay / saat) ameliyattan iki - üç gün önce CPAP kullanmaya başlayıp beş gün sonra devam eden hastaların postoperatif AHI'sinde azalma ve CPAP tedavisi almayanlara kıyasla oksijen saturasyonunda artma gözlemlenmiştir. OSAS'lı hasta ameliyat öncesi PAP alıyorsa postoperatif mümkün olduğunca erken tekrar kullanmaya başlamalıdır. Epidural analjezinin postoperatif akciğer fonksiyonunu iyileştirdiği ve cerrahi sonrası solunum yetmezliği gelişimini de azalttığı gösterilmiştir.

**OSAS & Artmış enfeksiyon riski:** Anestezi sırasında nöromusküler blokaj sonrası öksürük refleksinde azalma, mukosilier klirenste bozulma, soğuk gaz, verilen oksijenin hava yollarını kurutması ve özellikle sekresyonların atılmamasına bağlı atelektezi gelişimi ile enfeksiyon riski artabilir. Mekanik ventilasyon sırasında atelektazi oluşumunu azaltmak için, yeterli PEEP uygulanması önemlidir. Obez hastalarda PEEP'in hem paO<sub>2</sub> hem de alveolar-arteriyel oksijen farkı üzerine faydalı etkileri vardır; hatta bu etkiler normal kilolu insanlar ile karşılaştırıldığında daha fazla yarar sağlar. Yapılan çalışmalarda; obez hastalarda 10- 15 cm H<sub>2</sub>O basınç değerinde PEEP, akciğer koruyucu 6-8 ml/kg değerinde düşük tidal volüm ve 30 cm H<sub>2</sub>O değerinin altında basınç limiti uygulamalarının faydalı olduğu gösterilmiştir.

**OSAS & Trombofiliye yatkınlık:** Postoperatif immobilizasyon, ödem ve venöz staz, OSAS'a bağlı artmış inflamasyon, endotel hasarı

özellikle eşlik eden obezite varlığında derin ven tromboz riski fazladır. Bariatrik cerrahide DVT insidansı % 2.5 – 4.5 arasında rapor edilmiştir. DVT riskini en aza indirmek hastalara perioperatif olarak düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH) verilmesi önerilir. DMAH, hedefe yönelik iyi hidrasyon ve bacak kompresyon cihazları ile kombine edilmelidir. Bazı yayınlar, hasta postoperatif dönemde mobilize olana kadar mekanik kompresyon cihazlarının kullanımını desteklemektedir. Erken postoperatif mobilizasyon obez hastalarda DVT riskini ve respiratuar morbiditeyi azaltmada en etkili yöntem olarak saptanmıştır. Tüm hastalara bitkisel ilaç kullanımı sorulmalıdır. Artmış perioperatif kanama, oral antikoagülan ilaçlarla etkileşme ve hepatotoksisite görülebilir. Garlic, ginseng ve gingko kanamaya yol açabilir. Garlic ve ginseng trombosit agregasyonunu inhibe eder. Garlic cerrahiden 7 gün önce, ginseng 24 saat ve gingko 36 saat önce kesilmelidir.

**OSAS & postop analjezi:** OSAS/OHS görülen hastalarda cerrahiden önceki gece benzodiyazepin premedikasyonundan kaçınılmalıdır çünkü bu hasta grubunda hipoksi riski yüksektir. Teorikte, yağ depolarının artması, yağda çözünen ilaçların (benzodiyazepinler, opioidler gibi) dağılım hacimlerini de arttırmakla beraber fentanil ve sufentanil gibi ilaçların dağılım hacmi o kadar büyüktür ki obezitenin etkisi minimal olur. Propofol, hızlı etki başlangıcı ve kısa etki süresi nedeniyle genel anestezi için ideal bir lipofilik ajandır. OSAS'lı hastalarda anestezi idamesinde propofol/remifentanil tercih edilmelidir. Düşük kan çözünürlüğü (özellikle desfluran) anestezi uyanma ve havayolu reflekslerinin geri kazanım hızını artırabilir. Morbid obez hastaları süper-morbid obez hastalar (BKI > 50 kg/m<sup>2</sup>) ile karşılaştıran retrospektif bir çalışmada bariatrik cerrahi sırasında desfluran, sevofluran veya propofol infüzyonu ile genel anestezi idamesi sağlanan hastalar arasında yatış süresince izlenen sonuçlar arasında bir farklılık olmadığı gözlenmiştir. Ağrı yönetimi için opioid kullanılacaksa, özellikle OSAS olan hastalarda opioidlerin solunum baskılayıcı etkilerine karşı uyanık olunmalıdır. Laparoskopik bariatrik cerrahi sonrasında ciddi postoperatif ağrı beklenmez ve ağrı NSAİ'ler ve parasetamol ile kontrol altına alınabilir fakat; açık cerrahi sonrasında opioid kullanımı gerektirecek ciddi postoperatif ağrı görülebilir. Analjezi için opioid yerine çoklu ajan düşün (NSAIDs, acetaminophen, gabapentin, dexamethasone) tercih edilmelidir.

Tablo-2 OSAS'lı hastalarda Peri ve postoperatif komplikasyonları azaltmak için öneriler

İntraoperatif dönemde	Postoperatif dönemde
*Mümkünse bölgesel- lokal anaestezi yapmak	Oksijen ve kardiyak monitorizasyon dikkatlice devam edilmesi
*Sedasyon dozunu minimumda tutmak	*Baş yukarda pozisyonda uygun ortamda 2 saatlik takip
*Kısa etkili anestezi, sedatif, opioid tercih etmek	*Non-opioid analjezi verilmesi
*Antidotu olan ilaçları tercih kullanmak	*Desatürasyon gelişirse erken PAP başlanması
*Monitorizasyonu detaylı yap, gerekirse uzatmak	* Taburcu olurken hastanın bilinen OSAS tanısı yok ama anketlerde riski yüksek saptandıysa Polisomnografi için uygun merkeze yönlendirilmesi, randevularının ayarlanması
*Zor entübasyon için hazırlıklı olmak	
*İşlem <b>öncesi</b> FRC arttırmak için başı 25 derece eğimli tut, gerekirse CPAP kullanmak, oksijen vermek	
*Nöromusküler blokajın etkisi geçince, hasta tam uyanmışken ekstübe etmek.	

Kaynaklar:

Vasu TS, Grewal R, Doghramji K. Obstructive sleep apnea syndrome and perioperative complications: a systematic review of the literature. J Clin Sleep Med 2012; 8: 199-207

Kaw R, Pasupuleti V, Walker E, Ramaswamy A, Foldvary-Schafer N. Postoperative complications in patients with obstructive sleep apnea. Chest 2012; 141: 436-441.

. Seet E, Chung F. Management of sleep apnea in adults - functional algorithms for the perioperative period: Continuing Professional Development. Can J Anaesth 2010; 57: 849-864

Practice Guidelines for the Perioperative Management of Patients with Obstructive Sleep Apnea: An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Management of Patients with Obstructive Sleep Apnea. Anesthesiology 2014,120, 268-286.

## UYKUDA SOLUNUM BOZUKLUKLARI TANI VE PAP TEDAVİSİ KURSU

TÜSAD KONGRESİ 2019, Bodrum

Duygu Özol

Ankara Yüksek İhtisas Üniversitesi, Medicalpark Hastanesi

### Obezite Hipoventilasyon Sendromu

Obezite geçtiğimiz yıllar içinde hızla artarak ciddi bir sağlık ve sosyal problem oluşturmaktadır. Obezite Hipoventilasyon sendromu (OHS) adından da anlaşılacağı gibi izole başka nörolojik, müsküler, mekanik veya metabolik sebep olmadan obezite, hipoventilasyon, gündüz aşırı uyku hali ve uykuda solunum bozukluğu ile karakterize bir durumdur. Uyku sırasında mevcut hiperkapnide kötüleşme ve ciddi desatürasyonlar izlenmektedir.

OHS insidansı obezite arttıkça belirgin artar, uyku kliniklerine ayaktan başvuranlarda %10-20 ve BMI 50 kg/ m üzerindekielerde hospitalize edilenlerde %50 prevalansı tespit edilmiştir. Toplumda % 0,3-0,4 civarında OHS olduğu tahmin edilmektedir.

Obezite vücutta oksijen tüketimini ve karbondioksit üretimini arttırarak akciğerlerin iş yükünü çoğaltmaktadır. Obezite aynı zamanda solunum mekanizmasını, solunum kas kuvvetini, pulmoner gaz değişimini, solunum kontrolünü, akciğer fonksiyon testleri ve egzersiz kapasitesini olumsuz yönde etkileyerek, istenmeyen değişikliklere neden olur. Özellikle artmış yağ dokusunun etkisi ile göğüs kafesi ekspansiyonu azalmış ve göğüs duvarı kompliyansı belirgin düşmüştür. Adiposit kaynaklı bir hormon olan leptin vücut yağ dağılımını etkileyerek beslenme ve enerji homeostazında önemli bir rol oynamaktadır. Aynı zamanda santral sinir sistemi solunum duyarlılığına katkı sağlamaktadır. Leptin direnci ile beraber bazı obez hastalarda solunum kontrolünde küntleşme olmaktadır.

OHS'da dispne, siyanoz, gündüz aşırı uyku hali ve ilerlemiş vakalarda pulmoner hipertansiyon gibi klinik bulgular ile izlenebilir. Biyokimyasal testlerde en sık bulgu solunumsal asidoza bağlı bikarbonat ( $\text{HCO}_3$ ) düzeyinde yükselmedir. Hipoksemi ve buna bağlı sekonder polisitemi olabilir. OSAS eşlik eden vakalarda horlama ve tanıklı apne izlenebilir. Yapılan çalışmalarda OSAS tanısı alan hastaların kan gazlarında serum bikarbonat seviyesinin 27 mEq/l üstünde olmasının OHS için duyarlılığı %92, özgüllüğü %50 saptanmıştır. Bu hastalarda hipoventilasyona bağlı belirgin noktürnal hipoksemi olmaktadır ve gece uykudaki en düşük oksijen değerinin <60 olması,  $\text{AHI}>100$  olması OHS tanısında değerli bulunmuştur.

OHS hastalarında artmış pulmoner hipertansiyon riski, düşük yaşam kalitesi ile önemli mortalite ve morbiditeye yol açmaktadır. Günümüzde etkin tedavilerin ortaya çıkması ile beraber erken tanı konması daha da önem kazanmıştır. Tedavideki amaçlar;  $\text{PaCO}_2$  değerini hem uyanıklık hem de uykuda normale döndürüp asit-baz dengesini düzeltmek, oksihemoglobin düzeyini düzelterek kor pulmonale oluşumunu engellemek, OSAS varsa düzeltmek ve uyku yapısını düzelterek gündüz uyku halini azaltıp yaşam kalitesini arttırmaktır. Bunun için solunum merkezi kontrolünü düzeltmek, solunum iş yükünü azaltmak, solunum kas yorgunluğunu engellemek ya da kasları dinlendirmek amaçlanır.

Tedavide yapılması gerekenler:

a-Kilo verme: Öncelikli tedavi nedeni ortadan kaldırmaktır. Uygun diyetle kilo veremeyen hastalar obezite cerrahisi açısından değerlendirilmelidir. Bu hastalarda operasyon ve anestezi riskide yüksektir, dolayısıyla cerrahi öncesinde hastaların non invaziv mekanik ventilasyon ile tedavi edilmeleri önerilmektedir.

b-Eşlik eden ek hastalıkların tedavisi (hipotiroidi..)

c-Medikal tedavi: Bu konuda net etkinliği kanıtlanmış bir ilaç yoktur. Progesteron, OHS tedavisinde verildiği sürece solunumu uyararak ederek gündüz hipoksemi ve hiperkapnisi düzeltir ancak progesteron kesildiğinde bu etki kaybolur. Asetazolamid; metabolik asidoz yaratarak santral solunum yanıtını arttırır. Özellikle akut solunum yetmezliğine girmiş OHS'de bikarbonat fazlalığının renal atılımı arttırmak için kullanılabilir. Teofilin, solunum uyarandır ancak OHS'de etkisi tam olarak gösterilememiştir. Bir trisiklik antidepressan olan protriptilin de OSAS'da REM süresini kısaltarak apne sayısını düşürmektedir. Ancak yan etkileri çok fazla olan bu ilacın OHS üzerine etkisi gösterilememiştir.

d-OHS'li hastalar, solunum merkezini baskılayabilen alkol, benzodiazepin, narkotik ve barbitürat gibi ajanları kullanmamalıdır.

e-Non invaziv mekanik ventilasyon: Özellikle solunum iş yükünün arttığı ve solunum kas yorgunluğunun söz konusu olduğu OHS'de solunum yetmezliği de gelişmişse noninvaziv ventilasyon (NIV) uygulamak en etkin tedavi yöntemidir. NIV tedavisi ile yapay yolla hastaya gerekli tidal volüm sağlanır, mikroatelektazik alanlar açılır, toraks esnekliği düzelir, akciğer volümleri arttırılır, inspiratuvar solunum kaslarının iş yükü azalır, yorgun kaslar dinlendirilir ve solunum merkezinin  $\text{CO}_2$ 'e olan duyarlılığı arttırılır. NIV, özellikle alveoler hipoventilasyonun ön planda olduğu akut ve kronik solunum yetmezliklerinin tedavisinde endikedir. OHS hastasında çift seviyeli basınç modu "Bi-level Positive Airway Pressure (BPAP)" tercih edilmeye başlanmıştır. Bu modda, inspirasyon esnasında pozitif bir basınç (IPAP) olduğu gibi ekspirasyon esnasında da farklı bir pozitif basınç (EPAP) devam etmektedir. Bu özellikleriyle



BPAP, NIV uygulanmasında hem ucuz ve pratik hem de etkin olması nedeniyle kısa sürede ev tipi volümetrik noninvasiv ventilatörlerin yerini almıştır. Düzenli NIV alan 110 OHS hastasında, ortalama 7 yıllık bir takip sonucunda mortalite %15.5 bulunmuştur. Özellikle diyabeti olan, bazal oksijen saturasyonu %83'ün altında olan ve NIV cihazını 4 saatten az kullanan hastalarda mortalite yüksek saptanmıştır.

## Kompleks Uyku Apnesi

2006 yılında Morgenthaler ve ark, ilk gece yatarak obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS) tanısı alan hastaların bazılarında CPAP titrasyonu gecesinde anlamlı düzeyde santral apnelerin veya Cheyne-Stokes (periyodik) solunum paterninin ortaya çıktığını yada var olan santral apnelerin artması durumu gözlemleyerek bu klinik tabloya "Kompleks uyku apne sendromu" (CompSAS) ismini vermişlerdir. Daha sonra OSAS tedavileri sırasında uygulanan cerrahi işlemler yada ağız içi araç tedavisi sırasında da oluşması üzerine günümüzde bu tanım "OSAS'da havayolu açıklığının sağlanması amacıyla uygulanan tedavilerle ortaya çıkan santral uyku apne" şeklinde revize edilmiştir. ICSD-3 tanı kriterleri: A,B ve C

Tanısal PSG'de saatte 5 ya da daha fazla obstrüktif-mikst apne, hipopne veya RERA olması

PAP titrasyonu sırasında obstrüktif olaylar belirgin olarak azalsa da santral olayların ortaya çıkması ya da artması yanında aşağıdakilerin her ikisinin varlığı - Santral AH<sub>I</sub>≥5 - Solunumsal olayların %50'den fazlasının santral tipte olması

Santral uyku apnesinin diğer bir olayla, Cheyne-Stokes solunumu veya ilaç-madde kullanımı ile açıklanamaması

CompSAS prevalansının değişik çalışmalarda %5-48 arasında değiştiği, yaklaşık %15 olarak görüldüğü saptanmıştır. CompSAS gelişiminde rol oynadığı düşünülen risk faktörleri; erkek cinsiyet, eşlik eden ek kardiyak hastalıklar, inme, santral sinir sistemi hasarı yaratan diğer durumların varlığı ve opioid kullanımıdır. Olguların tanısal PSG kayıtları incelendiğinde, pür obstrüktif veya santral apnelere ziyade kısa süreli, tekrarlayan mikst apnelerin mevcut olduğu görülmektedir. Önceleri olgularda, bu durumun üst solunum yoluna yanlılıkla yüksek basınç uygulanmasına bağlı olduğu düşünülse, bu durum kişinin kemoreseptör duyarlılığı yüksek olması ile ilişkilendirilmiştir.

Kompleks uyku apne sendromu tedavisinde temel amaç, altta yatan OSAS'ı tedavi ederken, solunum hızını ve derinliğini dengede tutarak, hipokapni gelişmesini ve kan CO<sub>2</sub> seviyesinin apne eşliğinin altına inerek santral apne geliştirmesini önlemektir. OSAS'ın CPAP ile etkin bir şekilde tedavisi mümkün iken, CompSAS'lı olgularda CPAP etkinliği tartışmalıdır. Prospektif vaka-kontrol çalışmalarda ; 2-3 ay CPAP kullanımı ile CompSAS'lı olguların %86'sında santral apnelerin düzeldiği görülmüş, bekle- izle prensibi doğrultusunda CPAP ile tedaviye başlanıp sonrasında santral apnelerin sebat ettiği durumlarda BİPAP veya ASV cihazına geçilmesi benimsenmiştir. Bu olgularda BPAP-ST iyi bir alternatif oluşturmaktadır. BPAP-ST santral apne tedavisinde, AASM uygulama parametreleri arasında CPAP ve oksijen tedavisinin yetersiz kaldığı durumlarda önerilmektedir. CompSAS tedavisinde APAP kullanımı konusunda yeterli veri yoktur. Santral apne tedavisinde de APAP kullanımı kontrendike olarak kabul edildiği için bu konuda yapılmış yeterli çalışma yoktur. CPAP ya da BPAP-ST uygulaması ile tedavi edilemeyen CompSAS olgularında etkin bir alternatif olarak Adaptive Servo Ventilasyon (ASV) gündeme gelmektedir. ASV hastanın son iki-üç solunumundaki tidal volüm değişimini algılayarak, buna göre inspirasyon pozitif hava yolu basıncını (IPAP) ayarlar. Hastanın tidal volüm dalgalanmaları önlenmiş olur.

## Kaynaklar:

Özol D, Uyku ilişkili hypoventilasyon-hipoksemi sendromları, Köktürk O, Özol D (ed). Uykuda solunum bozuklukları, TÜSAD eğitim kitapları serisi, 2019;161-174.

Borel JC, Tamisier R, Gonzalez-Bermejo J, et al. Noninvasive ventilation in mild obesity hypoventilation syndrome: a randomized controlled trial. Chest 2012; 141:692.

Piper AJ, Grunstein RR. Obesity hypoventilation syndrome: mechanisms and management. Am J Respir Crit Care Med 2011; 183: 292-8.

Köktürk O, Köseoğlu Hİ, Kompleks uyku apne sendromu, Köktürk O, Özol D (ed). Uykuda solunum bozuklukları, TÜSAD eğitim kitapları serisi, 2019;103-119.

Morgenthaler TI, Kagramanov V, Hanak V, Decker A.;- Complex sleep apnea syndrome: is it a unique clinical syndrome? Sleep 2006; 29: 1203-9

Richard JC, Ruckshanda M. Complex Sleep Apnea. Sleep Med Clin 2013; 8: 463-75.

Karadağ M. Kompleks uyku apne sendromu. Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi 2014; 2 (2): 178-183

## BRONKOSKOPİDE DEZENFEKSİYON VE CİHAZ BAKIMI

Sinem Nedime Sökücü

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi

Bronkoscopi ünitesini dizayn ederken işlem yapacak hekim sayısı, hasta yükü ve beklenen sayı, yapılacak işlemlerin çeşitliliği ve uygulanacak anestezi yöntemi önemli faktörlerdir. Bu değişkenlerden bağımsız her ünitenin olması dezenfeksiyondur. Bronkoscopi ünitesinde dezenfeksiyon denildiğinde alan temizliği, ekipman temizliği, çalışanların ve ekipmanın korunmasından bahsedilir.

Alanın yapımda öncelikle sizin de işe başından dahil olmanız sonradan çıkacak aksaklıkları, havalandırma problemlerini, ortada uzanan kabloları ve hareket kısıtlılıklarını önler. Çevresel kontrol önlemlerin başında negatif basınçlı oda gelir. Yeni kurulacak ünite 12 defa/saat hava değişimi gerekirken mevcut ünitelerde minimum 6 defa/saat hava değişimi gereklidir. Odadaki hava değişimi akımının yönü dışarıdan içeriye olmalı ve dışarıya salınacak hava mutlaka HEPA filtreden geçirilmeli. Cihazların dezenfeksiyonunun yapıldığı oda için hava değişim hızı 8 defa/saattir.

Bronkoscoplar hassas ve pahalıdır. Kolaylıkla hasarlanır. Dikkatli kullanım ve koruma hem aletlerin ömrünü uzatır, hem de hasarı giderme harcamalarını önler. Bronkoscopi tam sterilite gerektirmese de cihazlar işlem öncesi ve sonrasında rutin olarak temizlenmeli ve dezenfekte edilmeli.

Bronkoscopların temizliği hem elle yıkamayla hem de otomatik temizleme sistemleriyle yapılabilmekte. Cihazlar karışık yapıda kanallar ve çok sayıda aksesuarlardan oluşurlar bu nedenle de temizlenmesi zordur. Genel olarak ısıya duyarlıdır. Efeksiyöz komplikasyonlar temizleme yetersizliği, yanlış temizleme ve kontaminasyon nedeniyle oluşurlar

Bronkoscopi temizliği denildiğinde sadece bronkoscobun değil bronkoscopide kullanılan tüm yeniden kullanılan ekipmanın (biyopsi forsepsleri, sitoloji fırçaları, bronkoscopi iğneleri, yabancı cisim basketleri, korunmuş kateterler, örnek toplama kapları, balon kateterler, aspirasyon aparatları, sekresyon için kateterler vb) dezenfeksiyonu kastedilmektedir. Bu temizlik, mekanik temizlik, dezenfeksiyon ve dezenfeksiyon sonrası bakımdan oluşur.

Mukoza ile temas eden tüm yeniden kullanılan bronkoscopi aksesuarları mekanik temizliğin ardından mutlaka dezenfekte edilmelidir. Trakea distali sağlıklı erisinde steril kabul edildiği için yüksek düzey dezenfeksiyon yapılması şart. Tüm yardımcı aletler üretici firmanın önerilerine göre dezenfekte edilmelidir. İdeal dezenfektan geniş spektrumlu, hızlı etkinliğe sahip, çevre faktörlerinden etkilenmeyen, toksik olmayan, uygulanacak yüzeye uyumlu, temizlik maddeleriyle uyumlu, hazırlanması ve uygulanması kolay, etkisi kalıcı, kokusuz ve ekonomik olmalıdır. Dezenfeksiyonun etkinliğini etkileyen faktörlere bakıldığında nesnenin dezenfeksiyon öncesi temizliği, organik maddelerle bulaşık olması, mikrobiyal kontaminasyonun miktarı, nesnenin biçimi, lümen içermesi gibi özellikleri, dezenfektan maddeye dayanıklılığı, ortamın pH'sı ve ısısı olarak sayılabilir. Kurallara uygun dezenfeksiyon sonrası son durulama ve kurulama sonrası bronkoscoplar uygun şartlarda muhafaza edilmelidirler.

Çalışan güvenliğine bakıldığında yalnızca bronkoscopiden kaynaklanan kan yoluyla enfeksiyon bulaşı bildirilmemiş. Kaza sonucu ortaya çıkan iğne batması ve kesi gibi olaylar risk oluştur. (Hepatit B %30, hepatit C %4, HIV %0.25). Kan yoluyla bulaş kontamine sivri uçlu endoskopik aksesuarların yada sekresyonların mukozayla teması ile olur. Ünite kurulumunda havalandırma koşullarının doğru uygulanması, dezenfeksiyonun kurallara uygun yapılması, kişisel koruma ekipmanlarının (gözlük, N95 maske, su geçirmez önlük, eldiven gibi) etkin kullanılması ve çalışanlarının enfeksiyon riskine karşı eğitilmesi ve aşlanması ile çalışan güvenliği sağlanabilir.

Oturum35. Yuvarlak masa

## KARSİNOİD TÜMÖRÜ NASIL YÖNETİYORUZ?

Melahat Uzel Şener

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Girişimsel Pulmonoloji Kliniği

melahatuzeldr@yahoo.com.tr

Akciğerin karsinoid tümörü, nöroendokrin tümör grubu içerisinde bulunur ve küçük hücreli akciğer kanseri ve büyük hücreli nöroendokrin kanserlerden sonra üçüncü sıklıkta izlenir. Mitotik hız ve nekroz varlığı-yokluğuna göre atipik ve tipik karsinoid tümörler olarak ayrılırlar. Ki67 indeks, evre, 11q22.3-q25 delesyonu, CD44, ortopedi homeobox protein gibi çeşitli prognostik faktör ve belirteç mevcuttur. Karsinoid tümörler tüm akciğer kanserlerinin %1-2'sini oluştururlar. Çoğunlukla tipik karsinoidler 4-5. Dekatta, atipik karsinoidler 5-6. Dekatta görülmektedirler.

Tipik karsinoidler (TK) pulmoner karsinoidlerin %90'ını oluşturur ve iyi diferensiasyon (mitoz <2 /2 mm<sup>2</sup>) gösterir. Pleomorfizm veya nekroz çok nadirdir. Atipik karsinoidler(AT) ise %10 oranında görülür, artmış mitotik aktivite (mitoz >2 ancak < 10 mitoz/2 mm<sup>2</sup>) vardır. Selüler atip ve pleomorfizm veya nekrozda artış görülür. AT'de metastaz sıklığı daha yüksektir ve tanıya kadar geçen zaman tümör lokalizasyonu nedeniyle daha uzundur. TK'de sigara ve diğer karsinojenlerle ilişki rapor edilmemiştir ancak AK sigara ile ilişkilidir.

Semptomlar tümör yerleşimi ile değişkenlik gösterir. Santral yerleşimli tümörlerde öksürük, tekrarlayan pulmoner infeksiyonlar, hemoptizi, dispne, wheezing veya ateş ile klinik prezentasyon görülebilir. Bazı hastalar asemptomatiktir ve tümör rastlantısal tanı alır. Aşırı serotonin salınımına bağlı, yüzde flushing, ciddi diyare, astım atakları karakterize karsinoid sendrom bronşial karsinoidlerde çok nadir görülür.

PET-BT de FDG tutulumu olmadığı için özellikle tipik karsinoidlerde evreleme için kullanılması önerilmez. Pulmoner karsinoid tümörlerin yaklaşık %80'i immünokimyasal olarak somatostatin reseptörü bulundurulur. Buna dayanarak 68-gallium-radiolabelled PET (68Ga-DOTA-PET) kullanımı önerilir. Artmış somatostatin reseptör ekspresyonu ve yavaş metabolizma nedeniyle TK'lerde 68Ga-DOTA-peptit daha duyarlı iken, daha agresif davranışı ve azalmış somatostatin reseptör ekspresyonu nedeniyle AK'lerde 68Ga-DOTA-peptit tutulumu az, FDG-PET tutulumu daha çöktür. Preoperatif hastalarda FDG-PET ve DOTA-peptit kombinasyonu önerilmektedir.

Karsinoid tümörlerin tedavisinde parankim koruyucu cerrahi halen altın standart olmakla birlikte endobronşial tedavilerde (EBT) yeni parankim koruyucu modalite olarak kabul görmektedir. Ekstralüminal yayılım olan, tümör boyutu büyük olan, bölgesel yayılım veya metastaz şüphesi olan olgular EBT için uygun değildir. Ancak küratif tedavi için EBT uygun olmayan hastalarda da cerrahi tedavi öncesi endobronşial obstrüksiyonun açılması, obstruktif pnömoni tedavisi ile cerrahi tedavi sınırının küçültmekte kullanılabilir. Lenf nodu tutulumu olması kötü prognostik faktör olmakla birlikte cerrahi tedavi önerilir. AK sıklıkla periferik yerleştikleri için tanı süresi gecikir ve lenf nodu tutulumu ve metastaz daha sık görülür. Cerrahi tedavide klinik lenf nodu tutulumu olmayan olgularda lenf nodu diseksiyonu önerilir.

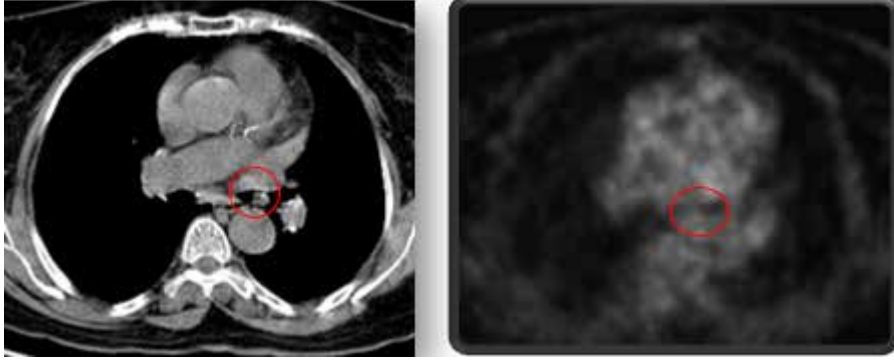
Karsinoid tümörlerde N1 veya N2 lenf nodu tutulumu olması tedavi yaklaşımını değiştirmez çünkü rezektabiliteyi veya yaşam süresinin artıracak herhangi bir neoadjuvan tedavi gösterilememiştir.

Tedavi sonrası takip süresi ile ilgili bir konsensüs yok ancak yapılan çalışmalarda 10 yıl sonra

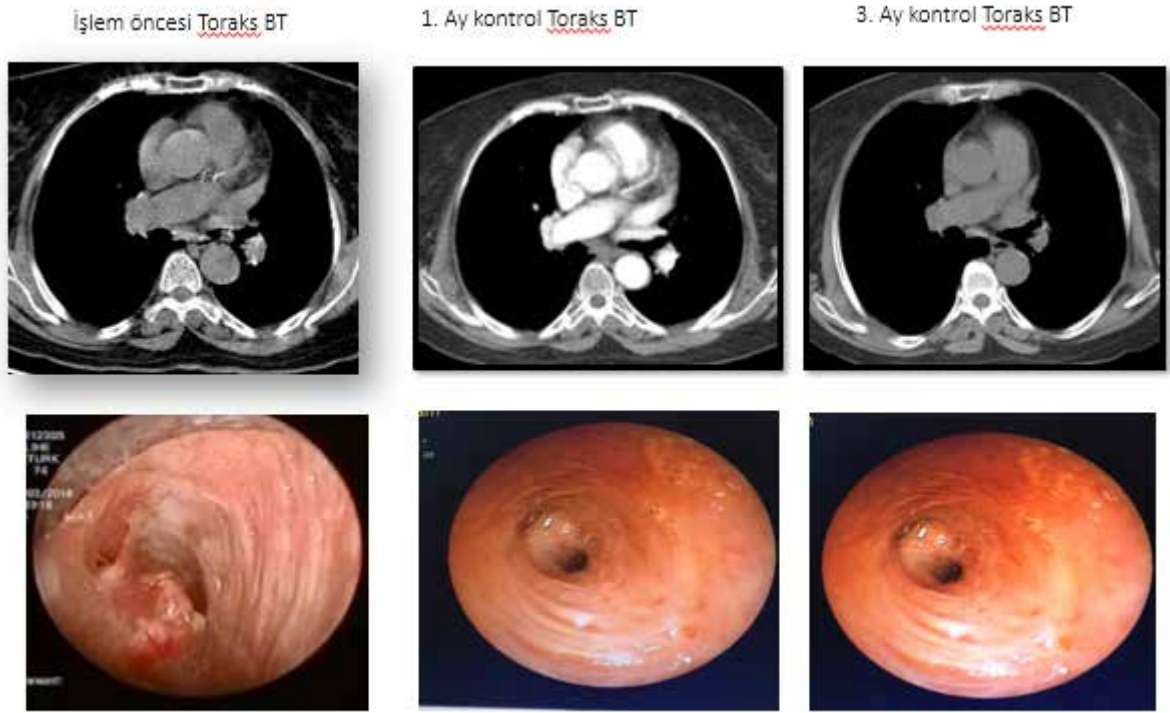
%8 rekürrens görülmüş. EBT sonrası bronkoskopik ve sagittal koronal kesitlerle bilgisayarlı tomografi (BT) ile 10 yıl takip önerilmektedir. EBT ile tedavi sonrası ilk kontrolün 6. Haftada bronkoskopik ve BT ile değerlendirilmesi önerilir. Ekstralüminal lezyon şüphesi varsa cerrahi ile tedavinin tamamlanması gerekmektedir. Cerrahi tedavi sonrasında 10 yıl BT ile takip önerilir.

Olgu: 73 yaşında kadın hasta nefes darlığı, gece terlemesi, kilo kaybı şikayetleri ile başvurdu. 15 yıldır astım tanısı ile takip edilmekteydi. Hiç sigara içmemişti. Özgeçmişinde tiroidektomi dışında özellik yoktu. Çekilen toraks bilgisayarlı tomografide sol ana bronş distalinde lümen içinde yerleşim gösteren 13x9 mm polipoid lezyon izlendi. Mevcut lezyonunun PET-BT'de tutulumu SUVmax: 2.77 idi. Bilateral hiler lenf nodlarında mediastinal kan havuzu ile benzer düşük düzeyli metabolik aktivite tutulumları mevcuttu. Fiberoptik bronkoskopi ile değerlendirildiğinde sol ana bronş distalinde hiperemik, vaskülarize endobronşiyal lezyon saptanan hastanın kanama riskinin yüksek olması üzerine rijit bronkoskopi ile kriyopsi alındı. Biyopsi sonucu karsinoid tümör olarak geldi. Tipik /atipik karsinoid ayrımı yapılamadığı ve lezyon geniş tabanlı olduğu için operasyon kararı verildi. Ancak hasta operasyonu kabul etmedi. Endobronşiyal lezyona yönelik 60 watt argon plazma koagülasyon ve mekanik tümör rezeksiyonu yapıldı. Hastanın tedavi sonrası 1.,3. Ve 6. ayda bronkoskopik kontrolü yapıldı, mukozal biyopsiler ile tekrar değerlendirildi. Rezidü tümör saptanmadı. Hasta halen

BT ve bronkoskopik olarak takip altındadır.  
Resim 1. İşlem Öncesi



Resim 2. İşlem öncesi ve sonrası bilgisayarlı tomografi ve bronkoskopik görüntüler



#### Kaynaklar

Papaxoinis G, Lamarca A, Quin AM. [Clinical and Pathologic Characteristics of Pulmonary Carcinoid Tumors in Central and Peripheral Locations](#). Endocr Pathol. 2018 Sep;29(3):259-268. doi: 10.1007/s12022-018-9530-y. PMID:29770932

Herde RF<sup>1</sup>, Kokeny KE<sup>2</sup>, Reddy CB. Primary Pulmonary Carcinoid Tumor: A Long-term Single Institution Experience. Am J Clin Oncol. 2018 January ; 41(1): 24-29. doi:10.1097/COC.0000000000000221.

Reuling EMBP, Dickhoff C, Plaisier PW, Bonjer HJ, Daniels JMA. [Endobronchial and surgical treatment of pulmonary carcinoid tumors: A systematic literature review](#). Lung Cancer. 2019 Aug;134:85-95. doi: 10.1016/j.lungcan.2019.04.016. Epub 2019 Apr 15. Review. PMID:31320001

Jiang Y, Hou G, Cheng W. [The utility of 18F-FDG and 68Ga-DOTA-Peptide PET/CT in the evaluation of primary pulmonary carcinoid: A systematic review and meta-analysis](#). Medicine (Baltimore). 2019 Mar;98(10):e14769. doi: 10.1097/MD.00000000000014769. PMID:30855482

# LATENT TÜBERKÜLOZ ENFEKSİYONU TANISINDA KULLANILAN ALGORİTMALAR VE TESTLER

Hatice Kutbay Özçelik

Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Latent tüberküloz enfeksiyonu (LTBE); aktif tüberkülozun klinik bulgusu olmaksızın Mycobacterium tuberculosis (MTB) anti-jenlerine karşı kalıcı immün yanıt durumudur. WHO'ya göre kesin bilgi olmamakla birlikte dünya nüfusunun 1/3'ünün MTB ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. LTBE herhengi bir zamanda aktif hastalık gelişimi potansiyeline sahiptir, bu nedenle LTBI'nın tanımlanması ve tedavisi hastalık gelişme riskini %60-90 oranında azaltır. LTBE tedavisi ile aktif tüberküloz hastalığının önlenmesi WHO'nun WHO End TB stratejisi'nin önemli bir komponentidir. 2018 de WHO 2011 yılından beri yayımlanmış olan LTBE ile ilgili kılavuzları gözden geçirerek tanı ve tedavi ile ilgili yeni öneri ve algoritmalar sunmuştur. WHO LTBE testi olarak hem tüberkülin deri testi (TDT) hem de interferon gamma salınım testlerini (IGST) önermektedir

HIV'li erişkin ve adolesanlar klinik algoritmaya göre TB için taranmalıdır. Öksürük, ateş, kilo kaybı, kilo kaybı veya gece terlemesi semptomlarından herhangi biri yoksa aktif TB olasılığı düşüktür ve antiretroviral tedavi (ART) durumuna bakılmaksızın bu kişilere koruyucu tedavi verilmelidir. ART tedavisi alan HIV (+) kişilere göğüs grafisi çekilmesi ve anormal radyolojik bulgu yoksa koruyucu tedavi önerilir. LTBE testi pozitif olan HIV (+) kişiler, LTBE testi negatif olanlara göre koruyucu tedaviden daha büyük ölçüde fayda görmektedirler bu nedenle uygulanabilirse bu kişileri saptamak için LTBE testlerinin uygulanması önerilmektedir.

HIV (+) kişilerde ve beş yaş altındaki ev içi yakın temaslı çocuklarda, özellikle yüksek TB insidansı olan ülkelerde faydalar risklerden daha ağır basmaktadır. Bu nedenle TDT veya IGRA ile LTBE test etmek HIV (+) kişilerde ve 5 yaş altı ev içi yakın temaslı çocuklarda koruyucu tedaviye başlamak için gerekli değildir.

Sağlık Bakanlığı Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi'nde(2019); LTBE tanısında TDT ve IGRA'nın yapılabileceği, ülkemiz için öncelikle TDT'nin tercih edilmesi önerilmektedir. TDT negatif olan (iki basamaklı test ile) ve TB enfeksiyonu kuvvetle düşünülen bazı gruplarda İGST yapılması önerilir. Bunlar HIV (+) kişiler ve bağışıklığı baskılanmış ya da bağışıklığı baskılayıcı tedavi adayı kişilerdir (Anti TNF kullanacaklar, organ ya da hematolojik doku transplantasyonundan önce, kronik böbrek yetmezliği olanlar, yüksek doz (15 mg/kg, uzun süreli) steroid kullanımı öncesi ve hematolojik malignite nedeniyle kemoterapi başlanacaklardır). TDT pozitif olan ve LTBE tedavisi düşünülen bazı gruplarda da(Sağlık çalışanlarının ilk işe giriş muayenesinde ve anti-TNF kullanacaklarda) İGST kullanılması önerilir. Ayrıca DT pozitif veya negatif bazı gruplarda, diğer tanılama testleriyle birlikte yardımcı test olarak aktif TB tanısında İGST kullanılabilir; bunlar,çocukluk çağı tüberkülozu ve akciğer dışı TB şüpheli hastalardır.

Tüberkülin Deri Testi: Öncesinde mycobakteriyel maruziyeti olan kişilerde tüberkülin materyelinin intradermal enjeksiyonu ile uyarılan T lenfositleri ile meydana gelen gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Tüberkülin deri testi yapılan yere duyarlılaşmış T hücreleri gelir ve ortama lenfokinler salırlar. Bu lenfokinler, o bölgede vazodilatasyona, ödeme, fibrin birikimine ve diğer enflamatuvar hücrelerin toplanmasına yol açar ve böylece endurasyon (kabartı-sertlik) oluşur. Sağlık Bakanlığı Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi'ne (2019); göre TDT reaksiyonunun değerlendirilmesinde ülkemizde kullanılan kriterler Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1: TDT reaksiyonunu değerlendirme kriterleri

<b>BCG'lielerde</b>	
0-5 mm*	Negatif kabul edilir.
6-14 mm*	Negatif kabul edilir (BCG'ye ya da TDM'lere bağlı olabilir).
15 mm ve üzeri	Pozitif kabul edilir.
<b>BCG'sizlerde</b>	
0-5 mm*	Negatif kabul edilir.
6-9 mm*	Negatif kabul edilir (TDM'lere bağlı olabilir).
10 mm ve üzeri	Pozitif kabul edilir.
Bağışıklığı baskılanmış kişilerde** 5 mm ve üzeri pozitif kabul edilir.	
* İkili TDT uygulanması: Erişkinlerde bağışıklık yanıtının sönmeye söc konusu niteliklerinden dolayı hastanın TDT yorumunda 1-2 hafta içinde ikinci TDT	

IGST Testleri: Spesifik mikobakteriyel antijenlerin uyarısıyla T lenfositleri tarafından sentezlenen gama-interferon düzeyinin ölçülmesi esasına dayanır. Testte, M. tuberculosis'e özgül RD1 "region of difference" (farklılık bölgesi) bölgesindeki genler tarafından kodlanan ESAT-6 (early secretory antigenic target-6) ve CFP10 (culture filtrate protein 10) antijenleri kullanılır.

Bu antijenler, *M. bovis* BCG'de bulunmadığı için özgüllükleri TDT'den yüksektir. Ancak antijenler, TDM türlerinden *M. kansasii*, *M. szulgai*, *M. marinum* ve *M. Flavescens*' de bulunur.

ELISA temelli test; MTBC'ye özgül ESAT-6 ve CFP-10 antijenlerine karşı T-hücrelerden salınan IFN- düzeyini ölçen bir testtir. Günümüzde testin dördüncü sürümü olan QuantiFERON-TB Gold PLUS (QFT-GP) kullanımdadır. QFT-GP testinde kontrol materyalleri ve antijenler dört özel tüpte hazır olarak bulunur ve kan direkt olarak bu tüplere alınır. QFT-G testinde hastadan alınan birer mililitre kan örneği, negatif kontrol (sadece serum fizyolojik içerir, "N" tüpü olarak adlandırılır), pozitif kontrol (immün sistemi intakt olan herkesin reaksiyon vermesi beklenen nonspesifik bir mitojen içerir, "M" tüpü olarak adlandırılır) ve TB Ag (TB özgül ESAT6 ve CFP10 antijenleri içerir) tüplerine konarak inkübe edilir. QFT-GPlus testinin önceki version olan QFT-G'den tek farkı ESAT6 ve CFP10 içeren bir yerine iki adet antijen tüpü içermesidir (TB1 ve TB2), böylelikle kan toplam 4 ayrı tüpe alınır. TB1 tüpü içindeki ESAT6 ve CFP10 peptidlerine ilaveten, TB2 tüpü içinde CD8+ hücre uyarısı da yapabilecek daha kısa peptidler vardır. ELISPOT temelli test (T-SPOT -TB); periferik mononükleer hücreler in vitro koşullarda MTBC'ye özgül ESAT-6 ve CFP-10 antijenlerle uyarıldığında IFN- üreten T-hücrelerinin sayısını ölçen bir testtir. Test sonunda plak tabanında noktacıklar şeklinde (spot) bağlanma alanları gözlenir. Bu noktacıkların her biri özgül antijen ile uyarılmış bir T hücrelerini gösterir, gözle veya optik okuyucu ile sayılır.

IGST TDT'den daha pahalıdır, donanımlı laboratuvar, taze kan örnekleri ve değerlendirmeyi uygulayabilecek eğitimli personel gerektirir. Transportta gecikme, uygunsuz örnek toplanması, transpot ve örnek hazırlama aşamasındaki aksaklıklar test performansını etkiler. Kan örnekleri kan toplanmasından sonra 16 saat içinde, olabildiğince kısa sürede inkübasyona yerleştirilmelidir. Sonuç olarak ; WHO LTBE yönetimini HIV'li kişilerde, pulmoner TB ile ev içi teması olan 5 yaş altı çocuklar, TB insidansı yüksek bölgelerde TB'li hasta ile temaslı tüm yetişkinlerde ve TB insidansı düşük bölgelerde klinik risk gruplarında önermiştir. Gold standart test olmasa da ülkelerin TB insidansları, kaynak dağılımları, sağlık politikaları ve sağlık sistemi yapılarına göre her iki test de LTBE taramasında kullanılabilir.

#### KAYNAKLAR

1. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: World Health Organization; 2018.
2. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. Geneva: World Health Organization; 2015
3. T.C. Sağlık Bakanlığı Tüberküloz Tanı ve tedavi Rehberi . 2. Baskı Ankara -2019
4. Apriani L, McAllister S, Sharples K et al. Latent tuberculosis infection in health care workers in low and middle-income countries: an updated systematic review. Eur Respir J 2019; in press (<https://doi.org/10.1183/13993003.01789-2018>).

# ATRIUM VE AORTA İNVAZYONLU AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA CERRAHİ TEDAVİ

Aydın şanlı  
Dokuz Eylöl Üniversitesi Tıp Fakóltesi

## ÖZET

Akcğer kanserinde Evre III B olgular tüm olguların yaklaşık olarak % 30' una denk gelmektedir. Bu grupta ortalama 5 yıllık sağ kalım %10 olarak bildirilmesine karşılık; T4- N 0-1 olgularda komplet rezeksiyon sonrası belirgin sağ kalım avantajları vardır. Majör cerrahi uygulanacak bu olgularda mediastinal lenf nodu tutulumu oldukça önemlidir, en ufak bir şüphede bile invaziv evreleme yapılmalıdır.

Atrium invazyonu, intraperikardial pulmoner arter-ven invazyonu, aorta invazyonu göğüs kalp damar cerrahi disiplini ile değerlendirilmelidir. Kardiyopulmoner bypass tekniği ile majör aort ve pulmoner trunkus cerrahileri akciğer rezeksiyonu ile birlikte uygulanabilir.

Atrium rezeksiyonu tümörle tutulu atrium parçasının pulmoner venlerle beraber çıkarılmasıdır. Burada kalan atriumun hemodinamik olarak tolere edilebilecek yeterli hacimde olması önemlidir. Bu nedenle rezeksiyon edilmeden önce klemplenmeli ve bir süre beklenilmelidir. Klemp konulamayacak düzeyde invazyon varlığında; çevre sütürleri koyarak atrium büzdürölür sonra makas yardımıyla rezeksiyon yapılabilir.

Intraperikardial pnömonektominin en sık komplikasyonu aritmi ve kardiyak herniasyondur. Sağ taraf defekt varlığında VCI ve pulmoner arterin bükölmesine bağlı olarak ani hipotansiyon, taşikardi ve venöz konjesyon gelişir. Bu yüzden perikard greft ile mutlaka kapatılmalıdır. Sol tarafın kuvvetli kontraksiyonu herniasyonu engeller. Defektleri primer olarak kapatmak yeterlidir.

İstanbul Üniversitesi Çapa Tıp Fakóltesi ve Dokuz Eylöl Üniversitesi Göğüs Cerrahisi kliniklerinin ortak çalışmasında akciğer kanseri ve aorta invazyonu nedeniyle 11 olguya cerrahi uygulanmıştır. 4 olguya patch plasti, 7 olguya tubuler greft uygulaması yapılmıştır. Patch uygulanan 3 olgu parsiyel klemp ile diğer olgular kardiyopulmoner by pass yardımıyla opere edilmiştir. Ortalama sağ kalım 16 aydır.

## ÇOCUKLUKTAN ERİŞKİNE KRONİK SÜPÜRATİF AKCİĞER HASTALIKLARI

Sevgi Pekcan  
Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi

Sağlıklı olmak, uzun yaşam ve üreme başarısını etkileyen doğal seleksiyon kavramından biraz farklı bir evrim süreci mevcut. Uzun yaşamı ve üreme başarısını etkileyenler ile sağlıklı olmayı etkileyenler aynı olmayabilir. En önemlisi ileri yaştaki hastalıkları etkileyen mekanizmalar normal sınırlardaki gelişimle bile ilişkili olabilir. Yaşamın erken döneminde akciğer gelişimi hem genetik mekanizmalar hem de gen-çevre ilişkisinden etkilenir. Akciğer gelişimini etkileyen genetik mekanizmalar ileri yaşlarda maruz kalınan çevresel etkenlerin akciğer hastalığına etkisini de düzenler. Sadece genetik değil epigenetik mekanizmaların da akciğer gelişimi üzerine etkisi vardır. Günümüzde akciğerlerin intrauterin dönemden başlayan ve çocukluk dönemi boyunca süren genetik veya kazanılmış nedenler ile oluşan yapısal ve fonksiyonel gelişim bozukluklarının erişkin yaştaki akciğer hastalıklarının bir kısmının nedeni olduğu bilinmektedir. Bu bölümde çocukluk döneminden başlayıp erişkin döneminde sorun olan hastalıklardan belli başlıklar altında söz edilecektir.

Bunlar: Prematürelilik ve buna bağlı bronkopulmoner displazi, Geçirilen enfeksiyonlar, Sigara ve hava kirliliği, Astım, KOAH, Konjenital anomaliler, Kistik fibrozis, Primer siliyer diskinezi, İmmun yetmezlikler

Sigara içimi: Gebelikte 21. günde süttten kesilmeye kadar SC nikotin uygulanan farelerin fetuslarında kontrollere göre , Akciğer volümlerinde önce fark yokken, 21. günden itibaren anlamlı fark görülmüş. Alveol sayıları postnatal dönemde daha da belirginleşen şekilde daha azmış. Havayolu duvar yüzey alanı/akciğer doku volümü daha düşükmüş.

Astım: Çocukluk döneminde orta ağır allerjik astım hikayesi olan 84 genç erişkin (17-30 yaş ve %78 erkek), Erişkin SFT-çocukluk SFT (5-12 yaş) ile korelasyon gösteriyor. Çocukluk çağı SFT, astımın süresi, BHR ve prematür doğum bu kişileri öngörebiliyor.

Remisyon çocuklukta sık olmayan wheezing'de daha fazla (%60 vs %40)görölmekte, Yedi yaşında aralıklı viral wheezing olanların çoğunda hafif seyir var (%60'ında erişkin dönemde astım yok), Yedi yaşında astım tanısı alan çocukların sadece %30'u 42 yaşında semptomsuz olarak gözlenmiş. Çocuklukta yüksek FEV1 ve ikinci vizite kadar olan dönemde FEV1'de düzelme ileri yaşlarda tam veya klinik remisyonla ilişkili bulunmuş. Erken geçici vizingi olan çocukların SFT leri hiç vizingi olmayan çocuklara ööre düşüktür. İlk 6 yıl boyunca büyüme ile birlikte SFT 'de bir artış mevcutsa da 6 yılın sonunda hiç vizingi olmayan çocuklara göre daha düşük SFT'e sahiptirler. Düşük SFT'nin genetik, sigara ve prematurite ile ilişkili olabileceği düşünölmektedir. Bu cocuklarda ailede astım hikayesi, atopik dermatit yoktur ve IgE düzeyleri yüksek değildir. 613 olgu, 9-26y arasında anket, spirometri, BHR, deri testi tekrarları ile değerlendirildiğinde dört çocuktan birinde wheezing erişkin döneme persiste ediyor veya remisyon sonrası relaps oluyor. Çocuklukta erişkin döneme persiste eden astımla ilişkili faktörler: Kadın cinsiyet, BHR, Çocuklukta astımın ve obstruksiyonun şiddeti, Wheezing başlangıcının iki yaş öncesinde olması, Erken allergen sensitivitesi (<2 yaş) ve Ailede atopi hikayesi olarak belirlenmiştir.

Persistans veya relaps için risk faktörleri: ev tozu sensitizasyonu, BHR, kadın cinsiyet, sigara, erken yaşta başlangıç ön görölmüş.

Fakat astım sonuç olarak süpüratif akciğer hastalığına neden olmamakta

Konjenital anomaliler: Konjenital anomalilerden kistik adenoid malformasyon, konjenital lobar amfizem, pulmoner sekestrasyon ve konjenital kistler yenidoğan döneminde ağır solunum sıkıntısı bulguları ile gelebildiği gibi herhangi biryaşta tesadüfen de saptanabilir. Özellikle kistik adenoid malformasyon ilerki dönemde malinite gelişmesi açısından önemlidir fakat süpüratif akciğer hastalığına neden olmaz.

Trakeoözefageal fistül (TÖF)'de ise ilerki dönemde laringomalazi ve buna bağlı sekresyonların atlamaması ve H tipi fistül nedeniyle akciğerde kronik değişiklikler görölebilir. TÖF'ün bir çok tipi vardır. Çoğu tipine özefagus atrezisi eşlik ettiği için erken dönemde tanı alırlar. Trakeanın membranöz kısmı ile özefagusun ince bir kanal ile birleştiği "H tipi fistül" de ise özefagus atrezisi olmadığı için geç çocukluk çağı ya da erişkin çağa kadar tanı konulamadan yaşayabilirler. Bu hastalar genellikle özellikle sıvı gıda alımından sonra öksürük atakları, retrosternal ağrı, tekrarlayan pnömoni tablosu ile karşımıza çıkarlar. Çocukluk çağında TÖF'ü cerrahi olarak onarılmış olan hastalarda ise ameliyat sonrası en sık karşılaşılan komplikasyon, trakeomalazidir. Bu hastalarda devam eden metalik öksürükler vardır. Ameliyat sonrası, hastada özefagus motilitesindeki bozukluk nedeniyle disfaji, özefajit ve gastroözefageal reflü gibi problemler görölebilir. Bu sorunlar erişkin çağda da devam eder ve rezidüel özefagus disfonksiyonundan dolayı akciğerlere tekrarlayan aspirasyonlar olabilir. Bu hastalarda devam eden metalik öksürükler vardır. Ameliyat sonrası, hastada özefagus motilitesindeki bozukluk nedeniyle disfaji, özefajit ve gastroözefageal reflü gibi problemler görölebilir. Bu sorunlar erişkin çağda da devam eder ve rezidüel özefagus disfonksiyonundan dolayı akciğerlere tekrarlayan aspirasyonlar olabilir.

Kistik fibrozis: KF hastalığı beyaz ırkın en çok ölüme neden olan genetik hastalıdır. Hastalık bir çocukluk dönemi hastalığı olarak bilinmesine karşılık, son yıllarda hastaların uzun süre yaşamaları, hafif mutasyona sahip hastaların ilk kez erişkin yaşta tanı almaları ile erişkin hastaların sayısı giderek artmıştır. ABD'de izlenen KF'li hastaların 1/3'ü erişkin yaştadır. Literatürde en geç yaşta tanı alan KF'li hasta 82 yaşındadır. Hastalıkta başlıca salgı yapan epitel hücrelerinin bulunduğu solunum sistemi, gastrointestinal sistem



ve genital sistem etkilenir. Hastalıkta temel bozukluk defektif geninürünü olan normalde epitel hücrelerinin apikal yüzeylerinde bir klor kanalı görevi yapan “kistik fibrozis transmembran regülatör proteinin” bozukluğudur. Solunum sistemi tutulumu tüm KF’li hastalarda görülür ve yaşam süresini ve kalitesini belirleyen ana faktördür. Koyu salgılar nedeni ile tıkanan solunum yollarına, balgamın özel yapısı nedeni ile bazı mikroorganizmalar afinite gösterir.

Kistik fibroziste morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni ilerleyici akciğer hastalığıdır. Endobronşiyal enfeksiyonlarla başlayan akciğer hastalığı inflamatuvar yanıtı uyarmakta; bu durum hastalarda bronşektazi gelişimine ve ilerleyen dönemlerde solunum yetmezliğine neden olarak hastaların yaşam süresinin kısalmasına yol açmaktadır. KF’li hastaların solunum yollarına küçük yaşlarda *Staphylococcus aureus* ve *Haemophilus influenzae* özellikle yerleşirken, ileri yaşlarda bunun yerini *Pseudomonas aeruginosa* alır ve tüm KF’li hastalar hayatlarının herhangi bir döneminde *P.aeruginosa* ile enfekte olur. Bu kronik enfeksiyona karşı vücudun başlattığı immün yanıt sonucunda, özellikle mukoid koloniler halindeki psödomonalar etkilenmezken, lökositlerden salgılanan proteazlar, serbest oksijen radikalleri akciğer dokusunda hasara neden olur. Sitokin yanıtı ile enflamasyon bu bölgede giderek artar ve kısır döngü ile doku hasarı da artıp, sonunda fibrozis ve bronşektazi gelişir. KF’li hastalarda bronşektazi akciğerin her yerinde görülmekle beraber en sık üst loplarda ve özellikle sağ üst lopda yerleşim gösterir. KF’li erişkin hastalara ülkemizde bu nedenle öncelikle yanlış tanı olarak tüberküloz düşünülmektedir. Hastalarda pansinüzit ve nazal polipler sık görülen üst solunum yolu bulgularıdır. KF hastalığı karşımıza çok değişik tablolarda ve her yaşta çıkabilmektedir. Bu nedenle erişkinlerde de KF olabileceği unutulmamalı ve her bronşektazili hasta çok basit bir test olan klor ölçüm testi ile araştırılmalıdır. Erişkin dönemde KF tanısı: Tipik tabloya rağmen çocukluk döneminde tanı (-), Hafif fenotip nedeniyle tanısı gecikenler (kısmen sağlıklı bir çocukluk dönemi, sınırlı organ tutulumu, hafif pulmoner tablo ve daha iyi prognoz) Bronşektazi-NTM birlikteliği, Sinüzit ve nazal polipler, Pankreatit, Konjenital vas deferans eksikliğidir.

Primer Siliyer Diskinezi (PSD): siliyadaki yapısal veya fonksiyonel defektlerin sonucu olarak görülen bir hastalıktır. Hastalık çoğunlukla otozomal resesif olarak kalıtılmaktadır, ancak diğer kalıtım şekilleri de tarif edilmiştir. İnsanlarda silya, üst ve alt solunum yollarında, sinüslerde, orta kulakta, beyin ependiminde, fallop tüplerinde ve erkek genitouriner sisteminde vaz deferenste bulunur. Normalde sil yapısında santral bir çift mikrotübülün etrafında dokuz çift mikrotübül ve bunları birbirinebağlayan yapılar bulunmaktadır. Bu yapıların hiç gelişmemiş olması veya bir veya birkaçındaki eksiklik sonucu silyaların hep birlikte yaptıkları süpürme hareketi bozulur. Vakaların %50’sine intrauterin dönemdeki silya fonksiyon bozukluğu sonucu situs inversus totalis eşlik eder. Klinik olarak, genellikle düzelmeyen rinit, tekrarlayan nazal polipler, kronik ve ağır sekretuar otitis media ve tekrarlayan pnömoni gibi bulgular ile başvururlar. Tekrarlayan enfeksiyonlar sonucu işitme azlığı, akciğerlerde kronik ateletaziler ve bronşektaziler görülebilir. 78 PCD (31 çocuk) da BE çocukların %61’inde, erişkinlerin %98’inde, ABD’deki CF merkezlerinden farklı, ort. Yıllık FEV1 kaybı 0.8% ve 3.6% olarak bulunmuş. Çocuklarda uzun dönem SFT stabil, adolesanlar daha kötü. Erişkinler *P. Aeruginosa* ile kronik olarak enfekte, 13 /47( %27) erişkin hastada çok ağır hastalık. Değişik kriterler ve hasta seçimi dolayısıyla çalışmalar farklı, Büyük çok merkezli kohort çalışmalara ihtiyaç var. Okul öncesi çocukların 1/3’ünde FEV1 <80%, 30 yılda 1/3 >10% FEV1 kaybı. Erken tanı önlemiyor.

Silya fonksiyonlarını düzeltmek için spesifik bir tedavi yoktur Mukus klirensini artırmak için göğüs fizyoterapisi egzersizleri uygulanır, öksürüğü baskılayıcı ilaçlardan kaçınılır ve bronkodilatör cevabı olan hastalarda bronkodilatörler kullanılabilir. Hastaların rutin aşılarını yaptırmaları ve sigara, hava kirliliği gibi iritanlardan kaçınması şarttır. Akciğer ve sinüs enfeksiyonlarına yönelik tedaviler uygulanır. Lokalizebronşektazisi ve düzelmeyen ateletazisi olan ve bunun kronik enfeksiyonlar için odak oluşturduğunu düşündüren durumlarda lobektomi planlanabilir . PSD’ye özgü kanıtlanmış bir tedavi yok. PSD tedavisi için daha çok mukosilyer klirensin bozulduğu bir başka hastalık olan KF ve KF-dışı BE tedavisinden yola çıkılır. Yaşam kalitesini düzeltmek önemli . Ana hatları: Hava yolu temizliği – Mukosilyer klirensin sağlanması, Enfeksiyon kontrolü için antibiyotikler, Pasif sigara maruziyeti gibi inflamatuvar uyarıların önlenmesi

KOAH: biyomas, organik ve katı yakacaklar (PM10) ile kronik maruziyet yol açabilir.

Kronik ekspozisyon: (1) cocuklukta maksimum akciğer fonksiyonlarına ulaşamıyor, (2) erişkinde akciğer fonksiyonlarındaki azalma hızlanıyor (3) havayolunda mukus oluşumunu uyarıyor, (4)pulmoner immunité bozuluyor ve bakteriyel enfeksiyon riski artıyor Çocuklukta ekspozisyon ne kadar fazla ise KOAH semptomları da o kadar erken ortaya çıkıyor. Non-astmatiklerde erken çocukluk dönemi enfeksiyonları (2 yaş) erişkin dönemdeki akciğer fonksiyonları için prediktördür. İngiliz çalışması (0-34/35 yaşa kadar izlem)

Pnomoni(<7 yaş) astım ve wheezing’den bağımsız olarak FEV1 ve FVC’yi olumsuz etkiliyor. Erken çocuklukta yılda 156 milyon pnomoni (151 milyonu gelişmekte olan ülkelerde) ve %10’u hayatı tehdit edici nitelikte bulunmuş. Gelişmekte olan ülkelere ait bir meta-analiz: Biyomas ve benzeri partiküllü dumana maruz beş yaş altı çocuklarda ağır pnomoni için OR 1.78 (95% CI, 1.45–2.18) bulunmuş. Infant dönemde akciğer fonksiyonlarının düşük olması erken erişkin dönemdeki havayolu obstruksiyonu için bir risk faktörüdür.



**İmmün Yetmezlikler: Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik:** En sık görülen primer immün yetmezliktir. Prevelansı beyaz ırkta 1/25 000 – 50 000. Genel olarak enfeksiyonların geç başlangıcı nedeniyle geç tanı alırlar. Terminal B hücre farklılaşması bozulur; ak üreten plazma hücrelerinin sayısı azalır. Düşük serum Ig seviyeleri, ekzojen aj.lere karşı spesifik ak. üretememe ile karakterizedir. Klinik olarak sık enfeksiyonlarla seyreder. En sık solunum sistemi etkilenir (%73), en sık pnömoni etkenleri S. pneumonia, H. influenza ve Mycoplasma türleri. Sık pnömoniler, yaygın bronşektaziye yol açabilir. Ampiyem, sepsis, menenjit veya osteomyelit gibi ağır bakteriyel enfeksiyonlar da görülebilir. Ig replasman tedavisi ile akut bakteriyel enfeksiyon insidansı azalmıştır. Hastaların %25'inde immün disregülasyon nedeniyle otoimmün hastalık gelişir. ITP, otoimmün hemolitik anemi, otoimmün nötrojeni, Pernisiyöz anemi, RA, Sjögren sendromu, SLE, vaskülit, tiroidit, Alopesi, vitiligo, Hepatit, primer biliyer siroz, Üveit ve sicca sendromu görülebilir. CVID'li hastalarda malignensi insidansı artmıştır. Hastaların %15'inde kanser görülür. Kanser sıklığı normal popülasyona göre 5 kat artmıştır. Sıklıkla mide kanseri (47 kat) ve non-Hodgkin lenfoma (30 kat) görülür. Lenfomalar sıklıkla extra-nodal ve B hücre tipindedir. Lenfomalar 4-7. dekatta daha sık görülür. Hastaların %20'sinde servikal, mediastinal ve abdominal lenfoid hiperplazi ve splenomegali bulunur. LN bx'nde sıklıkla atipik lenfoid hiperplazi, reaktif lenfoid hiperplazi veya granülomatöz inflamasyon gösterilebilir. Akciğer, karaciğer ve böbreklerde lenfoid infiltratlar görülebilir. Akciğerlerdeki lenfoid infiltratlar, Lenfoid İnterstisyel Pnömoni (LIP) ve Folliküler Bronşit/Bronşiyolit'e yol açabilir (GLILD). Her ikisi de KDH ve immün yetmezlik sendromları ile ilişkilidir. LIP: diffüz interstisyel ls infiltrasyonu, immünoblastlar, fibroblastlar, makrofajlar, granülom formasyonu. FB: havayolları çevresinde reaktif lenfoid folliküller gözlenir. min interstisyel hastalık CVID ve Granülomatöz/Lenfoid İnfiltratif Hastalık Tipik bulguları: Ök-sürük, dispne, daha nadiren ateş ve plöritik göğüs ağrısı, Alveolar hasar, oksijen tedavisi ihtiyacıdır. Akciğer gafisinde daha çok bazallerde, kaba, interstisyel-alveolar infiltrasyonlar görülür. SFTde restriktif bulgular, CO difüzyon kapasitesi azalır.

## AKCİĞERLERDE GAZ DEĞİŞİMİ

Levent ÖZTÜRK

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Edirne Türkiye

Akciğerlerin temel işlevi gaz değişimidir. Kan-gaz bariyeri üzerinden oksijenin ( $O_2$ ) alveolden kana, karbondioksitin ( $CO_2$ ) kandan alveole geçişi difüzyon ile gerçekleşir. Bir bariyer yüzey üzerinden bir gazın transferini etkileyen faktörler Fick Difüzyon Kanunu ile tanımlanmıştır. Gazın her iki taraftaki parsiyel basınçları arasındaki fark ve bariyerin yüzey alanı arttıkça gazın difüzyon hızı artarken bariyerin kalınlığı arttıkça hız azalır. Akciğerler bu bakımdan gaz difüzyonu için mükemmel yakın derecede özelleşmiştir. Kan-gaz bariyerinin yüzey alanı  $50-100 m^2$  kadar büyükken kalınlığı bariyerin çoğu bölgesinde sadece  $0,3 \mu m$  civarındadır. Bu anatomik özellikleri ile kan-gaz bariyeri  $O_2$  ve  $CO_2$  difüzyonu için idealdir. Gazın bariyerde çözünürlüğü, difüzyonu etkileyen bir diğer faktördür. Molekül ağırlığı  $O_2$ 'e göre biraz daha dezavantajlı olmakla birlikte çözünürlüğü yüksek olduğu için  $CO_2$  kan-gaz bariyerinden yaklaşık 20 kat daha hızlı geçer. Alveoldeki bir gazın kana geçişinde difüzyon hızı dışında perfüzyon hızı da etkilidir. Perfüzyon, alveolden kana geçen gazın o bölgeden uzaklaştırılması ile yeni gaz geçişine izin verir. Akciğerde kapiller bölgeye ya da gaz değişim bölgesine giren kan, o bölgede yaklaşık  $0,75$  saniye kalır. Difüzyonla alveolden kana geçen bir gaz -örneğin  $O_2$ - eğer çok hızlı dengeye ulaşıyorsa (kandaki parsiyel basıncı alveoldeki parsiyel basıncına eşit hale geliyorsa) difüzyon duracaktır. Bu durumda difüzyonun devam ederek kana yeni  $O_2$  girişi için  $O_2$ 'ye doymuş kanın oradan uzaklaştırılması gerekir. Diğer bir deyişle  $O_2$ 'nin vücuda girişi perfüzyonla-sınırlıdır. Eğer bir gazın difüzyon hızı yavaş ise bu durumda alveoldeki parsiyel basıncı ile kandaki parsiyel basıncı eşit hale gelmeden önce yani kan gaza doymadan önce o bölgeden uzaklaştırılacaktır. Bu durumda o gazın vücuda girişi difüzyonla- sınırlıdır. Bir gazın girişi perfüzyonla sınırlı ise kapiller sonu parsiyel basıncı alveol parsiyel basıncına eşittir. Diğer yandan bir gazın girişi difüzyonla sınırlı ise gazın kapiller sonu kandaki parsiyel basıncı alveoldeki basıncından çok daha düşüktür. Egzersiz sırasında kan dolaşımı hızlandığı için kanın akciğerde gaz değişim bölgesinde kalma süresi kısalmır. Yüksek irtifaya çıkıldığında  $pO_2$  azalacağı için difüzyon görece yavaşlayacaktır. Yüksek irtifada egzersiz yapıldığında vücuda akciğerler üzerinden  $O_2$  girişi difüzyonla-sınırlı hale gelebilir. Yani kan akciğer kapiller bölgesini terk ederken  $pO_2$  düzeyi alveoldeki  $pO_2$  ile eşitlenmemiş olabilir. Bir gazın alveolden pulmoner kapiller içine emilim hızı (yani alveoldeki birim parsiyel basınç farkı başına kapiller kanına birim zamanda mililitre cinsinden geçen hacim) difüzyon kapasitesi olarak adlandırılır. Akciğerlerin difüzyon kapasitesi (x gazı için) alınan gaz miktarının, o gazın alveol ve kapiller kan parsiyel basınçları farkına bölünmesiyle hesaplanır ve birimi mL/dak/mm Hg ile ifade edilir. Üç temel mekanizma difüzyon kapasitesini etkileyebilir: gaz değişiminde etkili yüzey alanının değişimi, kan-gaz bariyerinin fiziksel özelliklerinde değişim ve gazın alyuvarlar tarafından alımı ile ilgili değişimler. Gaz değişim yüzeyini etkileyen faktörler arasında boy, akciğer hacmi, ventilasyon/perfüzyon uyumsuzluğu, postür ve çeşitli hastalıklar sayılabilir. Difüzyon bariyerini etkileyen faktörler arasında kronik kalp yetmezliği ve pulmoner ödem, interstisyel akciğer fibrozu, pulmoner hipertansiyon sayılabilir. Hemogloblin konsantrasyonu da difüzyon kapasitesini etkilediği için genelde hastanın hemoglobin değerine göre matematiksel düzeltme yapılır. Difüzyon kapasitesinin ölçülmesinde difüzyonla-sınırlı bir gaz olan karbonmonoksit (CO) kullanılır. Akciğerin CO difüzyon kapasitesi ölçümü kan-gaz bariyerinin kalınlığı haricinde pulmoner kapillerdeki kan hacmi, alveol hacmi ve difüzyon dağılımı gibi faktörlerden de etkilendiği için transfer faktörü terimini de kullanılmaktadır.

## PSİKİYATRİ BAKIŞ AÇISI İLE PALYATİF BAKIM

Hayriye Elbi  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları  
Konsültasyon Liyezon Bilim Dalı

Psikiyatrik açıdan Palyatif Bakım, yaşamın son dönemindeki tedaviler içinde hastanın ruhsal, sosyal, manevi sorunlarının fark edilmesi ve karşılanmasıdır. Hastaların, hasta yakınlarının ve merkez çalışanlarının ruhsal sorunlarını tanımak ve gerekli ruhsal destek sistemlerini palyatif bakım hizmetleri içine entegre etmek bu alanda çalışan psikiyatristin görevleri arasındadır.

Yaşamın son dönemine gelen bir hastada ölümle yüzleşme, korku, çökkünlük, yaşamın bitişinin hüznü, yas, ölümün nasıl olacağı, bedenini, kontrolünü, saygınlığını kaybetme, endişeleri görülebilir. Hasta ile bağlantı kurmaya açık olmak, yüzüne bakarak, soru sormasına fırsat vererek dinlemek hastanın yasını tutmasına izin vermek, sıkıntılı belirtilerin kontrol edileceği ve yardım istediğinde yanında olunacağı güvencesi vermek önemlidir. Vedalaşma, yapmak istediklerini mümkün olduğunca gerçekleştirme arzularını yakınları ile paylaşmasında yardımcı olmak, hastanın bu isteği ile yüzleşemeyen yakınlarla destek vermek gerekir.

Palyatif bakımlarda yas, anksiyete, depresyon, deliryum, demans, uyku sorunları sık görülen psikiyatrik bozukluklardır. Psikiyatrik ilaçlar (anksiyete gidericiler, antidepresanlar, antipsikotikler), psikoterapiler, gerilim azaltıcı yardımcı yöntemler zor dönemde hastanın konforunu sağlamakta yardımcı olur. Tedaviyle ilgili korkular, yaşamın anlamını yeniden bulma, halledilmemiş sorunlara odaklanıp çözümlenmesi için hastaya destek, ölüm, vedalaşma, vasiyet gibi konular görüşmelerde ele alınır. Terapiler, bireysel, aile, grup biçiminde olabilir. Kısa sorun odaklı yaklaşımlar, bilişsel davranışçı tedaviler, destekleyici tedaviler, anlam odaklı psikoterapilerin katkısı olabilir.

Palyatif Bakım çalışanlarında tükenmişlik sendromu, uzun süreli strese bağlı yorgunluk, bitkinlik gerginlik, yoğun çalışmaya karşın sonuç alamama ve yetersizlik belirtileri ile sık görülür. İşin doğası ve düzenlenmesi, özel yaşam, çalışanın özellikleri gibi, farklı nedenlerden kaynaklanabilir. Tükenmeye karşı fiziksel iyiliğe özen gösterme, farklı hastalarla çalışma, iş sorunlarını iş yeri ile sınırlayabilme, işe bağlılık, gerçekçi beklentiler yararlıdır.

Palyatif bakımda psikiyatrist hastalar, çalışanlar ve ekip içi ilişkiler ile ilgili çalışır ve ekip içi işbirliğini geliştirmeyi hedefler. Daha fazla palyatif bakım hastasına ulaşılması, palyatif bakımdaki sağlık çalışanlarına desteğin geliştirilmesi gelecek hedeflerimizdir.

### Kaynaklar

Macleod AD (2011) The Psychiatry of Palliative Medicine. Radcliffe Publishing London UK. Second Ed.

World Health Organization Palliative Care Fact sheet. (2018 Şubat). <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/palliative-care> adresinden indirildi.

Scottish Palliative Care Guidelines. (2017-18 updates) 2018 Eylül <https://www.palliativecareguidelines.scot.nhs.uk/> den indirildi.

Hirst JM, Irwin SA (2018 Kasım) Overview of Insomnia in palliative care. Literature review current through. Block SD Benca R (eds) . <https://www.uptodate.com/.../overview-of-insomnia-in-palliativecare> den Eylül 2018'de indirilmiştir.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Dementia Guidelines (2012 Mayıs, 2018 Haziran da güncellenmiştir) <http://www.nice.org.uk/guidance/conditions-and-diseases/neurological-conditions/dementia'dan> Temmuz 2018de indirilmiştir.

## GÖĞÜS CERRAHİSİNDE “EXTENDED REZEKSİYONEL” UYGULAMALAR VIDEOTORAKOSKOPİNİN YERİ

Kenan Can Ceylan

SBÜ Dr Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi SUAM, Göğüs Cerrahisi Kliniği, İzmir

Göğüs cerrahisinde genişletilmiş rezeksiyon tanımı, akciğer kanserli olgularda akciğerle birlikte tümörün invaze ettiği doku ve organlarla birlikte yapılan rezeksiyonu için kullanılmaktadır. İlk kez 1959 yılında “extended” rezeksiyon terimini Chamberlain kullanmıştır. Lokal ileri akciğer kanserleri için genişletilmiş rezeksiyon göğüs duvarı, vertebra, perikard, atriyum, pulmoner damarlar, aorta, özofagus veya diyafragmaya uzanan tümörler için yapılan girişimleri içerir. Genişletilmiş rezeksiyonlar için planlama yapılacak hasta grubu olarak; komplet rezeksiyonun (R0) yapılabildiği ve N2 lenf nodu metastazının olmayan T3, T4 tümürlü olgular seçilmelidir. Bu operasyonlar genellikle torakotomi yoluyla uygulanmakta olup gereklilik hallerinde ilave girişimlerle desteklenmektedir.

Minimal invaziv girişimlerde en sık kullanılan video yardımcı cerrahi (VATS) ve daha az kullanılan robot yardımcı cerrahi (RATS) işlemlerdir. İlk anatomik VATS lobektomi 1992 yılında Lewis tarafından yapılmıştır. Tecrübeli kliniklerin artması ve kullanılan cihazlardaki gelişmeyle beraber VATS endikasyonları standart lobektomi dışına taşımaya başlamıştır. Yıllık vaka serileri fazla olan kliniklerde göğüs duvarı rezeksiyonları, 5 cm üzeri tümörler, bronkoplastik rezeksiyonlar, perikardiyal işlemler rezeksiyonlar ve pnömonektomi gereken durumu uygun olgular da VATS ile ameliyatlar yapılabilmektedir.

VATS'nin torakotomiye göre daha az drenaj süresi, daha kısa hastanede yatış süresi ve rezeksiyon sonrası bazı yayınlarda daha iyi sağkalım avantajı olduğu bildirilmiştir. Hastaneden taburcu edilmesi sonrası çalışma hayatına dönmeleri hızlanarak iş gücü kaybında azalma saptanmıştır. Ayrıca küçük insizyonun avantajı yara iyileşmesinin daha hızlı olması ve daha iyi kozmetik sonuçlar alınmasıdır. Minimal invaziv cerrahi ile onkolojik prensiplerden ödün vermeden daha küçük insizyonlardan rezeksiyonlar yapılabilmektedir.

### Göğüs Duvarı Rezeksiyonu

Göğüs duvarı invazyonu akciğer kanserli olgularda % 5 oranında olup genellikle kostalar ve interkostal kaslar invaze olsun veya olmasın visseral plevrayı aşan lokal ilerlemiş periferik tümörlerde görülür. Göğüs duvarı rezeksiyonu için kullanılan cerrahi yöntemler tüm kliniklerde birbirine benzerdir.

Toraks BT de tümör ile plevra arası temas 3 cm'den daha fazla ise, tümör ile göğüs duvarı arasında geniş aç varsa, beraberinde plevral kalınlaşma ile plevral çekinti görülmesi göğüs duvarı invazyonunu düşündürür.

Göğüs duvarı invazyonu, sadece paryetal plevra, paryetal plevra ile yumuşak doku ve paryetal plevra, yumuşak doku ile kemik doku tutulumu şeklinde patolojik olarak üç seviyede gruplandırılır. Bunun önemi de hastalara uygulanacak şu operasyonlara karar vermesidir:

- Ekstraplevral rezeksiyon: Tümörün göğüs duvarından ekstraplevral olarak paryetal plevra ile akciğer kısmının düşürülerek anatomik rezeksiyon yapılması
- An-blok rezeksiyon: Paryetal plevra ve göğüs duvarı yumuşak dokuları ile birlikte kemik dokunun bir bütün olarak akciğer kısmı ile rezeksiyonu

Kostalarda cerrahi sınır negatifliğini sağlamak önemlidir.

Göğüs duvarı rekonstrüksiyon yöntemleri ve endikasyonları: Göğüs duvarı rezeksiyonu sonrası skapula ile kapanmayacak büyük göğüs duvarı defekti, üç ve daha fazla kosta rezeksiyonu yapılan olgular, 5 cm büyük defekt alanlarının rekonstrükte edilmesi kabul edilen görüştür. Rekonstrüksiyon için seçilecek materyalin uygulama kolaylığı, kolay biçim verilebilmesi, intratorasik organları koruyabilecek sertlik ve dayanıklılıkta olması, enfeksiyon riskinin az ve diğer materyallere göre ucuz olması gerekmektedir.

### Diyafragma Rezeksiyonu

Diyafragma tutulum oranı %0,3 olup cerrahi rezeksiyon için NO olgular en iyi adaydır. Operasyonda en az 2cm'lik cerrahi sınır ile rezeksiyon önerilmektedir. Oluşan diyafragmatik defekt alanı küçük ise sütürlerle primer kapatılabilir. Büyük ise batın için organ herniasyonunu önlemek için yama materyalleri kullanılarak rekonstrüksiyon yapılabilir.

### Trakea, Karina ve Ana Bronş İnvazyonunda Rezeksiyon

Bu alanlarda yerleşmiş tümörlerde cerrahi yaklaşım kompleks teknik gerektirir. Trakeal sleeve pnömonektomi (TSP) trakeobronşiyal açığı, trakea alt ucu, karina ve akciğerin tümör ile invazyonunda yapılan rezeksiyondur. Lezyon karinadan 2 cm uzaklıkta ise pnömonektomi veya sleeve lobektomi uygulanabilir. Pnömonektomiye bağlı akciğer fonksiyonunda ve hayat kalitesindeki gerilemeyi önlemek için bronkoplastik prosedürler geliştirilmiştir.

Karina veya ana bronş tutulumu bronkoskopi ve toraks BT ile değerlendirilerek biyopsi ile preoperatif sınırlar hakkında bilgi alın-

bilir. Uygun hasta seçimi ile gelişmiş anestezi ve cerrahi teknikler morbidite ve mortaliteyi azaltmada önemlidir.

Sunumda ilave edilecek fotoğraf ve videolar mevcuttur.

# KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞINDA PULMONER REHABİLİTASYON

Gökşen Kuran Aslan,  
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH); sık görülen, genellikle zararlı partikül veya gazların maruziyetinden kaynaklanan hava-yolu ve/veya alveolar anomalilere bağlı kalıcı solunumsal semptomlar ve havayolu limitasyonu ile karakterize, önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır (1). Dünya genelinde her yıl 3 milyon insan KOAH nedeniyle hayatını kaybetmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre 2030'dan itibaren yılda 4.5 milyon kişiden fazlasının KOAH'tan dolayı hayatını kaybedeceği öngörülmektedir (2). Küresel Hastalık Yükleme yöntemi kullanılarak Türkiye'de ölüm nedenlerini tahmin etmeyi hedefleyen çalışmada, en sık görülen ölüm nedenleri arasında KOAH'ın üçüncü sırada olduğu bildirilmiştir (3). KOAH, dispne, öksürük ve sekresyon, oluşumunun yanısıra egzersiz kapasitesinde azalma, yaşam kalitesinde azalma, fonksiyonellik ve mesleki performansın azalması, günlük yaşam aktivitelerinde zorlanma, hastalığa bağlı olarak gelişen psikososyal problemler, beslenme problemleri, maddi kaynakların kullanımında artış ve hipoksemi içeren gaz değişim anormallikleri gibi birçok duruma neden olur. Bu nedenlerle KOAH hastaları pulmoner rehabilitasyon (PR) programına dahil edilmelidir. PR; "Hasta değerlendirmesi temelinde hastaya özel egzersiz eğitimi, eğitim ve davranışsal değişiklikleri içeren ancak bu tedavilerle sınırlı olmayan, kronik solunum hastalığı olan kişinin fiziksel ve psikososyal durumunu iyileştirmek ve sağlığı iyileştirici davranışlara uzun dönem uyumunu arttırmak üzere tasarlanan kapsamlı bir girişimdir (4)."

KOAH hastalarının PR programı öncesi değerlendirmeleri; dispne (Modified Medical Research Council dispne skalası), KOAH Değerlendirme Testi (CAT), BODE indeksi (vücut-kitle, obstrüksiyon, dispne, egzersiz kapasitesi), radyolojik inceleme, akciğer volümleri ve difüzyon kapasitesi, arter kan gazı ve oksijen satürasyonu ve egzersiz testlerini (kardiyopulmoner egzersiz testi, altı dakika yürüme testi) içerir (1).

KOAH'ta PR; detaylı hasta değerlendirmesinden sonra hastanın hedefleri, egzersiz kapasitesi, komorbiditeler, sigara kullanımı ve psikososyal durumu göz önünde bulundurularak planlanır. Uzun dönem uyumun sağlanması önemlidir. 6-8 haftalık PR programlarından fayda görüldüğü belirtilmiştir (5,6). Haftada en az iki gün planlanacak gözetimli PR programı; endürans eğitimi, alt ve üst ekstremitelere kuvvetlendirme eğitimi, yürüyüş eğitimi, esneklik ve solunum kas kuvveti eğitimi ile nöromusküler elektrik stimülasyonu dahil edilerek uygulanabilir. Egzersiz eğitimlerine ek olarak, hava yolu temizleme teknikleri, ilaçların ve oksijenin rolü ve mantığı, solunum cihazlarının etkin kullanımı, egzersiz ve fiziksel aktivitelerin yararları, sağlıklı beslenme, iritanlardan kaçınma ve atakların erken tanısı gibi hasta eğitimi konuları PR programına dahil edilmelidir (4). Rehabilitasyon programının frekansı, içeriği ve şiddeti hastaya özel bireysel olarak yapılmalıdır (6). Hastalığın şiddeti, karmaşıklığı ve ek hastalıklar göz önünde bulundurulmalıdır. Tanımlanmış bir girişim olmasına rağmen bileşenler hastalığın klinik süreci ile bütünleştirilmelidir (4).

KOAH'ta PR dispne, egzersiz kapasitesi ve sağlık durumunda sağladığı iyileşmeler ile en etkili stratejidir (7). PR'nin; özellikle orta-ağır evre KOAH'lı hastalarda olumlu etkilerine dair kanıtlar olsa da KOAH'ın her evresinde uygulanabilir bir yaklaşımdır (1). KOAH'ta PR; egzersiz kapasitesini iyileştirir, algılanan nefes darlığı şiddetini azaltır, sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini iyileştirir, hastaneye yatışı ve hastanede geçirilen gün sayısını azaltır, KOAH'la ilişkili anksiyete ve depresyonu azaltır ve alevlenmeye bağlı hastaneye yatıştan sonra toparlanmayı hızlandırmaktadır (Kanıt düzeyi A) (8).

Altmış beş çalışmanın dahil edildiği Cochrane derlemesinde KOAH'ta PR programlarının çoğunlukla 8-12 hafta aralığında uygulandığı ve çalışmaların çoğunluğunun hastane bazlı olduğu belirtilmiştir. Otuz sekiz çalışmanın sonucuna göre fonksiyonel egzersiz kapasitesinin belirlendiği altı dakika yürüme mesafesinde (6DYM) 55.21 metrelik bir artış meydana gelmiştir. Hastane bazlı programların ev bazlı programlara göre yaşam kalitesi açısından daha iyi sonuçlandığı belirtilmiştir (7). Elli sekiz-70 yaş aralığında KOAH hastalarının bulunduğu 11 çalışmanın dahil edildiği sistematik derlemede, kuvvetlendirme eğitimi alan gruplar kontrol gruplarına göre 6DYM, altı dakika peg ve ring board testi için transfer sayısı ve üst ekstremitelere egzersiz tolerans zamanında belirgin gelişme sağlamıştır (9). On dokuz çalışmanın dahil edildiği ve KOAH'ta solunum egzersizlerinin etkilerini araştıran bir derlemede, büyük dudak solunumu ile tidal volüm, solunum hızı, inspiratuar zaman ve total solunum süresinde belirgin iyileşme, ventilatuar geribildirim+egzersiz ile solunum hızında iyileşme ve inspiratuar kapasitede belirgin artış sağlandığı belirtilmiştir (10).

PR, KOAH yönetiminin önemli bir bileşenidir. Egzersiz kapasitesi, yaşam kalitesi, dispne, yorgunluk ve duygusal durumu iyileştirir. Hastanın kendi durumu ve hastalığıyla ilgili kontrol hissini artırır. Bu gelişmeler klinik anlamda önemli kazançlardır. Gelecek çalışmalar; PR'nin hangi bileşenlerinin gerekli olduğu, süresi, yeri, yoğunluğu ve tedavinin etkilerinin ne kadar sürdüğünü belirlemeye odaklanmalıdır (7).

## Kaynaklar

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (2019 Report) [Internet]. Global Strategy for the Diagnosis Management and Prevention of COPD. 2019. Available from: [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org)
2. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS Med.

2006;3(11):2011-30.

3. Republic of Turkey Ministry of Health Re k Saydam Hygiene Center Presidency School of Public Health. Turkey Burden of Disease Study 2004. Ankara, Turkey, 2006.
4. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, Zuwallack R, Nici L, Rochester C, et al. American Thoracic Society Documents An Official American Thoracic Society / European Respiratory Society Statement : Key Concepts and Advances in Pulmonary Rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(8):13-64.
5. Garvey C, Bayles MP, Hamm LF, Hill K, Holland A, Limberg TM, et al. Pulmonary Rehabilitation Exercise Prescription in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Review of Selected Guidelines An Official Statement From the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2016;36:75-83.
6. Alison JEA, Mckeough ZOEJ, Johnston KY, Mcnamara REJ, Spencer LIM, Jenkins SUEC, et al. Australian and New Zealand Pulmonary Rehabilitation Guidelines. *Respirology.* 2017;22(4):800-19.
7. Mccarthy B, Casey D, Devane D, Murphy K, Murphy E, Lacasse Y. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2(2):CD003793.
8. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. [Internet]. Global Strategy for the Diagnosis Management Prevention of COPD. 2015. Available from: [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org)
9. Li N, Li P, Lu Y, Wang Z, Li J, Liu X, et al. Effects of resistance training on exercise capacity in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease : a meta - analysis and systematic review. *Aging Clin Exp Res.* 2019;
10. Ubolnuar N, Tantisuwat A, Thaveeratitham P. Effects of Breathing Exercises in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease : Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Rehabil Med.* 2019;43(4):509-23.



## N2 HASTALIK TIPLERİ VE TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Ufuk YILMAZ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Dr. Suat Seren Göğüs hastalıkları ve Cerrahisi SUAM, İzmir

Aynı taraf mediastinal lenf bezlerine metastaz yapmış (N2) küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) oldukça heterojen bir hastalık grubudur. Spektrumun bir ucunda cerrahi rezeksiyon sonrası patolojik değerlendirme sonucuna kadar tespit edilemeyen “gizli N2” hastalık, diğer ucunda ise bilgisayarlı tomografide (BT) kolayca görülebilen konglomere veya bulky (>2,5-3 cm) N2 hastalık bulunur. Spektrumun bu uçundaki hastalar anrezektabil olarak kabul edilir ve performans durumu uygun ise kemoradyoterapi önerilir. Bu iki uç arasında ise preoperatif değerlendirmelerde saptanan, birbirinden ayrı yerleşimli, tek veya çok sayıda, rezektabilite potansiyeli taşıyan N2 hastalık grubu vardır. Preoperatif BT’de kısa aksı >10mm ya da PET ile metabolik aktif ya da preoperatif histopatolojik değerlendirmede malignite saptanan klinik N2 (cN2) grubuna “rezektabil N2” hastalık denir.

Bu grup hastalıkta tümör evresi T1’den T4 hastalığa kadar değişebilir. Fizyolojik kardiyopulmoner kapasitesi (CPC) yeterli olan hastalarda, sistemik hastalığı kontrol altına alan (kemoterapi, hedefe yönelik tedavi, immünoterapi vs) tedaviler ile lokal hastalığı kontrol altına alan (cerrahi, radyoterapi) tedavi modellerinin kombinasyonu tercih edilir. Bazen iki lokal ile bir sistemik kontrol yaklaşımının kombinasyonu da düşünülebilir.

Rezektabil cN2 hastalığa yaklaşımlar konusunda ilgili uzmanlık alanlarında da heterojenite mevcuttur. Göğüs cerrahlarının yaklaşım spekturumunun bir ucunda, asla opere olamaz anlayışı var iken diğer ucunda, uygun kardiyopulmoner rezervli hastalarda opere olabilir anlayışı hakimdir. Radyasyon onkologları arasında ise, tedavinin bir döneminde torasik radyoterapi (TRT) mutlaka olmalı anlayışı vardır. Göğüs hastalıkları ve tıbbi onkoloji uzmanları ise, N2 hastalığın sistemik hastalığa işaret etmesi nedeniyle, sistemik tedavinin vazgeçilmez olduğu görüşündedirler. Ancak, superior sulkus tümörü olarak adlandırılan periferik yerleşimli hastalığın KHDAK’de klinik N2 hastalığın varlığı durumunda, cerrahi rezeksiyonun rolü olmadığı yönünde görüş birliği hakimdir.

Tartışmalı konular arasında ilk sırayı, klinik rezektabil N2 olarak tanımlanan T1-3 KHDAK’nin tedavisinde optimal tedavide cerrahinin rolü almaktadır.

İyi performanslı, CPC iyi, T1-3 N2 (tek) olgu;

Olasılık 1; Olgu zaten rezektabil, primer cerrahi uygulanıp adjuvan sistemik ve/veya adjuvan ikincil lokal tedavi düşünülebilir. Cerrahi seri retrospektif araştırmalarında, primer cerrahi yaklaşımı iyi yaşam süreleri oluşturmaktadır. Ancak dikkat edilmesi gereken konu, bu serilerde mediastinal lenf nod evrelemesinin, patolojik evre olmasıdır. Primer cerrahi uygulanacak olgularda ise, tek lenf nodu tespiti klinik evreleme ile verilecektir. Hata payı içerebilir. Bu durumda, önem verilmesi gereken alan, preoperatif optimal klinik mediastinal evrelemesinin yapılmış olmasıdır. Ayrıca, cN3 varlığında ekarte edilmeli ve iyi cerrahi rezeksiyon uygulama kriterleri sağlanmalıdır. Primer cerrahi uygulanan hastalarda adjuvan uygulanacak sistemik tedavi ile subklinik uzak metastaz kontrol altına alınabilir.

Olasılık 2; Olgu rezektabil, yani komplet rezeksiyon sağlanabilecektir. Neoadjuvan eşzamanlı kemoradyoterapi (KRT; 45 Gy/ toplam doz) sonrası progresyon göstermeyen olgularda cerrahi rezeksiyon uygulanabilir. Hastanın erkenden sistemik tedavi alması sağlanabilir ve var ise yararı gösterilebilir. Neoadjuvan KRT yaklaşımında, non-progresif olgulara cerrahi rezeksiyon uygulanıp uygulanmayacağı başlangıçta tartışılmalı ve kararı alınmalıdır. Zira, vazgeçilecek bir cerrahi yaklaşımda toplam RT dozu definitif dozun ( $\geq 60$  Gy) altında kalacaktır. Kür şansı azalacaktır. Doz tamamlama için geçecek süre hasta aleyhine olabilir. Bu durumun önüne geçmek için eşzamanlı KRT’de definitif doz radyoterapi uygulanması tercih edilebilir. Definitif doz sonrası cerrahi uygulamalarda cerrahi ekibin deneyimi ön plana çıkmaktadır. Mortalite ve morbiditede artış beklenmelidir.

Bu grup hastalarda ikili tedavi modelinden sonra cerrahi eklenerek üçlü tedavi modeline geçilmesi yani ikinci bir lokal tedavinin eklenmesi de tartışılmalıdır. Zira, bu olgularda uygulanacak pnömonektomi ile erken ve geç dönem mortalite nedeniyle yaşam süresi kazançları kaybolabilir. Multidisipliner ekibin (MDT) bu alandaki deneyimi yanında anestezi ve pulmoner rehabilitasyon ekibin deneyimi ve yaklaşımı önemlidir.

Bu durumda çoklukla kabul gören yaklaşım, lobektomi ile tam rezeksiyon sağlanabilecek olgularda üçlü tedaviyi seçmek ancak pnömonektomi gerektirecek (Santral tümör, fissür tutulumu, ana bronş tutulumu gibi) hastalarda sleeve rezeksiyona uygunluk yok ise daha konservatif davranmak şeklindedir.

Neoadjuvan tedavi ile mediastinal lenf nodlarının temizlenerek N0-N1 evreye düşmesi veya tam patolojik yanıt gelişmesi iyi prognostik göstergelerdir. Ancak, mediastinal lenf nodlarda evre küçülmesi sağlanamamış olması, tek başına cerrahi yaklaşımı ekarte ettirmez. Eğer, MDT bu görüşte ise yeni mediastinal evreleme yapmaya gerek olmayıp, BT değerlendirme yeterli olacaktır.

Olasılık 3: Zaten rezektabil ve hastalık yükü az olan olguda, kemoterapi ile neoadjuvan sistemik yaklaşım sonrası non-progrese olgularda lokal tedavi seçeneğini kullanılabilir. Bu durumda, cerrahi rezeksiyon CPC’si uygun olguda tercih edilebileceği gibi TRT uygulama bir diğer alternatiftir. Radyoterapi için randevu ayarlama zorluğu çekilen kliniklerde definitif eşzamanlı KRT bu dönemde uygulanabilir. Ancak araştırmalar (EORTC 08941, RTOG 89-01) ve bir meta-analiz, kemoterapi sonrası cerrahi ya da TRT tercihleri

arasında yaşam süresi farkı olmadığına işaret etmektedir. Cerrahi seçenek uygulanacak hastalarda, neoadjuvan KT sonrası mediastinal lenf nod evre küçülmesi sadece iyi bir prognostik göstergedir.

İyi performanslı, CPC iyi, T1-3 N2 (multiple) olgu;

Olasılık 1: Hastalık rezektabil olmasına rağmen, RT sahası uygun ise definitif eşzamanlı kemoradyoterapi standard tedavi olarak kabul edilebilir. Eşzamanlı KRT sonrası non-progrese hastalarda, tümör PDL-1 durumuna bakılmaksızın immün check point (ICP) inhibitörü (durvalumab) ile konsolidasyon tedavisi yaşam süresinde düzelmeye sağlar. Bu ilaca ulaşamayan olgularda, ilaçsız izlem uygun olacaktır. Bu olgularda kemoterapi ile konsolidasyon tedavisinin yararı gösterilememiştir.

Olasılık 2: cN3 varlığı ekarte edilerek, başlangıçta alınacak karar ile özellikle lobektomiye uygun olgularda, neoadjuvan eşzamanlı KRT (45 Gy/ toplam doz) sonrası non-progrese olgularda cerrahi rezeksiyon düşünülebilir. Pnömonektomi gerektirecek olgularda, hastane ve MDT deneyimi önemlidir. Bu olgularda da definitif eşzamanlı KRT sonrası cerrahi rezeksiyon kimi klinikler tarafından tercih edilebilir. Mediastinal lenf nod evre küçülmesi sadece iyi bir prognoza işaret edecektir. Eğer, MDT bu görüşde ise, yeni mediastinal evreleme yapılmaksızın cerrahi rezeksiyona geçilebilir.

Olasılık 3: Bu hasta grubunda da neoadjuvan KT sonrası cerrahi uygulama düşünülebilir. Meta-analiz, KT sonrası TRT veya cerrahi yaklaşımın benzer yaşam süresi sonuçları vereceğini göstermektedir. Hastalık yükünün fazla olması nedeniyle mediastinal lenf nod evre küçülmesine önem veren ekipler için lobektomi gerektiren olgularda eşzamanlı KRT sonrası cerrahi yaklaşım tavsiye edilebilir. İyi performanslı, CPC iyi T1-3 N2 (bulky, konglomere) olgu:

Olasılık 1: Definitif doz eşzamanlı KRT standart tedavidir. Durvalumab ile konsolidasyon tedavisi (tümör PDL-1 durumuna bakılmaksızın) yaşam süresi katkısı sağlamıştır. Bu ilaca ulaşamayan olgularda, ilaçsız izlem uygun olacaktır. Bu tedaviye iyi yanıt (tam ya da tama yakın) veren ya da rezidü hastalığı kalan olgularda ilave edilecek bir cerrahi tedavi modelinin toplam yaşam süresine katkısı az olacaktır. Hastaliksız yaşam süresine katkıda bulunabilir. Operatif mortalite dikkate alınmalıdır. Ancak, bu konuda güçlü kanıt bulunmamaktadır.

Olasılık 2: Radyasyon sahası geniş veya eşzamanlı KRT'yi tolere edemeyeceği düşünülen olgularda sistemik kemoterapi ve ardışık TRT uygulaması planlanabilir. TRT zamanında olgu tekrar değerlendirilerek, eşzamanlı KRT'ye uygunluk oluştu ise eşzamanlı uygulama tercih edilebilir.

#### ADJUVAN TEDAVİ:

Adjuvan platin bazlı ikili kemoterapi tavsiye olunur. EGFR mutant olgularda adjuvan EGFR TKI kullanımının hastaliksız yaşam süresini uzattığı yönünde bulgular olmasına rağmen toplam yaşam süresini uzattığı henüz gösterilememiştir. Preoperatif RT uygulanmayan hastalarda adjuvan TRT rutin olmamakla birlikte her olguda değerlendirme yapılmalıdır.

#### IMMUNE CHECK POINT (ICP) İNHİBİTORLERİ:

ICP inhibitörlerinin, eşzamanlı KRT sonrası konsolidasyon (PACIFIC, LUN 14-179, DETERRED) veya eşzamanlı KRT ile birlikte uygulama (DETERRED, NICOLAS) olmak üzere bir faz III, 3 faz II çalışma sonuçları bilinmektedir. Bugün için sadece eşzamanlı KRT sonrası durvalumab ile konsolidasyon tedavisi (PACIFIC) ile hastaliksız ve toplam yaşam süresinde iyileşme sağlanabilmiştir.

#### KAYNAKLAR:

- 1-van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE, et al. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. J Natl Cancer Inst. 2007;99: 442-50.
- 2-Johnstone DW, Byhardt RW, Ettinger D, Scott CB. Phase III study comparing chemotherapy and radiotherapy with preoperative chemotherapy and surgical resection in patients with non-small-cell lung cancer with spread to mediastinal lymph nodes (N2); final report of RTOG 89-01. Radiation Therapy Oncology Group, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002; 54: 365-9
- 3-McElnay PJ, Choong A, Jordan E, Song F, Lim E. Outcome of surgery versus radiotherapy after induction treatment in patients with N2 disease: systematic review and meta-analysis of randomised trials. Thorax. 2015;70(8):764-8.
- 4-Albain KS, Swann RS, Rusch VW, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. Lancet. 2009; 374:379-86.
- 5- Xu YP LB, Xu XL, Mao WM. Is there a survival benefit in patients with stage IIIA (N2) non-small cell lung cancer receiving neoadjuvant chemotherapy and/or radiotherapy prior to surgical resection: a systematic review and meta-analysis. Medicine. 2015; 94: e879.
- 6- Xu XL, Dan L, Chen W, Zhu SM, Mao WM. Neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy followed by surgery is superior to that followed by definitive chemoradiation or radiotherapy in stage IIIA (N2) non-small-cell lung cancer: a meta-analysis and system review. Onco Targets Ther. 2016; 9:845-53.
- 7- Ren Z, Zhou S, Liu Z, Xu S. Randomized controlled trials of induction treatment and surgery versus combined chemotherapy and radiotherapy in stages IIIA-N2 NSCLC: a systematic review and meta-analysis. J Thorac Dis. 2015; 7: 1414-22.
- 8- Eberhardt WE, Pottgen C, Gauler TC, et al. Phase III study of surgery versus definitive concurrent chemoradiotherapy boost in patients with resectable stage IIIA(N2) and selected IIIB non-small-cell lung cancer after induction chemotherapy and concurrent chemoradiotherapy (ESPA-TUE). J Clin Oncol. 2015;33(35): 4194-201.

- 9- Pless M, Stupp R, Ris HB, et al. Induction chemoradiation in stage IIIA/N2 non-small-cell lung cancer: a phase 3 randomised trial. *Lancet*. 2015; 386:1049–56.
10. Katakami N, Tada H, Mitsudomi T, et al. A phase 3 study of induction treatment with concurrent chemoradiotherapy versus chemotherapy before surgery in patients with pathologically confirmed N2 stage IIIA nonsmall cell lung cancer (WJTOG9903). *Cancer*. 2012; 118:6126–35.
- 11- Haque W, Verma V, Butler EB, Teh BS, et al. Post-treatment mortality after definitive chemoradiotherapy versus trimodality therapy for locally advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2019;127; 76–83.
- 12- Stefani A, Alifano M, Bobbio A, Grigoriu M, et al. Which patients should be operated on after induction chemotherapy for N2 non-small cell lung cancer? Analysis of a 7-year experience in 175 patients, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2010; 140(2);356–363,
13. Renaud S, Falcoz PE, Olland A, Reeb J, et al. Mediastinal downstaging after induction treatment is not a significant prognostic factor to select patients who would benefit from surgery: the clinical value of the lymph node ratio, *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2015; 20(2); 222–7
- 14- Kris MG, Gaspar LE, Chaft JE, Kennedy EB, et al. Adjuvant systemic therapy and adjuvant radiation therapy for stage I to IIIA completely resected non-small-cell lung cancers: American Society of Clinical Oncology/Cancer Care Ontario Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 35:2960-74
- 15- Jones CM, Brunelli A, Callister ME, Franks KN. Multimodality treatment of advanced Non-small Cell Lung Cancer: Where are we with the evidence? *Curr Surg Rep* 2018; 6:5 <https://doi.org/10.1007/s40137-018-0202-0>
- 16- Huang Q, Li J, Sun Y, et al: Efficacy of EGFR tyrosine kinase inhibitors in the adjuvant treatment for operable non-small cell lung cancer by a meta-analysis. *Chest* 2016; 149:1384-92
17. Goss GD, O’Callaghan C, Lorimer I, et al: Gefitinib versus placebo in completely resected non-small-cell lung cancer: Results of the NCIC CTG BR19 study. *J Clin Oncol* 2013; 31:3320-6
- 18- Pennell NA, Neal JW, Chaft JE, et al. SELECT: A phase II trial of Adjuvant erlotinib in patients with resected epidermal growth factor receptor-mutant Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2018; 37: 97-104
- 19- Zhong WZ, Wang Q, Mao WM, Xu ST, et al. Gefitinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant treatment for stage II-IIIa (N1-N2) EGFR-mutant NSCLC (ADJUVANT/CTONG1104): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2018; 19: 139–48
- 20- Durm GA, Althouse SK, Sadiq AA, et al. Phase II trial of concurrent chemoradiation with consolidation pembrolizumab in patients with unresectable stage III non-small cell lung cancer: Hoosier Cancer Research Network LUN 14-179, American Society of Clinical Oncology 2018 (Abstract 8500) 8500).
- 21- Lin LX, Clay D, Yao D, et al. OAO1.06 DETERRED: phase II trial combining atezolizumab concurrently with chemoradiation therapy in locally advanced non-small cell lung Cancer, *J. Thorac. Oncol.* 2018; 13 (10): S320-S1.
- 22-Peters S, Ruysscher DD, Dafni U, et al. Safety evaluation of nivolumab added concurrently to radiotherapy in a standard first line chemo-RT regimen in unresectable locally advanced NSCLC: the ETOP NICOLAS phase II trial, *J. Clin. Oncol.* 2018;36 (15\_suppl): 8510.
- 23-Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC, *N. Engl. J. Med.* 2018; 379 (24): 2342– 50.

## KRONİK TROMBOEMBOLİK PULMONER HİPERTANSİYON

Funda Coşkun  
Bursa Uludağ Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

### Giriş

2013 Pulmoner Hipertansiyon 5. Dünya Sempozyumu (WSPH)'dan beri kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) yönetiminde büyük ilerleme oluşturmuştur. KTEPH grup 4 PH [1] içinde sınıflandırılır ve organize olmuş trombus sonrasında gelişir. Tromboemboli sonrasında gelişen remodeling sonucunda anjiogenezin hatalı gerçekleşmesi, bozulmuş fibrinoliz ve endotelial işlev bozukluğu patofizyolojiyi oluşturmaktadır [2-4]. Bu değişiklikler Pulmoner Hipertansiyona (PH) yol açar ve sonuçta sağ ventrikül yetmezliği gelişir [5, 6]. KTEPH'in kesin patogenezi bilinmemektedir, ancak akut akciğer embolisi ile ilişkilendirilmektedir [7]. Ancak, venöz tromboemboli klasik risk faktörlerinin KTEPH'te riskini artırdığı saptanamamıştır [8]. KTEPH'in epidemiyolojisinde açık coğrafi farklılıklar vardır. Uluslararası bir KTEPH (Avrupa ve Kanada) kayıt çalışmasında KTEPH hastalarının %75'inde belgelenmiş daha önce geçirilmiş akut pulmoner emboli [9] mevcutken, Japonya'da ise KTEPH'te geçirilmiş akut pulmoner emboli oranları sadece %15-33 aralığında saptanmıştır [10, 11].

KTEPH patofizyolojisinde değişken gen ekspresyonu pulmoner arterde gösterilmiştir [12]. Semptomatik akut pulmoner emboli sonrasında KTEPH gelişme sıklığı % 0.4 ile %6.2 arasında değiştiği bildirilmektedir [13-25].

Kesin KTEPH insidansını tespiti karmaşıktır. KTEPH ayırıcı tanıda düşünülmediği takdirde atlanılan bir tanıdır. Spesifik olmayan semptomlar, emboli tanısı koymada ve bilgisayarlı pulmoner anjiyografi okumak için gerekli olan uzmanlık olmadığı takdirde tanı kolayca atlanmaktadır [26-28]. Fransa'da her yıl yaklaşık 30 000 akut pulmoner emboli vakası tanı alır. KTEPH insidansı bir çalışmada % 3.4 [29] olarak tahmin edilirken Guerin ve ark. [22] %4,8'lik bir KTEPH sıklığını belirtmişlerdir.

### Kronik tromboembolik hastalık

Kronik tromboembolik hastalık (CTED), benzer semptomlar ve perfüzyon bozuklukları ile karakterize, ancak istirahatte Pulmoner Hipertansiyon olmamasıdır. Şu anda PH için yeni bir eşik değer olarak ortalama PAP (mPAP) > 20 mm Hg, pulmoner arter kama basıncı 15 mmHg ve vasküler direnç (PVR) 3 wood üzerinde olması kabul edilmektedir.

### KTEPH Tanı

Normal bir V/Q taraması %90-10 hassasiyet ve 94 özgüllük ile KTEPH'i dışlar [30, 31]. KTEPH tanısı için yapılan bir çalışmada, V/Q taramasının ile BTPA üstün olduğu bulunmuştur [32]. Aradaki fark BT teknolojisi ve yorumlanmasının gelişmesi ile birlikte azaldı. V/Q sintigrafisi KTEPH taraması [5, 29] için tercih edilen başlangıç görüntüleme testi olarak kullanılmaktadır. BTPA pulmoner endarterektomi (PEA) düşünülen her olguda yapılmalıdır. Tanı konulduktan sonra her hasta ilk önce cerrahi açıdan değerlendirilmez. KTEPH cerrahi müdahale ile düzelen tek PH grubudur. Lezyonların proksimalde olması ve deneyimli cerrahlar tarafından operasyonun yapılması sonrasında pulmoner arter basıncı düşmektedir. PEA KTEPH uygun tüm hastalara önerilmelidir. Uluslararası kayıt çalışması KTEPH olup cerrahi [33] ameliyat olanlarda % 90-70 3-yıllık sağkalım rapor edilmiştir. Büyük bir kohortun uzun süreli takip sonuçlarına göre %72 (ortalama yaş 58 yıl) [34] oranında 10 yıllık sağkalım bildirilmiştir. Hastaların %49'u ilgisiz nedenlerden kaybedilmiştir. Uzmanlaşmış merkezlerde ameliyat kronik tromboembolide başarıyla gerçekleştirilebilir [35-36].

### Balon pulmoner anjioplasti (BPA)

BPA 2012'den beri KTEPH tedavi algoritmasının önemli bir bileşeni haline gelmiştir [37-39]. BPA sonrasında hemodinaminin ve semptomlar düzeldiği; egzersiz kapasitesinin arttığı bildirilmiştir (40-43). BPA'nın sonuçları cesaret verici olsa da başarılı bir BPA kapsamlı eğitim ve vaka sayısı gerektirir. Bir uzman merkezde BPA hasta seçimi mevcut tüm bir multidisipliner inceleme ile başlar.

### PH hedefli tıbbi tedavi

PEA hastaların %40'ında ilk tedavi seçeneği, olmaya devam ederken uluslararası KTEPH kayıt çalışması göstermiştir ki ulaşılmayan vasküler yapılar olduğu takdirde hastalar operasyon için uygun kabul edilemezler. Teknik olarak inoperabl kabul edilen KTEPH hastalarında ilk seçecek PAH spesifik tedavi riociguattır [44, 45].

### Riociguat

Son zamanlarda, KTEPH tedavisinde macitentan primer sonlanım noktasında (PVD (p = 0.041)) ve diğer sonlanım noktalarında (örneğin, 6 dakika yürüme mesafesi (p = 0.033) ve N-terminal pro-beyin natriüretik peptid değerlerinde anlamlı farklılıklar sağlamıştır (p = 0.040)) [45]. Bu son çalışma, KTEPH hastalarında kombine ilaç tedavisinin ilk kanıtıdır. Çalışmaya dahil olan hastaların %61'i zaten fosfodiesteraz 5 inhibitörleri ve/ya da oral/inhaler prostanoidler, ve ek olarak macitentan kullanıldığında ilaç almayan hastalar ile karşılaştırıldığında

benzer etkinlik gösterdi. Teknik olarak ameliyat edilemeyen hastalık için riociguat ilk seçenek tedavidir.

#### KTEPH tedavi algoritması

KTEPH tanısı konulduktan yaşam boyu antikoagülasyon başlanması gerekir. Antitrombosit tedavi KTEPH hastalarında antikoagülasyonun alternatifi değildir. Antikoagülasyon geleneksel oral K vitamini antagonistleri ile yapılmalıdır. Yeni kuşak oral antikoagülanların veya düşük molekül ağırlıklı heparinlerin antikoagülan olarak kullanımı için yeterli veri yoktur.

Tanı konulan her KTEPH hastası multidisipliner ekip tarafından PEA için değerlendirilir. Cerrahiye uygun olmayan vakalar içinse BPA ya da riociguat tedavisi uygulanır.

#### Kaynaklar:

- 1 Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2018; in press.
- 2 Lang IM, Pesavento R, Bonderman D, et al. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. *Eur Respir J* 2013; 41: 462–468.
- 3 Moser KM, Bloor CM. Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 1993; 103: 685–692.
- 4 Dorfmüller P, Günther S, Ghigna M-R, et al. Microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a role for pulmonary veins and systemic vasculature. *Eur Respir J* 2014; 44: 1275–1288.
- 5 Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: D92–D99.
- 6 Fedullo P, Kerr KM, Kim NH, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 1605–1613.
- 7 Simonneau G, Torbicki A, Dorfmüller P, et al. The pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2017; 26: 160112.
- 8 Egermayer P, Peacock AJ. Is pulmonary embolism a common cause of chronic pulmonary hypertension? Limitations of the embolic hypothesis. *Eur Respir J* 2000; 15: 440–448.
- 9 Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation* 2011; 124: 1973–1981.
- 10 Ogawa A, Satoh T, Fukuda T, et al. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results of a multicenter registry. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017; 10: e004029.
- 11 Tanabe N. Analysis of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (Intractable Disease Database). Tokyo, Ministry of Health, Wealth and Labor, 2008.
- 12 Gu S, Su P, Yan J, et al. Comparison of gene expression profiles and related pathways in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Mol Med* 2014; 33: 277–300.
- 13 Pengo V, Lensing AW, Prins MH, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004; 350: 2257–2264.
- 14 Becattini C, Agnelli G, Pesavento R, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism. *Chest* 2006; 130: 172–175.
- 15 Klok FA, van Kralingen KW, van Dijk AP, et al. Prospective cardiopulmonary screening program to detect chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. *Haematologica* 2010; 95: 970–975.
- 16 Martí D, Gómez V, Escobar C, et al. Incidencia de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica sintomática y asintomática. [Incidence of symptomatic and asymptomatic chronic thromboembolic pulmonary hypertension.] *Arch Bronconeumol* 2010; 46: 628–633.
- 17 Poli D, Grifoni E, Antonucci E, et al. Incidence of recurrent venous thromboembolism and of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after a first episode of pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis* 2010; 30: 294–299.
- 18 Surie S, Gibson NS, Gerdes VE, et al. Active search for chronic thromboembolic pulmonary hypertension does not appear indicated after acute pulmonary embolism. *Thromb Res* 2010; 125: e202–e205.
- 19 Berghaus TM, Barac M, von Scheidt W, et al. Echocardiographic evaluation for pulmonary hypertension after recurrent pulmonary embolism. *Thromb Res* 2011; 128: e144–e147.
- 20 Held M, Hesse A, Gött F, et al. A symptom-related monitoring program following pulmonary embolism for the early detection of CTEPH: a prospective observational registry study. *BMC Pulm Med* 2014; 14: 141.
- 21 Giuliani L, Piccinino C, D'Armini MA, et al. Prevalence of undiagnosed chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2014; 25: 649–653.
- 22 Guérin L, Couturaud F, Parent F, et al. Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2014; 112: 598–605.

- 23 Kayaalp I, Varol Y, Çimen P, et al. The incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension secondary to acute pulmonary thromboembolism. *Tuberk Toraks* 2014; 62: 199-206.
- 24 Vavera Z, Vojacek J, Pudil R, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension after the first episode of pulmonary embolism? How often? *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2016; 160: 125-129.
- 25 Klok FA, Tesche C, Rappold L, et al. External validation of a simple non-invasive algorithm to rule out chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *Thromb Res* 2015; 135: 796-801.
- 26 Coquoz N, Weilenmann D, Stolz D, et al. Multicentre observational screening survey for the detection of CTEPH following pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2018; 51: 1702505.
- 27 Lang IM. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension – not so rare after all. *N Engl J Med* 2004; 350: 2236-2238.
- 28 Tapson VF, Humbert M. Incidence and prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from acute to chronic pulmonary embolism. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 564-567.
- 29 Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. *Thromb Haemost* 2000; 83: 657-660.
- 30 Tunariu N, Gibbs SJ, Win Z, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med* 2007; 48: 680-684.
- 31 He J, Fang W, Lv B, et al. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: comparison of ventilation/perfusion scanning and multidetector computed tomography pulmonary angiography with pulmonary angiography. *Nucl Med Commun* 2012; 33: 459-463.
- 32 Rajaram S, Swift AJ, Telfer A, et al. 3D contrast-enhanced lung perfusion MRI is an effective screening tool for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from the ASPIRE Registry. *Thorax* 2013; 68: 677-678.
- 33 Johns CS, Swift AJ, Rajaram S, et al. Lung perfusion: MRI vs. SPECT for screening in suspected chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Magn Reson Imaging* 2017; 46: 1693-1697.
- 34 Ley S, Ley-Zaporozhan J, Pitton MB, et al. Diagnostic performance of state-of-the-art imaging techniques for morphological assessment of vascular abnormalities in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Eur Radiol* 2012; 22: 607-616.
- 35 Reichelt A, Hoepfer MM, Galanski M, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: evaluation with 64-detector row CT versus digital subtraction angiography. *Eur J Radiol* 2009; 71: 49-54.
- 36 Sugiyama T, Tanabe N, Matsuura Y, et al. Role of 320-slice CT imaging in the diagnostic workup of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2013; 143: 1070-1077.
- 37 Shimizu H, Tanabe N, Terada J, et al. Dilatation of bronchial arteries correlates with extent of central disease in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 2008; 72: 1136-1141.
- 38 Ogo T, Fukuda T, Tsuji A, et al. Efficacy and safety of balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension guided by cone-beam computed tomography and electrocardiogram-gated area detector computed tomography. *Eur J Radiol* 2017; 89: 270-276.
- 39 Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, et al. Long-term outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *Circulation* 2016; 133: 859-871.
- 40 Cannon JE, Su L, Kiely DG, et al. Dynamic risk stratification of patient long-term outcome after pulmonary endarterectomy: results from the united kingdom national cohort. *Circulation* 2016; 133: 1761-1771.
- 41 Madani M, Mayer E, Fadel E, et al. Pulmonary endarterectomy. Patient selection, technical challenges, and outcomes. *Ann Am Thorac Soc* 2016; 13: Suppl. 3, S240-S247.
- 42 D'Armini AM, Morsolini M, Mttiucci G, et al. Pulmonary endarterectomy for distal chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 148: 1005-1011.
- 43 Mizoguchi H, Ogawa A, Munemasa M, et al. Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5: 748-755.
- 44 Kataoka M, Inami T, Hayashida K, et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5: 756-762.
- 45 Sugimura K, Fukumoto Y, Satoh K, et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty markedly improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 2012; 76: 485-488.

## TÜRKİYE'DE ORGAN NAKLİ

Mehmet Haberal, MD  
FACS (Hon), FICS (Hon), FASA (Hon), FIMSA (Hon)

Başkent Üniversitesi Kurucu ve Kurucu Rektörü

Ülkemizde 44. yılını kutlayacağımız organ nakli, günümüzde kronik organ hastalıklarının en etkin tedavisi olarak kabul edilmektedir. Ülkemizde transplantasyonu, Thomas Starzl'ın yanında bir buçuk yıllık bir eğitimi tamamlamamın ardından Türkiye'ye dönerek 3 Kasım 1975'te akrabadan ilk böbrek nakliyle başlatan ekibimiz, 1988'de kadavradan ilk karaciğer naklini, 1990'da Avrupa'da çocuklarda ve dünyada erişkinlerde ilk canlıdan kısmi karaciğer naklini, 1992 yılında dünyada ilk kez aynı canlı donörden aynı anda böbrek ve kısmi karaciğer naklini de gerçekleştiren devamını sağlamıştır. Bu esnada 1989'da Türkiye'de ilk kalp nakli gerçekleştirilmiştir.

Hacettepe Üniversitesi, hem tıp hem de eğitim alanında bir dönüm noktasıydı ve bu ameliyatların bir çoğunun yapılabilmesini kurucusu Hocam, Prof. Dr. İhsan Doğramacı'nın desteğiyle yapılmıştır. Türkiye'de o ilk dönemlerde henüz organ nakli yasası da yoktu, ve kamuoyu bilincini arttırmak için hem parlamento (meclis ve senato) ve din işleri yetkilileri, hem de basın ile çalışmalar başlattım. Bunun sonucunda, 2238 sayılı Organ ve Doku Bağışı, Saklanması, Aşılması ve Nakli Hakkında Kanun'u 3 Haziran 1979'da yasalaştı, ve 2594 sayılı ek kanun da 21 Ocak 1982 tarihinde yürürlüğe girdi.

Bugün ülkemiz, toplam 152 organ nakli merkezi ile dünyada ilk 5 arasında yer almaktadır ve organ nakli aktiviteleri 2238 ve 2594 sayılı organ ve doku nakli yasaları ve Sağlık Bakanlığı'nın çıkartmış olduğu yönergelerle ve tıbbi etik kuralları çerçevesinde yürütülmektedir. Organ nakli konusunda ülkemizde canlıdan canlıya yapılan nakil oranı dünya sıralamasında ilk sıralarda yer alırken, kadavradan yapılan nakil oranı ise dünyada son sıralarda bulunmaktadır. Hukuki, etik, medikal, sosyal, psikolojik, teknolojik, ekonomik ve dini faktörlerin başarılı bir şekilde birleşimi, herhangi bir transplantasyon organizasyonu için zorunludur. Ülkemizde bütün bunların bulunmasına rağmen, böbrek ve karaciğer nakillerini %70'i halen canlı donörden (akrabalar ve eşlerden) yapılmakta ve sadece %30'u kadavradan yapılmaktadır. Bu canlı donör oranları, Avrupa ülkeleri ve Amerika'daki oranlardan önemli ölçüde yüksektir.

Sağlık Bakanlığı Organ, Doku Nakli ve Diyaliz Hizmetleri Daire Başkanlığı verilerine göre, Türkiye'de organ nakli bekleyen hasta sayısı 25 binin üzerindedir. Her yıl binlerce vatandaşımız sağlam organlarıyla hayatını kaybetmekte ve organları bağışlanmadığından, yaşamak için bu organlara muhtaç olan hastalarımız nakil imkanı bulamamaktadır. Halbuki birçok ülkede bu organları kullanarak çok sayıda kişiye hayat verilmektedir. Bunun en çarpıcı örneği, İran'ın Şiraz kentidir; orada yapılan tüm karaciğer nakillerinin %90'ı ve böbreklerin %95'i ölen kişilerin organları ile yapılmaktadır. Dolayısıyla yapılması gereken, organ bağışını ve özellikle de ölen kişilerden bağışı arttırmak olmalıdır. Ülkemizde de bu amaçla çalışırsak o zaman tüm organ bekleyen hastalarımızı yeniden yaşam yolculuğuna başlatmış olacağız.

Türkiye, özellikle sağlık alanında bilim ihraç eden bir ülke konumuna gelmiştir. Bugünkü üst düzeye ulaşmamızda emeği geçen herkese teşekkürlerimi sunuyorum ve tüm insanlarımızı organ bağışına davet ediyorum.

Önceden tedavi edilmemiş, PD-L1 ekspresyonu olan, lokal ileri veya metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanseri için pembrolizumab'a karşı kemoterapi (KEYNOTE-042): randomize, açık-etiketli, kontrollü, faz 3 çalışma

[Mok TSK](#), [Wu YL](#), [Kudaba I](#), [Kowalski DM](#), [Cho BC](#), [Turna HZ](#), [Castro G Jr](#), [Srimuninnimit V](#), [Laktionov KK](#), [Bondarenko I](#), [Kubota K](#), [Lubiniecki GM](#), [Zhang J](#), [Kush D](#), [Lopes G](#); [KEYNOTE-042 Investigators](#).

[Lancet](#). 2019 May 4;393(10183):1819-1830. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32409-7. Epub 2019 Apr 4.

**GEREKÇE:** PD-L1 tümör proporsiyon skoru (TPS) %50 veya üstü olan, tedavi edilmemiş metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda, birinci basamak pembrolizumab monoterapisi genel ve progresyonsuz sağkalımı arttırmaktadır. PD-L1 TPS %1 veya üstü olan hastalarda pembrolizumab ile monoterapi tedavisinden sonra genel sağkalımı araştırdık.

**YÖNTEMLER:** Bu randomize, açık-etiketli, faz 3 çalışma 32 ülkedeki 213 tıbbi merkezde yapıldı. Uygun hastalar  $\geq 18$  yaş, önceden tedavi almamış, duyarlılaştırıcı EGFR mutasyonu veya ALK translokasyonu olmayan, ECOG performans skoru 0 veya 1, beklenen yaşam süresi 3 ay veya daha uzun, PD-L1 TPS %1 veya üstü olan, lokal ileri veya metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanseri olan erişkinlerdi. Bilgisayarla oluşturulan, interaktif ses-yanıt ve birleşik web-yanıt sistemi ile erişim sağlanan, katılım bölgesi (doğu Asya vs dünyanın kalını), ECOG performans durumu (0 vs 1), histoloji (skuamöz vs non-skuamöz) ve PD-L1 TPS ( $\geq 50$  vs %1-49) ye göre tabakalandırılan randomizasyon uygulandı. Çalışmaya kabul edilen hastalar 1:1 randomizasyonla, 35 sıklusa kadar her 3 haftada bir 200mg pembrolizumab veya dört-altı sıklus platin-bazlı kemoterapi gruplarına atandı. Primer sonlanım noktaları, TPS %50 veya üstü, %20 veya üstü ve %1 veya üstü (one-sided anlamlılık eşik değerleri sırasıyla,  $p=0.0122$ ,  $p=0.0120$  ve  $p=0.0124$ )

olan hastalarda genel sağkalım idi.

**BULGULAR:** 19 Aralık 2014'den 6 Mart 2017'ye kadar, PD-L1 TPS %1 veya üstü olan 1274 hasta (902 erkek, 372 kadın, ortanca yaş 63 [IQR 57-69]), pembrolizumab (n=637) veya kemoterapi (n=637) gruplarına ayrıldı ve intention-to-treat populasyonuna dahil edildi. 599 (%47) hasta %50 veya üstü ve 818 (%64) hasta %20 veya üstü TPS'na sahipti. 26 Şubat 2018 itibariyle ortanca izlem süresi 12.8 ay idi. Genel sağkalım her üç TPS populasyonunda ( $\geq$ %50 hazard ratio 0.69, %95 CI 0.56-0.85, p=0.0003;  $\geq$ %20 0.77, 0.64-0.92, p=0.0020 ve  $\geq$ %1 0.81, 0.71-0.93, p=0.0018) da pembrolizumab grubunda, kemoterapi grubundan anlamlı uzundu. TPS populasyonuna göre sırasıyla ortanca sağkalım değerleri pembrolizumab'da 20.0 ay'a (%95 CI 15.4-24.9) karşın kemoterapi için, 12.2 ay (10.4-14.2); 17.7 ay'a (15.3-22.1) karşın 13.0 ay (11.6-15.3) ve 16.7 ay'a (13.9-19.7) karşın 12.1 ay (11.3-13.3) idi. Tedavi-ilişkili grade 3 veya daha kötü yan etkiler, pembrolizumab grubunda tedavi edilen 636 hastanın 113 (%18)'ünde ve kemoterapi grubundaki 615 hastanın 252 (%41)'sinde görüldü. Ölüme yol açma ise sırasıyla 13 (%2) ve 14 (%2) hastada izlendi.

**YORUMLAMA:** Yarar- risk profili göstermektedir ki, EGFR duyarlılığı veya ALK değişikliği olmayan, düşük PD-L1 TPS olan, lokal ileri veya metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında, pembrolizumab monoterapisi birinci basamak tedavi olarak genişletilebilir.



## UÇAK YOLCULUĞU VE AKCİĞER

M. Savaş İLBASMIŞ

Eskişehir Yunus Emre Devlet Hastanesi Hiperbarik Oksijen Tedavi Servisi

Günümüz seyahat seçenekleri arasında, uçakla yolculuk en keyifli yolcular arasında yer almaktadır. Yılda dünyada 3 milyara yakın yolcu uçak yolculuğunu tercih etmektedir. Son yıllarda çabukluk, rahatlık ve hatta ekonomik olması nedeniyle giderek daha çok tercih edilen bir seyahat vasıtasıdır. Yapılan bir çalışmada 3 yıllık bir sürede havayolları tarafından 11.920 kez tıbbi acil çağırısı yapıldığı bildirilmiştir. Bu da her 600 uçuşa 1 tıbbi acil vakaya denk gelmektedir. Bunların da %12'si solunum sistemi ile ilgili belirtilere sahip olduğu değerlendirilmiştir. Ancak uçakla seyahat etmenin avantajları gibi dezavantajları ve riskleri de bulunmaktadır.

Uçak yolculuğu, sağlıklı ve dinç kişiler için sorun oluşturmamakta, fakat yaşlı ve kronik hastalığı olan yolcular için «Uçuş öncesi tıbbi değerlendirme» gerekmektedir. Burada dikkat edilecek nokta daha önceden var olan hastalığın uçak yolculuğu ile alevlenme ihtimali veya uçuş ortamının akut problemlerin tehlikesini artırma riskidir. Ticari havaolları seyir irtifası olarak yaklaşık 40.000 (10-12.000 m) feet irtifaları kullanırlar. Bu irtifalardaki atmosfer basıncında yeterli oksijenlenme mümkün değildir, bu nedenle ve dekompresyon hastalığı riski nedeniyle uçak kabinleri suni olarak basınçlandırılırlar. Bu basınçlandırma ideal koşullar olan deniz seviyesi (760 mmHg) eşdeğer irtifası yerine optimal bir değer olan 5.000-8.000 feet (632-565 mmHg) civarına ayarlanmaktadır. Bu koşullar hipoksi açısından sağlıklı bireyler tarafından rahatça tolere edilebilir. Basınç değişimi etkileri ise Boyle Gaz yasasına göre olmaktadır. Kabin basıncı 760 mmHg'den 565 mmHg (~8.000 feet eşdeğer basınç) hava genişlemesi %30 civarı olmaktadır. Burada dikkat edilecek husus vücutta içi hava dolu kavitele su buharı da içermesi bakımından daha fazla genişleme göstermektedir. Akciğer hücrelerinde bulunan hava eğer havayolu ile bir bağlantısı yoksa genişlemeye müsaittir. Büyük bir bü l genişlemek suretiyle çevre dokulara baskı yapmaya başlar. Rüptür olması durumunda ise pnömotoraks veya serebral gaz embolisi yapabilme ihtimali bulunmaktadır. Bunun yanında kabin havasındaki nem de oldukça düşüktür ve seyahat konforunu düşürür, yaklaşık %10-20 civarında bir nem oranı vardır. Uçakta bulunan kabin basınçlandırma ve iklimlendirme sistemleri sayesinde kabinde bulunan havanın %50'si devir dayım olarak mikroorganizma, toz ve mikropartiküllerden arındırılmak amacıyla HEPA filtresinden geçirilirken, kalan %50 ise motordan gelen hava ile karıştırıldığından steril olduğu kabul edilir. Uçuş öncesi değerlendirmenin gerekli olduğu birçok hasta bunun gerekli olduğunu düşünmemektedir. Uçuş öncesi değerlendirme bir bütün olarak ele alınmalıdır. Check-in işlemlerinden başlayarak uçağın kalkışına kadar olabilecek stresler, güvenlik prosedürleri, rötalar da göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca uçuş süresi, aktarmalar ve terminaller arası geçiş zorlukları da dikkate alınmalıdır.

Hastalara seyahat edilen bölgeyle olabilecek saat farklılıkları göz önünde bulundurularak düzenli kullandıkları ilaçları zamanında almaları ve acil durumlarda gerekli olabilecek ilaçlarını uçuş sırasında kolay ulaşabilecekleri şekilde yanlarında buldurmaları tavsiye edilmelidir. Sonraki aşama tıbbi açıdan seyahat etmesi riskli bir durumu olan hastanın uçak yolculuğu esnasında ihtiyaç duyabileceği tıbbi destek veya yardımların havayolu firmasına iletilmesi ve seyahat rezervasyonu esnasında havayoluna bildirilmesi gerekir. Bunlar arasında sedye, tekerlekli sandalye, oksijen, nebulizer gibi ihtiyaçlar bulunmaktadır. Uçuş esnasındaki riskler nedeniyle tüm havayolları bu tür tıbbi destekleri vermeyebilmektedir.

Uçuş öncesi hastaya yaklaşımda özellikle hikâyede hastanın son iki yılda herhangi bir havayolu seyahati yapıp yapmadığı, yaptı ise bu seyahati esnasında ya da sonrasında bir sağlık problemi (dispne, göğüs ağrısı, konfüzyon veya senkop) yaşayıp yaşamadığı sorgulanır. Eğer uçakla seyahate engel bir kontraendikasyon (aktif tbc, pnömotoraks, masif hemoptizi gibi) yoksa spirometrik değerlendirme önemli bulgular verebilir. İstirahat pulseoksimetre ve tamamlayıcı bir arteryel kan gaz ölçümü de yapılmalıdır. İstirahat PaO<sub>2</sub>'i 55 mmHg'nin altında olması uçuşta oksijen desteği gerekeceğini belirtir. PaCO<sub>2</sub>'nin yüksek olması da zayıf bir pulmoner rezervi işaret eder ve irtifada oksijen desteği bile olsa risk göstergesidir. Hipoksi risk tahmin yöntemleri ile hastanın uçuş esnasında hipoksik kalma durumu değerlendirilir. Halen en güvenilir yöntemin Hipoksik İnhalasyon Testi olduğu değerlendirilmiştir.

6 Dakika Yürüme Testi (6DYT) efor sırasında nefes darlığından şikâyet eden hastanın nefes darlığı düzeyini efor sırasında ölçmek veya eforda ortaya çıkabilecek belirtileri saptamak için faydalı bir testtir. Hasta en 30 metrelik düz bir koridorda yapabildiği kadar hızlı, ama koşmadan yürütülür. 6 dakika içinde kaç metre yürüdüğü ölçülür. Hasta test sırasında temposunu ve hızını değiştirmez. Bu testi başarılı olan hastanın uçuşa uygun olduğu değerlendirilmiş fakat uçuşta hipoksi nedenli komplikasyonlar ve aritmi riski olması nedeniyle yeterince güvenilir değildir. Daha önceden kullanılmış olan tahmin denklemleri yöntemi de yeterince güvenilir sonuçlar vermemektedir. Bunun yanında sınırdaki vakalar için uygun olmayıp, KOAH, interstisyel AC Hastalığı ve Kistik Fibrozis hastalıklarında gereksiz fazla ilave oksijen hesaplanmasına yol açmaktadır.

Hipoksik İnhalasyon Testi (HİT), irtifadaki hipoksemi riskini değerlendirme yöntemi olarak tercih edilmesi gereken bir yöntemdir. Bu testte, kabin içi ortamı simüle edecek şekilde hastalara 20 dakika hipoksik hava solutulurken aynı anda SpO<sub>2</sub> ve PaO<sub>2</sub> ve EKG ölçümü yapılır. Pulsoksimetre sabit bir değerde iken kan gazı ölçümü yapılır. FiO<sub>2</sub> =%15 olan testte, 8000 ft. (2438m) eşdeğer

irtifa oksijen miktarı simule edilir. Test sırasında arteryel PO<sub>2</sub>'si 55 mm Hg'nin altına düşen yolcuların oksijen desteği ile uçuşu gerektiği bildirilmiştir. Hastanın uçak içinde fiziksel aktiviteleri (koridorda yürüme, lavabo ihtiyacı gibi) oksijen tüketimini artıracak ve satürasyonu daha fazla düşürecek göz önünde tutulmalıdır. Oksijene bağımlı hastaların gerekli önlemler alınarak uçmalarında bir sakınca yoktur. Havayolunun izni ile hastalar kendi oksijen soluma ekipmanlarını yanlarına alabilirler. Genellikle oksijen gereken uçuşlarda havayoluna önceden bildirilerek hastalara oksijen desteği uçakta verilebilmektedir. Bunun yanında ekstra nemlendirici cihaz kullanımı ile ilgili de havayoluna danışmak gerekmektedir. Oksijen nazal kanül ile genellikle 2-4 L/dk ilgili havayolunun direktifleri doğrultusunda verilmektedir. Mini taşınabilir oksijen konsantratörleri son zamanlarda oldukça yaygınlaşmıştır ve birçok havayolu bunların kullanımına müsaade etmektedir.

#### ASTIM

Uçak yolculuğu astım hastaları için bir komorbidite yoksa belirgin risk oluşturmaz. Fakat kabin havasının düşük nem oranı nedeniyle bronş mukozasından sıvı kaybı sonucu bronkospazm olabilir. Bu nedenle uçuşta ani astım alevlenmeleri ve bronkospazm gibi durumlara karşı hastanın bronkodilatör ilaçlarını ve aerosol hazne gibi cihazlarını yanında veya kolay ulaşılabilir bir yerde tutması önem taşır. Ağır astım nöbet riski olan hastaların daha ayrıntılı incelenmesi gerekir. HİT yapılabilir ve uçuşta hastanın yanında acil durumlar için steroid ve gerekebilecek cihazlar belirlenip gerekiyorsa hava yolu firmasına bildirilmelidir.

#### KOAH

KOAH hafif semptomlarla seyredebileceği gibi kronik hipoksik bir seyir izleyebilir. KOAH'lı bir hastanın uçak yolculuğu için uçuş öncesi 6DYT veya 50 m yürüme testini semptomsuz tamamlaması havayolu şirketlerinin medikal departmanları tarafından kabaca yeterli görülmüş fakat stabil KOAH durumlarında bile uçuşta hipoksiye bağlı komplikasyon ve aritmi gelişme riski mevcuttur. Ayrıca basınç düşüklüğüne bağlı gaz genişlemeleri de potansiyel risk oluşturur. Kronik hipoksi ile seyreden KOAH hastalarında hipoksiye adaptasyon söz konusu olabilir mi diye bir soru akla gelebilir fakat KOAH hastalarında adaptif ventilasyon artışı, solunum kapasite artışı gibi sağlıklı hipoksi adaptasyon mekanizmalarının kullanılması söz konusu değildir. Yalnızca pulse oksimetre ölçümünün yetersiz sonuç vermesi ve HİT testinin de uzun ve zahmetli bir test olması nedeniyle KOAH hastalarının uçuşta oksijen ihtiyacı olup olmayacağını basit, pratik, güvenilir ve non invaziv olarak değerlendirebilmek amacıyla Edvardsen ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada önerilen algoritmanın faydalı olacağı değerlendirilmiştir.

#### KİSTİK FİBROZİS

Kistik fibroziste hipoksiye sekonder havayolu direnci ve pulmoner vasküler rezistans artışı mekanizması ile alevlenme artışı riski vardır.

Bu grup hastaların değerlendirmesinde FEV<sub>1</sub> (<%50) ise HİT gerekir.

Sadece spirometri veya pulseoksimetre değerlerine göre tahmin yapmak yeterli olmaz.

Gerekirse uçuşta oksijen desteği sağlanmalıdır.

#### İNERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIKLARI

İdiyopatik pulmoner fibrozis ve sarkoidoz hastaları genellikle uçak yolculuğunu iyi tolere ederler. Ağır durumlarda oksijen desteği gerekir. Uçuş sonrası enfeksiyon riski olup acil tıbbi bakım gerekebilir. Steroid ve antibiyoterapi açısından değerlendirilmelidirler.

#### NÖROMÜSKÜLER HASTALIKLAR VE KİFOSKOLYOZ

Ciddi tüm extrapulmoner restriktif akciğer hastalıklarında seyahat öncesi HİT testi yapılmalıdır. Hastanın varsa önceki uçuşu, klinik ve HİT sonuçlarına göre uçuşta oksijen Non-invaziv Ventilasyon desteği tavsiye edilebilir.

#### OSAS (Obstrüktif Sleep Apne Sendromu)

Rahat bir yolculuk için gerekebilecek cihazlar için doktor raporu gerekmektedir. Ekstra el bagajı şeklinde CPAP cihazı getirilebilir (CPAP düşük ortam basıncı altında çalışmaya uyumlu olmalıdır). Uçakta elektrik olmayabileceği için yeterince yedek pil bulundurulmalıdır. Alkol, uyku hapi ve sedatif ilaçlardan uzak durulmalıdır. Transmeridyen uçuşlardan sonra ortaya çıkabilecek aşırı jet-lag sorunu nedeniyle uykuda CPAP kullanılması önerilir.

#### BÜL VE PNÖMOTORAKS

Kapalı pnömotoraks hastalarının havayolu seyahati yapması kontrendikedir. Daha önce pnömotoraks geçirmiş hastaların AC grafisi ile tam rezolüsyon değerlendirilmeli. Spontan pnömotoraks durumunda radyolojik olarak tam rezolüsyondan en az 1-2 hafta sonra uçuşa müsaade edilmelidir (Torakotomi tedavisi ya da travmatik pnömotoraks durumunda en az 2-3 hafta). Bir havayolu bağlantısı olan akciğer kisti veya bül genellikle sorun olmaz, BD ve sekresyon giderici ilaçlarla uçuşa müsaade edilebilir.

#### TORAKS CERRAHİSİ

Tam iyileşme gereklidir (2-6 hafta). Drenaj kateteri sonrası akciğerlerde tam genişleme radyografide gözlenmelidir. Uçuş açısından

değerlendirmede altta yatan hastalık ve plevral hava kalıp kalmadığı önem taşır. Trakeostomili veya transtrakeal oksijen kateterli hastalarda kabin içindeki düşük nem nedeniyle artan sekresyona karşı nemlendirici kullanılabilir ve aspirasyon yapılabilir.

#### PULMONER VASKÜLER HASTALIKLAR

Daha önce geçirilmiş pulmoner emboli veya pulmoner hipertansiyonu olan hastalar uçak yolculuğunda; hipoksiya bağlı pulmoner vazokonstriksiyon, pulmoner hipertansiyon, kardiyak output azalması risklerine sahiptirler. Antikoagülan kullanımı, oksijen desteği ve uçuşta alt ekstremitelerin izometrik egzersizleri bu riskleri azaltır. Uzun uçuşlarda hareketsizlik kalp yetmezliği, flebit gibi risk faktörlü hastalarda tromboflebit ve pulmoner emboli riskini artırmaktadır.

#### SOLUNUM SİSTEMİ İLE İLGİLİ UÇAK İÇİ ACİL DURUMLAR

Ticari havayolu uçuşlarında yolcularda rastlanılan uçak içi acil durumlar giderek sıklığı artmakta olan ve nasıl yönetilmesi gerektiği hususunda üzerinde tam bir konsensüs oluşturulamamış durumlardır. Durum ayrıca kabin ortamının farklılığı, sıkışıklığı ve acil tıbbi müdahale için gereken tıbbi imkanların kısıtlılığı gibi zorlukların yanında müdahalenin kimin tarafından yapılması gerektiği gibi çelişkilere de sahiptir. Bu değişkenler genellikle havayolu firmasına göre değişmekte olsa da uluslararası havacılık teşkilatları (IATA, AsMA, ICAO vb) tarafından belli standartlar oluşturulmaya çalışılmaktadır. Uçak içinde sağlıklı bireyler için sorun oluşturmayan kabin ortamı kardiyopulmoner komorbiditesi olan yolcular için hipoksi ve bağlantılı semptomların ortaya çıkmasını sağlayabilir. KOAH, interstisyel AC hastalığı veya pulmoner hipertansiyon olguları, istirahat dispnesi, öksürük, halsizlik, uykuya meyil, anksiyete ve ajitasyon bulguları ile tıbbi yardım talep edebilirler. Bununla beraber pnömotoraks, konjestif kalp yetmezliği gibi hayati risk oluşturabilecek durumlara da acilen tıbbi olarak müdahale edilmesi gerekmektedir. Yolcu uçaklarında bulunan acil tıbbi müdahale kitleri havayolundan havayoluna bazı farklılıklar gösterebilir de acil tıbbi müdahale için gerekebilecek çeşitli ilaç ve malzemeler ihtiva etmektedir. Uçak içinde acil müdahalede bulunacak doktor/sağlık görevlisinin müdahaleden önce ilgili kitleri isteyip bir ön inceleme yapması daha faydalı olabilir. Ayrıca bazı havayolu şirketleri tıbbi müdahale sırasında acil müdahalede bulunacak doktor/sağlık görevlisine yerdeki uçuş doktoru tarafından telekonferans yöntemi ile yardımcı olabilmektedir.

Sonuç olarak akut veya kronik akciğer hastalığı olan hava yolu seyahat adayı yolcular, HİT ile değerlendirilmeli. HİT ile muhtemel hipoksi riski ve oksijen destekli uçuş gereksinimi belirlenmeli. Sigara kullanımı uçuştan en az 48 önce saat kısıtlanmalıdır. Uçuş öncesi değerlendirmede sadece kabin ortamını değil aynı zamanda hava alanı stresleri, aktarma durumları, uçuş süreleri ve seyahat planı gibi faktörler göz önünde bulundurulmalı. Uçuş öncesi değerlendirmede sadece kabin ortamını değil aynı zamanda hava alanı stresleri, aktarma durumları, uçuş süreleri ve seyahat planı gibi faktörler göz önünde bulundurulmalı. Uçuşa uygun değerlendirilen hastaların; tedavileri optimize edilmeli, gerekebilecek immünizasyonları yapılmalı, hastanın acil durumda kullanabileceği ilaçlarını kolay ulaşabilecek şekilde yanına alması için gerekli tedbirler alınmalıdır.

#### KAYNAKLAR:

- Ahmedzai, S., et al. (2011). "Managing passengers with stable respiratory disease planning air travel: British Thoracic Society recommendations." *Thorax* 66 Suppl 1: i1-30.
- Chandra A, Conry S. In-flight medical emergencies. *Western Journal of Emergency Medicine*. 2013;14(5):499.
- Cummin, A. R. C., & Nicholson, A. N. (2002). *Aviation medicine and the airline passenger*. London; New York: Arnold; Distributed in the U.S. by Oxford University Press.
- Edvardsen A, Akerø A, Christensen CC, Ryg M, Skjønberg OH. Air travel and chronic obstructive pulmonary disease: a new algorithm for pre-flight evaluation. *Thorax*. 2012;67(11):964-9.
- IATA Medical Manual 11th Edition, ISBN 978-92-9229-713-8 © 2018 International Air Transport Association. Montreal–Geneva
- Kelly, P. T., Swanney, M. P., Stanton, J. D., Frampton, C., Peters, M. J., & Beckert, L. E. (2009). Supplemental oxygen effect on hypoxemia at moderate altitude in patients with COPD. *Aviat Space Environ Med*, 80(9), 815-819.
- Medical Guidelines for Airline Travel, 2nd ed. (2003). *Aviat Space Environ Med*, 74(5 Suppl), A1-19.
- Nable JV, Tupe CL, Gehle BD, Brady WJ. In-flight medical emergencies during commercial travel. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(10):939-45.
- Nicholson, T. T. and J. I. Sznajder (2014). "Fitness to fly in patients with lung disease." *Ann Am Thorac Soc* 11(10): 1614-1622.
- Robson, A. G., & Innes, J. A. (2006). Problems of air travel for patients with lung disease: clinical criteria and regulations. *Breathe*, 3(2), 140-147. doi:10.1183/18106838.0302.140

## SÜRDÜRÜLEBİLİR KALKINMA HEDEFLERİ VE TÜTÜN KONTROLÜ

Nazmi Bilir  
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

İkinci Dünya Savaşının sona ermesini izleyen dönemde dünyada barışın sağlanması için çok çaba gösterildi. Bu çabalar sonucunda dünyada büyük savaşlar olmadı, ancak soğuk savaş dönemi başladı ve özellikle Afrika ve Orta Doğu'da sıcak çatışmalar devam etti. Zaman içinde savaşın galibi olan ülkelerde sermaye birikimi olmaya başladı ve dünyada gelir dağılımı dengesi bozuldu, çevre kirliliği artmaya başladı. Bu durumdan kaygı duyulmaya başlayınca 1970 ve 1980'li yıllardan itibaren, bütün ülkelerde yoksulluğun önlenmesi, özellikle yoksul ülkelerde gelişmenin sağlanması ve çevrenin korunması konusunda çalışmalar başladı. Birleşmiş Milletler Genel Kurulu tarafından, Norveç Başbakanı Gro Harlem Brundtland öncülüğünde hazırlanan "Ortak Geleceğimiz" (Our Common Future) adlı rapor 1987 yılında yayınlandı. Raporla özellikle yoksul ülkelerin gelişmesi için yapılması gerekenler üzerinde duruluyordu. Bu gelişmeler sonucunda 2000 yılında "Bin Yıl Kalkınma Hedefleri" (Millennium Development Goals, MDG) yayınlandı. Bu hedeflerin gerçekleştirilmesi amacı ile BM tarafından 2015 yılına kadar 195 milyar dolar bütçe sağlandı (Robert KW, Parris TM, Leiserowitz AA. What is Sustainable Development? Goals, Indicators, Values, and Practice, Environment: Science and Policy for Sustainable Development, 47:3, 8-21).

Bin Yıl Kalkınma Hedefleri 8 tane idi (bu 8 hedef altında toplam 60 alt hedef vardı):

- Yoksulluk ve açlığın önlenmesi
- Temel eğitim sağlanması
- Cinsiyet ayrımcılığının dengelenmesi ve kadının güçlendirilmesi
- Bebek ve çocuk ölümlerinin azaltılması
- Kadın sağlığının geliştirilmesi
- AIDS, sıtma ve diğer bulaşıcı hastalıklarla mücadele
- Sürdürülebilir çevre sağlanması
- Gelişme için küresel ortaklık (global partnership) yapılması

Bu hedefler açıklandığında hedeflerin 2015 yılına kadar gerçekleştirilmesi amaçlanmıştı. Zaman içinde belirlenen hedefler konusunda bazı gelişmeler sağlanmakla birlikte 2015 yılına yaklaşıldığında hedeflere ulaşma konusunda amaçlanan başarının sağlanmadığı görüldü. Bunun üzerine BM Genel Kurulu 2015-2030 yıllarını kapsayan ikinci 15 yıllık dönem için "Sürdürülebilir Kalkınma Hedefleri" (Sustainable Development Goals; SDG) adı ile yeni hedefler belirledi. Önceki dönem için belirlenen 8 hedef ayrıntılandırılmak suretiyle SDG 17 hedef olarak yayınlandı:

- Yoksulluğun önlenmesi (No poverty)
- Açlığın yok edilmesi (No hunger)
- Sağlıklı olmanın sağlanması (Good health)
- Kaliteli eğitim (Quality education)
- Cinsiyet ayrımcılığının dengelenmesi (Gender equality)
- Temiz su ve sanitasyon (Clean water and sanitation)
- Yenilenebilir enerji (Renewable energy)
- Kaliteli iş ve ekonomik gelişme (Good jobs and economic development)
- Yenileşme ve altyapı (Innovation and infrastructure)
- Eşitsizliklerin azaltılması (Reduced inequalities)
- Sürdürülebilir kentler ve toplumlar (Sustainable cities and communities)
- Sorumlu tüketim (Responsible consumption)
- İklim eylemi (Climate action)
- Sualtı yaşam (Life below water)
- Karada yaşam (Life on land)
- Barış ve adalet (Peace and justice)
- Hedefler için işbirliği (Partnerships for the goals)
- Sürdürülebilir Kalkınma Hedeflerinin gerçekleştirilmesi amacı ile yapılacak çalışmalar için hazırlanan "yol haritasında" (roadmap) 5 strateji üzerinde durulmuştur (Roadmap to implement the 2030 Agenda for Sustainable Development, building on Health 2020, European policy for health and well-being, WHO Regional Office for Europe, September, 2017):
- Sağlık ve iyilik hali için liderlik ve yönetim kurallarının uygulanması (advancing governance and leadership)
- Kimse için ihmal edilmemesi (leaving no one behind)

Sağlığın belirleyicilerinin incelenmesi ve bunların olumlu hale getirilmesi yolu ile koruyucu uygulamaların çok sektörlü olarak yaşam boyu sürdürülmesi (preventing disease and addressing health determinants by promoting multi- and intersectoral policies throughout the life-course)

Sağlıklı mekanlar oluşturulması ve toplumda gelişme yönünde değişim sağlanması (establishing healthy places, settings and resilient communities)

Sağlık sisteminin güçlendirilmesi ve sağlık sigortasının herkesi kapsamı (strengthening health systems for universal health coverage.)

Sürdürülebilir Kalkınma Hedeflerine yönelik çalışmalarda Dünya Sağlık Örgütü Bölge Ofislerinin ülkelere teknik destek sağlamasının uygulamalar bakımından kolaylık sağlayacağı üzerinde durulmuştur.

Tütün kullanımı ve tütün kontrolünün Sürdürülebilir Kalkınma Hedefleri ile yakın ilişkisi vardır.

Yoksulluğun önlenmesi (No poverty): Tütün kullanımı yoksulluğu artıran bir davranıştır. Sigara içenler sigara satın almak için para harcar, ayrıca sigara içenler daha fazla hastalandıkları için sigara kullananlar için yapılan sağlık harcamaları da fazladır. Öte yandan tütün kullanımı yoksul ülkelere daha fazladır. Oysa bu ülkelere tütün kullanımında azalma sağlanırsa beslenme, sağlık ve eğitim için daha çok finans sağlanabilir.

Açlığın yok edilmesi (No hunger): Tütün üretimi için kullanılan toprakların tarım amaçlı olarak kullanılması ile daha çok besin üretilebilir.

Sağlıklı olmanın sağlanması (Good health): Tütün kullanımı sağlığı olumsuz etkileyen en önemli faktördür. Tütün kullanan kişilerin üçte ikisi kalp krizi, akciğer kanseri ve KOAH nedeni ile ölür. Tütün kullanılması dünyada yılda 7 milyon kişinin ölümünden sorumludur. Bu sayının 1 milyona yakın bölümü sigara dumanından pasif olarak etkilenen kişilerin ölümü şeklindedir. Sigara içmeyenler sigara içenlerden daha uzun ve daha sağlıklı yaşar.

Kaliteli eğitim (Quality education): Daha çok az gelirli ülkelere olmak üzere tütün kullanımı için yapılan harcamalar eğitim harcamalarından 3-4 kat daha fazladır. Oysa bu para ile daha iyi eğitim olanağı sağlanabilir.

Cinsiyet ayrımcılığının dengelenmesi (Gender equality): Kadınlar tütün endüstrisi açısından başlıca hedef gruptur. Sigara içilmesi erkekler arasında daha yaygın olduğu için endüstri kadınların da sigara içmesini sağlamak için özel politikalar geliştirmiştir. Sigara içen kadınlar ekonomik olarak sıkıntıya girer ve kişisel gereksinimleri için yeterli kaynak bulmakta zorlanır. Halen dünyada sigara içen beş kişiden birisi kadındır.

Temiz su ve sanitasyon (Clean water and sanitation): Tütün tarımı ve bu tarımda kullanılan kimyasal maddeler toprak ve suların kirlenmesine neden olur.

Yenilenebilir enerji (Renewable energy): Tütün kullanımı nedeni ile yapılan harcamalarla enerji ve yenilenebilir enerji kaynakları için yatırım yapılabilir.

Kaliteli iş ve ekonomik gelişme (Good jobs and economic development): Tütün tarımı gelişmekte olan ülkelere yapılır, ancak tütün ürünleri üretimi varlıklı birkaç ülkede yapılmaktadır. Tütün kullanımı düşük gelirli ülkelere daha fazladır ve bu ülkeler ekonomik olarak güçlük içindedir, daha iyi iş olanaklarının yaratılması için yeterli kaynakları yoktur.

Yenileşme ve altyapı (Innovation and infrastructure): Sanayileşmenin gelişmesi ve yeniliklerin gündeme gelmesi için esnek ve değişebilir bir altyapı önemlidir. Örneğin bazı ülkelere sigara fabrikaları sigara üretmek yerine biyoenerji üretimi, plastiklerin yeniden kazanılması ve ilaç üretimi gibi amaçlarla kullanılmıştır.

Eşitsizliklerin azaltılması (Reduced inequalities): Tütün kullanımının 2030 yılında 8 milyondan fazla kişinin ölümüne neden olacağı hesaplanmaktadır. Bu ölümlerin büyük bölümü düşük gelirli ülkelere olacaktır. Tütün kullanımının azaltılması ile bu ülkelere ekonomik kaynak oluşturulabilir ve ülkeler arasındaki eşitsizliğin azalması sağlanır.

Sürdürülebilir kentler ve toplumlar (Sustainable cities and communities): Tütün ürünü kullanılması iç ortam hava kirliliğinin başlıca nedenidir. İşyerlerinde, okullarda, evlerde ve kamusal alanlarda sigara içilmesi önlediği takdirde bu mekanlar daha sağlıklı hale gelir.

Sorumlu tüketim (Responsible consumption): Tütün tarımı daha çok düşük gelirli ülkelere yapılmaktadır. Ancak tütün yaprağı gelişmiş ülkelere kurulu firmalar tarafından bu ülkelere satın alınıp çeşitli ürünler üretilmektedir. Bu firmalar tütün tarımını yapan çiftçilere yeterli ücret de ödememektedir.

İklim eylemi (Climate action): Tütün ekiciler tarım alanı yaratmak için ormanları yok etmekte, ayrıca tütün yaprağını kurutmak için yeniden ağaçları kesmektedir. Dünyada tütün tarımı ve kurutulması nedeni ile her yıl 600 milyon ağacın kesildiği tahmin edilmektedir.

Sualtı yaşam (Life below water): Sigara filtresi sellüloz asetat yapısındadır. Petrol ürünü olan bu maddenin dekompoze olması için 10-12 yıl süre geçmesi gerekmektedir. Dünyada 92 ülkede sahillerde toplanan atık maddeler içinde %15'lik pay ile en büyük bölümü sigara filtresi oluşturmaktadır.

Karada yaşam (Life on land): Tütün tarımı yapılan düşük gelirli ülkelere bir süre sonra çölleşme olmakta ve bu nedenle toprak kaybı meydana gelmektedir.

Barış ve adalet (Peace and justice): Tütün endüstrisi tütün kontrolü uygulamalarını önlemek veya geciktirmek amacı ile ülke içinde ve uluslararası alanda yasal süreçlere başvurmaktadır. Bu durum bir yandan yargıyı meşgul etmekte, diğer taraftan tütün kontrolü uygulamalarının gecikmesine neden olmaktadır.

Hedefler için işbirliği (Partnerships for the goals): DSÖ, Dünya Bankası, UNDP gibi kuruluşlar tütün kontrolünün, ülkelerin gelişmesi bakımından ne kadar önemli olduğunu bilmekte ve bu nedenle tütün kontrolü çalışmalarında ulusal ve uluslararası düzeyde işbirliğinin önemi üzerinde durmaktadır.

Görüldüğü gibi Sürdürülebilir Kalkınma Hedefleri kapsamındaki bütün hedefler tütün kontrolü ile ilişkilidir. Daha çok 3 numaralı hedef (yaşam boyu sağlıklı yaşamın desteklenmesi ve hastalıklardan korunma) ile ilişkili gibi algılanmakla birlikte özellikle ekonomik kazanç nedeni ile diğer hedeflerle de yakın ilişkisi vardır. Etkili ve başarılı tütün kontrolü çalışmaları ile ülkeler ekonomik açıdan kazançlı olur, bunun sonucu olarak da daha iyi beslenme, daha iyi eğitim olanaklarına kavuşur, sağlıklı bir çevrede daha uzun ve sağlıklı bir yaşam sürebilir. Bu hususları dikkate alan Dünya Sağlık Örgütü 2017 yılındaki 31 Mayıs Dünya Tütünsüz Günü temasını "Tütün; Gelişme için bir tehdit" (Tobacco; a Threat to Development) olarak açıklamıştır.

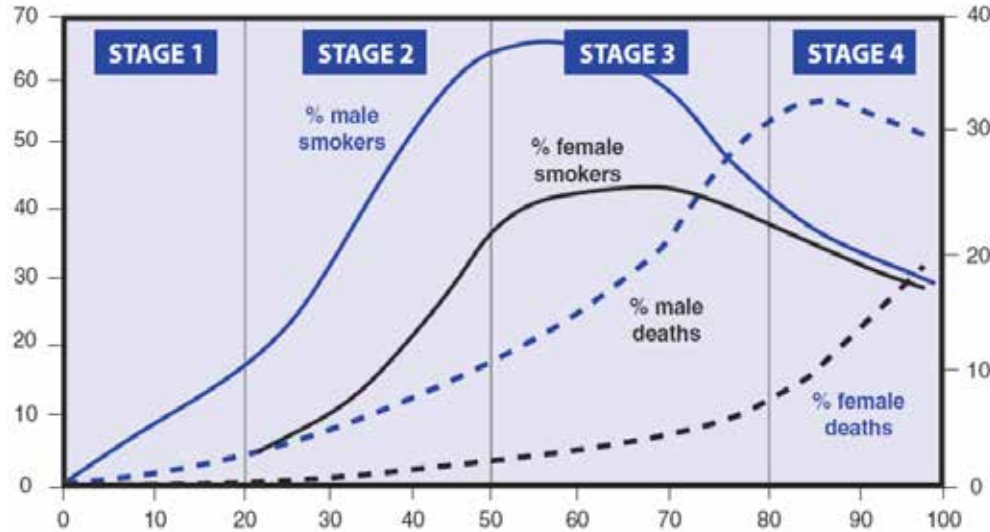
## TÜTÜN ENDÜSTRİSİNİN KADINLARA YÖNELİK UYGULAMALARI

Nazmi Bilir  
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tütün kullanımı erkek davranışı olarak başlamıştır. Tütünün ilk kullanıldığı yer olan Güney Amerika'da erkek yerliler tütünü "barış çubuğu" olarak kullanmışlardır. Tütün Avrupa'ya getirildiğinde de öncelikle erkekler tütün kullanmışlardır. Onsekizinci yüzyıl boyunca kadınların tütün kullanması hoş karşılanmamış, kadınlara tütün satışı, çocuklara tütün satılması gibi kötü görülmüştür. Ancak 18. yüzyılın ilk yarısında yaşamış olan Chopin'in arkadaşı Madam Duvedant toplum içinde sigara içen ilk kadın örneklerinden olmuş, daha sonra feminist akımın öncülerinden bazıları da (George Sand, Lola Montez) toplum içinde sigara içmişlerdir.

Tütün kullanımının kadınlarda artmasının temel nedeni 19 yüzyıl sonlarında sigara sarma makinesinin icadı ve sigara üretiminin hızla artmasıdır. Sigara sarma makinesi günde 120 bin sigara sarabilmektedir ve üretilen sigaraların büyük bölümü tüketilmeden depolarda birikmektedir. Depolarda biriken sigaraların tüketilmesini sağlamak amacı ile Birinci Dünya Savaşı sırasında askerlere ücretsiz sigara dağıtımı yapılmıştır. Savaş sırasında ilk kez sigara ile tanışan erkekler savaştan sonra evlerine "sigara içen kişiler" olarak dönmüşlerdir. Bu şekilde toplumda sigara kullanımı tanınmaya başlamış, ancak üretimin tamamı halen de tüketilemediği için "yeni içiciler" yaratmak gerekmiştir. O yıllarda kadınlarda sigara kullanımı çok düşüktür ve kadınlara yönelik "özel" sigaralar üretilmek suretiyle kadınların sigara ile tanışması sağlanmıştır. Sigara içen kadının "daha özgür, daha çekici" olduğu şeklindeki mesajların toplumda yaygınlaştırılması ve reklamlar sonucunda kadınlarda sigara kullanımı artmaya başlamıştır.

Yirminci yüzyılın ortalarına gelindiğinde sigara kullanımının olumsuz sağlık sonuçları olan kanser ve kalp hastalıklarındaki artış bilimsel kanıtlarla ortaya konmaya başladı. Kadınlarda sigara kullanımı erkeklerden 20 yıl kadar sonra artmaya başladığı için, kadınlarda kanser ve kalp hastalıklarının artışı da erkeklerden daha sonra görülmeye başlamıştır (Şekil 1).



Şekil 1. Dünyada erkek ve kadınlarda sigara kullanımı ve sigara kullanımına bağlı ölümler  
Kadınlara yönelik reklamlardan örnekler





## GÖĞÜS CERRAHİSİNDE EXTENDED REZEKSİYONEL UYGULAMALAR: VERTEBRA REZEKSİYONU

Cengiz Gebitekin  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

Göğüs duvarı ve vertebra invazyonu, yeni teşhis edilen Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK) hastalarının %5'ini oluşturmaktadır fakat multimodal tedavi yöntemleri, cerrahi yöntem ve rekonstrüksiyon tekniklerindeki gelişmelere rağmen halen fikir birliğinin bulunmadığı patolojilerden birisidir. Genellikle ve sıklıkla tek taraflı vertebra cisminin ön-yan tarafı ve kosto-vertebral oluk'un direkt invazyon ile tutulduğu zor bir klinik durumdur. Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme cerrahi kararın ve tekniğin belirlenmesinde en önemli inceleme yöntemleridir. Negatif cerrahi sınır ve vertebral kolonun rekonstrüksiyonu, tümörün "En-bloc" çıkartılmasının ana amaçlarıdır. Kosta ve vertebra transvers çıkıntısının invaze olduğu durumlarda vertebra rezeksiyonu genellikle gerekmezken, vertebra cisminin %50 den fazla invaze olduğu durumlarda ise hemivertebektomi veya total vertebektomi negatif cerrahi sınırları elde etmek için kaçınılmaz olabilir.

Anterior, posterior veya ikisinin kombinasyonu gibi farklı yaklaşımlar () ve farklı vertebra rezeksiyonu ve stabilizasyonu bugüne kadar tanımlanmıştır. Intraoperatif kan kaybının önlenmesinde operasyondan bir gün önce tümörü besleyen intercostal/somatik arterlerin endovasküler embolizasyonu önemlidir ve önerilir. Yüksek morbidite (%50) ve tümör nüks oranlarına rağmen 5-yıllık yaşamın %25-60 arasında değişmesi Vertebra invazyonunu kesin kontrendikasyon olmaktan çıkarmıştır.

Sonuç olarak göğüs duvarı ve vertebra cisminin KHDAK ne bağlı invaze olduğu durumlarda, iyi seçilmiş vakaların, tecrübesi yüksek kliniklerde ortopedi/beyin cerrahisi-göğüs cerrahisi işbirliği ile ameliyat edilmesi ve hastalara uzun 5-yıllık yaşam sağlanmasında önemlidir.

## AKCİĞER KANSERİNDE GÜNCEL TEDAVİ YÖNTEMİNİ TARTIŞMAK İMMÜNÖTERAPİ

Ülkü Yılmaz

Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Akciğer kanseri tüm dünyada kansere bağlı ölümlerin en önemli nedenidir. Tüm Dünya'da yılda 2,1 milyon yeni vaka ve 1,8 milyon ölüm görüldüğü bildirilmektedir (1). Akciğer kanseri ülkemizde de en sık görülen kanser türüdür. Tüm yaş ve cinsiyet grupları dikkate alındığında kanserlerin %16,5'inden sorumludur ve 2018 yılında 34.703 yeni vaka görüldüğü bildirilmiştir (2).

Yakın zamana kadar ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalara önerilen medikal tedavi yaklaşımı olan sitotoksik kemo-terapi ile progresyonsuz sağ kalım 4-6 ay, total sağ kalım süresi ise 12-18 ay olarak bildirilmekteydi (3). Sürücü mutasyon saptanan hastalarda, hedefe yönelik tedaviler ve anti anjiyojenik ilaçlar ile progresyonsuz sağ kalım ve total sağ kalımda ılımlı bir artış elde edilmiştir (4). Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde moleküler yolaklar ve bu doğrultuda geliştirilen tüm tedavi yaklaşımlarına rağmen, özellikle hedeflenebilir mutasyonu olmayan hastalarda tedavi seçenekleri çok sınırlıdır. Son yıllarda immün kontrol nokta inhibitörleri (İKNİ) bir çok solid tümör tedavisinde olduğu gibi KHDAK tedavisinde de ön plana çıkmıştır.

İmmün kontrol noktaları; T lenfosit aktivasyonu ve efektör fonksiyonlarını kontrol eden ko-stimülasyon ve ko-inhibitör molekül grubudur (5). İnternal tümör gözetim sürecinin bir parçası olarak tümör antijenleri, antijen sunan hücreler (Antigen presenting cells: APC) tarafından tanınır ve T hücrelerine sunulur. Antijen spesifik T hücreleri tümör antijenlerini tanıdıktan sonra, aktive ve proliferasyon olur (6). Tüm bu sürecin gerçekleşebilmesi için öncelikle tümörün APC tarafından tanınabilecek kadar immünojenik olması ayrıca sunulan antijeni tanımış olan T hücre sayısının yeterli miktarda olması ve T hücre aktivasyonu sonrasında karşı düzenleyici mekanizmaların T hücre proliferatif yanıtını durdurulması gereklidir (7).

Bir APC ile T hücre aktivasyonu işlemi sadece tümör antijeni içeren majör doku uyumluluk kompleksinin (Major Histocompatibility Complex; MHC) T hücredeki karşılığı ile etkileşimi dışında APC yüzeyinde bir eş uyarıcı molekül ile etkileşim gerektirmektedir (MHC-TCR ve B7-CD28). Sonuçta immün kontrol nokta uyarılması ile proliferasyon, sitokin salınımı, sitotoksik sitokin sekresyonunu içeren T hücre fonksiyonlarında azalma olmaktadır (8). CTLA-4, B7-1 (CD80) veya B7-2 (CD86) reseptörlerine bağlanınca santral lenf bezinde T-hücre ve APC arasında bir negatif sinyal oluşmaktadır. Bunun aksine PD-1 tümör hücresi ve stromal hücrelerde ligandları olan PDL-1 (B7-H1) ve PD-L2 (B7-DC) ile bağlanır.

İmmün gözetim ve T hücre fonksiyonları, immün kontrol noktalarına karşı geliştirilmiş monoklonal antikorlar ile restore edilebilmektedir. Klinik kullanımlarına bakıldığında: İpilimumab, CTLA-4 sinyalini bloke eden IgG1 yapısında monoklonal antikorudur. Pembrolizumab ve nivolumab IgG4 yapısında anti-PD-1 antikor, atezolizumab, durvalumab ve avelumab da anti-PD-L1 antikorlardır. Sürücü mutasyonu olmayan küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda İKNİ ilaçlar birinci aşama, ikinci aşama tedavide ve kemoradyoterapi sonrası idame tedavide çalışılmış ve onaylanmıştır (9, 10).

Küçük hücreli dışı akciğer kanserinin birinci aşama tedavisinde pembrolizumabın platin bazlı kemoterapi ile karşılaştırıldığı faz 3 çalışmada, pembrolizumab ile progresyonsuz sağ kalım ve total sağ kalım farkı gösterilmiştir (11).

Lokal ileri evre, rezeksiyona uygun olmayan KHDAK'li hastalarda kemoradyoterapi sonrası uygulanan durvalumabın etkinliği, plasebo ile karşılaştırılmış, PFS durvalumab kolunda 16,8 ay, plasebo kolunda 5,6 ay olarak bulunmuş ardından Avrupa ve ABD de kullanımı onaylanmış, rehberlerde yerini almıştır (12).

İkinci basamak tedavide: İleri evre non-skuamoz ve skuamoz hücreli karsinomlu, geleneksel platinum temelli birinci basamak tedavi sonrası progresyon gösteren hastalarda nivolumabın dozetaksele göre sağ kalım avantajı gösterdiği bildirilmiştir (13-16). Ek olarak ikinci aşama tedavide atezolizumabın, dozetaksel ile karşılaştırıldığı faz III çalışmada atezolizumab alan hastalarda median sağ kalım süresinin PD-L1 düzeyinden bağımsız daha uzun olduğu bildirilmiştir (17).

İmmün kontrol nokta inhibitörleri ile tedaviden fayda görme olasılığı yüksek olan hastaları seçmek için kullanılan biyobelirteçler; PD-L1 ekspresyonu ve tümör mutasyon yükü (TMB) dir (18).

PD-L1 ekspresyon düzeyi kabul görmüş, kullanımı en yaygın biyobelirteçtir. PD-L1 ekspresyonu yüksek olan hastalarda, düşük ekspresyon gösterenlere oranla immünoterapinin yararının daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Bununla birlikte bazı hastalar PD-L1 ekspresyonu negatif olduğu halde İKNİ tedavisinden fayda görmektedir. Bu nedenle immünoterapinin etkisini öngörmede PD-L1 ekspresyonunun bağımsız biyobelirteç olarak kullanılması konusunda dikkatli olunması önerilmiştir (18).

PD-L1 ekspresyonu ve TMB; İKNİ tedavisinden yararlanma olasılığı yüksek olan hastaları seçmek için biyobelirteçler olarak kabul edilmektedir (18, 19). PD-L1 ekspresyon düzeyi en yaygın kabul görmüş biyobelirteçtir (15, 16). PD-L1 ekspresyonu yüksek olan hastalarda, düşük ekspresyon gösterenlere kıyasla immünoterapinin yararının anlamlı olarak daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Bununla birlikte bazı hastalar PD-L1 ekspresyonu negatif olduğu halde İKNİ tedavisinden fayda görmektedir. Bu nedenle immünoterapinin etkisini öngörmede PD-L1 ekspresyonunun bağımsız bir biyobelirteç olarak kullanılması konusunda dikkatli olunması

önerilmiştir (15). Kullanılan test ve sonuçların raporlanma ve yorumlanma şekli tedavi kararını etkileyebilir. PD-L1 ekspresyon düzeyini belirlemek için daha az hassas bir test kullanılması durumunda hastalar yanlış sınıflandırılabilir ve bu potansiyel olarak tedaviye uygunlukta farklılıklara neden olur (18).

Tümör mutasyon yükü yüksek olan hastalarda da İKNI tedavisine yüksek cevap oranları görülmektedir. Bazı hastalarda TMB ile PD-L1 ekspresyon durumu arasında bir uyum olmadığı, TMB'nin tedaviye cevap için daha iyi bir prediktör olduğu öne sürülmüştür. Bununla birlikte yüksek maliyetli ve uzun süre alan bir test olması klinikte kullanımını sınırlamaktadır (18).

İmmünoterapinin etkisini öngörmede kullanılabilecek ancak henüz yeterince kanıt olmayan ve daha fazla çalışma verisine ihtiyaç duyulan başka belirteçler de bulunmaktadır.

Sonuç olarak immün hedefli tedaviler ile akciğer kanseri tedavisinde yeni bir dönem başlamıştır. Tedaviye uygun hastanın belirlenmesi, tedavi sürecinde göğüs hastalıkları uzmanları tedaviyi yöneten multidisipliner ekibin içinde yer almalıdır.

#### KAYNAKLAR

Global cancer observatory (GCO). Cancer Today. Cancer Fact Sheet. Erişim tarihi: 24 Eylül 2019. Available from: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/15-Lung-fact-sheet.pdf>

Global cancer observatory (GCO). Cancer Today. Turkey Fact Sheet. Erişim tarihi: 24 Eylül 2019. Available from: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/792-turkey-fact-sheets.pdf>

Socinski MA, Evans T, Gettinger S, et al Treatment of stage IV non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013 May;143(5 Suppl):e341S-e368S. doi: 10.1378/chest.12-2361.

Kris MG, Johnson BE, Berry LD, et al. Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. *JAMA* 2014; 311(19): 1998-2006.

Lim SW, Ahn MJ. Current status of immune checkpoint inhibitors in treatment of non-small cell lung cancer. *Korean J Intern Med* 2019; 34: 50-9.

Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science*. 2011;331(6024):1565-157

Suresh K, Naidoo J, Lin C, Danoff S. Immune Checkpoint Immunotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer Benefits and Pulmonary Toxicities *Chest* 2018; 154(6):1416-1423.

Barber DL, Wherry EJ, Masopust D, et al. Restoring function in exhausted CD8 T cells during chronic viral infection. *Nature*. 2006;439(7077):682-687.

Zhou GW, Xiong Y, Chen S, et al. Anti-PD-1/PD-L1 antibody therapy for pretreated advanced nonsmall-cell lung cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(35):e4611.

Abdel-Rahman O. Evaluation of efficacy and safety of different pembrolizumab dose/schedules in treatment of non-small-cell lung cancer and melanoma: a systematic review. *Immunotherapy*. 2016;8(12):1383-1391.

Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(9):1823-1833.

Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(20):1919-1929.

Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus Docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 123-35.

Horn L, Spigel DR, Vokes EE, Holgado E, Ready N, Steins M, et al. Nivolumab versus Docetaxel in previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer: Two-Year outcomes from two randomized, open-label, phase III trials (CheckMate 017 and CheckMate 057). *J Clin Oncol* 2017; 35: 3924-33.

Felip Font E, Gettinger SN, Burgio MA, Antonia SJ, Holgado E, Spigel DR, et al. Three-year follow-up from CheckMate 017/057: Nivolumab versus docetaxel in patients with previously treated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol* 2017; 28 (Suppl 5).

Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 1627-39.

Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;389(10066):255-265.

Prelaj A, Tay R, Ferrara R, Chaput N, Besse B, Califano R. Predictive biomarkers of response for immune checkpoint inhibitors in non-small-cell lung cancer. *Eur J Cancer* 2019; 106: 144-59.

Göğüs Hastalıklarında Palyatif Bakım Kursu

## GÖĞÜS HASTALIKLARINDA PALYATİF BAKIM KAVRAMI

Ülkü Yılmaz

Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Palyatif bakım; hayatı tehdit eden bir hastalık ile yüz yüze olan hasta ve hasta yakınlarının karşı karşıya olduğu problemleri önlemek ve geçirerek yaşam kalitesi artırmaya yönelik disiplinler arası medikal uzmanlık alanıdır. Primer ilkesi; semptom yönetimidir. Hastanın tercih ve değerlerini göz önünde bulundurarak bakım hedefleri oluşturmak, hasta ve bakımı ile ilgili herkes arasında tutarlı ve sürekli iletişim kurmak ve koordinasyonu sağlamak başlıca hedeflerdir. Palyatif bakım sadece yaşamın sonunda değil, hastalığın tüm evrelerinde semptom yönetimini sağlamayı hedefler (1, 2).

Palyatif bakım servisleri, tıbbi bakım ve yoğun semptom yönetimi için hasta merkezli ulaşılabilir hedeflerin belirlenerek hayatı tehdit eden hastalığı olan bireylere küratif tedavilerin yanı sıra semptom yönetimine yönelik tedavilerin uygulandığı merkezlerdir. Geleneksel tıbbi bakım modeli ile sunulan küratif veya semptom giderici tedavi kimi zaman yeterli olmamaktadır. Ayrıca, kanser, malignite dışı akciğer hastalıkları ve kardiyak yetmezlikte erken başlanan palyatif bakımın sağ kalım katkısı gösterilmiştir (3, 4, 5). Bu nedenle özelleşmiş palyatif bakım merkezleri hızla yaygınlaşmaktadır.

Palyatif bakım, göğüs hastalıkları disiplini içinde kanserli hastaların yanı sıra kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), interstisyel akciğer hastalıkları (IAH), pulmoner hipertansiyon gibi kronik süreçli klinik sorunlarda gereklidir. Palyatif bakımın primer hedefi aşağıda belirtilen hedefler doğrultusunda hasta ve hasta yakınlarının yaşam kalitesini artırmaktır (6, 7). Palyatif bakımda başlıca hedefler:

Ağrı ve diğer semptomların yeterli kontrolü,

Kontrol duygusu sağlamak,

Hastalığın doğal seyri ve gelecekteki seyri konusunda gerçekçi bir görüş oluşturmak,

Mevcut tedavi alternatiflerinin artı ve eksilerini değerlendirerek, bunları hastanın değer ve beklentileri doğrultusunda planlamak,

Hastanın karar verme kapasitesinin kaybı durumunda, karar vericinin belirlenmesi,

Düzenli finansal kaynak yönünden değerlendirilmesi.

Palyatif bakım, hastane, bakım evi, ayaktan gündüz tedavi üniteleri ve evde sağlık hizmet sunumu kapsamında verilebilir. Hastane temelli palyatif bakım programları; konsültasyon servisleri, hastane palyatif bakım üniteleri ve birlikte yaklaşım modeli ki en önemli örneği yoğun bakım ortamlarıdır.

Kanser, demans, solunum yetmezliği, son dönem böbrek hastalığı, kardiyovasküler hastalığı içeren çok sayıda kinik sorunu içeren pek çok çalışmada, palyatif bakım servislerinin semptom palyasyonu ve yaşam kalitesinde artış sağladığı, hastalık ile başa çıkma yetisi kazandırdığı, hastane yatışlarını azalttığı, evde yeterli kaliteli zaman geçirmeye olanak sağladığı gösterilmiştir (8, 9).

Palyatif bakım ayrıca, gereksiz hastane başvurusu, tanı ve tedavi işlemi, yoğun bakım ve acil servis başvurularını azaltan maliyet etkin bir yaklaşımdır (10). Tüm bu özelliklerin yanı sıra palyatif bakımın sağ kalım süresinde artış sağladığı da randomize kontrollü çalışmalar ile gösterilmiştir (11).

İleri Palyatif Bakım Merkezi'nin 2011'de yayınladığı konsensus raporuna göre hastane koşullarında palyatif bakım gereksinimi değerlendirme kriterleri Tablo 1'de belirtilmiştir (12).

İleri evre KOAH'lı hastalarda egzersiz toleransında sıklıkla yavaş fakat progressif bir azalma, oksijen bağımlılığı, sık atak söz konusudur (13). Bu hastalarda sıklıkla yoğun bakımda olmak üzere sık hastane atışı söz konusudur. KOAH akut atağı yaşamı tehdit eder nitelikte olabilir ve artmış ölüm riski taşır. Akut atak nedeniyle hastaneye yatan hastaların % 10'unda hastanede ölüm geliştiği, bu rakamın atak nedeniyle non invaziv mekanik ventilasyon uygulanan hastaların % 25'i olduğu bildirilmektedir (14). Kronik obstrüktif akciğer hastalığının seyri oldukça heterojendir, yaşamın sonunu ön görmek her zaman mümkün olmamakla birlikte, kötü prognozu (ilk 12 ay içerisinde ölüm riskinin yüksek olduğu hastalar) gösteren bir takım kriterler belirlenmiştir. Bunlar: altı dakika yürüme mesafesinin 50 metrenin altında olması, sedanter yaşam, depressif duygu durumu, parsiyel karbondioksit basıncının 3mmHg dan fazla yükselmesi, parsiyel oksijen basıncının 5 mmHg den fazla düşmesi olarak sayılabilir (15).

Kronik akciğer hastalıklarında palyatif bakım programı için değerlendirilmesi gerekli durumlar şöyle sıralanabilir (16):

Oksijen tedavisi gibi yeni ve farklı bir tedavi başlanması

Yaşam süresini uzatmaya yönelik daha fazla tedavi seçeneğinin kalmamış olması

Fonksiyonel bozulma

Sık alevlenme

Sık hospitalizasyon ve acil servis başvurusu

Akciğer transplantasyonu için yönlendirilmiş olmak

Sonuç olarak optimal palyatif bakım yaklaşımı primer ve sekonder palyatif bakım merkezlerinde verilmelidir. Primer palyatif bakım planı hastayı takip eden hekim tarafından da verilebilir ancak sekonder palyatif bakım servisleri konuya spesifik çalışan özel eğitim almış ekip tarafından verilmelidir.

Tablo 1: Başvuruda Palyatif Bakım İçin Değerlendirme Kriterleri (12).

<b>Potansiyel yaşamı kısıtlayan-tehdit eden hastalık...</b>
<b>Primer kriterler</b>
Sürpriz soru: Hangi hastanız 12 ay içinde ölürse şaşırılmazsınız ?
Sık hastane başvurusu (Aynı nedenle birkaç ay içerisinde birden fazla başvuru)
Kontrol altına alınamayan fiziksel ve psikososyal semptomlar
Kompleks bakım gerekliliği: Fonksiyonel bağımlılık, Ventilatör desteği, antibiyotik, beslenme desteği
Fonksiyonlarda azalma, beslenme tolerans bozukluğu, istemsiz kilo kaybı
<b>Sekonder kriterler</b>
Yaşlı hasta, bilişsel bozukluğu olan, akut kalça fraktürü olan
Metastatik veya lokal ileri kanserli hasta
Evde uzun süreli oksijen kullanması gerekli hasta
Hastane dışında kardiyak arrest
Güncel veya geçmiş hospis kabulü
Sınırlı sosyal destek (aile stresi, kronik mental hastalık)
Daha önce ileri bakım planı yapılmamış hasta

#### KAYNAKLAR

Meghani SH, Hinds PS. Policy brief: the Institute of Medicine report Dying in America: Improving quality and honoring individual preferences near the end of life. Nurs Outlook. 2015 Jan;63(1):51-9.

Palliative Care. World Health Organisation; <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/palliative-care>. Erişim tarihi 4 Ekim 2019

3- Greer JA, Pirl WF, Jackson VA, et al. Effect of early palliative care on chemotherapy use and end-of-life care in patients with metastatic non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2012;30(4):394-8.

4- Higginson IJ, Bausewein C, Reilly CC, et al. An integrated palliative and respiratory care service for patients with advanced disease and refractory breathlessness: a randomised controlled trial. Lancet Respir Med. 2014 Dec;2(12):979-87.

5- Bekelman DB, Plomondon ME, Carey EP et al Primary Results of the Patient-Centered Disease Management (PCDM) for Heart Failure Study: A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med. 2015;175(5):725-32.

6- Singer PA, Martin DK, Kelner M. Quality end-of-life care: patients' perspectives. JAMA. 1999;281(2):163-68.

7- Steinhauser KE, Christakis NA, Clipp EC, et al Preparing for the end of life: preferences of patients, families, physicians, and other care providers. J Pain Symptom Manage. 2001;22(3):727-32.

8- Greer JA, Jacobs JM, El-Jawahri A, et al Role of Patient Coping Strategies in Understanding the Effects of Early Palliative Care on Quality of Life and Mood. J Clin Oncol. 2018;36(1):53-57.

9- Smith TJ, Coyne P, Cassel B, et al A high-volume specialist palliative care unit and team may reduce in-hospital end-of-life care costs. J Palliat Med. 2003;6(5):699-712.

10- Smith S, Brick A, O'Hara S, Normand C Evidence on the cost and cost-effectiveness of palliative care: a literature review. Palliat Med. 2014;28(2):130-5.

11- Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. J Palliat Med. 2011;14(1):17-21.

12- Murray SA, Kendall M, Boyd K, Sheikh A Illness trajectories and palliative care. BMJ. 2005 Apr;330(7498):1007-11-18.

13- Steer J, Gibson J, Bourke SC The DECAF Score: predicting hospital mortality in exacerbations of chronic obstructive pulmo-

nary disease. Thorax. 2012 Nov;67(11):970-6. .

14- Benzo R, Siemion W, Novotny P, et al Factors to inform clinicians about the end of life in severe chronic obstructive pulmonary disease. J Pain Symptom Manage. 2013 Oct;46(4):491-499.

15- Reinke LF, Engelberg RA, Shannon SE, et al Transitions regarding palliative and end-of-life care in severe chronic obstructive pulmonary disease or advanced cancer: themes identified by patients, families, and clinicians. J Palliat Med. 2008 May;11(4):601-9.

16- Bernacki RE, Block SD Communication about serious illness care goals: a review and synthesis of best practices. JAMA Intern Med. 2014;174(12):1994-9.

## KOAH ÇOCUKLUKTA BAŞLAR

Ayşe Tana ASLAN  
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) solunum yolu inflamasyonu ve yapısal solunum yolu değişiklikleri (remodelling) ile giden erişkin yaş grubu hastalıdır. Sigara maruziyeti ile ilişkisi iyi bilinmekle birlikte her sigara içen hastada gözlenmiyor olması ve hastalık seyirinin ve ağırlığının değişkenliği gözönünde tutulduğunda çocukluk çağıının hastalık üzerine etkisi olabileceği düşünülmektedir.

Çocukluk çağıının erişkin döneme etkilerini inceleyen çalışmalarda çocukluk çağıının solunum fonksiyon bozukluklarının ve hastalıklarının ileri yaşlarda KOAH gelişiminde etkili olabileceği düşünülmektedir.

Bir çalışmada KOAH nedeniyle ölen hastaların oranının aynı toplulukta 50 yıl önce solunum nedeni ölen bebek oranıyla karşılaştırıldığında güçlü korelasyon görülmüştür (1).

Genetik faktörlerin sigara dumanına prenatal ve postnatal maruziyetin, çocukluk çağıındaki viral enfeksiyonların, ve bu dönemde karşılaşılan çevresel kirliliğin KOAH gelişimini ne ölçüde etkileyebileceği tartışılmaktadır.

Tucson çalışmasında (2) yenidoğan 1200 bebek ele alınmış ve 16 yaşa kadar değerlendirilmiş, ilk 6 yaşta akciğer fonksiyonları bozuk olan grubun fonksiyon bozukluğunun kalıcı olduğu görülmüştür. Bu çalışmada başlangıçta akciğer fonksiyonları bozuk olan çocukların çalışmanın sonunda da akciğer fonksiyonlarının bozuk olduğunun gösterilmesi değişikliklerin kalıcı olabileceğini düşündürmektedir. Tucson çalışmasından daha az sayıda hasta alınmakla birlikte Perth birth cohort ta (3) ve 11000 okul çocuğunun dahil edildiği bir başka çalışmada (4) düşük solunum fizyolojisi parametrelerinin devamlılık gösterdiği gözlenmiştir.

Prematür doğan bebekler ventilatör gereksinimleri olmasa bile çocukluk çağıında solunum fonksiyonu bozukluğu riskine sahiptirler. Bu çocuklarda FEV1 ve MEF 50 de azalma, artmış bronkodilatör yanıt, histamin ve metakolin hiperreaktivitesi gözlenmektedir. Egzersiz intoleransı bulunabilir ancak genellikle hafiftir. Bu çocuklar günlük normal aktivite ve egzersiz süresince klinik bozulma göstermemektedirler (5). Erişkinler üzerinde yapılan çalışmada düşük doğum ağırlığında doğan kişilerin erişkin yaşta daha düşük FVC ve FEV1 değerlerine sahip olduğu gösterilmiştir (6).

Çocukluk çağıında sigara dumanına maruziyet KOAH gelişiminde etkin olabilir mi?

Sigara içen annelerin çocuklarında Vmax FRC nin düşük olduğunu, kız çocuklarında bu etkinin erkeklerden daha fazla olduğu gösterilmiştir(7). Gebelik boyunca sigara içen annelerin bebeklerinde solunum yolları çapında azalma ve daha sonra solunum yolu enfeksiyonlarının arttığı bilinmektedir. Onsekiz yaş öncesinde pasif sigara maruziyeti kronik kuru öksürüğe ve daha nadir olmak üzere balgama yol açmaktadır.

Çocukluk çağıında solunum yolu enfeksiyonlarının TH1-TH2 kayması yaptığı hijyen hipotezi adı altında bilinmektedir. Pnömoni sonrasında solunum fonksiyonlarında düşme gözlenmektedir. Ciddi viral alt solunum yolu enfeksiyonları bronşiolitis obliterans olarak isimlendirilen kalıcı solunum yolu obstrüksiyonlarına yol açabilmektedir.

Mevcut bulgular değerlendirildiğinde ileride KOAH olabilecek hastaların prenatal ve postnatal dönemde çevresel etkenlere maruz olduklarını, çocukluk çağlarında wheezing dönemleri gösterdiklerini, erişkin yaşa doğru solunum yollarındaki genişleme ile klinik bulguların azaldığı ya da gözlenmediği, ancak ileri yaş dönemlerinde sigara ve diğer risk faktörlerinin ortaya çıkışı ile KOAH hastası oldukları fikrini oluşturmaktadır(8,9).

#### Kaynaklar

Barker DJP, editor. Fetal and neonatal origins of adult disease. London: BMJ; 1992.

Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, Guerra S, Holberg CJ, Guilbert TW, Taussig LM, Wright AL, Martinez FD. Outcome of asthma and wheezing in the first 6 Years of life: Follow-up through adolescence. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:1253-1258.

Turner SW, Palmer LJ, Rye PJ, Gibson NA, Judge PK, Cox M, Young S, Goldblatt J, Landau LI, Le Souef PN. The relationship between infant airway function, childhood airway responsiveness, and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:921-927.

Woolcock AJ, Leeder SR, Peat JK, Blackburn CR. The influence of lower respiratory illness in infancy and childhood and subsequent cigarette smoking on lung function in Sydney schoolchildren. *Am Rev Respir Dis.* 1979; 120:5-14.

Narang I, Baraldi E, Silverman M, Bush A. Airway function measurements and the long-term follow-up of survivors of preterm birth with and without chronic lung disease. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41:497-508.

Canoy D, Pekkanen J, Elliott P, Pouta A, Laitinen J, Hartikainen A-L, Zitting P, Patel S, Little MP, Jarvelin MR. Early growth and adult respiratory function in men and women followed from the fetal period to adulthood. *Thorax* 2007;62:396-402.

Tager IB, Ngo L, Hanrahan JP. Maternal smoking during pregnancy: effects on lung function during the first 18 months of life. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:977-983.

Bush A. COPD: a pediatric disease [COPD](#). 2008;5:53-67.

Melén E, Guerra S, Hallberg J, Jarvis D, Stanojevic S. Linking COPD epidemiology with pediatric asthma care: Implications for the patient and the physician. *Pediatr Allergy Immunol.* 2019;30(6):589-597.



## ARDS'DE MEKANİK VENTİLATÖR AYARLARI VE BASINÇLARIN TAKİBİ

Serpil Öcal  
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı  
Yoğun bakım Bilim dalı

ARDS de direkt veya indirekt akciğer hasarı sonucunda gelişebilmektedir. Pnömoni başta olmak üzere aspirasyon, pulmoner kontüzyon, hava ve yağ embolisi, boğulayazma, toksik ajanları inhalasyonu ve reperfüzyon hasarı gibi durumlarda da direkt akciğer hasarıyla ARDS gelişebilmektedir. İndirekt akciğer hasarı yapan en sık neden sepsistir, ayrıca multiple kan transfüzyonlarının yapılması, koroner bypass ameliyatı, ilaç ve beslenme intoksikasyonları, akut pankreatit ve yanık sonrası ARDS gelişebilir. ARDS de akut yani eksüdatif fazda hızlı ve ani başlangıçlı dispne, şiddetli hipoksemi ve çoğunlukla P-A akciğer grafide bilateral infiltrasyonlar izlenmektedir. Bu dönemde solunum yetmezliğinin yönetiminin yapılması doku oksijenizasyonu sağlamak için oldukça önemli ve hayat kurtarıcıdır. Akciğer kompliyansı bozulduğundan mekanik soluklarla barotravma ve atelektotravma yapmadan ventilasyonu sağlamak gerekmektedir. Bu nedenle mekanik ventilatör ayarları dikkatle yapıp, solunum mekanikleri yakında takip edilmeli ve tüm bu destek sürecinde altta yatan hastalığın tedavisi ve ayırıcı tanısına odaklanılmalıdır.

### ARDS'de Mekanik Ventilatör Ayarları

İnvaziv mekanik ventilasyon ile volüm kontrolü mod seçilerek, düşük tidal volüm (hastanın ideal kilosuna 4-6 mL/kg tidal volüm) ayarlanmalıdır (1). Hastanın  $P_{\text{plato}}$  ( $>30$  cm H<sub>2</sub>O) ve  $P_{\text{driving}}$  ( $>15$  cm H<sub>2</sub>O) basınçları yüksek ise tidal volüm 4 mL/kg doğru inilirken, hastada ciddi hiperkapniye bağlı pH  $<7.2$  altında ve kötü pH değerinden dolayı kardiyak arrest riski yüksekse tidal volüm 6 mL/kg doğru çıkılmalıdır. Hastanın pH  $>7.2$  olduğu sürece permisif hiperkapni sağlanmalı, yani PaCO<sub>2</sub> düşürülmesi amaçlanmamalıdır. Eğer hastanın P/F oranı  $<200$  mm Hg ise aşağıda da ayrıntılı bahsedilen yöntemlerden biri kullanılarak optimum PEEP tayini yapıp yüksek PEEP değeri ayarlanmalıdır.

Artık çok iyi bilinmektedir ki, yüksek FiO<sub>2</sub> değerleri akciğer toksitesine neden olarak inflamasyonu artırmaktadır. Bu nedenle ARDS hastasında doku oksijenizasyonunu sağlamak için SpO<sub>2</sub> %88-92 hedeflenerek ve mekanik ventilatörden sunulan FiO<sub>2</sub>  $< \%60$  olacak şekilde ventilasyon sağlanmalıdır (2).

Burada akciğer hasarını azaltmak için solunumda inspirasyon süresini uzatarak minimum solunum sayısı (14-22/dak) ayarlamak gerekmektedir.

Hastanın spontan solunum çabalarını azaltılarak mekanik hasar azaltılabileceğinden P/F  $<150$  olan hastalarda sisatrakuryum infüzyon ile 24 saat (maksimum 48 saat) nöromusküler blokaj sağlanmalıdır (2). Daha uzun süre nöromusküler blokaj infüzyon uygulamalarında kritik hastalık miyopatisi artmaktadır.

Hastanın oksijenizasyonu düzelmediyse pron pozisyonu 12-16 saat süreyle özellikle erken ARDS de ve P/F  $<150$  olan hastalarda uygulanması önerilmektedir. Geç dönemde uygulanan pron pozisyonu faydası bulunmamaktadır (2).

### Solunum mekaniklerinin monitörizasyonu

$P_{\text{pik}}$  değeri hem havayolu rezistansı hem de akciğer kompliyansından etkilendiği için tanımlanmış bir üst limit bulunmamaktadır. Volüm kontrollü modda hasta iyi sedatizeyken, inspiryum sonunda  $>3$  sn inspiratuvar hold ya da pause yapılarak  $P_{\text{plato}}$  basıncı ölçülmektedir. Barotravmadan kaçınmak için  $P_{\text{plato}} < 30$  cm H<sub>2</sub>O olmalıdır (3).

$(P_{\text{plato}} - \text{PEEP}) P_{\text{driving}} < 15$  cm H<sub>2</sub>O

### Statik kompliyans (Cst)

#### ARDS'de optimum PEEP tayini

PEEP "positive end-expiratory pressure" akciğerlerde mekanik soluklarla ekspirasyon sonu pozitif basınç bulunması yani pasif ekspirasyon sonunda atmosfer basıncından daha yüksek bir alveol basıncının olmasına denilmektedir. Rutin olarak invaziv mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda 3-5 cm H<sub>2</sub>O PEEP uygulanmasına fizyolojik PEEP denilirken, ARDS'de oksijenizasyonu sağlamak için suprafizyolojik PEEP değerleri gerekmektedir. ARDS'de uygulanan fizyolojik ve suprafizyolojik PEEP değerlerinin avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır (3).

#### ARDS'de uygulanan suprafizyolojik PEEP'in avantajları (2):

Alveolar recruitment yaparak akciğer ünitelerinin stabilizasyonu

FRK artış

Fizyolojik şantta azalma

Arteriyel oksijenizasyonda düzelleme (PaO<sub>2</sub>, PvO<sub>2</sub>, SpO<sub>2</sub>)

Atelektazilerin azalmasıyla ventilatör ilişkili pnömonin azalması

#### ARDS'de uygulanan suprafizyolojik PEEP'in dezavantajları(2):

Pulmoner sistemde barotravma

Kardiyovasküler sistem üzerinde venöz dönüşte azalma, hipotansiyon ve kardiyak atımda azalma

ARDS'de optimum PEEP tayini ile ilgili çok sayıda yöntem ve çalışma bulunmaktadır.

Fizyolojik yöntemler

Statik kompliyans

P-V kütvi yapılarak

Transpulmoner basınç ölçümleri

Fonksiyonel rezidüel kapasite ölçümü

Oksijenizasyon hedefli arter kan gazı ölçümü ile yapılanlar

Görüntüleme yöntemleri (Bilgisayarlı Tomografi, PET, akciğer USG ve Elektrik İmpedans Tomografi )

Statik kompliyans (Cst) ölçümüyle PEEP titrasyonu

Modern ventilatörlerde ekranda devamlı gösterilen değer dinamik kompliyansdır. Cst değeri almak için Pplato ölçülmeli ve hava akımı olmadığı için gerçek akciğer ve toraks duvarı patolojilerinden etkilenmektedir. Normal Cst değerimiz 70-150 mL/cmH<sub>2</sub>O'dur. PEEP 5-8-10-12 cm H<sub>2</sub>O olarak ayarlanıp Cst değerleri ölçülmelidir. Cst'nin en iyi olduğu değer optimum PEEP olarak ayarlanabilir (5).

$$Cst = \frac{(Tidal\ volüm - tüpün\ ekspansiyon\ volümü)}{(Pplato - PEEP)}$$

Tüpün ekspansiyon volümü: Ppik (PIP)X 3 ml

Basınç-volüm loop ile PEEP titrasyonu

Bu loop 3 farklı yöntemle çıkarılmaktadır.

Süper şırınga

Çoklu oklüzyon

Sabit düşük akım

Konvansiyonel yöntemler olan süper şırınga için özel bir şırınga gerekmede ve hasta mekanik ventilatörden ayrılmaktadır. Çoklu oklüzyon yöntemi ise çok zaman alıcı bir yöntemdir. Bu nedenle sabit düşük akım yöntemi tercih edilmektedir. Buna göre alt kırılma noktasının altında tidal volüm ayarlandığında atelektotravma olmakta, üst kırılma noktasının üstünde ise barotravma gelişmektedir. Genel olarak yapılan çalışmalarda alt kırılma noktasının 2 cm H<sub>2</sub>O tercih edilmiştir (5).

Arter kan gazıyla PEEP titrasyonu

Bu yöntem en kolay yöntem olduğu için klinik pratikte tercih edilmektedir. PEEP kademeli olarak artırılırken hedef PaO<sub>2</sub> sağlayan en düşük PEEP değeri tercih edilmelidir.

PEEP 8-10-12 olarak 2'şer 2'şer artırılarak optimum PEEP belirlenmeye çalışılmaktadır.

Her PEEP değişikliğinden 20 dak sonra bir arter kan gazı alınarak PaO<sub>2</sub> değerlendirilir.

PaO<sub>2</sub> 60 civarında olduğu en düşük PEEP değeri ayarlanır.

Oksijen toksitesinden kaçınmak için FiO<sub>2</sub> < %60 sağlanmaya çalışılmalıdır (5).

ARDS network şeması kullanımı



NIH NHLBI ARDS Clinical Network  
Mechanical Ventilation Protocol Summary

**OXYGENATION GOAL:** PaO<sub>2</sub> 55-80 mmHg or SpO<sub>2</sub> 88-95%

Use a minimum PEEP of 5 cm H<sub>2</sub>O. Consider use of incremental FiO<sub>2</sub>/PEEP combinations such as shown below (not required) to achieve goal.

**Lower PEEP/higher FiO<sub>2</sub>**

FiO <sub>2</sub>	0.3	0.4	0.4	0.5	0.5	0.6	0.7	0.7
PEEP	5	5	8	8	10	10	10	12

FiO <sub>2</sub>	0.7	0.8	0.9	0.9	0.9	1.0
PEEP	14	14	14	16	18	18-24

**Higher PEEP/lower FiO<sub>2</sub>**

FiO <sub>2</sub>	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.4	0.4	0.5
PEEP	5	8	10	12	14	14	16	16

FiO <sub>2</sub>	0.5	0.5-0.8	0.8	0.9	1.0	1.0
PEEP	18	20	22	22	22	24

**INCLUSION CRITERIA:** Acute onset of

- PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≤ 300 (corrected for altitude)
- Bilateral (patchy, diffuse, or homogeneous) infiltrates consistent with pulmonary edema
- No clinical evidence of left atrial hypertension

Sonuç: ARDS yönetimi zor ve mortalitesi yüksek bir sendromdur. Mekanik soluklarla akciğer hasarı yaratılmadan havalandırılması gerekmektedir. Bunun için hastanın yakın monitörizasyonu ve mekanik ventilatör ayarlarının çok iyi yapılması gerekmektedir.

**Referanslar**  
[Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower RG, Matthay MA, et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2000; 342:1301.](#)  
[Petrucci N, De Feo C. Lung protective ventilation strategy for the acute respiratory distress syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2013; :CD003844.](#)

[Fuller BM, Mohr NM, Miller CN, et al. Mechanical Ventilation and ARDS in the ED: A Multicenter, Observational, Prospective, Cross-sectional Study. Chest 2015; 148:365.](#)

[Santa Cruz R, Rojas JI, Nervi R, et al. High versus low positive end-expiratory pressure \(PEEP\) levels for mechanically ventilated adult patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2013; :CD009098.](#)

[Walkey AJ, Del Sorbo L, Hodgson CL, et al. Higher PEEP versus Lower PEEP Strategies for Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. A Systematic Review and Meta-Analysis. Ann Am Thorac Soc 2017; 14:S297.](#)

## ADVANCED MONOCLONAL ANTIBODIES FOR ASTHMA

Arzu Didem Yalcin; Department of Internal Medicine, Allergy and Clinical Immunology, Antalya Education and Research Hospital, Antalya, 07070, Turkey.

Correspondence

Reprints: Arzu Didem Yalcin, M.D., Internal Medicine, Allergy and Clinical Immunology, Antalya Education and Research Hospital, Antalya, 07070, Turkey.

Email: adidyal@yahoo.com

### Biological Agents in Asthma therapy: An Overview

Asthma is an important chronic disease affecting a lot of people worldwide (1). Treatment options for asthma like biological agents are being developed more frequently nowadays. Despite a lot of treatment options, some patients still remain symptomatic. As more and more practitioners choose treatment with biologic agents as a convenient way of therapy, biologic agents and other valuable methods must be discovered in order to cope with a growing number of treatment agents. This special issue emphasizes on new generation monoclonal human (ized) antibodies in asthmatics (2-4).

The pathophysiological mechanisms underlying asthma, which is a heterogeneous disease, are characterized by interactive responses among various cell types and the hematopoietic cells of the adaptive and innate immune systems. Frequently is conventional therapy like inhaled steroids and beta-agonists sufficient for asthma symptoms. However, a little minority of the asthmatics is not controlled with conventional therapy. Therefore are new treatment options essential for severe asthmatic patients (5).

### Anti-IL-5 Molecules:

Interleukins derived from T-helper-2 (Th2) cells and innate lymphoid cells play an important role in the pathogenesis of asthma. Monoclonal antibodies targeting these cytokines as treatment for severe asthma are expected to be beneficial (6). Eosinophilic inflammation is an important event in the pathogenesis of asthma. IL-5 is a key cytokine that arranges eosinophil production, survival, maturation and recruitment of eosinophils to the inflammation (7). Mepolizumab, reslizumab, and benralizumab are new developed monoclonal antibodies that target the cytokine IL-5. Mepolizumab and reslizumab have been approved by the US Food and Drug Administration (FDA) for the treatment of patients with severe asthma with an eosinophilic phenotype (8,9). Mepolizumab and reslizumab binds directly to IL-5 ligand. These molecules effectively decreased circulating and sputum eosinophil counts, but they failed to improve airway mucosal eosinophilia, acute exacerbation rates, lung function and symptom scores in several studies. These disappointing results may be affected from inappropriate selection of the patients. In order to overcome the probable mechanistic limitations of early anti-IL-5 agents, an anti-IL5R monoclonal antibody was developed and called as benralizumab. Benralizumab, previously known as MEDI-563, is a humanized recombinant IgG1-k isotype monoclonal antibody. It was constructed from the mouse anti-human IL-5R mAbs generated by mice immunized with recombinant human IL-5R (10). Clinical studies revealed that anti-interleukin 5 monoclonal therapies for asthma could be safe for slightly improving FEV1 (or FEV1% of predicted value), quality of life, and reducing exacerbations risk and blood and sputum eosinophils. However these drugs have no significant effect on PEF, and SABA rescue use. These may be a result of patient selection. Further trials are required to clarify the optimal antibody for different patients (7).

### Anti-IL-4/IL-13 Molecules:

Another investigated cytokine important in the inflammatory pathways in the pathogenesis of asthma is anti-IL-4. IL-4 is a pleiotropic cytokine secreted mainly by activated T cells. Mast cells, basophils, and eosinophils can also secrete IL-4 (10,11). IL-4 is important in inducing IgE isotype switching, T cell polarization into Th2 cells, and generation of IL-4, IL-5, and IL-13 by Th2 cells. IL-4R is expressed on CD4+ and CD8+ T cells, B cells, macrophages, lung epithelial cells, airway goblet cells, and smooth muscle cells (11). There is a functional homogeneity between IL-4 and IL-13. IL-4 can activate a heterodimeric receptor complex consisting of the IL-4 receptor  $\alpha$ -subunit (IL-4R $\alpha$ ) and a  $\beta$  subunit. IL-13 can activate the IL-4R $\alpha$  and the IL-13 receptor  $\alpha$ 1-subunit (IL-13R $\alpha$ 1) (5). Both IL-4 and IL-13 can bind to heterodimeric combination of the  $\alpha$ -subunit of the IL-13 receptor and the  $\beta$ -subunit of the IL-4 receptor. And this leads to signaling of both IL-4 and IL-13. Therefore will blocking IL-4R $\alpha$  with an antibody of this receptor chain expected to block the effects of both IL-4 and IL-13 (6).

Pascalizumab and VAK694 are anti-IL-4 neutralizing monoclonal antibodies. Also IL-4 receptor antagonist drugs like dupilumab, pitrakinra and AMG-317 have been discovered. Even a recombinant IL-4R $\alpha$  that captures soluble IL-4 and prevents their binding to IL-4 receptors, has been developed. It is called altrakincept. However, further research on this drug was discontinued by its manufacturer, since the phase 3 clinical trial failed to confirm its earlier promising results. Since there is a high redundancy

of IL-4 and IL-13 signaling, blocking of both IL-4 and IL-13 has been expected to be more efficient (11). Dupilumab is a drug that inhibits signaling from IL-4 and IL-13 concomitantly. It is a molecule that binds to the alpha subunit of the IL-4 receptor. Phase II trials for dupilumab showed that asthma exacerbations were decreased in patients using this drug (12,13). Dupilumab also improved lung function. It reduced the inhaled corticosteroid dose in the patient group. There was also an associated reduction in fractional exhaled nitric oxide with reduced serum concentrations of Th2-associated inflammatory markers such as CCL17 (TARC), CCL26 (eotaxin-3), and IgE (6). These results are promising and further clinical trials will show us the long-term efficacy of dupilumab (11).

Another similar drug that targets IL-4 is pitrakinra. It is a recombinant human IL-4 variant that competitively inhibits IL-4Ra to interfere with the actions of both IL-4 and IL-13. Studies on this competitive antagonist called pitrakinra revealed that it leads to significant reduction in asthma exacerbations and improves asthma symptoms in patients with eosinophilia (14). Pitrakinra also attenuated the late-phase asthmatic response to allergen challenge in patients with mild atopic asthma (6). The other drug called AMG317 was evaluated in another phase II trial in approximately 300 patients with moderate to severe asthma. Weekly injections over 12 weeks were well tolerated but did not have significant effects on the Asthma Control Questionnaire score (ACQ score; the primary outcome) (14).

Interleukin 13 shares 30% homology with interleukin 4. IL-13 is secreted by Th2 cells, ILC2s, mast cells, basophils, and eosinophils. IL-13 has the potential to increase goblet-cell differentiation, and activation of fibroblasts. IL-13 production can induce an increase in bronchial hyperresponsiveness, and switching of B-cell antibody production towards IgE (6). IL-13 is similar to IL-4 and uses the same signaling pathways. The high-affinity receptor of IL-13 is a heterodimer of IL-4R /IL-13R 1. IL-13R 1 is present on eosinophils, B cells, monocytes, macrophages, smooth muscle cells, lung epithelial cells, airway goblet cells, and endothelial cells. Biologicals that target IL-13 are anti-IL-13 mAbs: anrukizumab, dectrekumab, GSK679586, IMA-026, lebrikizumab, RPC-4046, and tralokinumab (11).

Patients with severe asthma often have elevated levels in sputum despite therapy with high dose inhaled or oral corticosteroids. Lebrikizumab is one of the many humanized monoclonal antibodies that have been developed to specifically bind to IL-13 and inhibit its function (14). In a randomized, double-blind, placebo-controlled study were 219 asthma patients observed and evaluated whether the drug lebrikizumab could alter the course of asthma. Lebrikizumab treatment was associated with improved lung function. Patients with high pretreatment levels of serum periostin had greater improvement in lung function with lebrikizumab. This therapy needs further evaluation before being utilized in clinics (15). Another monoclonal antibody called tralokinumab, an investigational human IL-13-neutralising immunoglobulin G4 monoclonal antibody, has been evaluated in adults with moderate to severe uncontrolled asthma despite controller therapies. Patients were randomly assigned to receive tralokinumab or placebo subcutaneously every 2 weeks for 13 weeks. Although it had an acceptable safety and tolerability, it did not reduce asthma exacerbations (16).

#### Antithymic stromal lymphopoietin:

Thymic stromal lymphopoietin (TSLP) is an epithelial cell derived cytokine that may trigger allergic inflammation and, thus, play a role in allergic asthma (17). It is an epithelial-derived cytokine and makes its effect through its receptor, TSLP-R, which is a heterodimeric receptor that consists of the IL-7 receptor alpha chain (IL-7R ) and the TSLP receptor alpha chain 1 (TSLPR ). In hematopoietic cells, TSLP-R is mainly expressed in DCs, monocytes, B cells, T cells, NK cells, invariant natural killer T (iNKT) cells, eosinophils, basophils, and mast cells (11).

A human anti TSLP monoclonal immunoglobulin G2 lambda (AMG 157) that binds human TSLP and prevents receptor interaction was assessed in a trial. Randomly assigned 31 patients with mild allergic asthma received AMG 157 (700 mg) or placebo intravenously, once a month for three doses. The primary outcome, the maximum percentage decrease in the FEV during the late asthmatic response was 45.9 percent less in the AMG 157 group than the placebo group on day 84. AMG 157 reduced allergen induced bronchoconstriction and airway inflammation. No serious adverse effects were reported. Further studies on this drug are planned to clarify its use in clinical practice (17).

#### Anti-IL-9 Monoclonal Antibody:

IL-9 is a Th2 cytokine and a T cell and mast cell growth factor. Anti-IL-9 antibody-treatment has been shown to protect from allergen-induced airway remodeling, with a concomitant reduction in mature mast cell numbers and activation. It can also decrease expression of the profibrotic mediators transforming growth factor (TGF)-b1, vascular endothelial growth factor (EGF), and fibroblast growth factor-2 (FGF-2) in the lung. The function of IL-9 in allergy has been investigated for its pleiotropic activities on cell types associated with allergic diseases including Th2 lymphocytes, mast cells, B cells, eosinophils, and airway epithelial cells. An anti-IL-9 monoclonal antibody (MEDI-528) has been studied in a clinical trial on 327 asthmatic subjects. Patients were randomized to receive placebo or one of three doses of MEDI-528 (dosage 30, 100, or 300 mg s.c. twice weekly for 4 weeks) in

addition to their usual asthma medications. The addition of MEDI-528 to existing asthma controller medications did not improve ACQ-6 scores, asthma exacerbation rates, or FEV1 values. Further clinical trials are needed to explore this drug for altering the course of asthma. Thus, the potential clinical benefit of targeting IL-9 or its receptor in the treatment of asthma remains to be shown in further studies (5).

#### Anti-IL-2 antibody:

Allergen exposure can stimulate IL-2 and its receptor expression (IL -2R) a chain (sCD25) in airways of patients with severe asthma. Daclizumab is a humanized monoclonal antibody that binds specifically to the  $\alpha$  subunit (CD25) of the high-affinity IL-2R, and inhibits IL-2 binding and its biological activity. Daclizumab can inhibit various T cell functions, including T cell proliferation and cytokine production. It has been investigated in a randomized controlled study. The drug has the potential to improve pulmonary function and asthma control in patients moderate to severe chronic asthma (18). The risk of immunosuppression in clinical practice needs to be clarified.

#### Anti-GATA3-specific DNzyme:

Approximately half of the asthmatic patients exhibit a Th2 type in response to allergen exposure. This Th2 endotype is characterized by a predominant activation of Th2 cells that produce cytokines such as interleukins 4, 5, and 13. The expression and production of all these Th2 cytokines have been shown to be controlled by the zinc finger transcription factor GATA3, which is essential for Th2-cell differentiation and activation. It is considered to be the master transcription factor of the Th2 pathway of immune activation. Therefore could be interventions to disrupt this immune network, a synthetic DNA molecule (DNzyme), that binds to GATA3 messenger RNA and cleaves it, a solution. This synthetic molecule called SB010 could significantly attenuate both late and early asthmatic responses after allergen provocation in patients with allergic asthma. Biomarker analysis after this drug showed an attenuation of Th2-regulated inflammatory responses (19).

#### Anti-IL-17 antibody:

Although half of the asthma patients exhibit a Th2 type endotype, some remaining patients exhibit a Th17 driven endotype. This subpopulation is characterized with a Th17 driven inflammation. Th17 cells can contribute to airway hyperresponsiveness by recruiting both eosinophils and neutrophils. Therefore has been IL-17 receptor blocking suggested to be beneficial in asthma treatment (20). Biologicals targeting IL-17 include an anti-IL-17A mAb: secukinumab and an anti-IL-17 receptor mAb: brodalumab. Although the inhibition of IL-17 receptor A had no effect on subjects with asthma as a whole, a subgroup analysis showed an effect with uncertain significance. Further studies are needed to determine the role of secukinumab in asthma (11). Brodalumab (AMG 827) is a human, anti-IL-17RA immunoglobulin G2 (IgG2) monoclonal antibody that binds with high affinity to human IL-17RA, blocking the biologic activity of IL- 17A, -17F, -17A/F heterodimer, and -17E (IL-25). Brodalumab can block IL-25 activity and IL-17A and IL-17F. In a randomized controlled study were 302 patients taking this drug evaluated and at the end of the study there was no evidence for an effect of brodalumab in these patients. Further studies may clarify the potential of this drug (20).

#### Anti TNF antibodies:

In addition, human(ized) monoclonal antibodies (HMA) evaluated for the treatment of severe persistent asthma (SPA), but not approved after Phase II trial are as follows; Infliximab (Recombinant human-murine chimeric anti-TNF monoclonal antibody Infliximab), etanercept (Soluble TNF receptor fusion protein), and golimumab (Fully human TNF -blocking antibody) (5). The expression of TNF alfa is increased in asthma in association with airway neutrophilia. Berry and colleagues have demonstrated that the TNF- axis is upregulated in patients with refractory asthma, as evidenced by the increased expression of membrane-bound TNF- , TNF receptor 1, and TNF- - converting enzyme by peripheral-blood monocytes (21). Treatment with golimumab did not demonstrate a favorable risk-benefit profile in patients with severe persistent asthma (22). A study with etanercept showed a small decrease in asthma exacerbations was observed in a randomized placebo controlled study (23). In a case-series report was it told that in severe, uncontrolled, steroid-dependent asthma infliximab could reduce exacerbations and hospitalizations (24). In some severe refractory asthma endotypes anti-TNF therapy may have a role. However, it should be kept in mind that these agents have some safety concerns and should used carefully only in some severe refractory asthma endotypes (5).

#### Anti IgE molecules:

The first developed biologic agent is the anti-immunoglobulin E monoclonal antibody called omalizumab. Currently it is an approved treatment option for asthma (5).

The other human(ized) promising monoclonal antibody drug developed, but not approved yet is ligelizumab. Ligeluzimab binds with very high affinity to the C 3 domain of IgE. Ligeluzimab may provide longer suppression of IgE. Trials with this biologic agent are ongoing (5).

## REFERENCES:

- Beasley R, Semprini A, Mitchell EA. Risk factors for asthma: is prevention possible? *Lancet* 2016;386: 1075-1085.
- Yalcin AD, Celik B, Gumuslu S. [D-dimer levels decreased in severe allergic asthma and chronic urticaria patients with the omalizumab treatment.](#) *Expert Opin Biol Ther.* 2014 Mar; 14(3):283-6. doi: 10.1517/14712598.2014.875525.
- Yalcin AD. [Advances in anti-IgE therapy.](#) *Biomed Res Int.* 2015;2015:317465. doi: 10.1155/2015/317465.
- Yalcin AD, Cilli A, Bisgin A, Strauss LG, Herth F. [Omalizumab is effective in treating severe asthma in patients with severe cardiovascular complications and its effects on sCD200, d-dimer, CXCL8, 25-hydroxyvitamin D and IL-1 levels.](#) *Expert Opin Biol Ther.* 2013 Sep;13(9):1335-41. doi: 10.1517/14712598.2013.819338.
- Mitchell PD, El-Gammal AI, O'Byrne PM. Emerging monoclonal antibodies as targeted innovative therapeutic approaches to asthma. *Clinical Pharmacology and Therapeutics.* 2016 Jan;99(1):38-48. doi: 10.1002/cpt.284.
- Chung KF. Targeting the interleukin pathway in the treatment of asthma. *Lancet* 2015; 386: 1086-96.
- Wang F-P, Liu T, Lan Z, Li S-Y, Mao H. Efficacy and Safety of Anti-Interleukin-5 Therapy in Patients with Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2016; 11(11): e0166833. doi:10.1371/journal.pone.0166833.
- Ortega HG, Liulan MC, Pavord ID, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014; 371: 1198-207.
- Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicenter, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med* 2015; 3: 355-66.
- Khorasanizadeh M, Eskian M, Assa'd AH, Camargo CA, Rezaei N. Efficacy and Safety of Benralizumab, a Monoclonal Antibody against IL-5 R , in Uncontrolled Eosinophilic Asthma. *International Reviews of Immunology* 2016; 1-19. Doi: 10.3109/08830185.2015.1128901.
- Tan H-T T, Sugita K, Akdis CA. Novel Biologicals for the Treatment of Allergic Diseases and Asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* (2016) 16: 70.
- Wenzel S, Ford L, Pearlman D, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med* 2013; 368:2455.
- Wenzel S, Castro M, Corren J, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting  $\beta_2$  agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet* 2016; 388:31.
- Hambly N, Nair P. Monoclonal antibodies for the treatment of refractory asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2014, 20:87 – 94.
- Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, Korenblat PE, Parsey MV, Arron JR, et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med.* 2011;365(12):1088-98. doi :10.1056/NEJMoa1106469.
- Piper E, Brightling C, Niven R, Oh C, Faggioni R, Poon K, et al. A phase II placebo-controlled study of tralokinumab in moderate to severe asthma. *Eur Respir J.* 2013;41(2):330-8. doi:10.1183/09031936.00223411.
- Gauvreau GM, O'Byrne PM, Boulet LP, Wang Y, Cockcroft D, Bigler J, et al. Effects of an anti-TSLP antibody on allergen induced asthmatic responses. *N Engl J Med.* 2014;370(22):2102-10. doi:10.1056/NEJMoa1402895.
- Busse WW, Israel E, Nelson HS, et al. Daclizumab improves asthma control in patients with moderate to severe persistent asthma: a randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2008 178: 1002.
- Krug N, Hohlfeld JM, Kirsten AM, et al. Allergen induced asthmatic responses modified by a GATA3-specific DNase. *New Engl J Med* 2015 372:1987.
- Busse WW, Holgate S, Kerwin E, Chon Y, Feng J, Lin J, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab, a human anti-IL-17 receptor monoclonal antibody, in moderate to severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(11):1294-302. doi:10.1164/rccm.201212-23180C.
- Berry MA, Hargadon B, Shelley M, et al. Evidence of a role of tumor necrosis factor alpha in refractory asthma. *N Engl J Med* 2006 354:697.
- Wenzel SE, Barnes PJ, Bleecker ER, et al. A randomized, double blind, placebo controlled study of tumor necrosis factor alpha blockade in severe persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009 179:549.
- Morjaria JB, Chauhan AJ, Babu KS, Polosa R, Davies DE, Holgate ST. The role of a soluble TNF $\alpha$  receptor fusion protein (etanercept) in corticosteroid refractory asthma: a double blind, randomised, placebo controlled trial. *Thorax.* 2008 Jul;63(7):584-91. doi: 10.1136/thx.2007.086314.
- Taille C, Poulet C, Marchand-Adam S, Borie R, Dombret MC, Crestani B, Aubier M. Monoclonal Anti-TNF- Antibodies for Severe Steroid-Dependent Asthma: A Case Series. *Open Respir Med J.* 2013;7:21-5. doi: 10.2174/1874306401307010021.

## NONİNVAZİV MEKANİK VENTİLYASYONA HAZIRLIK

Kazım Rollas  
Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi

Noninvaziv mekanik ventilyasyona başlanırken uygulanacak metodoloji aşağıdaki gibi özetlenebilir; 1-) Monitörizasyonun uygun olduğu lokalizasyon seçilir; oksimetre, solunum sayısı ve sıkıntısı, vital bulgu takibi yapılır, 2-) Hasta 30-45° oturur pozisyonda tutulur, 3-) Uygun maske seçilir ve yerleştirilir, 4-) Uygun ventilatör seçilir, önce alarmlar sıfırlanır (daha sonra tekrar ayarlanmak üzere), 5-) Başlık takılır, lastiğin altına 1-2 parmak girebilmeli, 6-) Maske ventilatör borusuna bağlanır ve ventilatör başlatılır, 7-) Basınç, spontan tetiklemeli mod ile, back-up hız verilerek başlanır; 10-15 cm H<sub>2</sub>O inspiratuar basınç ve 5-10 cm H<sub>2</sub>O ekspiratuar basınç seçilir, 8-) Inspiratuar basınç yavaşça (20-25 cm H<sub>2</sub>O) arttırılabilir, 9-) Dispnenin, solunum sayısının azalması, hasta- ventilatör senkronizasyonu takip edilir, mümkün ise ekspiratuar tidal volüm takip edilir. (Tidal volüm > 7 ml/kg ve solunum sayısı < 25 olmalıdır.), 10-) SaO<sub>2</sub> > %88- 92 olacak şekilde O<sub>2</sub> verilir, 11-) Hava kaçağı kontrol edilir, 12-) Ajite hastada hafif sedasyon yapılabilir, 13-) Oksimetre ile monitörizasyon yapılır, kan gazı takibi başladıktan 1-2 saat sonra ve daha sonra gerektiğinde yapılmalıdır.

### Lokalizasyon

Noninvaziv mekanik ventilasyon başarısı, hasta seçimi (endikasyon, kontrendikasyon), altta yata patoloji, akut solunum yetmezliğinin ciddiyeti, noninvaziv ventilasyon deneyimi, arayüz (maske) toleransı gibi faktörlerden etkilenir. Noninvaziv mekanik ventilasyonun başarısızlığı için risk faktörleri iyi izlenmelidir; takipne >35 /dak, ağır asidoz ph (< 7.25), aşırı hava kaçağı, ajitasyon, aşırı sekresyon, tedaviye uyumsuzluk, akut hipoksemik solunum yetmezliği, ARDS ve pnömoni varlığı, > 40 yaş, hipotansiyon, düşük PaO<sub>2</sub>/ FiO<sub>2</sub> düzeyi, yüksek hastalık ciddiyet skoru, ilk 1- 2 saat içinde oksijenizasyonda, PaCO<sub>2</sub> ve Ph'da düzelme olmaması, takipnenin ve hiperkapninin sebat etmesi.

Noninvaziv mekanik ventilasyon yoğun bakımda, akut bakım ünitesi, acil servis, postoperatif bakım üniteleri, serviste yapılabilir. Tedavi ekibini deneyimleri arttıkça başarı oranı artmaktadır. Hiperkapninin bulunduğu veya bulunmadığı ağır hipoksemisi olan hastaların tedavisi yoğun bakım ünitesinde daha güvenlidir.

Risk faktörlerinin varlığında daha yüksek seviyede gözlem, akut bakım üniteleri veya yoğun bakım ünitelerinde izlem, gerektiğinde invaziv ventilyasyona geçişin erken yapılabilmesi gerekir. Deneyimli bir ekip tarafından vital bulguların yakın gözlem altında izlenmesi gerekir. İzlenen birimde temelde en azından sürekli oksijen saturasyonu, aralıklı PCO<sub>2</sub> ve pH ölçümü, solunum sayısı, dispne seviyesi, bilinç durumu, hemodinamik durum takibi, disritmi /kardiyomiyopati durumunda veya kalp hızı > 120 / dakika olanlarda EKG monitörizasyonu yapılabilir.

Yoğun bakım gereksiniminin tanınabilmesi şartıyla, hastanın yakın takibi ile yoğun bakım dışında eğitimli bir ekip tarafından noninvaziv ventilasyon yapılabilir. Yoğun bakıma transfer gereksinimi; NIV için kontrendikasyonlar, entübasyon yerine NIMV uygulanmış olması, immünyetmezliği veya kardiyojenik ödemin neden olmadığı akut hipoksemik solunum yetmezliği, hastanın NIV başarısızlığında entübe edilecek olması, göreceli NIMV kontrendikasyonların olması ( bilinç değişikliği ( akut hiperkapnik hariç), hava yolu koruyamama riski, aspirasyon riski, inatçı sekresyon), noninvaziv ventilasyonu tolere edememe, hemodinamik insabilite, FiO<sub>2</sub> > % 60 olmasına rağmen hipoksemik olması olarak sayılabilir. Bunu gibi risklerin olmaması durumunda hastaya uygulanan NIV sonrası 1- 2. saate hasta tekrar değerlendirilmeli Bunlara ek olarak 2. saate kan gazında değişimin olmaması, dispne ile iyileşme olmaması, 30 dakika bile NIV uygulamasına ara verilememesi durumunda da yoğun bakıma devri düşünülmelidir.

### Mekanik ventilatör, devre tercihi ve uygulaması

Noninvaziv mekanik ventilatör, yoğun bakım ventilatörleri veya serviste, acilde veya evde de uygulanabilen kolay taşınabilir noninvaziv mekanik ventilatörleri ile yapılabilir. Özellikle noninvaziv ventilasyon özelliği olan ventilatörler ile yapılması sağlanmalıdır. Basınç hedefli ventilatör modu, konforu ve hava kaçağı kompanzasyonunda daha avantajlı olmaları yanında en sık kullanılan etkili olan ventilatör modudur.

Devre tipleri farklı olması ile birlikte ekshale havanın uygun klirensini sağlayan ekshalasyon valvi veya ekshalasyon portu gibi özelliklere dikkat edilmelidir. Sadece noninvaziv ventilasyon için yapılmış ventilatörler genelde tek kollu devre içerir. Invaziv ventilatörlerde genelde çift kollu devre kullanılır ( ekshalasyon ve inhalasyon ayrı tüpler) . Tek kollu devrelerde, karbondioksit birikimini önlemek için üzerinde ekshalasyon portu olan maske (vented mask) yada devrede ek bir ekshalasyon valvi olan maske (non vented mask) kullanılabilir. Kapalı çift kollu devreler, içinde ekshalasyon portu olan veya karbondioksiti ortamdan uzaklaştıracak filtresi olan ventilatörler ile kullanılmaktadır. Karbondioksit yeniden solunmasını önlemek için minimum EPAP 4 cmH<sub>2</sub>O kabul edilir. Hangi devrenin hangi maske ile kullanılacağı konusunda dikkatli olunmalıdır. Ekshalasyon portları, hava kaçağını azaltmak için asla tıkanmamalıdır. Diğer göz önünde bulundurulması gereken durumlar; kusma, ventilatör çalışmaması durumunda asfiksi için güvenlik önlemleri (hasta tarafından kolay ayrılabilir bağlar, asfiksi önleyen valvler) hastanın maskeyi kendiliğinden ayırabilmesi, tüberküloz ve influenza gibi potansiyel bulaşıcı hastalıklar ( non vented maske kullanılmalı, ekshale gazın filtrelenmesi sağlanmalı) olarak sayılabilir. Asfiksi önleyen valvler tıkanmamalıdır. Belirgin abdominal distansiyonu olanlarda kusma riskini yönetmek için



nazogastrik tüp takılabilir ancak rutin bir uygulama değildir.

#### Maske seçimi ve uygulaması

Noninvasif mekanik ventilasyon başarısı için öncelikli konulardan bir tanesi de maskelerin seçimidir. Hastanın karakteristikleri (yüz anatomisi, solunum paterni), klinik etkinlik, ekibin deneyimi, ekipmanın ulaşılabilir olması, ekonomik nedenler ara yüz seçimini etkilemektedir.

Değişik boyutları olan altı çeşit arayüz vardır (oronazal, tam yüz maskesi, helmet, nazal, nazal yastıkçık ve ağız parçası). Ağız açık solunum yapan akut solunum yetmezliği hastalarında, ağız ve burnunu kapatan oronasal veya tam yüz maskeleri en sık tercih edilen maskelerdir. Hasta ventilatör senkronizasyonu kötü olsa da helmet maske, alternatif olarak kullanılabilen, özellikle ARDS hastalarında son yıllarda başarılı bulunulan maske tipidir. Ağız solunum yapmayan kronik solunum yetmezliğinde nazal maske ve yastıkçıklar kullanılabilir. Maske seçimi avantaj ve dezavantajları göz önünde bulundurulmalıdır.

Maskenin uygulaması sırasında hastanın kooperasyonu ve konforu önemlidir. Hastaya dikkatli bir şekilde uygulamanın, neden noninvasif uygulandığı anlatılmalıdır. Başlangıçta düşük basınç ile başlanması ve hastanın maskeyi kendi yüzüne tutması, hasta kendisi tolere edene kadar bağların bağlanmaması önerilebilir. Hasta maskeyi tolere edebildiğinde baş bağları yerleştirilir. Maske takılması sırasında hava kaçakları, yüz yaraları, mukoza kuruluğu, göz iritasyonu veya konforsuzluk noninvasif ventilyona zayıf adaptasyon ve noninvasif ventilasyon başarısızlığına yol açar.

Kasıtlı olarak noninvasif ventilasyon devre veya arayüzünde oluşturulan kaçaklar karbondioksit yeniden solunmasını engellemek için gerekirken, arayüzün kenarından veya ağız kenarından kasıtlı olmayan kaçaklar probleme yol açabilir. Büyük kaçaklar etkinliği azaltırken küçük kaçaklar hastayı irrite edebilir, konjonktivit veya gürültü oluşturabilir. Küçük kaçaklar noninvasif ventilasyon için dizayn edildiğinden küçük miktarda kaçaklar kabul edilebilir ve hastanın etkinliği bozmaz. Doğru boyut ve uygun bir arayüz, başlık kullanılması ile hasta yüzüne uygun şekilde yerleştirme kaçak problemini azaltır. Hidrojel veya köpük tamponlar, silikon kanatlar kullanılabilir. Tüm uygulamalara rağmen kaçığın giderilememesi durumunda inspiratuar basıncın azaltılması denenebilir. Basınç hedefli ventilasyonda kaçak kontrolü daha iyidir.

Yüze maske ile uygulanan fazla basınç konforsuzluğa, başta burun kökü olmak üzere deri lezyonlarına tolerans bozukluğu ve NIV başarısızlığına yol açabilir. Başlangıçtan itibaren düzenli deri incelemesi ve bakımının yapılması, uygun boyutta maske ve başlık bağı, yüze uygulanan basıncın gereğinden fazla olmaması (iki parmağın baş bağıın altından geçebilmesi), deri koruyucu önlemler (kuru, temiz deri), deriye uygulanan basıncı dağıtan ve derinin hasarını azaltan özel maske tamponlarının kullanılması (örn. hidrojel tampon), buruna basıyı azaltan alın ayırıcı aparat kullanılabilir. Helmet maske yüz bölgesine bası yapmayan maske tipidir ve basınç ülseri problem olanlarda alternatiftir. Ancak koltuk altında bası yarası oluşturabileceği akıld tutulmalıdır. Helmet tipi maskede hava kaçağı problemi olmaz, ancak gürültü önemli bir problemdir. Kulak tıkayıcıları önerilebilir.

#### Oksijen, nemlendirme ve filtre

Oksijenizasyon  $SpO_2 > \%88-92$  olacak şekilde ayarlanması çoğunlukla yeterli olmaktadır. Doğrudan maske üzerinden oksijen verilmesi, devreden verilmesine göre daha yüksek  $SaO_2$  sağlar. Oksijen maske veya maskeye yakın devre üzerinden verildiğinde 4 Lt/ dakika üzeri oksijen akım hızı tetikleme problemlerine ve hasta ventilatör uyumsuzluğuna neden olabilir. Üstelik 5 lt / dakika üzeri oksijen akım hızı minimal ek bir  $FiO_2$  artışına neden olabilir. Eğer 4 l /dakika üzeri oksijen akım hızı ile  $SpO_2 > 88 \%$  sağlanamıyorsa oksijen blender (karıştırıcı) entegre bir ventilatör (örn. yoğun bakım ventilatörü, bazı ev tipi ventilatörler) kullanılması önerilir. Düşük inspiratuar basınçlar daha yüksek oksijen konsantrasyonun sağlar. Yüksek ekspiratuar basınçlar tolerasyonu azaltır. Oral ve nazal kuruluk, noninvasif ventilasyon sırasında, % 10- 50 oranında gelişebilir. Soğuk, kuru hava ve hava kaçakları ile gelişebilen bu durumda nazal hava yolu rezistansı, nazal konjesyon da gelişebilir. Isı nem değiştiriciler veya devreye eksternal ısıtıcı nemlendiriciler uygulanabilir. Aktif nemlendirme uygulaması ile nazal rezistans, kuruluk azalması, konfor, toleransta artma, kalın ve inatçı sekresyonlara faydalı olması gibi önemli avantajları vardır. Isı nem değiştiriciler ek karbondioksit geri soluma, solunum işini artırması nedeniyle her durumda kullanılması önerilmez.

Üst havayaolu rezistansını azaltması, kaçak yüksek olduğunda konforu artırması, üst hava yolu kuruluğunu azaltmasını sağlar. Nemlendirme üst hava yolu kuruluğu problem olduğunda, sekresyonların atılmasında zorlanıldığı durumlarda kullanılmalıdır. Bu durumlarda ısıtıcı nemlendiriciler, ısı nem değiştiricilerine tercih edilmektedir.

Noninvasif mekanik ventilasyon sisteminde maske ile ekshalasyon portu ile maske arasına viral bakteriyel filtre önerilmiştir.

### Sedasyon

Sedasyon verilmesi konusu net değil, çoğu zaman solunum depresyonundan korkulur. Ancak, özellikle ajitasyonu, anksiyetesi olanlarda sedasyon/ anksiyolitik ve/ veya opioid ihtiyacı, başarılı noninvaziv uygulaması için hafif sedasyon şeklinde kullanılabilir. Kullanıldığında yakın monitörizasyon altında yoğun bakımda kullanılması önerilir. Servislerde tam monitörizasyonun sağlanamadığı durumlarda önerilmez. Morfin, haloperidol, benzodiazepinler, dexmedetomidin, remifentanil, propofol bu durumda kullanılmış ajanlardır. BTS (British Thoracic Society), ajite, distress durumu ve veya takipneik hastada benzodiazepin ile veya benzodiazepinsiz morfin 2,5mg- 5 mg, semptom iyileşmesi ve noninvaziv mekanik ventilasyona toleransı artırabileceği nedeniyle iyi klinik uygulama ( good practice point) olarak yorumlamıştır. Dexmedetomidin de solunum depresyonu yapmadan kullanılabilen iyi bir seçenek olarak durmaktadır.

## AKCİĞER KANSERİ; HANGİ İLAÇ? HANGİ HASTAYA?

MERAL GÜLHAN

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi

Akciğer kanserinde, 1995 yılında yapılan büyük bir meta-analiz sonucu, performansı iyi olgularda kemoterapi ile en iyi destek tedaviye göre sağ kalım avantajı sağlandığı gösterilmiştir. Sonrasında, birinci basamakta, yaklaşık 20 yıl süreyle standart tedavi platin bazlı kemoterapi olmuştur. İleri evre küçük hücreli dışı akciğer kanserinde (KHDAK) platin ve 3. jenerasyon sitotoksik ilaçların kombinasyonu ile ortalama sağ kalım 8-10 ay, pemetreksetin kullanıma girmesi ile adenokanser subtipinde 12 aya çıkmıştır. Pemetreksetden sonra sitotoksik tedavide gelişme olmamış ve bir plato dönemine geçilmiştir. Öte yandan bu süreç içinde moleküler biyoloji alanında önemli gelişmeler yaşanmıştır. Akciğer kanserinin moleküler patogeneğinde birçok nokta aydınlatılmış ve bunlara yönelik hedeflendirilmiş moleküler tedavi çalışmalarına başlanmıştır.

İlk çalışmalar hastalar seçilmeden, geneline uygulanarak yapılmış ve sonuçlar beklendiği kadar başarılı olmamıştır. İlk olarak 2004 yılında akciğer kanserli olguların bir grubunda epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) pozitifliği gösterilmiş, bunu başka mutasyonlar takip etmiştir. Mutasyon pozitif hastaların tesbit edilebilmesi ve mutasyonlara özel tedavilerin verilmesi ile akciğer kanseri tedavisinde yeni bir dönem başlamıştır. Bu ilaçlar önce ikinci basamakta çalışılmış ve onaylanmıştır. Sonrasında çok sayıda randomize kontrollü çalışmada, birinci basamakta tek başına kullanımları, platin bazlı kombine kemoterapi ile karşılaştırılmıştır. İlk başarılı sonuç 2012 yılında, EGFR tirozin kinaz inhibitörü (TKİ) olan erlotinib ile elde edilmiştir. Oral kullanılan erlotinib ile kemoterapiden daha uzun progresyonsuz sağkalıma ulaşılmıştır. Benzer başarılı sonuçlar EGFR ve diğer mutasyonlar üzerine etkili farklı TKİ'ler ile de elde edilmiştir. Bugün için onaylanmış tedavisi olan mutasyonlar EGFR, ALK, ROS1 ve BRAF mutasyonlarıdır.

Tedavi şansı olan bu mutasyonlar daha çok skuamoz olmayan KHDAK'de görülmektedir. Günümüzde ileri evre olgularda tedaviye başlamadan önce, skuamoz karsinom dışı tanı KHDAK olgularında rutin olarak mutasyon analizi yapılması gerekmektedir. Skuamoz kanser olup sigara içmemiş ve küçük biyopsilerle tanı konmuş olgularda da mutasyon analizi yapılması önerilmektedir. BRAF mutasyonu skuamoz kanserde de görülebileceğinden tüm olgularda araştırılmalıdır. İlaç geliştirilmiş mutasyonlara yönelik tedavi yaklaşımları sırasıyla özetlenecektir.

EGFR mutasyonu ilk saptanan ve en fazla yol kat edilen mutasyondur. Beyaz ırakta yaklaşık %15 iken, Asyalı, sigara içmemiş kadınlarda %40'ın üzerindedir. En sık görülen ilaç duyarlılığı ile ilişkili EGFR mutasyonları; exon 19 delesyonu ve exon L858R nokta mutasyonudur. Birinci jenerasyon EGFR-TKİ'ler gefitinib ve erlotinibdir. Afatinib ve dacomitinib 2., osimertinib 3.jenerasyon ilaçlardır. Tamamı ileri evre, sensitif mutasyon saptanan olgularda birinci basamakta onaylıdır. En etkili ilaç FLAURA çalışmasında görüldüğü üzere osimertinibdir. Ortalama sağkalım yaklaşık 19 ay bulunmuştur. Osimertinib aynı zamanda kazanılmış dirençle ilişkili Exon20 T790M mutasyonunda etkinliği gösterilmiş bir ilaçtır. Tedavi altında kazanılmış direnç ve progresyon gelişen olgularda, birinci basamakta kullanılmamış ise endikedir.

İkinci sıklıkla görülen mutasyon ALK füzyon geni mutasyonudur. İlk kez 2007'de tesbit edilmiştir. Adenokanserli, genç, erkek, sigara içmemiş, beyin metastazı gelişmiş olgularda daha yüksek oranda saptansa da genelinde %5-7 oranında pozitifdir. Bu hedefe yönelik etkinliği gösterilen ilk ilaç crizotinibtir. Sonrasında sırasıyla ceritinib, alectinib ve brigatinib birinci basamakta onay almışlardır. Alectinib'in crizotinib ile karşılaştırıldığı endikasyon çalışmasında daha iyi beyin metastazı kontrolü sağladığı ve crizotinibe göre daha uzun progresyonsuz sağkalım sağladığı gösterilmiştir. Rehberlerde öncelikle önerilmektedir. Progresyon gelişen olgularda birinci basamakta crizotinib uygulandı ise daha yeni jenerasyon olan diğer ilaçlara geçilebilir. Başta yeni jenerasyon ilaçlar kullanıldı ise crizotinibe dönüştürmek etkili değildir. Bu olgularda ikinci ve üçüncü basamakta Lorlatinib tedavisi ile başarılı sonuçlar alınmıştır. ROS1 mutasyonu %2 oranında görülmektedir. Birinci basamakta etkinliği gösterilen ilaçlar crizotinib, entrectinib ve ceritinibdir. Progresyon olduğunda ise Lorlatinib tedavisi önerilmektedir.

BRAF mutasyonu küçük hücreli dışı akciğer kanserinde %5'in altında görülür. Kemoterapiye dirençli olgulardır. Kemoterapi öncesi BRAF mutasyonu saptanan metastatik KHDAK olgularında önerilen FDA onaylı ilaçlar dabrafenib ile birlikte trametinib kombinasyonudur.

Başlangıçta mutasyon saptanmış olan ve moleküler tedaviler uygulanmış hastalarda başarısız kaldığı noktada performans durumu uygun ise sistemik kemoterapi denenebilir. Aksi durumda en iyi destek tedavi uygulanmalıdır.

Sonuç olarak; akciğer kanserinde kişiye özel tedavi tüm dünyada standart hale gelmiştir. Yukarıda belirtilen mutasyonlar dışında birçok yeni hedefe yönelik çalışmalar devam etmektedir. Mevcut mutasyonlara yönelik tedavilere direnç gelişimi önemli bir sorundur. Çalışmalar moleküler direnç mekanizmalarının çözülmesi ve yeni ilaçlar geliştirilmesi üzerine yoğunlaşmıştır. Gelecekte çok daha fazla hastaya, çok daha fazla seçenikle kişiselleştirilmiş tedaviler uygulanması beklenmektedir.

Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2002;346:92-8.

Scagliotti GV, Parikh , von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced stage non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(21):3543-51.

[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx#site](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#site). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Nonsmall cell lung cancer. Version 7, August 2019.

Zaman A, Bivona TG. Emerging application of genomics-guided therapeutics in personalized lung cancer treatment. *Ann Transl Med* 2018;6(9):160

Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EORTC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:239-46.

Bui KT, Cooper WA, Kao S, Boyer M. Review Targeted Molecular Treatments in Non-Small Cell Lung Cancer: A Clinical Guide for Oncologists. *J. Clin. Med.* 2018, 7, 192

Vincent MD, Kuruvilla MS, Leighl NB, Kamel-Reid S. Biomarkers that currently affect clinical practice: EGFR, ALK, MET, KRAS. *Curr Oncol* 2012;19(suppl 1):S33-44.

Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017;377:829-38.

Arbour KC, Riely GJ. Systemic therapy for locally advanced and metastatic nonsmall cell lung cancer: A review. *JAMA* 2019; 322(8): 764-74.

## ARDS HASTASINDA İNVAZİV MEKANİK VENTİLYASYON NE ZAMAN VE NASIL UYGULANMALIDIR?

Fatma Yıldırım

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Yoğun Bakım Ünitesi, Ankara, Türkiye

Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ilk olarak 1967 yılında Denver’da bir olgu serisi şeklinde bildirilmiştir (1). Daha sonra 1994’te Amerika-Avrupa Konsensus Toplantısı’nda (AECC) “Diffüz pulmoner ödem ve solunum yetmezliği ile ortaya çıkan; sol kalp yetmezliği ile açıklanamayan ancak sol kalp yetmezliğinin de eşlik edebileceği akut inflamatuvar sendrom” olarak tanımlanmıştır (2). 2012’de AECC tanımı Avrupa Yoğun Bakım Derneği tarafından yeniden değerlendirilerek tanımda minör değişiklikler yapıldı. Berlin ARDS tanımı olarak adlandırılan yeni tanımda hipokseminin derecesine göre ARDS’nin 3 evresi tanımlandı ve tanıma en az 5 cm H<sub>2</sub>O ekspiryum sonu pozitif basınç (PEEP) ya da sürekli pozitif havayolu basıncı (CPAP) uygulanması şartı getirildi (3). Oksijenasyon, gaz değişim hasarının derecesine göre eğer PEEP veya CPAP<sub>≥</sub>5 cmH<sub>2</sub>O iken PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranı 200 mmHg-300 mmHg ise hafif ARDS; 100 mmHg- 200 mmHg ise orta ARDS; PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>≤100 mmHg ise ağır ARDS tanımları yapılmıştır. Ayrıca Berlin kriterleri ile birlikte akut akciğer hasarı (ALI) kavramı dışlanmış onun yerine hafif ARDS (mild ARDS) sınıflamasını getirilmiş, risk faktörlerinin önemi ortaya koymuş, sol atrial basınç ölçümleri kaldırılmış, hidrostatik ödemi dışlamak için ekokardiyografi önerilmiş, akut kavramına açıklık getirilmiş (7 gün), PEEP ve CPAP gibi ventilatör ayarları tanıma girmiştir. Günümüzde ARDS hastalarında tedavi seçiminde halen Berlin ARDS ağırlık sınıflandırılması önemini korumaktadır.

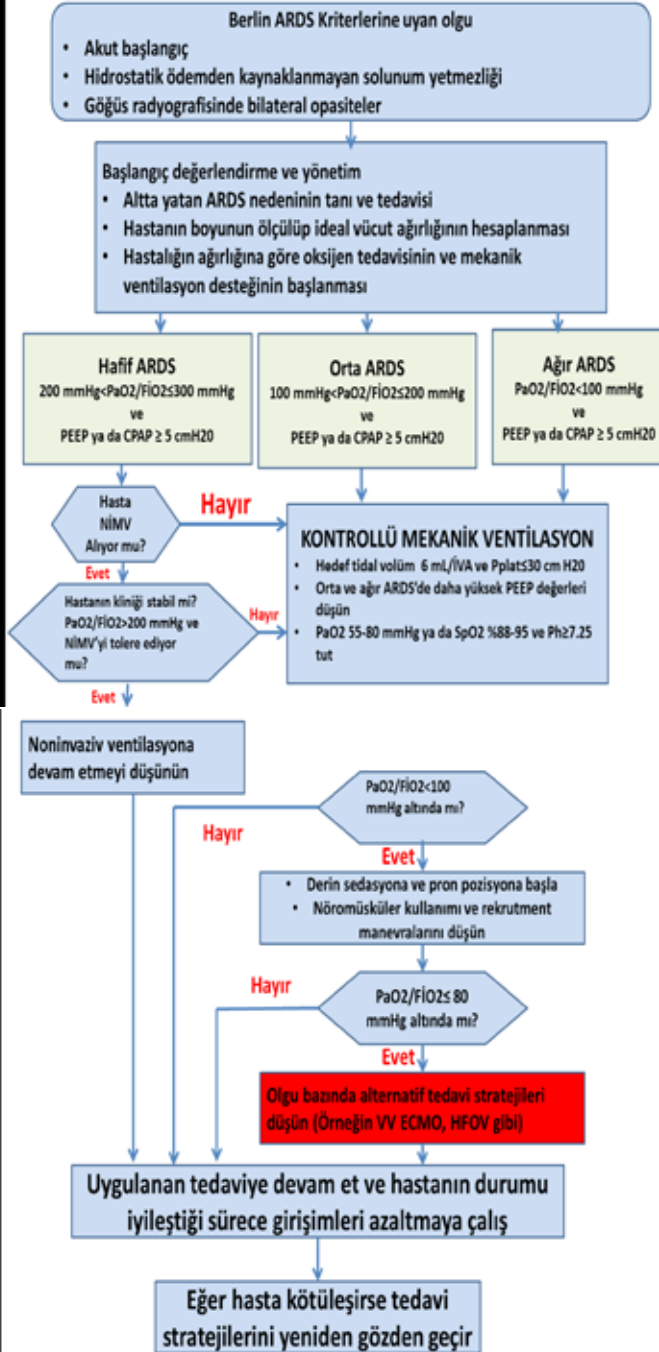
Mekanik ventilasyon (MV) ARDS tedavisinin temelini oluşturmaktadır. Birçok ARDS hastasında direkt olarak invaziv MV başlanması ve kontrollü MV sağlanması önerilmektedir. 2000’li yılların başından itibaren ARDS’li hastalarda düşük tidal volüm ve yüksek PEEP’ten oluşan “düşük tidal volümlü akciğer koruyucu ventilasyon” temel MV stratejisi olmuştur. Seçilmiş hafif ARDS’li, hemodinamik olarak stabil, oksijenize edilebilen, acil entübasyon gerektirmeyen ve non-invaziv MV (NIMV) için kontrendikasyon (kontrolsüz pnömotoraks gibi) olmayan hafif ARDS hastalarında NIMV’nin denenebileceği belirtilmektedir.

Mekanik ventilasyona (MV) volüm sınırlı asiste kontrollü modda ve tidal volüm 6 ml/kg ile başlanmalı, plato basıncı (Pplato) 30 cmH<sub>2</sub>O’nun altında tutulmalı, bunun için düşük tidal volüm ile birlikte PEEP uygulanmalıdır. En az 4 saatte bir ve de her PEEP ya da tidal volüm değişikliğinden sonra 0,5 saniye inspiratuar pause yapılarak Pplato ölçülmelidir. Eğer Pplato > 30 cmH<sub>2</sub>O ise tidal volüm 1 ml/kg azaltılmalı, eğer gerekirse tidal volüm 4 ml/kg’a düşülmelidir. Eğer Pplato < 25 cm H<sub>2</sub>O ve tidal volüm < 6 ml/kg ise tidal volüm, Pplato >25 cmH<sub>2</sub>O ya da tidal volüm 6 ml/kg olana kadar 1 ml/kg artırılmalıdır. ARDS’li MV’deki hastanın arteriyel oksijenizasyonu yakından takip edilmeli, PaO<sub>2</sub> 55-80 mmHg ya da SpO<sub>2</sub> %88-95 olacak şekilde oksijenizasyon hedeflerine göre PEEP titrasyonu yapılmalıdır. Bazı ARDS hastaları düşük tidal volümlü akciğer koruyucu ventilasyondan fayda görürken, bazı hastalar hasta-ventilatör uyumsuzluğu ya da yüksek havayolu basınçları (Pplato >30 cmH<sub>2</sub>O) nedeniyle tolere edememekte ve oksijenizasyon kötüleşmektedir. Volüm-limitli ventilasyonla MV uygulanan ARDS hastasında havayolu basınçlarında ani artış olduğunda nedeni acilen araştırılmalıdır (endotrakeal tüpte tıkanma, pnömotoraks gibi). Altta yatan ARDS nedeninin tedavisinin agresifleştirilmesi, sıvı kısıtlaması, ARDS komplikasyonları ve alternatif tanımlar, asenkroninin düzeltilmesi, MV modunun değiştirilmesi (Volüm kontrollüden basınç kontrollü moda) düşünülmelidir. Eğer hasta stabilleşir ya da oksijenizasyonu iyileşirse (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>≥150 mmHg) mevcut tedavi hasta weaning hazır olana dek korunmalıdır. Orta-ağır ARDS hastaları akciğer koruyucu MV altında daha da kötüleşirse (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub><150 mmHg ya da Pplato > 30 cm H<sub>2</sub>O olmasına rağmen oksijenizasyon kabul edilebilir bir düzeyde değilse) alternatif MV ayarları/modları ve/veya ek destek tedavileri düşünülmelidir. Pron pozisyon, daha yüksek PEEP düzeyleri, rekruitment manevraları, nöromusküler başlanması ya da ECMO gibi ekstrakorpöyal tedaviler düşünülmelidir (4).

Yakın zamanda yapılan çok merkezli, prospektif cohort çalışması LUNG SAFE çalışmasına 5 kıta, 50 ülke ve 459 yoğun bakım ünitesinden toplam 29144 hasta dahil edilmiştir. Bunların %10,4’ünde (3022 hasta) ARDS tespit edilmiştir. ARDS şiddetine göre prevalans hafif ARDS’de %30,0 (%95 CI, %28,2-%31,9); orta ARDS’de %46,6 (%95 CI, %44,5-%48,6); ağır ARDS’de %23,4 (%95 CI, %21,7-%25,2) olarak bulunmuştur. LUNG SAFE çalışmasında olguların %65’i 8 ml/kg’dan daha az tidal volüm almıştır ve hastaların %82,6’sına 12 cm H<sub>2</sub>O’dan daha düşük PEEP uygulanmıştır. Hem plato basıncı hem sürücü basınç (driving pressure) yüksekliği artmış mortalite hızıyla direk ilişkili bulunmuştur (5).

Amerikan Toraks Derneği, Avrupa Yoğun Bakım Derneği ve Yoğun Bakım Derneği 2017 yılında ARDS’li erişkin hastalarda MV’nin klinik pratikte uygulanmasına yönelik bir rehber yayınladılar. Bu rehberde Berlin kriterlerine göre ARDS olduğu doğrulanmış bir olguda altta yatan ARDS nedeninin tespiti ve tedavisine başlanmakla birlikte akciğer koruyucu MV stratejilerinin uygulanması önerilmiştir. Öncelikle hastanın boyunun ölçülerek ideal kilosunun hesaplanması ve tidal volümün 4-8 ml/ideal vücut ağırlığı olacak şekilde verilmesi ve havayolu basıncı düşük tutulması (plato basıncı <30 cm H<sub>2</sub>O) önerilmiştir. Ağır ARDS’de günde en az 12 saat olacak şekilde pron pozisyonun uygulanması güçlü şekilde önerilmiştir (Figür 1). Hafif ARDS hastalarında klinik stabil olduğunda, yakın gözlem altında uygulanmak şartı ile NIMV’nin denenebileceği belirtilmiştir. Orta ve ağır ARDS’de daha yüksek PEEP de-

ğerleri ile invaziv kontrollü MV önerilmiştir. Yüksek-frekanslı ossilasyon ventilasyonun rutin kullanılmaması önerilmiştir. Hastaya göre uygulanmak üzere daha yüksek PEEP değerleri ve rekrutment manevralarının kullanılabileceği belirtilmiştir. Ekstra korpöyal sistemlerin (ECMO, EC-CO2-R) ağır ARDS'li hastalarda rutin kullanıma dair yeterli verinin olmadığı vurgulanmıştır. Ayrıca ARDS hastalarına MV uygulanırken hastaların barotravma, ateletotravma, miyotravma, ergotravma ve hasta-ventilatör uyumsuzluğundan kaynaklanan ya da hastaların kendi kendilerine oluşturacakları akciğer hasarından hastaların korunması bu rehberde önerilerden bahsedilmiştir. Alveollerin aşırı gerilmesine bağlı ortaya çıkan volüt travma ve akciğerlerin heterojenitesine bağlı alveollerin siklik rekrutment ve derekrutmentına bağlı ateletotravma ARDS'li MV uygulanan hastalardaki klasik akciğer hasar mekanizmalarıdır. Ayrıca MV'nin aşırı gücü (ergotravma), diyafragmada oluşan hasara (miyotravma) karşı alınacak önlemler ve gerekli girişimler bu rehberde özetlenmiştir (6) (Figür 2).



Figür 1: Mekanik ventilasyon uygulanacak ARDS hastasındaki temel yaklaşım önerileri

## Güncel ve Gelecekteki Akut Solunum Sıkıntısı Sendromunda Mekanik Ventilasyon Yönetimi için Yaklaşımlar

Akciğer Hasar Mekanizması	Klinik Cevap	Potansiyel Araçlar ve Monitorizasyon	Gelecekteki Potansiyel Araştırmalar
<b>Geleneksel Ventilatör-ilişkili Hasar Mekanizmaları</b>			
<b>Volüt travma</b> (Alveoler aşırı gerilme)	Tidal volümü azalt Pplat azalt Pron pozisyon	Ventilatör ayarları ve dalga formları Özofagus manometresi Stres indeksi	Sürücü basıncı (Driving pressure: P <sub>plato</sub> -PEEP=VT/C) azaltmayı hedefleyen bir strateji geliştir.
<b>Atelektot travma</b> (Akciğer heterojenitesi ve siklik alveoler rekrutment ve derekrutment)	PEEP'i artır Pron pozisyon	Bilgisayarlı tomografi PET/bt Elektriksel impedans tomografi Akciğer ultrasonografisi	Ekstrakorpöyal destek düşün VILI'yi azaltmak için ( Örn EC-CO <sub>2</sub> R, ECMO) Volüt travma ve atelektot travmayı en aza indirmek için stres indeksini değerlendir

## Güncel ve Gelecekteki Akut Solunum Sıkıntısı Sendromunda Mekanik Ventilasyon Yönetimi için Yaklaşımlar

<b>Akciğer Hasarının Diğer Potansiyel Formları</b>			
<b>Ergo travma</b> (Aşırı mekanik güç)	Tidal volümü azalt Solunum sayısını azalt PEEP'i azalt	Ventilatör ayarları ve dalga formları	Mekanik ventilasyonun gücünü azaltmak için ekstrakorpöyal destek kullanmak gibi stratejileri değerlendir ( Örn EC-CO <sub>2</sub> R, ECMO)
<b>Miyot travma</b> (Uyumsuz ventilatör yükü nedeniyle oluşan diyafragmatik hasar)	Ventilasyon inspiriyum desteğini ya da diyafragmanın fizyolojik yükünü artırmak için sedasyonu azalt	Özofagus manometresi Diyafagma ultrasonografisi Diyafagma elektriksel aktivitesi P0.1	Diyafagma koruyucu mekanik ventilasyon stratejilerini değerlendir

## Güncel ve Gelecekteki Akut Solunum Sıkıntısı Sendromunda Mekanik Ventilasyon Yönetimi için Yaklaşımlar

### Akciğer Hasarının Diğer Potansiyel Formları

Hastanın kendi kendisi yarattığı akciğer hasarı	Derin sedasyon ve nöromusküler blokör kullan	Özofagus manometresi Elektriksel impedans tomografi PO.1	Spontan solunum için optimal zamanlamayı ve optimal miktarı değerlendir.
Hasta-ventilatör uyumsuzluğu	Spesifik uyumsuzluklara yönelik birçok girişim yapılabilir. Sedasyonun azaltılması, trigger sensitivitesinin azaltılması, VT'nin değiştirilmesi, Tins uzatılması gibi.	Ventilatör dalga formlarının analizi Özofagus manometresi Diyafagma elektriksel aktivitesi	Modern mekanik ventilatörlerdeki hasta-ventilatör uyumunun daha iyi olabileceği yeni formların etkinliğini değerlendir (Örn nöro-adjusted asist ventilasyon, proportional asist ventilasyon)

Figür 2: Mekanik Ventilatördeki ARDS hastasında olası akciğer hasarlarını önlemeye yönelik yapılması önerilenler Referanslar

1. Ashbaugh D, Boyd Bigelow D, Petty T, et al. Acute respiratory distress in adults. The Lancet 1967;290:319-23.
2. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. The American-European consensus Conference on ARDS. definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. Am J Respir Crit Care Med 1994;149:818-24.
3. Ferguson ND, Fan E, Camporota L, et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. Intensive Care Med 2012;38:1573-82.
4. Mark J D Griffiths, Danny Francis McAuley, Gavin D Perkins, Nicholas Barrett, et al. Guidelines on the management of acute respiratory distress syndrome. BMJ Open Respir Res. 2019; 6(1): e000420.
5. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, Gattinoni L, van Haren F, Larsson A, McAuley DF, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. JAMA. 2016;315(8):788 -800.
6. Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, Hodgson CL, Munshi L, Walkey AJ, Adhikari NKJ, Amato MBP, Branson R, Brower RG, Ferguson ND, Gajic O, Gattinoni L, Hess D, Mancebo J, Meade MO, McAuley DF, Pesenti A, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Rubin E, Seckel M, Slutsky AS, Talmor D, Thompson BT, Wunsch H, Uleryk E, Brozek J, Brochard LJ; American Thoracic Society, European Society of Intensive Care Medicine, and Society of Critical Care Medicine. An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: Mechanical Ventilation in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2017;195(9):1253-1263.



## AKILCIL İLAÇ KULLANIMINDA İLKELER

Melih Ö. BABAĞLU

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Doğru tedaviye ve ilaca erişebilirlik temel sağlık konularından biridir. Akılcı ilaç kullanımı kısaca, kişilerin klinik tanı ve bireysel özelliklerine göre en uygun ilaca, uygun dozlamda, en uygun maliyette erişebilmeleri olarak tanımlanabilir. Akılcı tedavi ilkelerine uyulmadığında, tedavi sonuçlarının yetersizliği ya da toksisite gelişmesi, ters ilaç etkileşimleri, ilaçlara karşı direnç gelişmesi, advers etkilerde ve tedavi maliyetlerinde artış gibi birçok olumsuz sonuçla karşılaşılır. Ülkeler bu olumsuz etkilerle baş etmekte zorlanmakta ve sosyo-ekonomik yönden büyük bedeller ödemektedirler. Akılcı ilaç kullanımının sağlanmasında, hekim, akademisyen, eczacı, hemşire ve sağlık çalışanlarının önemli görevlerinin bulunması yanında, ilaç üreticilerinin, düzenleyici kurumların, meslek örgütlerinin ve medya gibi diğer paydaşların eşgüdüm içinde çalışması gereklidir.

Akılcı ilaç kullanımının temel basamakları olarak, (i) klinik sorunun doğru tanımlanması, (ii) tedavi amacının belirlenmesi, (iii) olası seçenekler arasında etkinliği ve güvenliliği en yüksek olan tedavinin seçilmesi, (iv) ilaçların doğru reçete edilmesi, (v) ilacın hasta-ya uygunluğunun ve olası ilaç etkileşimlerinin değerlendirilmesi ve (vi) hasta uyuncunun ve tedavi sonucunun izlenmesi sayılabilir.

Dünyada yöneticiler ve uluslararası kuruluşlar tarafından akılcı ilaç kullanımını destekleyen çalışmalar yürütülmekte, bu konuyu teşvik edecek programlar geliştirilmektedir. Ülkemizde de uzun yıllardır, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) eşgüdümünde başlıca Sağlık Bakanlığı ve Üniversiteler tarafından öğrencilere, hekimlere, eczacılara ve sağlık çalışanlarına yönelik eğitim programları uygulanmaktadır. Bu eğitimlerde temel amaç, ilaç tedavisinin düzenlenmesinde dört temel kriter olan etkinlik, güvenlilik, uygunluk ve maliyet konularında kanıta dayalı tıp yöntemlerinin kullanılmasının sağlanmasıdır.

Son yıllarda tanı yöntemlerinin gelişmesiyle ve değişmesiyle, uygun ilaç moleküllerin seçiminde belirgin bir kavram farklılaşması gözlenmektedir. Bugüne kadar çoğunlukla organ veya doku türüne göre sınıflandırılmış olan hastalık tanıları, giderek biyokimyasal ve moleküler genetik tiplendirmeye dayanan tanıları doğru evrilmektedir. Bu nedenle, ilaç tedavisinde farmakogenomik yaklaşım ve uygulamalar giderek önem kazanmaktadır. Sunumda, akılcı ilaç seçiminde farmakogenomik yaklaşımla ilgili kavramlar ve örnekler tartışılacaktır.

## POLISOMNOGRAFI ENDİKASYONLARI, ELEKTROTLAR, SENSÖRLER VE EVDE UYKU TESTİ (PORTABL CİHAZLAR)

Önder Öztürk

Süleyman Demirel Üniversitesi Göğüs Hastalıkları ABD, Isparta

Uyku laboratuvarında tek gece geçiren hastaların gözünde polisomnografi; “insanı uzaylı bir maymuna dönüştüren, vücudun muhtelif yerlerine bağlanan kablolar ve gece boyu kayıt yapan bir kamera eşliğinde uyumaya çalışmak” veya “matrixe geçiş yapıyor-muşsunuz hissi veren tıbbi teknik” veya “iki gece önce bana uygulanan test gibi şey, ayaklarınıza göbeğinize göğsünüze yüzünüze kafanıza bir sürü şey bağlıyor ve bununla uykunuzu ölçüyorlar.” olarak ekşi sözlükte ifade etmektedirler (1). Polisomnografinin ilk tanımı 1947 yılında Holland ve arkadaşları tarafından yapılmıştır Holland ve arkadaşları polisomnografiyi; Uyku sırasında birçok fizyolojik, solunumsal ve pozisyonel verinin eş zamanlı kesintisiz kaydı olarak tanımlamışlardır (2).

Polisomnografi endikasyonları; a) tanı amaçlı, b) tanı sonrası ve c) özel durumlarda PSG olarak üç başlık altında toplayabiliriz.

Tanı amaçlı polisomnografi: 1) Uluslararası uyku bozuklukları sınıflamasında tarif edilen uykuda solunum bozuklukları semptomlarına sahip hastalar, i) Uykusuzluk, gündüz aşırı uyku hali, horlama ve tanıklı apne anamnezi veren hastalar, ii) Vücut kitle indeksi 35'ten fazla olan hastalar, iii) Boyun çapı erkeklerde 43 cm, kadınlarda 38 cm'den fazla olan hastalar. Bu hastalara özellikle santral ve obstrüktif uyku apnesi açısından araştırılmak üzere polisomnografi yapılır.

2) Tanıklı apne olmaksızın uykusuzluk, horlama ve buna eşlik eden gündüz aşırı uykululuk hallerinde, polisomnografi yapılır.

3) Narkolepsi şüphesi olan hastalarda tüm gece polisomnografik tetkik ve ardından yapılan MSLT rutin olarak endikedir. i) Seyrek de olsa ilk polisomnografik tetkik ve MSLT narkolepside tanı koydurucu olmayabilir. ii) Klinik özellikler desteklediği takdirde, tanının kesinleştirilmesi için polisomnografi ve MSLT tekrar edilmelidir.

4) Pulmoner hipertansiyon, sağ kalp yetmezliği, polisitemi ve gündüz aşırı uykululuk gibi komplikasyonlar ile seyreden kronik obstrüktif akciğer hastalığında,

5) Göğüs duvarı veya nöromüsküler bozukluğa sekonder olarak ortaya çıkmış ve kronik hipoventilasyon, pulmoner hipertansiyon, polisitemi, gündüz aşırı uykululuk ve sabah baş ağrısı gibi komplikasyonlar ile seyreden restriktif akciğer hastalıklarında,

6) Nokturnal siklik bradi-taşiaritmi, nokturnal atrio-ventriküler ileti bozuklukları, uykuda artan ventriküler ektopi gibi kadriyak hastalıklarda,

7) Uluslararası uyku bozuklukları sınıflamasında tarif edilen diğer uyku bozuklukları semptomlarına sahip hastalarda polisomnografi gereklidir.

b) Tanı sonrası polisomnografi: 1) Oral aparey kullanım endikasyonu konmuş olan, oral aparey tedavisi uygulanan ve iyi klinik yanıt alınan, orta ya da ileri derecede OSAS'da tedavinin etkinliğinin gösterilmesi amacıyla,

2) Cerrahi tedavi endikasyonu konmuş olan, cerrahi tedavi uygulanan ve iyi klinik yanıt alınan orta ya da ileri derecede OSAS'da, i) Tedavinin etkinliğinin gösterilmesi, ii) Post-op iyi klinik yanıtı takiben tekrar semptomları başlayan hastalarda ek tedavi protokolü belirlemek amacıyla,

3) Apne tanısı almış ve PAP kullanım endikasyonu konmuş olan hastalarda PAP titrasyonu yapılırken,

4) Apne tanısı almış ve PAP tedavisi düzenlenmiş olan hastalarda; i) Önemli ölçüde kilo kaybı durumunda, ii) Önemli ölçüde kilo alımı durumunda, iii) CPAP tedavisine klinik cevabın yetersiz veya semptomların tekrarladığı durumlarda polisomnografi yapılmaktadır.

c) Özel durumlarda polisomnografi: 1) Uyanma bozuklukları, kabuslar, enüresiz, somniloki, ve brüksizm gibi sık görülen, komplike ve zarar verici olmayan, klinik özelliklerine dayanılarak tanı konulan parasomnilerde, tüm gece polisomnografik tetkik endike değildir. Ancak hastanın kendisine veya bir başkasına zarar verici, uykuda şiddet içeren davranışların değerlendirilmesinde, polisomnografik tetkik endikedir.

2) Epilepsi şüphesi olan, uykuda nöbet ve paroksizmal uyanıklıkları olan, klinik özellikler ve standart EEG ile tanı konamayan hastalarda. Bilateral ve çok sayıda EEG kayıtlarını içeren polisomnografik tetkik ve video monitorizasyon endikedir.

3) Parasomniyi destekleyen fakat hasta yaşı, süresi, sıklığı veya eşlik eden stereotipik, repetitif veya fokal bazı özel motor paternler nedeniyle tanı konamayan uykuda anormal davranışlarda tüm gece polisomnografik tetkik endikedir.

4) Uykuda anormal davranışlarla karakterize adli vakaların değerlendirilmesinde tüm gece polisomnografik tetkik endikedir.

5) Huzursuz bacak sendromunun tanı ve tedavisinde tüm gece polisomnografik tetkik endike değildir, ancak hasta veya onu izleyenlerden öğrenilen uykuda ekstremite hareketleri ile birlikte sık uyanıklıklar, uykuyu sürdürmede zorluk veya gündüz uykululuk durumlarında tüm gece polisomnografik tetkik endikedir (3).

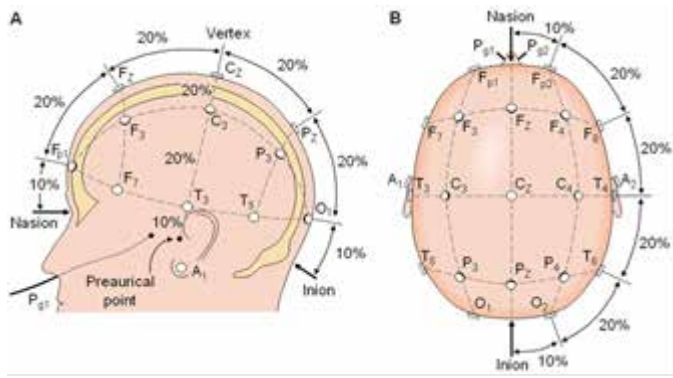
Çocukluk çağı-polisomnografi endikasyonları: a) Açıklanamayan büyüme geriliği b) Polisitemi c) Uykuda kötüleşen laringomalaziler

d) Alveolar hipoventilasyon şüphesi e) Adenotonsillektomi sonrası izlem f) Bronkomalazi, kistik fibrozis g) Doğumsal baş-boyun

anomalileri (4).

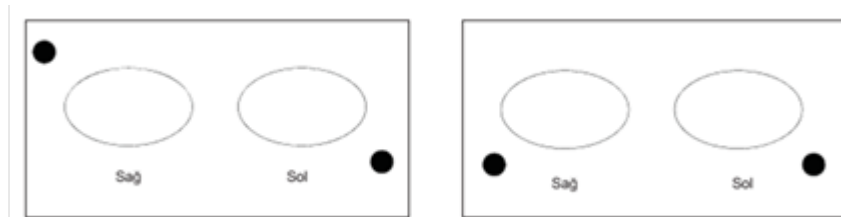
Polisomnografi kaydı uyku için ideal koşulları içeren; nem, ses ve sıcaklık kontrollü bir ortamda yapılmalıdır. Polisomnografi tetkikinin yapıldığı bu özel ortamlara “uyku merkezi veya uyku laboratuvarı” olarak adlandırılmaktadır. Polisomnografi tetkikinin yapıldığı odanın belli özellikleri olmalıdır; a) Her odada tek yatak olmalıdır. b) Odalara bağlı polisomnograflar teşhis ve tedavi için gerekli tüm parametreleri kaydedebilecek kapasitede olmalıdır. c) Yatak odaları uyku bozukluklarının profesyonel olarak teşhisine ve tedavisine imkan verecek yeterlilikte olmalıdır. d) Gündüz uykuluk hali de aynı odada incelenebilir olmalıdır. e) Büyüklüğü lokal şartlara göre düzenlenebilir. Tercihen 12 m<sup>2</sup> den küçük olmamalıdır. f) Özellikle sese karşı olmak üzere bina içi ve dışı uyaranlar açısından yalıtılmalı (ses yalıtımlı (25-50 db)), ısı ve ışık açısından ayarlanabilir olmalıdır. g) Havalandırma olmalıdır. h) Oda gündüz testleri için karartılabilir. i) İki yönlü ses bağlantısı, düşük ışık ya da infrared ile çalışan kayıt ekipmanı ve video cihazı bulunmalı, bunlar kontrol odası ile bağlantılı olmalıdır. j) Odalarda yada laboratuvarlarda lavabo, tuvalet bulunmalı, temel ihtiyaçlar (yatak, sandalye, masa, elbise dolabı gibi) hastanın evini aratmayacak konforda olmalıdır.

Polisomnografide kullanılan sinyaller; a) Elektroensefalogram (EEG) b) Elektrookulogram (EOG) c) Çene elektromiyogram (EMG) d) Elektrokardiyografi (EKG) e) Solunumsal parametreler f) Vücut pozisyonu g) Bacak EMG'si ..... olarak sınıflandırılabilir veya dört ana grupta inceleyebiliriz; i) Nörofizyolojik izlem ii) Solunumsal izlem iii) Kardiyovasküler izlem iv) Diğer ek parametreler. Nörofizyolojik izlem; Nörofizyolojik izlemede kullanılan temel kanallar: EEG, EOG ve EMG'dir. EEG kaydı için kullanılacak elektrotlar altın, gümüş, teflon veya bakır kaplamalı olabilir. AC kanalda her iki uçta aynı kalitede elektrot olması (altın-altın, gümüş-gümüş) önemlidir. Uykuda ensefalografik izlemede elektrotların yerleşim yerleri uluslararası 10-20 sistemine göre saptanmaktadır (5).



Şekil 1: Uluslararası 10-20 sistemi. (6) (Akdoğan Ö, Öztura İ. Polisomnografi: Genel Prensipler, Kayıt Yöntemleri ve Kalibrasyon. In: İtil O, Köktürk O, Ardiç S, Çuhadaroğlu Ç, Fırat H. Uykuda Solunum Bozuklukları. Türk Toraks Derneği Kitapları. Miki Matbaacılık San. Tic.Ltd. Şti. Ankara: 2015;81-91.)

Önerilen EEG derivasyonları; C3 ve C4 verteks sharp dalgaları ve K komplekslerinin değerlendirilmesi için yeterlidir. Frontal bölge; yüksek voltajlı yavaş dalgaların kaydedilmesi için önerilmektedir. Oksipital bölge; alfa dalga aktivitesi daha iyi kaydedilmektedir. Önerilen elektrotlar: C4-A1, F4-A1, O2-A1 Yedek elektrotlar: F3-A2, C3-A2, O1-A2 Alternatif derivasyonlar; Fz-Cz, Cz-Oz, C4-A1. Elektroensefalografi (EOG): NonREM (NREM) evre-1 uykusundaki yavaş dairesel göz hareketlerinin ve REM uykusundaki hızlı göz hareketlerinin tespit edilmesinde EOG elektrotları kullanılır. Sağ ve sol EOG elektrotları her iki göz dış kantusunun hafif lateraline biri 1 cm yukarıda, diğeri ise karşı tarafta 1 cm aşağıda olacak şekilde yerleştirilir



Şekil 2: Uluslararası 10-20 sistemi. (6) (Akdoğan Ö, Öztura İ. Polisomnografi: Genel Prensipler, Kayıt Yöntemleri ve Kalibrasyon. In: İtil O, Köktürk O, Ardiç S, Çuhadaroğlu Ç, Fırat H. Uykuda Solunum Bozuklukları. Türk Toraks Derneği Kitapları. Miki Matbaacılık San. Tic.Ltd. Şti. Ankara: 2015;81-91.)

Elektromiyografi (EMG): EMG kanalı uykunun farklı evrelerinde ve istirahat halindeki kas tonüsünü özellikle de REM uykusu dönemindeki kas atonisini göstermede kullanılır. Çiğneme ve diş gıcırdatma (bruksizm) tanılarını koymak amacıyla Masseter kasa da elektrot yerleştirilebilir. REM uykusu davranış bozukluğunda dört ekstremiteye de elektrot yerleştirilmesi önerilir.

Solunumsal izlem; Hastanın solunumsal açıdan takibinde; a) Oronazal hava akımı, b) Torakoabdominal hareketler, c) Oksijenasyon, d) CO<sub>2</sub> ölçümü, e) Özefagus basıncı takibi, f) Solunum sesi, g) Pulse Transit Time (PTT) incelemeleri yapılır.

Burun ve ağız hava akımı: Termistör; Solunumdan kaynaklanan sıcaklık değişikliklerini kaydeder. Ortam sıcaklığına bağlı olarak kayıt sorunlarıyla karşılaşılabilir. Akım ile sıcaklık değişikliği arasındaki ilişki doğrusal değildir. Nazal kanül; Hava basıncı değişikliklerini kaydeder. Akım basınç değişiklikleri ilişkisi de doğrusal değildir. Ancak kolaylıkla ilişkilendirilebilir. Hipoventilasyona son derece duyarlıdır. Bu nedenle hipoventilasyon saptanmasında yanlış pozitiflik olabilir.

Torakoabdominal Hareketler: Piezo bantları; Ucuzdur. Kolayca EEG amplifikatörüne bağlanır. Kuşak üzerinde yalnızca tek küçük bir duyarlı bölge vardır. Artefakt olasılığı yüksektir. Toraks ve abdomenin çevre ölçümündeki değişikliklere dayanır. Volüm bilgisi vermez. İnduktans pletismograf ; Pahalıdır. Ekipman gereklidir. Ölçüm tüm toraks ve batin çevresinden alındığından artefakt olasılığı düşüktür. Kesitsel alan değişikliklerini kaydeder. Değişiklikler volümle orantılıdır.

Oksijen saturasyon ölçümü: Pulse oksimetri: Tüm pulse oksimetri cihazları belli süre içinde yaptıkları ölçümü ortalayarak yansıtır. Bu süre cihazdan cihaza 3 ile 21 sn arasında değişir. Uzun ortalama süreleri uyku çalışmasında bazı desatürasyonların gözden kaçırılmasına yol açabilir.

Karbondioksit ölçümü; Hipoventilasyon sendromlarının tanısı konusunda arteriyal karbondioksit basıncının sürekli ölçümü gereklidir. Endotrakeal tüp aracılığı ile end-tidal CO<sub>2</sub> ölçümü, Kapnograf aracılığı ile ekspire edilen havadaki PCO<sub>2</sub> ölçümü. Transkütanöz yolla sağlanabilir

Pulse transit time (PTT); İspiratuar çabının gösterilmesini sağlayan noninvaziv bir tekniktir. PTT, aortik kapaktan çıkan nabız basınç dalgasının, periferik iletilmesine kadar geçen süreyi göstermektedir. Bunun için, genellikle EKG'deki R dalgası başlangıç noktası olarak kabul edilmekte. Nabız dalgasının periferik ulaştığı an parmak fotopletismografisi ile saptanmaktadır. Negatif pleural basınç dalgalanmalarının neden olduğu kan basıncı değişikliklerinin saptanması yoluyla solunum çabasındaki değişiklikleri belirlemektedir. PTT'de inspirium akım kısıtlanmasındaki artışın süresi, inspiratuar eforla tam koreledir. PTT'de azalma arousalun iyi bir göstergesidir. PTT'de inspiriyumda normal artış 7-14 msn. iken, solunum yolu obstrüksiyonunda, 14-39 msn'ye kadar çıkmaktadır. Solunum çabası arttıkça, PTT giderek uzamakta, arousala beraber PTT ani olarak azalmaktadır. PTT uzaması Pes'in artan negatifliği ile koreledir. Arousalda beraber Pes'te negatiflik azalırken PTT'de ani olarak kısalarak normale döner. PTT aynı zamanda Obstrüktif ve santral apnelerin ayırımında da spesifik ve sensitif bir teknik olarak kabul edilmektedir.

Solunum Sesi: Horlama sesi larenks düzeyinde, sternokleidomastoid kasının 1/3 orta ön kısmına yerleştirilen minyatür mikrofonlar aracılığıyla kaydedilir. Apnelerin olduğu anlarda horlamanın kesilmesi, apnenin bir diğer göstergesidir.

Kardiyovasküler izlem; EKG kaydında tek derivasyon kullanılır. Bu derivasyon modifiye II. derivasyondur. Elektrodlardan biri 5-6 veya 6-7. İnterkostal alana, diğerleri sağ ve sol midklaviküler hatta klavikula üzerine yerleştirilir. Ayrıca gece boyunca arteriyel kan basıncı ve nabız takipleri yapılabilir.

Diğer ek parametreler; i) Vücut pozisyonu: DC kanalla kaydedilir. Cıvalı bir sensördür. Solunum olaylarının sıklığı ve şiddeti supin pozisyonda artar diğer yandan CPAP titrasyonunda optimal basınç ayarı supin pozisyondaki basınç ihtiyacına göre belirlenir. ii) Özefagus basınç kaydı iii) 24 saat pH-metre iv) Vücut ısısı kaydı v) NPT (Nocturnal penile tumescence) vi) Non-invaziv devamlı kan basıncı kaydı vii) Uzun süreli aralıklı kan basıncı kaydı viii) Videometri : Senkron video ve sinyal kaydı ix) Kol-bacak hareketleri anterior tibial kas veya deltoid kasa yapıştırılan elektrotlar ile tespit edilir.

**Kalibrasyon ve Biyokalibrasyon**

Kalibrasyon: Dijital aygıtlarda elektrot bağlandıktan sonra impedans ölçülür 5 ohm altında olduğu görüldüğünde kalibrasyona geçilir.

Biyokalibrasyon: Montaj bitip kaydın sorunsuz olduğu anlaşıldığında hastadan aşağıda sıralanana benzer bazı hareketler yapması istenir: i) EOG için, karşıya düz bakın (1 epok), birer kez aşağı, yukarı, sağa, sola bakın, gözlerinizi kapatın (1 epok), gözler kapalı iken sağa, sola, aşağı, yukarı bakın, gözünüzü 3 kez kırıpın. ii) EMG için, dişlerinizi sıkın, gıcırdatın ve çiğneme hareketi yapın. iii) Bacak EMG'leri için, önce sol sonra sağ başparmağınızı ileri doğru uzatın iv) Sadece burundan soluyun (1 epok) v) Sadece ağızdan soluyun (1 epok) vi) Soluğunuzu tutun (10 sn) vii) Horlama taklidi yapın. (6)

Uyku kayıt yöntemleri; Standart tanı yöntemi olarak kabul edilen polisomnografi teknisyen gözetimi altında uyku laboratuvarında uygulanan maliyeti yüksek bir testtir. Bu bağlamda maliyeti düşürmek amacıyla polisomnografi ile birleşebilen sistemler üzerinde çalışılmaktadır. 1994 yılında Amerikan Uyku Akademisi tanınan uyku cihazlarını dört sınıf altında toplamıştır. Polisomnografi ile yapılan çalışmalarda en önemli sorun "ilk gece etkisi" e sırtüstü pozisyonda geçen sürenin uzun olması bazı hastalarda AHL arttırmıştır. Collop ve arkadaşları uyku çalışmalarını değerlendirerek yeni bir sınıflama oluşturdular. SCOPER sınıflaması olarak bu sınıflamada kardiyovasküler, oksimetre, pozisyon ve solunumsal efor verileri kullanılır. RUSleeping RTS, NOX T<sub>3</sub>, Watch-Pat adlı cihazlar kullanılmaktadır (7).

Evde uyku testi- teletıp ve cep telefonu uygulamaları son dönemlerde geliştirilen uygulamalardır(8,9).

#### Kaynaklar

<https://eksisozluk.com/polisomnografi--1269116>,erşim tarihi:24.09.2019.

Holland JV, Dement WC, Raynall DM., "Polysomnography": A response to a need for improved communication. Presented at the 14th Annual Meeting of the Association for the Psychophysiological Study of Sleep, Jackson Hole, Wyoming, June, 1974.

Kushida CA; Littner MR; Morgenthaler T et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: An update for 2005. *Sleep* 2005;28(4):499-521.

Aslan AT. Pediatrik Polisomnografi, Erişkinden Farklılıklar. *Solunum* 2013; 15 (Supplement 2): 61-62.

Kenan SA. Polysomnographic technique:An overview. In: Chokroverty S, Daroff R,ed. *Sleep disorders medicine: Basic science, technical consideration, and clinical aspects*. 2nd ed. Boston: Butterworth-Heinemann,1999:151-169.

Akdoğan Ö, Öztura İ. Polisomnografi: Genel Prensipler, Kayıt Yöntemleri ve Kalibrasyon. In: İtil O, Köktürk O, Ardiç S, Çuhadaroğlu Ç, Fırat H. (Ed). *Uykuda Solunum Bozuklukları. Türk Toraks Derneği Kitapları*. Ankara: Miki Matbaacılık San. Tic.Ltd. Şti., 2015;81-91.

Öztürk Ö. Taşınabilir kayıt sistemleri. In: İtil O, Köktürk O, Ardiç S, Çuhadaroğlu Ç, Fırat H. (Ed) *Uykuda Solunum Bozuklukları. Türk Toraks Derneği Kitapları*. Ankara: Miki Matbaacılık San. Tic.Ltd. Şti., 2015;208-233.

Bruyneel M, Van den Broecke S, Libert W, et al. Real-time attended home-polysomnography with telematic data transmission. *Int J Med Inform* 2013; 82: 696-701.

Penzel T, Schöbel C and Fietze I. New technology to assess sleep apnea: wearables, smartphones, and accessories. *F1000Research* 2018, 7(F1000 Faculty Rev):413 (doi: 10.12688/f1000research.13010.1 )

## TERMINAL DÖNEM KOAH HASTASININ YÖNETİMİ-MEDİKAL TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Seda Tural Önür

Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Terminal dönem hastası yönetimi bakımından hekime ve semptomlarla baş edebilmek adına hasta için zorluklarla doludur. İleri evre KOAH hastaları uzun yıllar yaşayarak birçok durumla başetmeye çalışmaktadırlar (semptomlar, sosyal izolasyon, vs). Farmakolojik ve non-farmakolojik yöntemler semptomlarda ve alevlenmenin azalmasında etkilidir. Hastalık sürecinde palyasyon ve destek sağlayacak esnek yöntemler ne kadar erken uygulanmaya başlanırsa KOAH'ın yükü o kadar azalır. Bu hastaların ihtiyaçlarına kapsamlı yaklaşımla az değinilmekte ve palyatif bakıma az ulaşabilmekteler. Gelecek projeksiyonu net yapılamayan non-malign durumlarda palyatif bakımın başlangıç noktasını tanımlamak güçtür. Prognostik belirteç olarak tanımlanmış bir çok parametre kişisel farklılıklar içermektedir (hastane yatışı, kötü fonks.kapasite, düşük BMI, vs). Akciğerde ilaç depozisyonunu etkileyen birçok faktör bulunmaktadır. Kullanılan ilaçların özellikleri, cihazların aerosol oluşturma potansiyeli, hastaya ait özellikler yaş (havayolu çapını, solunum sayısını ve akciğer volümlerini etkiler) performansı (fiziksel yeterliği, el becerisi), bilişsel özellikleri/hafıza durumu, hastalığın şiddeti, komorbiditeler, inhalasyon şekli etkilemektedir. Kullanılan cihazlar kullanıcı dostu, taşınabilir, kullanım hazırlığı kolay ve koordinasyon sorunu olmayan, inhalasyon manevrasından bağımsız olarak tutarlı doz salan, gerçek inhalasyonlara dayalı doz göstergesi (ölçeği) olan, hastaya dozun alındığına ve uygulamanın doğru yapıldığına ilişkin geribildirim veren, akciğer verimi yüksek, sistemik etkisi en az olmalıdır. Cihazların klinisyen açısından cihaz eğitimi kolay olanlar ve tedavi uyumuna yönelik hatırlatıcı öğeler içeren cihazlar tercih edilmelidir. İnhaler cihazlarla ilgili ortak sorunlar hepsinin ayrı çalışma prensibi olması, belli bir cihaz belli bir ilaç molekülü ile eşleştirilmiştir. Özellikle ağır hastalarda LABA-ICS'lerin çoğu KTİ formundadır. Kurtarıcı ilaçlar çoğunlukla ÖDİ formundadır. Teknik sınırlılıkları yanı sıra inhalasyon şekli ve hızı da farklıdır bütün bunlar "cihaz konfüzyonuna" neden olur. Nebülizer kullanımda dış enerji kaynağına ihtiyaç gösterirler. Jet nebülizer hava akımını enerji kaynağı olarak kullanır veya kompresörlü ultrasonik nebülizatör elektrik enerjisini kullanır. Nebülizerde doz modifikasyonları yapılabilir, gerekli ise yüksek dozların verilmesi için uygundur, bazı ilaçlar karştırılarak verilebilir. Oksijen tedavisi gerekli olduğunda hava akımı kaynağı olarak oksijen de kullanılabilir. Gerçek yaşam değerlendirmesinde en sık yapılan iki hata uygun şekilde ekshalasyon yapılmaması (olguların %28.9'u) ve nefesin tutulmaması (olguların %28.3'ü) olarak saptanmıştır. İnhaler tedavi seçerken hastanın özgeçmiş ve hastalık öyküsü, uygun cihaz tiplerini bilmek ve hangi ilaçları içerdikleri, hastanın etkin bir şekilde kullanabileceği cihaz/ilacı seçmek, çoklu ilaç gereksinimi varsa benzer kullanma şekilleri olan cihazları reçetelemeye gayret etmek, ilacın uygun kullanımı, saklanması ve temizlik gerekleri açısından hastanın eğitilmesi ve cihazla pratik yaptırılması ve tedavi uyumu ve cihaz kullanımı yönünden hastanın izlenmesi önemlidir.

## HASTA ODAKLI İNHALASYON CİHAZI SEÇİMİ

Dr. Öğretim Üyesi Burcu Yormaz

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı

İnhalasyon cihazları; Ölçülü doz inhaleler (ÖDİ), kuru toz inhaleler(KTİ), nebulizerler ve soft mist inhaleler(SMI) olmak üzere ayrılır. İnhalasyon cihazlarının türleri farklı olsa da görevleri aynıdır: sıvı veya katı tanecik şeklindeki ilaçları mikrondan küçük aerosol partiküllerine çevirir. Aerosol partiküllerinin aerodinamik çaplarına göre havayollarında dağılımı farklıdır. 15 mikrondan büyük partiküller ağızda, 10 mikrondan büyük partiküller burunda tutulurken, 5-10 mikron genişliğindekiler havayollarına ulaşır. 1-5 mikron küçük havayollarına ve akciğer periferine ulaşır. 1 mikrondan küçük olanlar ekshale edilir.

Partiküllerin akciğerlerde dağılımını etkileyen bazı parametreler vardır. Bunlar; partiküllerin aerodinamik özellikleri, hastanın solunum paterni, hava yolu anatomisi, solunum yollarını etkileyen hastalıklar ve hastanın inhaleler cihazı kullanma becerisidir.

**ÖDİ KULLANIMI:** Cihaz yukarı-aşağı birkaç kez sallanır, nefes boşaltılır, cihazın ağızlığı, dişlerin ve dudakların arasına yerleştirilir. Yavaş inhalasyon ile nefes almaya başlanıldığı anda cihazın tüpüne basılır ve durmaksızın yavaş inspiratuvar akımla derin bir inhalasyon yapılır. Nefes mümkün olduğu kadar uzun süre tutulur. Yavaş ve derin inhalasyon ile aerosol partiküllerinin havayolları duvarlarına ve dikotomik bölünme bölgelerine çarpması (inertial impaction) önlenir. Aerosol partikülleri periferik havayollarına ulaşabilir. Spacer (ara parça, inhalasyon haznesi):ÖDİ yukarı-aşağı birkaç kez sallanır. Spacer yuvasına yerleştirilir. Maske kullanılıyorsa, maske ağız ve burunu tam olarak kapatacak şekilde yüze yerleştirilir. Ağızlık kullanılıyorsa, ağızlık dişlerin ve dudakların arasına yerleştirilir. ÖDİ tüpüne basılır. 4-5 kez tidal volümde solunum yapılır. Nefes mümkün olduğu kadar uzun süre tutulur.

**KURU TOZ İNHALELER(KTİ):** Etkif kullanım için hastanın belirli düzeyde bir inspiratuvar akım hızına sahip olması gerekir. Inspiratuvar akım hızı, kuru toz partiküllerini cihazın dışına çıkartır, periferik havayollarına ulaşabilecek kadar küçük aerodinamik çaptaki ilaç partiküllerini laktoz parçacıklarından ayırır (deagregasyon). Cihaz kullanıma hazır hale getirilir. Rezidüel volüme kadar nefes boşaltılır. Ağızlık dişlerin ve dudaklarına arasına yerleştirilir. Tek bir seferde derin inspirasyon yapılır. Nefes mümkün olduğu kadar uzun süre tutulur. KTİ her hasta için uygun değildir. 5 yaş altındaki çocuklar, kognitif fonksiyonları yetersiz olanlar, inspiratuvar akım hızı düşük olanlar, alevlenme dönemindekiler ve fiziksel defekti olan hastalar için farklı inhalasyon cihazları kullanılmalıdır.

**NEBULİZER:** Özel bir koordinasyon ve uyum gerektirmeyen cihazlardır. Nebulizerler bebeklerde, çocuklarda ve yaşlılarda, alevlenmelerde, ÖDİ ve KTİ tedavileri ile kontrol sağlanamayan hastalarda, kognitif sorunu olan uyumsuz hastalarda, fiziksel defektleri nedeniyle ÖDİ ve KTİ kullanamayan hastalarda (artrit, kas hastalıkları, periferik nöropati, vb) güvenle kullanılabilir.

## ASTIM VE KOAH'DA İNHALASYON TEDAVİSİ HATALARI

Astım ve KOAH hastalarında inhaler cihaz kullanım teknik hataları kabul edilemez seviyede yüksek orandadır. Ölçülü doz inhaler (ÖDİ) ve kuru toz inhaler (KTİ) cihazlarda hatalı uygulamalar %20-70 civarındadır. Eğitim seviyesi arttıkça hata payının azalmakta olduğu görülmüştür. Çeşitli çalışmalarda en çok ÖDİ kullanan hastalarda kullanım hatası görülmüştür. Bu hata oranı ÖDİ ile birlikte spacer kullanıldığı zaman önemli oranda azalmaktadır.

İnhalasyon tedavisinde başarının temel kriterleri: hasta için en uygun cihaz seçmek, inhaler cihaz kullanımı eğitimi vermek, pekiştirme eğitimleri vermek ve tedaviye uyumu sağlamaktır. Hasta için uygun cihaz seçiminde yaş, eğitim seviyesi, hastalığın şiddeti, el becerisi, algılama ve öğrenme fonksiyonları, hasta tercihi önemlidir.

Sonuç olarak, hastaya uygun bireysel inhaler cihaz seçimi astım ve KOAH tedavisinin temelini oluşturmaktadır. Inhaler cihaz seçimi hasta özellikleri ve tercihleri dikkate alınarak yapılmalıdır.



28 EKİM 2019  
OTURUM 35-YUVARLAK MASA

## TORASİK MALİGNİTELERDE MULTİDİSİPLİNER OLGU KONSEYİ MALİGN PLEVRAL MEZOTELYOMADA MULTİDİSİPLİNER YAKLAŞIM

Ayperi Öztürk

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi EAH, Girişimsel Pulmonoloji Kliniği, Ankara

[drayperi@yahoo.com](mailto:drayperi@yahoo.com)

[drayperi@gmail.com](mailto:drayperi@gmail.com)

SUNUM İÇERİĞİ:

Burada Malign Plevral Mezotelyoma tanısı, tedavi ve takibi güncel rehberler ışığında olgularla multidisipliner yaklaşımla tartışılacaktır.

GİRİŞ:

Malign mezotelyoma, mezotelyal örtü ile kaplı plevra, perikart veya peritona yerleşebilen, mezotel hücrelerinden köken alan mezotelyal örtünün primer malign tümörüdür. Mezotelyoma olgularının büyük çoğunluğu (%90) plevrada görülür. Malign Plevral Mezotelyoma (MPM) etyolojisinde bugün için iyi bilinen iki önemli neden, her ikisi de mineral lif olan asbest veya erionite ile temastır. Asbest, MPM'ye ek olarak, benign plevral efüzyonları, asbest, plevral plaklar, progresif plevral fibroz ve laringeal kansere neden olabilen bir grup silikat mineralini ifade eder. Buna karşılık, erionit, spesifik olarak MPM'ye neden olan ve asbestten daha güçlü bir kanserojen olduğuna inanılan bir zeolit lifli mineraldir. MPM gelişiminde asbest maruziyetinin kesin süresi bilinmemekle birlikte ortalama olarak en az 15 yıl gerektiği bildirilmektedir. Toplam maruz kalma süresi arttıkça, hastalık ortaya çıkma riski artar, genellikle ilk maruziyetten 40 yıl sonra hastalık teşhisinde kanıtlandığı gibi, mineral lif maruziyeti ile klinik MPM gelişimi arasında latent bir periyod vardır.

Asbestin pariyetal plevraya ulaştıktan sonra tam olarak hangi mekanizmalarla MPM' ya neden olduğu bilinmemekle beraber, asbest liflerinin hidroksil radikalleri ve superoksit anyonlarının oluşumuna yol açarak mutajenik değişikliklere, DNA zincir kırıkları ve delesyonlara neden olduğu bildirilmektedir. Patogenez hala büyük ölçüde net olmasa da asbestin neden olduğu toksik oksijen radikal üretimi, kronik plevral iritasyon ve persistan kinaz aracılı sinyalleşme dahil olmak üzere birçok hipotez öne sürülmüştür. Kronik inflamasyon da asbest karsinogenezinde önemli bir yere sahiptir. Ayrıca Simian virüs 40 (SV 40) hayvanlarda mezotelyomaya neden olmakta ve asbest karsinogenezisi için ko-faktör olarak etki etmekte ancak insanlarda mezotelyoma gelişmesindeki rolü tartışılmaktadır. İnsan mezotel hücrelerinin SV40 enfeksiyonuna ve transformasyona duyarlı olduğu ve bu virüsün insan mezotel doku kültürlerinde malign transformasyona neden olduğu bildirilmektedir.

MPM'da genetik yatkınlık düşünülmeyle beraber, bu konudaki araştırmalar halen devam etmektedir. Henüz net bir bilgi olmamakla birlikte, genetik yatkınlık ile en çok ilişkili bulunan gen halen BRCA1 ilişkili protein-1 (BAP1) geni olmuştur. MPM'da mutasyonlar daha çok tümör baskılayıcı genlerde görülmektedir ve tümör baskılayıcı genlerin sessizleşmesi, kontrol ettikleri büyümeyi, proliferasyonu v.b. uyarıcı hücre içi sinyal ileti yollarının kontrolsüz şekilde aktive olmasına neden olmaktadır. Mutasyona uğrayan başlıca genler; siklin bağımlı kinaz inhibitör 2A/ Alternatif reading frame (CDKN2A/ARF), nörofibromatozis tip 2 (NF2), BAP1 ve telomeraz reverse transkriptaz (TERT)'dir.

Her yıl dünyada 28000-43000 kişi MPM nedeniyle ölmekte ve yaklaşık 2000-3000 yeni vaka eklenmektedir. MPM hastalarının ortanca genel sağ kalım (OS) oranı yaklaşık 12 aydır ve histolojik alt tipten etkilenir. Epitelial tip MPM (yaklaşık %60'ını oluşturur) için ortalama sağ kalım 12-27 ay arasında değişmekte iken tüm MPM nin yaklaşık %20 sini oluşturan sarkomatoid alt tipi için bu süre 4-18 aydır. Bifazik tip MPM, epitelooid ve sarkomatoid tiplerin karışımını içermekte olup sağ kalımı 8-21 aydır.

MPM tanısı histopatolojik incelemeyle konulmaktadır. Plevral sıvı varlığında sıvının örneklenmesi diğer hastalıkların ayırıcı tanısı için önerilmekle birlikte sıvının sitopatolojik inceleme sonucu MPM tanı konulma olasılığı düşüktür. Torakoskopik biyopsiyle tanı oranı >%95 tir. Cerrahi adayı olmayan ve plevral sıvı bulunmayan hastalarda tomografi eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi tercih edilmelidir. Rutin olarak MPM tanısı için kullanılan herhangi bir spesifik laboratuvar tetkiki yoktur. Soluble Mezotelin-related protein (SMRP, ya da mezotelin) epitelooid tip MPM progresyonunda arttığı bildirilmiştir. Ayrıca osteopontin, hyaluran ve fibulin-3 gibi bazı biyobelirteçler çalışılmış ancak duyarlılıkları ve özgüllükleri düşük saptanmıştır.

Evrelemede IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer) ve IMIG (International mesotelioma interest group) tarafından önerilen 8.TNM sınıflamsı kullanılmaktadır. Buna göre evreleme klinik- radyolojik yapıldığı gibi cerrahi adayı olan ve radyolojik patolojik tutulum olan hastalarda invaziv evreleme de yapılmalıdır. Radyolojik olarak sıklıkla BT kullanılır, diğer organ tutulumunu ve mediasten değerlendirilmesi için PET-BT den; göğüs duvarı,mediyasten, diyafragma, ya da diğer yumuşak dokulara invazyon şüphesi varsa MR önerilmektedir.

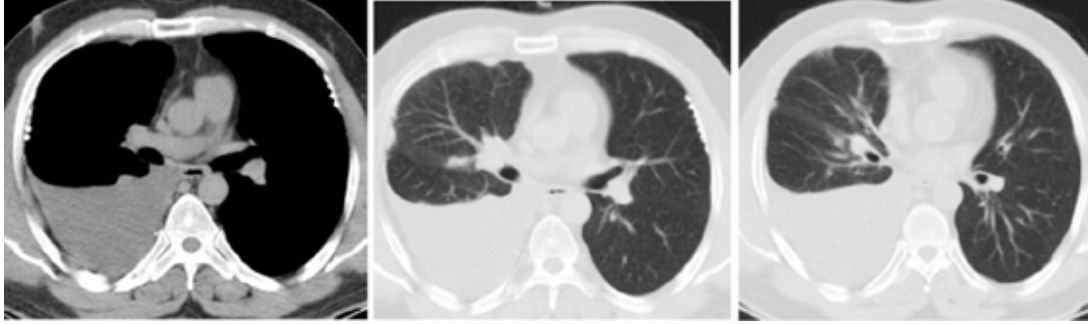
MPM tedavisi hastanın performansına göre multidisipliner yaklaşımla karar verilmelidir. Epiteloid tip erken evre (evre1-3) MPM de tedavi maksimal cerrahi rezeksiyondur. Bunun için ekstra plevral pnömonektomi (EPP) ya da plöral dekortikasyon (P/D) uygulan-

maktadır.cerrahiye takiben adjuvan kemoterapi ve /veya radyoterapi önerilmektedir. Kemoterapi için etkinliği kanıtlanmış prosedür, cisplatin-pemetreksed kombinasyonudur. Progresyon için önerilen tedavi vinorelbin, gemsitabin olmakla birlikte etkinlikleri zayıftır. Mevcut devam eden klinik çalışmalara katılma tercih edilebilir.

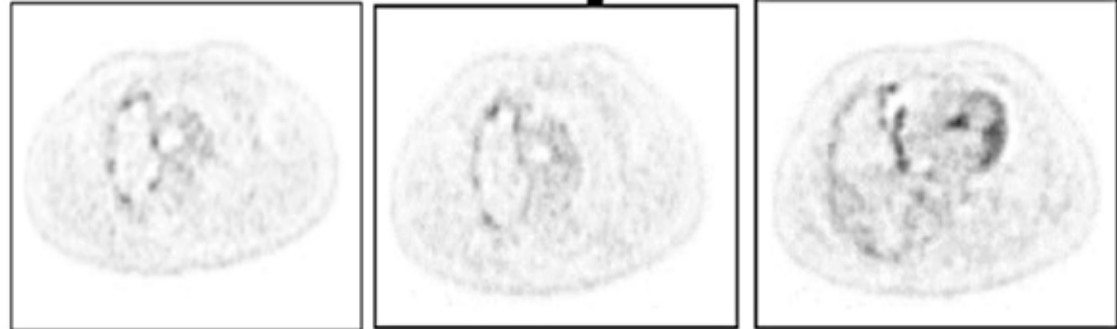
Son dönemde etkinliği malign melanom ve küçük hücre dışı akciğer kanserinde kanıtlanmış olan immunoterapi MPM için de tedavi umudu olmuştur. Ancak tremelimumab, pembrolizumab, nivolumab, ipilimumab, durvalumab ile ilgili çalışmalar halen devam etmekte olup henüz kabul edilen bir ajan yoktur. İntraplevral gen tedavisi, dendritik hücre immunoterapisi ve intraplevral viral aşı çalışmaları devam eden deneysel tedavi yöntemleridir.

Aşağıda epiteloid tip MPM olgu örneği verilmiştir:

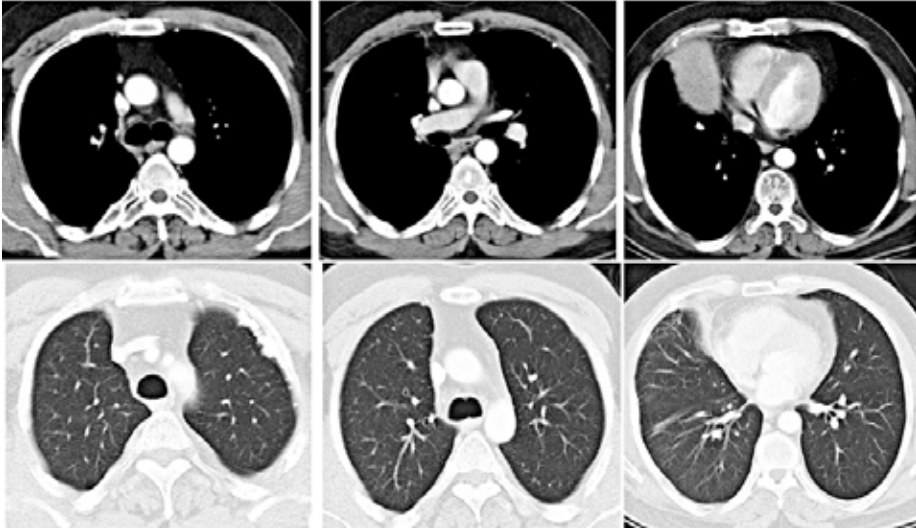
OLGU 1: 55 yaşında erkek hasta 1 haftadır artan nefes darlığı ve kuru öksürük şikayetiyle başvurduğu sağlık merkezinde çekilen akciğer grafisinde sağda plevral sıvı tespit edilmesi üzerine toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) çekilmiş; toraks BT'de sağ akciğerde plevral sıvıyla birlikte plevral kalınlaşma, mediastinal plevral nodülerite tespit edilmiş (Resim 1). Nefes darlığı olan hastaya başvurduğu merkezde semptomatik tedavi amaçlı plöreken takılarak tanı amaçlı plevral sıvı örneği ve plevra biyopsi yapılmış. İmmunohistokimyasal inceleme sonucu epiteloid tip MPM tanısı ile ileri tetkik ve tedavi amacıyla kliniğimize yönlendirildi. Hasta, Kilis doğumlu ancak 25 yıldır Gaziantep'te yaşamaktaydı. 30 yıl Kilis'te asbestle boyanmış evde yaşamıştı. Yaklaşık 40 yıldır inşaat işçisi olarak çalışıyordu. Sigara içmeyen hastanın soygeçmişinde özellik yoktu. Fizik muayenesinde genel durumu iyi, solunum sesleri sağ bazalde azalmıştı. Diğer sistem muayeneleri normaldi. Laboratuvar tetkiklerinde sedimentasyon hızı 88mm/sa, C-reaktif protein: 45 mg/dl olup diğer hematolojik ve biyokimyasal tetkikleri normaldi. Hastaya evreleme amacıyla pozitron emisyon tomografi (PET-BT) çekildi (Resim 2). PET-BT'de plevral tutulum dışında özellik bulunmamaktaydı. Hastanın tedavisi multidisipliner onkoloji konseyimizde tartışılarak Plörektomi/dekortikasyon yapılması planlandı. Hastaya sağ total dekortikasyon uygulandı; adjuvan 4 kür cisplatin-pemetreksed tedavisi ile dren ve cerrahi skar yerine yönelik 5 gün toplamda 25Gy radyoterapi verildi.Takiplerinde toraks BT lerinde patolojik bulgusu saptanmadı (Resim3). 22 aydır stabil seyreden hasta halen takibimiz altındadır.



Resim 1. Basvurusunda çekilen toraks BT bulgusu; plevral sıvı ve nodülerite



Resim 2. PET-BT bulgusu



Resim 3. 18.ay kontrol toraks BT bulgusu.

#### KAYNAKLAR:

- Robinson BWS, Musk AW, Lake RA. Malignant mesothelioma. *Lancet* 2005; 366: 397-8.
- Powers A, Carbone M. The role of environmental carcinogens, viruses, and genetic predisposition in the pathogenesis of mesothelioma. *Cancer Biol Ther* 2002; 1: 350-55.
- Sluis-Cremer GK. Asbestos disease at low exposures after long residence times. *Ann N Y Acad Sci* 1991; 643: 182-93.
- Lanphear BP, Buncher CR. Latent period for malignant mesothelioma of occupational origin. *J Occup Med* 1992; 34: 718-21.
- Carbone M, Kratzke RA, Testa JR. The pathogenesis of mesothelioma. *Semin Oncol* 2002;29(01):2-17
- Bianchi C, Bianchi T. Malignant mesothelioma: global incidence and relationship with asbestos. *Ind Health* 2007;45(03):379-387
- wi tkowska B, Szeszenia-D browska N. Mesothelioma continues to increase even 40 years after exposure- evidence from long-term epidemiological observation. *Lung Cancer* 2017; 108:121-12
- Sekido Y. Molecular pathogenesis of malignant mesothelioma. *Carcinogenesis* 2013; 34: 1413-19
- Jean D, Daubriac J, Le Pimpec-Barthes F, et al. Molecular changes in mesothelioma with an impact on prognosis and treatment. *Arch Pathol Lab Med* 2012;136: 277-93.
- Türkiye Mezotelyoma Çalışma Grubu. Malign Plevral Mezotelyoma Türkiye Standartlar Rehberi. Eskişehir: ESOGÜ-APKAM; 2014:32-34
- Woolhouse I, et al. British Thoracic Society Guideline for the investigation and management of malignant pleural mesothelioma. *Thorax* 2018;73:i1-i30. doi:10.1136/thoraxjnl-2017-211321
- ERS/ESTS Task Force. Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J* 2010; 35: 479-495
- Kindler HL, Ismaila N, Armato SG III, et al. Treatment of malignant pleural mesothelioma: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2018; 36 (13): 1343-1373
- Organising Committee. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma. Asbestos Diseases Research Institute; Sydney: 2013.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Guidelines Version 2.2019 Malignant Pleural Mesothelioma
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(06):394-424
- Verma V, Ahern CA, Berlind CG, et al. Survival by histologic subtype of malignant pleural mesothelioma and the impact of surgical resection on overall survival. *Clin Lung Cancer* 2018;19 (06):e901-e912

27 EKİM 2019  
OTURUM 10-PANEL

## OLGULARLA ZOR HASTA YÖNETİMİ SANTRAL HAVAYOLU OBSTRÜKSİYONU

Ayperi Öztürk

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi EAH, Girişimsel Pulmonoloji Kliniği, Ankara

[drayperi@yahoo.com](mailto:drayperi@yahoo.com)

[drayperi@gmail.com](mailto:drayperi@gmail.com)

Akciğer kanserinde santral hava yolu darlığı (trakea ve her iki ana bronş) morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. Hastalar sıklıkla progresif nefes darlığı, öksürük, hemoptizi ya da obstruktif pnömoniyle ilişkili bulgularla başvurmaktadır. Tedavilerin amacı; solunum fonksiyonlarını iyileştirmek, mortaliteyi önlemek ve yaşam kalitesini arttırmaktır. Malign büyük hava yolu darlıklarının yönetiminde ilk adım, yeterli oksijenasyon ve ventilasyonu sağlamaktır. Tedavi yöntemi; lezyonun tipi, hastanın eşlik eden hastalıklarının varlığı, başvuru anında aciliyeti, alta yatan tümörün doğası, hastalığın evresi ile tedaviyi uygulayacak ekibin deneyimi ve mevcut cihazlar gözönünde bulundurularak belirlenir. Kritik olmayan darlıklarda hastalara nazal kanül veya solunum maskesi aracılığıyla oksijen desteği verilir. Böyle stabil hastalarda ek tanı testleri ve tanı amaçlı fiberoptik bronkoskopi yapılabilir ancak solunum yetmezliğine doğru giden ciddi darlığı olan hastalarda ise öncelik güvenli hava yolu sağlamaktır. Bu grup hastalar yoğun bakım ünitesinde değerlendirilmeli ve tedavi edilmelidir. Güvenli hava yolu sağlamak için endotrakeal entübasyon veya acil rijit bronkoskopi gerekebilir

Hastanın yaşam beklentisi, semptomlarının düzeyi ve obstrüksiyonun distalinin açık olup olmaması, hasta seçimini belirleyen faktörlerdir. Obstrüksiyona bağlı hastada nefes darlığının fazla olması işlem için kontrendikasyon oluşturmaz, aksine bu hastalar endobronşiyal tedaviden en fazla fayda gören hasta grubunu oluşturmaktadır. Ciddi proksimal hava yolu darlığı olan hastalarda krikotiroidotomi veya trakeotomi tercih edilir. Ciddi hava yolu darlıklarında hava yolu güvenliğinden hala şüphe varsa rijit bronkoskopi yapılmalıdır.

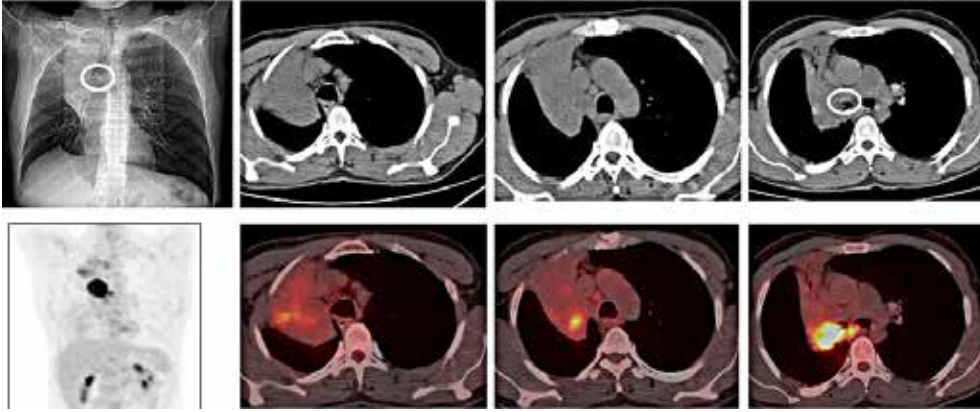
Endobronşiyal farklı tedavi yöntemleri (sıcak yöntemler, soğuk yöntemleri, mekanik rezeksiyon) vardır. Son yıllarda sıcak yöntemlerle (Lazer, elektrokoter, Argon plazma koagülasyon) mekanik tümör rezeksiyonu yöntemi kombine edilerek kullanılmaya başlanmıştır; bu şekilde hem tek başına sıcak yöntemlerin sağladığı açma başarısından daha başarılı sonuçlar elde edilmiş hem de kanama komplikasyonu en aza indirilmiştir. Günümüzde sıcak yöntemlerle kombine edilen mekanik tümör rezeksiyonu yöntemi hava yolu açıklığı sağlamada önerilen en iyi yöntem olarak tanımlanmıştır.

Burada farklı endobronşiyal tedavi yöntemlerinin kullanıldığı birden fazla işlem uygulanan multidisipliner yönetilen küçük hücre dışı akciğer kanseri bir erkek hasta örnek olarak tartışılmıştır:

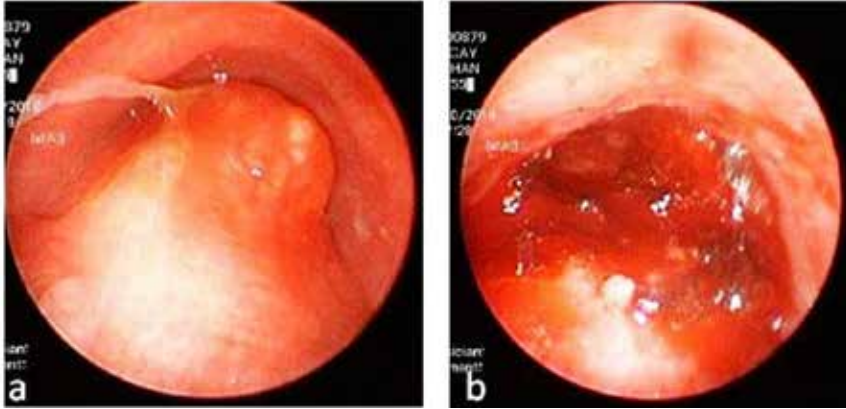
**OLGU:**

56 yaşında erkek hasta hemoptizi ve nefes darlığı şikayetiyle başvurduğu merkezde çekilen toraks tomografisinde (BT), pozitron emisyon tomografide (PET-BT) sağ hiler kitle, plevral sıvı ve mediastende lenf nodları saptanmış (resim 1). Fiberoptik bronkoskopi (FOB) sağ ana bronşta endobronşiyal lezyondan (EBL) alınan biyopsi skuamöz hücreli karsinom olarak raporlanmış. Takibinde masif hemoptizisi olan hasta aynı merkez yoğun bakım ünitesine alınarak bronşiyal arter embolizasyonu uygulanmasının ardından tedavisinin devamı için merkezimize sevk edildi. Hastanın toraks bt'si incelendiğinde büyük vasküler yapılarla yakın komşuluğundan dolayı kitleye yönelik girişimsel işlem düşünülmeydi. Uzak organ metastazı saptanmayan patolojik evrelemesi negatif olan (T4N0M0) hasta cerrahi uygun bulunmayarak (FEV1:1.7lt) palyatif radyoterapi ve kemoterapi (KT) verildi. 3000cGY RT sonrası sağ akciğerde havalanma artışı sağlandı; tedaviye 4 kür cisplatin-gemcitabin ile devam edildi. Tedavi sonrası PET-BT ile tekrar evreleme yapıldı. Hastanın tedavi sonrası FEV1 değeri 2.1 lt'ye yükseldi. Cerrahi ile tekrar konsulte edilen hastaya sağ pnömonektomi ve lenf nodu diseksiyonu uygulandı; patolojik incelemede çıkarılan nekrotik materyal içinde canlı tümör dokusuna rastlanmadı, lenf nodları reaktif olarak rapor edildi. Postoperatif 6. ay kontrolünde hemoptizi şikayetiyle yapılan FOB'da trakea distalini %85 oranında daraltan EBL saptandı. Hasta total intravenöz genel anestezi altında rijit bronkoskopi ile işleme alınarak trakea distal uçtaki tümör argon plazma koagülasyon ile koterize edilerek rezeksiyon edildi. (resim 2, video). Patoloji sonucu adenokarsinom olarak raporlandı. Genetik moleküler test sonucunda EGFR, ALK, ROS-1 negatifken PDL-1 %90 pozitif saptandı. Medikal onkolojiyle konsulte edilen hastaya sistemik tedavi önerildi. Yutma güçlüğü de tarifleyen hastaya endoskopide patoloji olmaması üzerine 2.kez palyatif radyoterapi ve eşzamanlı KT verildi. Takibinde retroözefagiyal alandaki lezyonda boyut artışı, hırıltılı solunum olması nedeniyle yapılan FOB'da trakea distalinde EBL saptandı, 2.kez girişimsel işleme alındı; debulking sonrası silikon y-stent yerleştirildi; ancak işlem sonrası stent migre oldu; revize edildi. Hastaya atezolizumab tedavisi başlandı; 1 kür sonrası ağır pnömoni gelişti, antibiyoterapi ile iyileşmeyen hastaya FOB yapıldığında sol ana bronşun daraldığı ve kurutlar olduğu saptanarak 3. Kez girişimsel işleme alındı. Sol ana bronş dilatasyonu, tümör rezeksiyonu ve kurut temizliği yapıldı. Dispnesi gerileyen genel durumu düzelen hastanın yutma güçlüğü

nedeniyle tekrar endoskopi yapıldı; özefagusta 25mm lezyon tespit edildi; stent yerleştirildi. Hastaya sistemik kemoterapi başlandı. Genel durumu iyi olan yemek vemeve başlayan hastanın halen tedavisi devam etmektedir.



Resim 1. İlk başvuru PET-BT bulgusu: Mediastende sağ alt paratrakeal ve subkarinal alanlarda 12mm LAP SUV maks: 7.6; sağ akciğer hilusunda, sağ ana bronş superior komşuluğunda izlenen 42x48 mm kitle SUV maks: 17.3, tanımlanan kitle distalinde konsolidasyon SUV maks: 5.9 sağda minimal plevral sıvı



Resim 2. a: İşlem öncesi trakeayı %85 oranında daraltan lezyon. b: İşlem sonrası açılan trakea ve sol ana bronş. Postoperatif 6. ayda hemoptizi şikayeti olan hastanın yapılan FOB' da trakea distal uçta hava yolunu %85 daraltan endotrakeal lezyon saptandı. Total intravenöz genel anestezi altında rijid bronkoskopi girilerek trakea distal ucundaki lezyon önce 60 watt argon plazma koagülasyon (APC) uygulanarak koterize edildi; takiben tümör rezeke edilerek hava yolu açıklığı sağlandı (resim 2). Çıkarılan parçanın patolojisi adenokarsinoma olarak raporlandı.

Evreleme amaçlı çekilen PET-BT de karinayı ve sağ ana bronş güdüğünü daraltan, özefagus ile sınırları net ayırt edilemeyen yaklaşık 35x40x40 mm boyutlarında ölçülen yumuşak doku lezyonunda artmış metabolik aktivite tutulumu saptandı. Özefagusun endoskopik olarak incelemesinde dış bası gözlemlendi. Hastanın genetik moleküler test sonucu EGFR, ALK, ROS-1 negatif PD-L1 %90 pozitif saptandı. Yutma güçlüğü olan hastaya palyatif RT ve takiben sistemik KT (karboplatin-paklitaksel) başlandı. Tedavi sonrası kontrol endoskopisinde dış bası ortadan kalkmış mukoza normaldi. Takibe alınan hastanın 2. ay kontrol toraks BT'sinde sağ orta zonda retroözefagial alanda sınırları özefagustan ayırt edilemeyen nodüler yumuşak doku ile solda paramedistinal alanda kollaps alanı izlendi; antibiyoterapi sonrası kontrol BT de retroözefagiyal lezyonun sebat ettiği; PET-BT de bu lezyonun yüksek metabolik aktivite tutulumu olduğu saptandı. Re-biyopsi amacıyla EBUS uygulandı, alınan biyopsi sonucu NOS olarak raporlandı; genetik moleküler test sonucu PD-L1 %80 pozitif. Hırıltılı solunum başlayan hastaya 2. Kez girişimsel işlem uygulanarak trakea orta kısımdan kaynaklanıp sol ana bronşunu tama yakın tıkayan lezyon APC ile koterize edilip rezeke edildi; sol ana bronş dilate edildi. Hastaya atezolizumab tedavisi başlandı. 1 kür tedavi sonrası pnömoni gelişen hastanın antibiyoterapiye rağmen nefes darlığında artış ve yutma güçlüğü olması üzerine FOB yapıldı; sol ana bronşun yarık şeklişinde darlığı, tümör ile infiltre olduğu gözlemlendi. Çekilen toraks BT de sol akciğerde metastatik lezyonların ortaya çıktığı saptandı. Hastaya 3. kez girişimsel işlem uygulanarak mekanik tümör rezeksiyonu ve dilatasyon yapıldı. Ancak yutma güçlüğü devam etmesi üzerine yapılan endoskopisinde özefagus 25. cm de kitle tespit edildi, tümör rezeke edilerek stent yerleştirildi. Yutma güçlüğü ortadan kalkan dispnesi gerileyen hastanın genel durumu iyi olup KT başlandı. 2.kür tedavisini alan hastanın tedavisi devam etmektedir.

Akciğer kanseri tedavisi ve takibi bu olguda olduğu gibi multidisipliner yapılmalıdır. Santral hava yolu darlığı nedeniyle hastaların hayatı ciddi tehdit altında kalabilmektedir; doğru zamanda uygun yöntemler ile güvenli hava yolunu sağlamak gerekir. Darlığın fazla olması girişimsel işlem için kontrendikasyon oluşturmaz ancak uygulayan ekibin deneyimi son derece önem teşkil etmektedir.

KAYNAKLAR

1. DuRand IA, Barber PV, Goldring J, Lewis RA, Mandal S, Munavvar M, et al. British Thoracic Society guideline for advanced diagnostic and therapeutic flexible bronchoscopy in adults. *Thorax* 2011;66(3):i10
2. Ernst A, Feller-Kopman D, Becker HD, Mehta AC. Central airway obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169(12):1278-1297.
3. ACCP 2013 guidelines symptom management in patients with lung cancer diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines; 2013. pp. 468-469
- 4 Ost DE, Ernst A, Grosu HB, et al. Therapeutic bronchoscopy for malignant central airway obstruction: success rates and impact on dyspnea and quality of life. *Chest* 2015;147:1282-98
- 5 Mudambi L, Miller R, Eapen GA. Malignant central airway obstruction. *J Thorac Dis* 2017;9 (Suppl 10): S1087-S1110. doi: 10.21037/jtd.2017.07.27

## PALYATİF BAKIMDA NUTRİSYON

Mustafa Özgür Cırık

ATATÜRK GÖĞÜS HASTALIKLARI VE GÖĞÜS CERRAHİSİ EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ

Palyatif bakım, hayatı tehdit eden hastalıklarla ilişkili hastaların ve ailelerinin yaşam kalitesini iyileştirmeyi amaçlayan multidisipliner bir yaklaşımdır. Kilo kaybı ve zayıf beslenme, palyatif bakımda sık karşılaşılan bir durumdur, bu hasta ve yakınları için ciddi bir endişe kaynağıdır.

Beslenme bozukluğu, başta kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) olmak üzere kronik solunum yetmezliği ile seyreden hastalıklarda, akciğer kanserinde ve özellikle yoğun bakımda takip gerektiren yatan hastalarda sık görülen bir sorundur. Hastalarda yemeğe ilgisizlik, iştahta azalma, bulantı, kusma, ishal, kabızlık ve gastrointestinal sistemde mekanik tıkanıklık gibi birçok nedene bağlı olarak da beslenme durumunu bozulabilir. Hastalığa bağlı artmış enerji tüketimi ve bunun beslenme ile karşılanamaması ile zaman içinde ilerleyici kilo kaybı gelişir. Kilo kaybı ve kaşeksi yaşam kalitesini ve sağ kalımı etkileyen önemli bir faktördür. Normalin altında kiloya sahip KOA'lı hastalarda prognozun kötüleştiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Akciğer kanserli hastalarda da kaşeksi kötü prognostik özelliklerden birisidir.

Kaşeksi sendromu tanı kriterleri

- Son 6 ayda kilo kaybının  $>5\%$  olması veya
- Vücut kitle indeksinin  $<20$  ve kilo kaybının  $>2\%$  olması veya
- "Appendicular" iskelet kas indeksinin sarkopeni ile uyumlu (erkekler  $<7.26$  kg/m<sup>2</sup>, kadınlar  $<5.45$  kg/m<sup>2</sup>) ve kilo kaybının  $>2\%$  olması

Beslenmenin değerlendirilmesi ve desteklenmesi palyatif tedavinin önemli unsurlarından birisidir. Beslenmenin değerlendirilmesinde birçok yöntem kullanılmaktadır. Bunlardan en sık kullanılanlar "nutritional risk screening 2002" (NRS 2002), "mini nutritional assessment" (MNA), ve "subjective global assessment" (SGA) testleridir. MNA 65 yaş üstü hastalarda önerilmektedir, SGA testinde kilo kaybı miktarı, başvurudan önceki beslenme durumu, hastalığın ciddiyeti, komorbiditeler ve gastrointestinal sistemin fonksiyonu değerlendirilir. Malnutrisyonu saptamada yardımcı biyokimyasal belirteçler ise albumin, prealbumin, "retinolbinding protein" ve transferrindir.

Kötü beslenme durumunun sonuçları palyatif bakım hastalarında düşük performans durumuyla doğrudan ilişkilidir veya yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir. Nutrisyonel tarama ve hastaların değerlendirilmesipalyatif bakımda yaşam kalitesinin artırılması için en önemli uygulamalardan biridir.

Nutrisyonel destek verilirken hastanın istekleri gözönünde bulundurulmalı ve oral besin desteği ilk amaç olmalıdır. Bu uygulama sırasında hastanın otonomisine saygı duyulmalıdır. Nutrisyonel desteğin hayatın son aşamasında hastaya sağlayacağı yarar veya oluşturacağı zararlar sağlık profesyonelleri, hasta ve hasta yakınları ile detaylı tartışılmalıdır. Hastalar iyi beslenebildiği sürece bu durum onlar için bir umut olabilir. Hasta yakınlarının yapay beslenme sürecinde ciddi endişelerinin olduğu ve bu durumun hastalığın süreciyle ilgili olduğu açık bir şekilde anlatılmalıdır.

Diyetle önerilen doğal yiyecekler yetersiz olduğunda ek oral nutrisyonel ürünler tercih edilir. Bu durum özellikle palyatif bakımda daha sık karşılaşılan bir durumdur. Oral nutrisyonel ürünler hastalarda ilk tercih edilen yöntemdir. Ancak özellikle yutma güçlüğü ve mekanik sorunlar nedeniyle oral alımın sıkıntılı olduğu durumlarda enteral beslenme ve perkutanendoskopik gastrostomigözönünde bulundurulmalıdır. Ancak hayat sonu nutrisyonel destekte invaziv girişimlerin kullanılması tartışmalıdır. Bazı gelişmiş ülkelerde parenteralnutrisyon yalnızca barsak yetmezliğinde kullanılırken halen oral nutrisyona destek amaçlı kullanan merkezler vardır. Bu uygulamalarda hastaya sağlanacak yarar ve maliyet gibi unsurlar değerlendirilmelidir.

Eicosapantoneic acid gibi oral nutrisyona eklenen spesifik ürünlerin kilo alımını sağlamak için enerji ve protein sağlamaya ek olarak özellikle kanser kaşeksisinde inflamatuvar yanıtı baskılayıcı etkisi mevcuttur. Bu konuda izokalorik nutrisyonel destek ürünleriyle yapılan karşılaştırmalarda düşük ölçekli çalışmalar faydalı olduğunu gösterirken geniş randomize çalışmalar ek olumlu sonuçlar ortaya çıkarmamıştır.

Sonuç olarak hastalarda kaşeksi ve beslenmeyi engelleyen birçok semptomun olduğu palyatif bakım merkezlerinde nutrisyonel destek en önemli uygulamalardan biridir. Nutrisyonel desteğin planlamasında hasta ve yakınlarının istekleri ve etik değerlendirmeler göz önünde bulundurulmalıdır. Kapsamlı bir nutrisyonel değerlendirme yapılarak hastalara uygun olan beslenmenin ve sıvı desteğinin planlanması yaşam kalitesini artırmak açısından oldukça önemlidir.

REFERANSLAR:

World Health Organization (WHO) definition of palliative care, available online at <http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en> (Accessed on October 20, 2011).

Hallin R, Janson C, Arnardottir RH, et al. Relationbetweenphysicalcapacity, nutritionalstatusandsystemicinflammation in COPD. ClinRespir J 2011; 5(3): 136-42.

Fearon K, Strasser F, Anker SD, et al. Definition andclassification of cancercachexia: an internationalconcensus. LancetOncol 2011; 12: 489-95.

ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients Clinical Nutrition 36 (2017) 11-48.

Schwartz, DeniseBaird, et al. Incorporating palliative care concepts in to nutrition practice: across the age spectrum ." Nutrition in ClinicalPractice 31.3 (2016): 305-315.

Yaşlı Hastada Yeni Oral Anti K oagulan (YOAK) Deneyimleri  
FEZA UĞURMAN

Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Dünya üzerinde 2050 yılında 60 yaşının üzerindeki insan sayısının 2 milyar olacağı tahmin edilmektedir. Türkiye'de ise, 60 yaş ve üzeri nüfusun 2050 yılında 26 milyonu, 2075 yılında ise 31 milyonu bulacağı düşünülmektedir. Yaşlandıkça venöz tromboemboli (VTE) riskinin arttığı da bilinmektedir. Yaşlı hastalarda bir çok komorbid durumun olması ve çoklu ilaç kullanımının yol açacağı ilaç etkileşimleri de göz önüne alınır, pulmoner tromboemboli tedavisinin genç kişilere göre daha zor olacağı aşikârdır. Venöz tromboemboli tedavisinde uzun süredir kullanılan düşük molekül ağırlıklı heparin ve idamede kullanılan K vitamin antagonisti, ülkemizde hala geniş ölçüde tercih edilse de, yeni çıkan oral direkt trombin inhibitörü ve direkt oral faktör Xa inhibitörleri, gerek takip gerektirmemeleri, gerek ilaç etkileşimlerinin az olması nedeniyle giderek daha çok kullanılır hale gelmiştir. YOAK denildiğinde Dabigatran , Apiksaban, Edoksaban ve Rivaroksaban anlaşılmaktadır. Dabigatran trombini doğrudan inhibe etmekteyken diğerleri faktör Xa için direkt inhibitörler olarak anılırlar. Ülkemizde bulunan bu maddelerin dışında betriksaban da yurt dışında kullanılmaktadır. Doğrudan yaşlı hastalarda yapılan karşılaştırmalı çalışmalar yoktur. Yaşlı hastalarda bu ilaçlarla ilgili elde edilen bilgiler çalışmaya alınan popülasyondan elde edilen subgrup analizlerinden ve meta-analizlerden gelmektedir. Yine hangi maddenin yaşlı hastalarda daha etkin ve güvenli olduğunu doğrudan saptayabilecek karşılaştırmalı çalışmaların olmadığı görülmektedir.

YOAK'lar yaşlı hastalarda, konvansiyonel antikoagülanlarla kıyaslandığında üstün etkinlikleri ve güvenli profilleri nedeniyle ilk tercih edilecek ilaçlar arasına girmişlerdir.

Bu konuşmada yukarıda adı anılan bu dört maddenin özellikleri (kullanımları, etkinlik ve güvenli olup olmadıkları, ilaç çakışmaları, takip gerektirip gerektirmediği, yeni kullanım alanları) literatür eşliğinde tartışılmıştır.



## PULMONER DOLAŞIM VE DÜZENLENMESİ (KONUŞMA ÖZETİ)

(TÜSAD, Solunum 2019/ 27 Ekim 2019/A salonu /Oturum 16 /Panel/ 16:15-16:30)

Muhittin Onur Yaman

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

### Giriş

Akciğerlerimizin kan dolaşımı kendine has özellikleri ile diğer organlardan farklı bir karaktere sahiptir. Gerçek anlamda iki ayrı kan dolaşımına sahip olan tek organ olması bu spesifik karakteristiği oluşturan nedenlerin başında gelir.

Akciğerlerin perfüzyonu, pulmoner dolaşım ve bronşiyal dolaşım ile gerçekleşir. Pulmoner dolaşım kalbin sağ ventriküler debisinin tamamını alarak venöz kanı akciğerlere, alveoler seviyeye taşır. Bronşiyal dolaşım ise sol ventriküler debinin küçük bir kısmını alarak sistemik arteriyel kanı, terminal bronşiyoller seviyesine kadar ulaştırır. Pulmoner dolaşımın temel görevi alveollerin etrafını bir ağ gibi saran pulmoner kapillerdeki venöz kanı gaz değiş-tokuşunun gerçekleşeceği solunum membranına ulaştırmaktır. Dolaşımın diğer görevlerinden birinde bazı vazoaaktif maddelerin metabolize edilebilmesine olanak sağlamaktır. Akciğerler, mikrosirkülasyonu tüm kardiyak debiyi alan bir organ olarak; Anjiyotensin I dönüştürücü enzimin (ACE) ekspresyonuna ev sahipliği yapar. Bu enzim gerek Anjiyotensin II aktivasyonu gerekse bradikininlerin inaktivasyonunda da önemli rol oynar. Ayrıca Norepinefrin, bazı prostaglandinler ve serotoninin de belirli oranda inaktivasyona uğradığı bilinmektedir. Tüm bu fonksiyonların yanı sıra pulmoner dolaşım bir kan filtresi ve gerektiğinde bir rezervuar gibi işlev görebilir.

### Pulmoner Kan Akımını Etkileyen Faktörler

Doku seviyesinde homeostatik ihtiyaçlarının giderilmesi için gerçekleştirilecek olan değiş-tokuş işlevinin kapiller damarlarda meydana geldiği bilinir. Kapillerlerde kan akımının devam edebilmesi için arteriyel uçtaki basınç ile venöz uçtaki basınç arasında bir farklılık olmalıdır. Çünkü bu farklılık kanın akışını sağlayacak olan itme basıncını oluşturur.

Dolayısıyla pulmoner yataktaki kan akımını etkileyecek temel faktörler sırasıyla, Pulmoner vasküler direnç, Arterio-venöz basınç farkı, Akciğer hacim değişiklikleri, Alveoler basınç, Yerçekimi, Mekanik stres ve Hipoksi olarak sıralanabilir.

### Pulmoner Vasküler Direnç (PVD)

Vasküler direnç; bir vasküler yatakta kanın akışına karşı oluşan dirençtir. Bu direnç sistemdeki basıncın oluşumundaki en temel etkindir. Sistemik dolaşımda kanın akışına karşı oluşturulan direncin büyük bir kısmı (yaklaşık %70) direnç (rezistans) damarları olarak adlandırılan sistemik arteriyollerden kaynaklanır. Bu homojen dağılım pulmoner vasküler yatağın spesifik karakterinin bir sonucudur. Akciğerlerimiz tepesi ile tabanı arasında yaklaşık 30 cm'lik yükseklik farkı bulunan organlardır. Dolayısıyla yer çekiminden kaynaklanan hidrostatik basınç farklılıklarını yenmek daha düşük basınç değerleri ile mümkün olacaktır.

Vasküler yatağın yapısı dikkate alındığında direncin belirlenmesinde damar dışı faktörlerin de önemli bir etki oluşturduğu görülür. Pulmoner vasküler direnci etkileyen faktörler; pasif ve aktif faktörler olarak kategorize edilebilir.

### Pasif faktörler;

Transmural Basınç; Akciğer Hacim Değişiklikleri, Kan Akımı; Viskozite ve Yerçekimi olarak sıralanabilir.

### Aktif faktörler ise ;

Nöral Kontrol, Hümorale Kontrol, Diğer Mekanizmalar ve Hipoksi olarak sıralanabilir.

Özellikle Hipoksik etkiye bir parantez açmak gerekirse;

Hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon yanıtı dereceli bir yanıttır; alveoler  $P_{O_2}$  100 ila 150 mm Hg aralığındayken başlar, 20 ila 30 mm Hg seviyelerine kadar artarak devam eder.

Pulmoner arteriyollerin hipoksik maruziyet karşısında vazokonstüksiyon cevabı verdiği bilinmektedir. Bu eşsiz cevap hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon (HPV) olarak adlandırılır ve mekanizması tam olarak anlaşılmamıştır. Tepki lokal olarak, yani yalnızca alveoler hipoksi alanında gerçekleşir. Merkezi sinir sistemine bağlantı gerekli değildir. Hipoksi pulmoner endotelden veya mast hücrelerinden vazoaaktif bir maddenin salınmasına neden olabilir. Histamin, serotonin, katekolaminler ve prostaglandinlerin bu maddelerden bir olabilir ancak deneysel çalışmalarda bu maddelerin hiçbiri HPV yanıtını tamamen taklit edemez. Bu süreçte NO salınımının baskılanması da başka bir yolak olarak düşünülebilir. Ancak muhtemeldir ki birkaç yolak birlikte hareket eder. Son çalışmalar, hipoksinin, hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon üretmek için doğrudan pulmoner vasküler düz kas üzerinde etkili olduğunu göstermiştir. Hipoksi, düz kas hücresinde bulunan ve hücre dışına  $K^+$  akışını sağlayan kanalları bloke ederek hücrenin de polarize olmasını ve voltaj bağımlı  $Ca^{+2}$  kanallarının açılmasını sağlar, intraselüler  $Ca^{+2}$  konsantrasyonunun artışı damar düz kaslarında kasılmaya neden olur.

## PULMONER DOLAŞIM (KONUŞMA ÖZETİ)

(TÜSAD, Solunum 2019 / 26 Ekim 2019/ Solunum Sistemi Fonksiyonel Değerlendirmesi / Kurs / Akciğer Fizyolojisi / 09:55-10:50)

Muhittin Onur Yaman  
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Tıp biliminin gelişimi ile birlikte her geçen gün, insan yaşamını tehdit eden birçok hastalığın tedavi edilebilmesi olanaklı hale gelmektedir. Günümüzde solunum sistemi hastalıkları insan sağlığını tehdit eden hastalıkların önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Gerek akciğerlerimize gerekse solunum sistemini oluşturan diğer organlara ait patolojilerin daha iyi anlaşılabilmesi, bu sistemin temel fonksiyonu ile ilgili bilgilerin bilinmesi ile mümkündür. Sekiz yüz yılı aşkın bir süre zarfında İnsan akciğerlerinin fonksiyonel yapısı incelenmekte ve solunum sisteminin fizyolojik alt yapısı çalışılmaktadır. İnsanda akciğer kan dolaşımının aydınlatılması ile ilgili çalışmalar. 1200'lü yıllara kadar gider. Akciğer dolaşımımızın iki ayrı dolaşımın bir arada gerçekleştiği bir sistem olduğu bilgisi o zamanlardan beri bilinmektedir.

Akciğer dokusunun kan ihtiyacı hem bronşiyal dolaşımı hem de pulmoner dolaşımı içeren bir sistem aracılığı ile sağlanır. Bronşiyal kan akımı, doğrudan doğruya aortadan ya da interkostal arterlerden köken alan ve terminal bronşiyoller seviyesine kadar arteryel kan sağlar. Bronşiyal arterlerdeki kan basıncı, diğer sistemik arterlerdeki ile neredeyse aynıdır. Aynı zamanda hiler lenf nodlarına, viseral plevraya, pulmoner arterlere ve venlere, önemli sinirlere ve özefagusa kan akışı sağlarlar. Ancak bronşiyal dolaşımın venöz dönüşü anatomik "sağdan sola şantı" oluşturur. Venöz kanın bir kısmı azigos ve hemiazygos damarlarına dönerken, önemli bir kısmı pulmoner venlere karışır.

Pulmoner kan akımında ise sağ ventrikülden pompalanan kan pulmoner kılcal damarlarda yol alarak alveolar hava ile gaz değiş tokuşuna girer. Sağ ve sol ventriküller birbirlerine seri olarak bağlı olduğundan, pulmoner kan akımı yaklaşık olarak sol ventriküller debinin tamamına, yani kalp debisine eşittir. Pulmoner dolaşımdaki damarlar, sistemik dolaşımdakiler ile karşılaştırıldığında çok daha ince duvar yapısına sahiptirler ve hızla terminal dallara ayrılırlar. Bu dallar daha ince duvarlara ve daha büyük iç çapa sahiptirler. Ayrıca, çok daha fazla sıkışabilir-baskılanabilir-genişleyebilirler. Bu durum pulmoner dolaşımdaki düşük basıncın temel nedenidir. Değişken alveolar ve intraplevral basınçlara maruz kalan pulmoner damarlar; yerçekimi, vücut pozisyonu, akciğer volümü, intaalveolar ve intraplevral basınçlar, intravasküler basınç değişiklikleri damar çapı üzerinde, etkili olur. Dolayısı ile Pulmoner Vasküler Direnç (PVD) tüm bu pasif etkenlerden etkilenir.

Farklı akciğer hacim seviyelerinde PVD üzerinde farklı etkiler oluşur. Bu etki "U" benzeri bir eğri ile gösterilir. Alveolar ve extra-alveolar damarları ve bu damarların çaplarının inspirasyon-ekspirasyon sırasında nasıl değiştiğini kısaca değerlendirecek olursak, birbirleriyle seri olarak bağlı iki direnç grubu olarak düşünülebileceğinden, alveolar ve ekstraalveolar damarların dirençleri toplanarak değerlendirilir. Bu damarlardan bir grubun çapı artarken bir grubun çapı daralarak, fonksiyonel rezidüel kapasite seviyesinde PVD'nin en düşük halinde kalmasına, yüksek ve düşük akciğer hacimlerinde ise artış göstermesine neden olur. Pulmoner dolaşımdaki bir farklı yanıt da kalp debisi artsa dahi sistemdeki basınç değişikliğinin sınırlı kalmasıdır. Bu durumun temel nedeni genişleyebilir damar yapısı ve normalde perfüze olmayan damarların basınç artışı ile açılması ve kan dolaşımına katılmasıdır. Yer çekimi de pulmoner kan akımının karakteristiğini etkiler. Özellikle ayakta duran sağlıklı bir insan da akciğerlerin tepesi ile tabanı arasındaki hidrostatik basınç farklılıklarından dolayı pulmoner kapillerlerdeki kan akımı ve basınç bölgesel değişiklikler gösterecektir.

Pulmoner vasküler düz kas tonusundaki değişiklikler aktif olarak da düzenlenir. Özellikle alveolar hipoksi durumunda o bölgedeki vasküler yatağın konstriksiyonu ile bu bölgeye ulaşan kan akımını azaltarak, perfüzyonun daha iyi ventilasyon sağlanan bölgelere yönlendirilmesini amaçlayan koruyucu bir cevap olan "Hipoksik Pulmoner Vazokonstriksiyon" cevabı mekanizması tam olarak aydınlatılmamış olsa da; oksijene duyarlı voltaj kapılı K<sup>+</sup> kanallarının inhibisyonunun, pulmoner arterin küçük dallarındaki düz kas hücrelerini depolarize ettiği ve bu depolarizasyon dalgasının düz kas hücrelerinde voltaj kapılı Ca<sup>+2</sup> kanallarını aktive ederek, düz kasın kasılmasına ve damarların daralmasına neden olduğu düşünülmektedir.

## KLİNİKLERDE TÜTÜN BAĞIMLILIğI

Davranışsal Yaklaşımlar Davranışçı  
Bilişsel Yöntemler

Özlem Sönmez

Sağlık Bilimleri Üniversitesi  
Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Giriş ve Terminoloji

Biliş; canlının bir nesne yada olayın varlığına ilişkin bilgili ve bilinçli duruma gelmesidir. Bilişsel ; bilişle ilgili, zekanın işleyişi ile ilgili(cognitive)fonksiyonudur. Farklı kaynaklardan gelen algı, tecrübe , inanç gibi bildirimleri bilgiye çevirmek için özümseme ve işleme kabiliyetidir. Bilişsellik, öğrenme dikkat , bellek, dil, akıl yürütme,karar verme gibi farklı bilişsel süreçleri kapsar ve bu bizim entellektüel gelişim ve tecrübemizin bir parçasını oluşturur. Bilişsel süreçler; içinde yeni bilgileri birleştirip kararlar verdiğimiz süreçlerdir.Bu süreçlerde farklı işlevler rol oynar, bu işlevlerin her biri yeni bilgileri birleştirmek ve bizi çevreleyen dünyayı anlamamız için birlikte çalışırlar.Bu bilişsel süreçler genellikle hızlı ve aralıksız ve biz farkına varmadan çalışırlar.

Madde bağımlılığı o maddenin zorunlu kullanımı yada kullanım kontrolünün kaybıdır. Başka bir deyişle kişiler istemedikleri halde maddeyi kullanmak zorunda kalırlar , kötü etkilerini bilmelerine rağmen kullanıma devam ederler.Yada düşünmedikleri kadar fazla miktarda kullanırlar.Bağımlılık kronik bir hastalıktır, bırakma ve başlamalarla devam eder.Madde kullanımı bağımlılık temelindeki psikolojik süreçler;

**Pozitif** pekiştirici etkiler; hoşa giden sonuç oluşturan davranışların yapılma sıklığının artması  
**Negatif** pekiştirici etki ; sıkıntıdan kurtaran davranışları kuvvetlendirmek

## GÖĞÜS HASTALARINA EVDE BAKIM HİZMETİ

Gülçin Bozkurt

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Sağlık Bilimleri Fakültesi

Evde bakım hizmeti (EBH); hasta kişilere, aileleri ile yaşadıkları ortamda, sağlık ekibi tarafından rehabilitasyon, fizyoterapi, psikolojik tedavi dahil tıbbi ihtiyaçlarını karşılayacak şekilde sağlık, bakım ve takip hizmetlerinin sunulmasıdır. Evde bakımda birey ve aile; fiziksel, sosyal, duygusal, ekonomik ve çevresel boyutlarıyla ele alınmakta, bütüncü bakış açısına sahip multidisipliner ekip anlayışı ile hizmetler yürütülmektedir.

Evde bakımın avantajları;

Mortalite ve morbidite azalır,

Hastanın çevre ile olan iletişimi iyileşmeyi hızlandırır.

Enfeksiyona yakalanma riski azalır.

Kesintisiz, kaliteli, standart hizmet sunulur.

Tedavi ve bakım maliyeti düşer ve zamandan tasarruf sağlanır.

Hastalar fonksiyonel olarak gerçek ortamlarında değerlendirilir ve kişiye özel bakım verilir.

Ailenin bir arada olması ve en üst düzeyde bağımsızlık sağlanır.

Hastalığın aileye etkileri değerlendirilebilir, fiziksel, ruhsal yorgunluk ve ailenin yaşadığı stres azalır.

Terminal dönemde hastaların fiziksel ve psikolojik rahatlığı desteklenir.

Bugün demografik yapıdaki değişim (yaşlı nüfusun artması), kronik hastalıkların artması, sağlıkta dönüşüm (neo liberal politikalar), evde bakım konusunda ki yaklaşımlar, kurumsal bakım hizmetlerindeki yetersizlikler, maliyet, hasta/ailenin memnuniyeti ve evde kullanılabilen solunum cihazlarındaki gelişmelere bağlı olarak bakım ve tedavisi evde sürdürülen göğüs hastalarının sayısı giderek artmaktadır. Göğüs hastalıklarında tedaviye uyum ve pulmoner rehabilitasyonun evde daha başarılı yürütüldüğü bildirilmektedir. Tüberkülozlu hastaların evde bakım ile ilgili tercihlerinin araştırıldığı bir çalışmada, hastaların %51'inin sakin, rahat, huzurlu olduğu için evde bakımı tercih ettiği saptanmıştır.

Acil başvurularının %25'ini göğüs hastalıkları oluşturmaktadır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ölüme neden olan ilk 3 hastalık arasında yer almakta ve 40 yaş üstü yetişkinlerin % 20'sinin KOAH'lı olduğu bildirilmektedir. Acil servise atak ile başvuran her dört KOAH'lıdan birinin evde bakıma uygun olduğu ve evde bakılabileceği bilinmektedir. ABD'de evde sağlık hizmeti alan 7.6 milyon hastanın %11'inde primer tanının solunumsal hastalık olduğu, solunum hastalığı nedeniyle EBH'ne en fazla sevk edilen hastaların KOAH'lı olduğu belirlenmiştir. Ülkemizde 2.5-3 milyon KOAH'lı hasta olduğu, bunların, 127 binin her yıl hastaneye yattığı bildirilmektedir.

Evde bakılan göğüs hastaları patolojik özelliklerine göre sınıflandırılmıştır. Evde bakım gereken göğüs hastalıkları; obstrüktif olanlar (koah, astım, kistik fibrozis, bronşektazi), restriktif olanlar (kifoskolyoz), nöromusküler hastalıklar grubunda ( ALS, post polio sendromu) ve diğerleri (akciğer maligniteleri, akciğer transplantasyonu, pulmoner hipertansiyon, pnömoni, post torakotomi) şeklinde sınıflandırılmaktadır.

Göğüs hastalarının solunum, yeme, içme, boşaltım vb. gibi günlük yaşam aktivitelerine yönelik bakım gereksinimleri ve tıbbi durumu değerlendirilmelidir. Göğüs hastasının gereksinimini saptamak için yapılacak değerlendirme kapsamında;

Tıbbi durumunun,

Beslenme yetersizliği,

Sigara kullanımı ve diğer pulmoner risk faktörleri,

Semptomları, kullandığı ilaçlar, aşılar ve inhaler ilaç teknikleri ile ilgili bilgi ve beceri düzeyi,

Fiziksel değerlendirme (kan basıncı, kalp hızı, solunum sayısı, solunum sesleri, boy ve vücut ağırlığı, vücut ısısı, siyanoz, periferel ödem ve genel görünüm için inspeksiyon, oksijen saturasyonu (istirahatte, farklı pozisyonlarda, günlük yaşam aktiviteleri sırasında, yürüme ev egzersiz sırasında) ve dispne değerlendirmesi,

Laboratuvar bulguları, işitme, görme ve konuşma kaybı, duyu kaybı, koordinasyon kaybı,

Hastanın fiziksel ortamı, evin hastaneye uzaklığı, sosyal durum, yardımcı ve destek durumu,

Oksijen tedavisi, aeresol tedaviler, ventilatör desteği, evde izlem cihazları, yürüme ve mobilite yardımcıları, hastane yatakları ve ilgili cihazlar, yardımcı banyo araçları vb. değerlendirilmelidir.

Göğüs hastalarına evde verilen hizmetler;

Hasta ve ailesinin eğitimi,

Sigaranın braktırılması,

Pulmoner rehabilitasyon,

Reçete edilen tedavi, prosedürlerin uygulanması,

Solunumsal cihaz uygulanması, eğitim, takip, bakım,  
Laboratuvar incelemeleri için örnek alınması,

Ev ortamının hasta yaşamına uygunluğunun sağlanması,  
Bakım veren bireyleri desteklenmesi/ alternatif hizmet sunumu,  
Ventilatör bağımlı hasta takibi, bakımı takip eden göğüs hastalıkları uzmanı ile iletişim,  
Yaşamın sonu bakımın planlanması, takip eden göğüs hastalıkları uzmanı ile iletişim

Evde mekanik ventilasyon; ventilasyonun üç aydan daha uzun bir süre ile trakeostomiden veya noninvaziv olarak maske ile hastane dışında kişinin evinde veya başka bir bakım evinde uygulanmasıdır. Sekresyonlarını atamayan, yutma refleksi etkilenmiş, 24 saat pozitif basınç desteği gerektiren hastalarda trakeostomiden invaziv mekanik ventilasyon uygulaması daha güvenlidir.

Kronik göğüs hastalarında uzun süreli, evde noninvaziv ventilasyon (NİV) kullanım sıklığı giderek artmaktadır. Kronik solunum hastalarında özellikle kronik hiperkapnik solunum yetmezliğinde taburculuk sonrası evde NİV uygulaması, atak nedeni ile acile başvuru sayısını azalttığı için önemlidir. Evde uzun süreli noninvaziv ventilasyon tedavisinden fayda görebilecek hasta grupları; Göğüs duvarı patolojileri (kifoskolyoz, tüberküloz sekeli, obezite hipoventilasyon sendromu), KOAH, Bronşektazi, kistik fibrozis, Solunum kontrol anormallikleri (Ondine's Curse, Cheyne-Stokes solunumu) vb. İsviçre'de 2000 yılında en sık evde NİV tedavisinin kronik obstrüktif akciğer hastalığında kullanıldığı bildirilmektedir. Göğüs hastaları; konuşabiliyor, yemeğini yiyebiliyor ve günlük yaşam aktivitelerini yürütebiliyor ise aralıklı NİV uygulanabilir.

Maske ile non invaziv mekanik ventilasyon (NIMV) uygulacak göğüs hastalarında taburculuktan önce mutlaka uygun ventilatör, maske, mod seçimi ve ventilatör ayarları yönünden değerlendirilmeli, hasta ve aile eğitilmelidir. İlk kontrolün taburculuktan itibaren bir-iki ay içinde yapılması ve klinik ve arter kan gazı ile yılda iki kez düzenli kontrollerin yapılması önerilmektedir.

Evde bakım hizmetleri, iyi bir eğitim ve ciddi kontrol gerektiren zor bir alandır. Birçok avantajının yanı sıra ev ortamı yeni risk ve sorunları beraberinde getirebilir. Hizmet verenlerin alışmış olduğu bir ortam dışında hizmet vermesi verimliliğini azaltabilir ve hizmet sunumunu zorlaştırabilir. Sağlık personelinin sürekli hastanın yanında bulunamaması, acil durumlarda hemen müdahale edecek profesyonel bir kişinin olmaması kritik durumlarda geri döndürülemez sonuçlara yol açabilir. Sürekli hasta ile birlikte olmak aile üyelerinde stres yaratabilir. Bakımı üstlenen aile üyelerinin eğitilmemesi durumunda hastaların tedavisinde sorunlar sık yaşanabilir.

Evde bakılan göğüs hastalarına yönelik hemşirelik bakım modellerinin geliştirilmeli, konu ile ilgili bilimsel çalışmalar yapılmalıdır. Hemşirelik bakımı planlanırken günlük yaşam aktivitelerindeki sınırlılıklar, sistemlerdeki yetersizliklerin mümkün olduğunca giderilmesine yönelik yaklaşımlara yer verilmelidir. Hastanın mevcut potansiyeli saptanarak günlük yaşam aktiviteleri için desteklenmeli ve sorunlarla baş etme yolları öğretilmelidir.

Göğüs hastalarının Evde bakımı için ulusal düzeyde benimsenmiş modeller olması gerekmektedir. Literatürler incelendiğinde hastane merkezli (göğüs hastalıkları kliniği) veya I. Basamak düzeyinde yürütülen modellerin olduğu görülmektedir.

Kronik göğüs hastalıkları evde bakım modelleri

Hastane merkezli uygulamalar

Evde hastane

Erken destekli taburculuk (<48 st)

Destekli taburculuk (48>)

Basamak uygulamalar

Vaka yönetimi

Hospis

Ülkemizde ulusal düzeyde göğüs hastaları için evde bakım modeli bulunmamaktadır. Evde bakım hizmet standardı için ulusal düzeyde benimsenmiş bir modele gereksinim vardır. Ayrıca hasta sevk kriterlerinin belirlenmesi, insan gücü ve alt yapı planlaması, tanı ve tedavi yaklaşımlarının tanımlanması ve hukuki alt yapı ile ilgili durumun değerlendirilmesi gerekmektedir.

Sağlık Bakanlığı tarafından 2010 yılında yayınlanan yönerge doğrultusunda, illerde, Sağlık Müdürlüğü bünyesinde Evde Sağlık Hizmetleri Koordinasyon Merkezi kurularak hizmet verilmeye başlanmıştır. Evde sağlık hizmetine ihtiyacı olanlar Türkiye'nin her yerinden 444 38 33 (444 EV DE) numaralı telefonu arayarak koordinasyon merkezlerine ulaşmaktadır. Ayrıca toplum sağlığı merkezleri, aile hekimleri veya Sağlık Bakanlığı'na bağlı devlet hastaneleri ve eğitim araştırma hastanelerinde kurulmuş olan evde sağlık hizmeti birimlerine telefonla, sözlü veya dilekçe ile yazılı olarak başvuru yapılabilmektedir. Bu birimler randevu sistemi ile mesai saatleri içinde çalışmaktadır. Evde bakım hizmetini üstlenen diğer bir kurum belediyelerdir. 2004 yılında Belediye Kanunu'nda yapılan düzenleme ile belediyelerin yaşlı, düşük, özür ve dar gelirli sosl sosyal yardım verilmesi zorunlu kılınmıştır. Uygulamada belediyeler genelde ücretsiz olarak ulaşım hizmetleri, evde sonda uygulama, kan alma, tansiyon takibi, serum takma, enjeksiyon, basınç ülseri bakımı gibi hemşirelik hizmetleri yanında sosyal hizmetler de verebilmektedir. Türkiye'de son yıllarda özellikle büyük şehirlerde, özel sağlık kuruluşları tarafından verilen evde bakım hizmetleri de yaygınlaşmakta ancak bu hizmetler hakkında sağlıklı istatistiksel verilere ulaşılamamaktadır.

Türkiye’de 2011 yılında Sağlık Uygulama Tebliği’nde (SUT) yapılan değişiklikle, Sağlık Bakanlığı birimlerince verilen evde bakım hizmetleri gününbirlik tedavi kapsamında, hastalara yapılacak olan harcamalar Sosyal Güvenlik Kurumu tarafından ödenmektedir. Evde sağlık hizmeti için hastanın muayene, tedavi ve kullanılacak malzemeye para ödememesi için bu hizmeti hastanelere bağlı evde sağlık birimlerinden alması gerekmektedir.

Sonuç olarak: Ülkemizde evde bakım ile ilgili tanımlar karışık ve evde bakılan göğüs hastalarının sayısı bilinmemektedir. Ülkemizde farklı kurumlar tarafından verilen hizmetler yeterince koordine ve standardize değildir. 24 saat takip ve tedavi hizmeti verebilecek yeterli sayıda ve nitelikte evde bakım ekibinin olmaması nedeni ile bu hastaların bakımında sorunlar yaşanmakta ve hastaneye başvurular artmaktadır. Aile bakım sürecinde genellikle yalnız kalmaktadır. Mevzuata aykırı, kayıt dışı hizmet sunumu ve denetim eksikliği evde bakım sürecinde sıklıkla çözüm bekleyen alanlardır. Türkiye’de evde bakım hizmetlerinin geliştirilmesi için ülkemizdeki sağlık sistemi ve sosyal hizmetler ile uyumlu, toplum gereksinimine cevap verebilecek, sosyal, ekonomik ve kültürel yapıya, uluslararası, çağdaş ve bilimsel standartlara uygun ve ülke kaynakları ile karşılanabilecek, modeller belirlenmeli, evde bakım hizmetlerinin standardizasyonu sağlanmalıdır. Ayrıca multidisipliner ekip içinde önemli rol ve sorumlulukları olan hemşirelerinde göğüs hastalarının evde bakımına yönelik hemşirelik bakım modeli belirlenmesi gerekmektedir.

#### Kaynaklar

Altuntaş M, Yılmaz TT, Guclu YA. ve ark. Evde Sağlık Hizmeti ve Günümüzdeki Uygulama Şekilleri. Tepecik Eğitim Hast Derg 2010;20:153-158.

Aydoğdu M. Ev tipi BiPAP endikasyonları, ayarları ve hasta takibi. Editör: Öcal S. Noninvaziv mekanik ventilasyon uygulamaları, TÜSAD Eğitim Kitapları Serisi, 2017, 189-99.

Aksoy H, Kahveci R, Şencan İ, Kasım İ, Özkara A. Evde bakım hizmetlerine genel bakış ve Türkiye’deki mevcut durum. [Turk Med J. 2015;7\(2\): 162-168.](#)

Bahar M. Evde Mekanik Ventilasyon Tedavisi. Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi 2008;6(4):21-7.

Başbakanlık Mevzuatı Geliştirme ve Yayın Genel Müdürlüğü. Evde Bakım Hizmetleri Sunumu Hakkında Yönetmelik. Ankara: Resmi Gazete: Sayı 25751;10.03.2005.

Can ÖS, Ünal N. Evde bakım ve tedavi. Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi 2008;6(4):6-13.

Garner, D.J., Berlowitz, D.J., Douglas, J., Harkness, N., Howard, M., McArdle, N., Naughton, M.T., Neill, A., Piper, A., Yeo, A., Young, A. Home mechanical ventilation in Australia and New Zealand. Eur Respir J, 2013;41: 39-45.

Kara K, Aştı T. Kronik obstrüktif akciğer hastalığının evde bakımı. AUTD 2002; 34: 75-81.

Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Ambrosino N, Escarabill J, Farre R, Fauroux B, et al. Patterns of home mechanical use in Europe: Results from the Eurovent survey. Eur Respir J 2005;25(6):1025-31.

Nasilowski, J., Szkulmowski, Z., Migdal, M., Andrzejewski, W., Drozd, W., Czajkowska-Malinowska, M., Opuchlik, A., Chazan, R. Prevalence of home mechanical ventilation in Poland. Pneumonol. Alergol. Pol. 2010;78(6): 392-398.

National Association for Homecare and Hospice: Basic Statistics About Home Care; Updated 2008. Washington, DC. The National Association for Home Care and Hospice; 2008.

Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Göğüs hastalıklarında evde sağlık hizmeti sunumu, 2011, Ankara.

Sağlık Bakanlığınca Sunulan Evde Sağlık Hizmetlerinin Uygulama Usul ve Esasları Hakkında Yönerge. 01.02.2010; 3895 sayılı makam onayı. <http://www.saglik.gov.tr/TR/belge/1-339/yonergeler.html>

Sönmez Düzkaya D, Bozkurt G. Yoğun Bakım Hastasının Evde Bakımı. Yoğun Bakım Hemşireliği Dergisi 2012;16(1):21-8

Tollefsen E, Gulsvik A, Bakke P, Fondenes O. Prevalence of home ventilation therapy in Norway. Tidsskr Nor Laegeforen 2009;129: 2094-2097.

Yılmaz M, Sametoğlu F, Akmeşe G, Tak A, Yağbasan B, Gökçay S ve ark. Sağlık hizmetinin alternatif bir sunum şekli olarak evde hasta bakımı. Istanbul Med J 2010;11(3):125-132.

## BRONKOSKOPİ ÜNİTESİ, HASTA HAZIRLIĞI, İŞLEM ÖNCESİ DEĞERLENDİRME, ANESTEZİ

Özlem Soğukpınar  
SÜREYYAŞA GÖĞÜS KALP DAMAR EĞTM. VE ARAŞ. HASTANESİ

Bronkoskopi; trakeobronşiyal ağacın görüntülenmesini, tanısal ve terapötik uygulamaları sağlayan girişimsel bir işlemdir. Hastalar Bronkoskopi işlemi öncesi klinik olarak değerlendirilmeli, endikasyonlar ve kontrendikasyonlar dikkatle incelenmelidir. İşlem öncesi riski olmayan hastalarda kan tetkikleri zorunlu değildir; ancak kanama riski olanlarda koagülasyon testleri mutlaka yapılmalıdır. Biyopsi planlanıyorsa trombosit sayısı  $>50000$ , INR  $<1,5$  olmalıdır. BUN  $>30$ mg/dl, kreatinin  $>3$ mg/dl olduğunda kanama açısından dikkatli olunmalıdır. Klopidoğrel kullanılıyorsa 5 gün önceden kesilmelidir, düşük doz Aspirin (100 mg/gün) kullanılıyor ise kesilmeden işlem yapılabilir. Varfarin kullanımında, ilaç kesilerek DMAH'e geçilir, işlemden 12 saat önce DMAH de kesilir. Koroner arter hastalığı ve koroner stenti olan hastalar Kardiyoloji ile konsülte edilmelidir. Akut MI sonrası güvenli FOB yapılabilmesi için 4-6 hafta geçmiş olmalıdır. İşlemden önce en az 4-6 saatlik açlık, 2-4 saat susuzluk tercih edilir. Bronkoskopi öncesi hasta olası risk ve komplikasyonlar açısından bilgilendirilmeli ve bilgilendirilmiş onamı alınmalıdır. İşlem öncesi açılan damar yolu işlem odasından çıkana kadar yerinde kalmalıdır.

Bronkoskopi; bronkoskopi veya endoskopi odası, ameliyathane, yoğun bakım ünitesi, ameliyat sonrası anestezi bakım ünitesi ve acil servis dahil olmak üzere çeşitli hastane ortamlarında yapılabilir. Tüm ortamlarda, bronkoskopi güvenli, verimli ve başarılı bir şekilde gerçekleştirmek için deneyimli bir ekip gereklidir. İdeal bir ekip bronkoskopist, bir hemşireyi ve bir teknisyeni içermelidir. Ekipmanı kurmak, bronkoskopiste numunelerin toplanması veya ek prosedürlerin yerine getirilmesi için yardımcı olmak ve prosedürün tamamlanmasından sonra temizlemek için teknisyene ihtiyaç duyulur. Hemşire genellikle ön işlem değerlendirmesini yapar ve ardından hastanın vital bulgularını ve işlem aşamalarını izler, kaydeder, sedasyon uygular. Bronkoskopi öncesinde işlemi gerçekleştirmek, sedasyonu uygulamak ve hava yolunu yönetmek için gerekli tüm ekipman ve malzemeler hazırlanmalıdır. İdeal bir bronkoskopi ünitesinde; gerekli tüm aletlerin saklanacağı yer, hastanın işlem öncesi hazırlanacağı alan, hasta yüküne uygun büyüklükte olan işlem odası, numune toplama alanı, bronkoskopi yıkama alanı, yüksek düzeyde dezenfeksiyon yapılabilen alan-cihaz, işlem sonrası izlem alanı bulunmalıdır. Bronkoskop, ışık kaynaklı görüntü işlemcisi ve video monitörü (video kullanan bronkoskoplar için) eldivenler, nonsteril önlükler, maskeler, galoşlar dahil koruma ekipmanı üniteye bulunmalıdır.

Vokal kordlara uygulama için topikal anestetik, planlanan sedatif maddeler, oral entübasyonda kullanılmak üzere ağızlık, bronşiyal lavaj sıvısı toplamak için lavaj kapları, fırçalar, biyopsi forsepsleri ve aspirasyon iğneleri gibi ek aletler, gereğinde kullanılmak üzere endotrakeal entübasyon yapacak ekipman ve ileri yaşam desteği için resüsitasyon ajanlarını içeren acil çanta yada arabası, kan basıncı, kalp ritmi, kalp atış hızı, solunum hızı ve Oksijen saturasyon probu içeren monitör, oksijen kaynağı, bronşiyal örnekleme için steril serum fizyolojik ve fiksatifli toplama kapları, aspiratör ve bağlantı aparatları, kanama kontrolü için epinefrin ve soğuk salin, laboratuvara numunelerin ulaştırılmasında kullanılmak için buz ünitede bulunmalıdır. Sedasyon uygulanmadan önce tüm ekipmanların odada ve işlevsel olduğundan emin olmak gerekir.

Lokal anestezide %1-2'lik lidokain tercih edilir, maksimum önerilen dozu ise 8,2mg/kg'dır. Bronkoskopi sırasında genellikle bilinçli sedasyon olarak bilinen orta derecede sedasyon kullanılır. Gerektiğinde artan dozlarda uygulanmalıdır. Kısa etkili benzodiazepinler (midazolam gibi), opiyatlar (fentanil, remifentanil gibi), propofol kullanılır. İşlem sonrası hastaların sedasyon ve üst solunum yolu anestezisinin etkileri çözülmeye kadar izlemenin devam etmesi gerekir. İzlemede uyanıklık, kan basıncı, kalp ritmi, kalp atış hızı, solunum hızı ve oksijen saturasyonu takip edilir ve belgelendirilir. İşlemden sonra hastanın gag refleksi geri dönene kadar (1-4 saat) yemesine-içmesine izin verilmez. Boğaz ağrısı veya burun rahatsızlığı, düşük ateş ve hafif hemoptizi gibi bronkoskopinin yaygın olarak beklenen kısa süreli etkileri (biyopsi yapılırsa) hasta veya yakınlarına bildirilmelidir.

# KANITA DAYALI HEMŞİRELİK UYGULAMALARI KATATER BAKIMINDA KANITA DAYALI HEMŞİRELİK UYGULAMALARI

Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi  
Hemşirelik Esasları Anabilim Dalı  
Mağfiret KARA KAŞIKÇI

## İÇERİK

- 1.Giriş
2. Kanita Dayalı Hemşirelik Uygulamaları
- 3.Katater Bakımında Kanita Dayalı Hemşirelik Uygulamaları
  - 3.1. Periferik ve Santral Venöz Katater Bakımında Kanita Dayalı Hemşirelik Uygulamaları
  - 3.2.Üriner Katater Bakımında Kanita Dayalı Hemşirelik Uygulamaları

## 1.GİRİŞ

Günümüzde bilginin yönetimi, değişen toplumun sağlık bakım tercihleri ve maliyet etkili bakım politikaları kanita dayalı uygulamaları zorunlu hale getirmiştir. Sağlık alanında kanita dayalı uygulamaların kökleri, yöntemi itibari ile oldukça eskilere dayanmaktadır. Ancak uygulamaların, bugünkü anlamıyla kavramlaşması henüz yakın sayılabilecek bir tarihtedir (Bayın & Akbulut, 2012). Genellikle uygulamaların geleneğe dayalı gerçekleştirildiği hemşirelik mesleğinde, eğitim düzeyi arttıkça uygulamaların kanit temelli olması gereksinimi de giderek artmaya başlamıştır. Bunun yanında kanita dayalı uygulamaların sağlık ve hemşirelik literatüründe öneminin artmasının birçok nedeni vardır. Bunlar: Hastaların hatalı uygulama kaygısı, kaliteli bakım alma isteği, değişen toplumun sağlık bakım tercihleri ve tıbbi hata oranlarındaki artış nedeniyle sağlık personeline olan güven azalmıştır (Ülkü, 2017). Ayrıca hemşirelik uygulamalarında kanita dayalı uygulamalar bilgi ve karar verme arasındaki bağı güçlendirerek tanı, tedavi ve bakım sürecini bilimselleştirmekte ve profesyonelleştirmektedir (Çopur, Kuru, & Seyman, 2015)..

Hemşirelik uygulamalarında kanita dayalı uygulamaya dikkat çekmek için Uluslararası Hemşireler Birliği (ICN) 2012 temasını "Boşluğu Doldurmak - Kanıttan Eyleme" olarak belirlemiş ve bu temanın gerçekleşmesinde hemşirelere önemli sorumluluklar yüklemiştir. Birleşmiş Milletler tarafından belirlenen "Binyıl Kalkınma Hedefleri"nin başarılması dünya çapında bir hedeftir ve hemşireleri de eyleme davet etmektedir. Bu hedeflerin gerçekleşmesi için sağlık politikalarının düzenlenmesine aktif katılan, ulusal ve uluslararası alanda sağlık eylem planları hazırlayan ve bakımda kanıtları kullanan bir hemşire modeli önerilmektedir (<http://www.icn.ch/publications/2012-closing-the-gap-from-evidence-to-action/>).

## 2. KANITA DAYALI HEMŞİRELİK UYGULAMALARI

Hemşirelik mesleğinin profesyonelleşmesinde en belirleyici unsur bilgi ve karar verme arasındaki ilişki olup, otonomi sahibi hemşirelerin karar verme sürecinde güvenilir bilgiyi hangi hastada kullanabileceğini bilmesi ve her bir kararını konuyla ilgili ulaşılabilen en iyi kanita dayandırması gerekir. Ayrıca hemşirelik bakımının kalitesini artırmak, klinik uygulamalarda ve hasta bakım sonuçlarında fark yaratmak, bakımı standardize etmek ve hasta memnuniyetini arttırmak ancak kanit temelli uygulamalar sayesinde mümkün olabilecektir (Ülkü, 2017). Kanita dayalı uygulama; KDU, sistematik araştırma ile elde edilen en iyi araştırma kanıtının kişisel deneyim, klinik pratikle elde edilen klinik karar verme yeteneği ve hastanın değer ve tercihleriyle bütünleştirilmesidir (Cullum, Ciliska, Haynes, & Marks, 2013). Kanita dayalı uygulamalar hemşirelik uygulama alanında, geleneksel uygulamalar ya da meslektaşların "her zaman yaptığımız gibi" şeklindeki önerilerinden farklı olarak araştırma ve bilgilere dayalı kaliteli hasta bakımının sunulmasını sağlamaktadır. Hemşirelikte kanita dayalı uygulama, araştırmanın kullanılması değil, sistematik araştırmalardan elde edilen en iyi kanıtların klinik uzmanlıkla birleştirilerek uygulanmasıdır (Cullum ve ark., 2013).

Ülkemizde sağlık profesyonellerinde olduğu gibi hemşirelikte de uygulamaların kanıtlara dayandırılması 2010 hemşirelik yönetmeliğinde yer almış ve zorunlu hale gelmiştir.. Yönetmeliğe göre, "Hemşirelerin görev ve sorumluluklarından birisi de, bireyin, ailenin ve toplumun her ortamda hemşirelik girişimleri ile karşılanabilecek sağlıkla ilgili gereksinimlerini belirlemek ve hemşirelik tanılama süreci kapsamında belirlenen gereksinimler çerçevesinde hemşirelik bakımını kanita dayalı olarak planlamak, uygulamak, değerlendirmek ve denetlemektir". Bu cümleden de anlaşıldığı üzere hemşirelere kanita dayalı uygulama sorumluluğu yüklenmiştir (T.C Sağlık Bakanlığı, Hemşirelik Yönetmeliği, 8 Mart 2010).

## 3.KATATER BAKIMINDA KANITA DAYALI HEMŞİRELİK UYGULAMALARI

Günümüz sağlık uygulamalarında tedavi amaçlı çok çeşitli kataterler kullanılmaktadır. Kullanılan Kataterlere bağlı başta enfeksiyon olmak üzere çeşitli komplikasyonlar oluşabilmektedir.. Bu durum morbidite/mortalite hızlarının artışının yanında hastalara ve kurumlara ek maliyet getirmektedir. Bu nedenle, tüm katater uygulamalarında; katater ilişkili oluşabilecek komplikasyonlardan



hastayı korumak ve kaliteli bir hemşirelik bakımı sunumu için bilimsel çalışma sonuçları ile kanıtlanmış, kanıt değeri olan girişimlerin uygulanması son derece önemlidir(Beekmann & Henderson, 2015).

Nazogastrik kateter,üriner kateter,endotrakeal kateter, periferik ve santral venöz kateterler sağlık bakım uygulamalarında en sık kullanılan kateterlerdir. Bu sunumda, en sık kullanılan

periferik ve santral venöz kateter ve foley kateterine yönelik, hemşireli uygulamalarına yol gösterici nitelikte olduğunu düşündüğümüz, kanıta dayalı uygulama örneklerine yer verilmiştir.

### 3.1. PERİFERİK VE SANTRAL VENÖZ KATATER BAKIMINDA KANITA DAYALI HEMŞİRELİK UYGULAMALARI

Hastanelerde hem yatan hastalarda hem de ayakta muayene olan hastalarda çok çeşitli amaçlarla (Çetinkaya et al., 2013). DİK uygulamalarından olan İntravenöz kateterler sıvı tedavileri, parenteral beslenme, yakın izlem, kan ve kan ürünleri uygulanması, çeşitli ilaçların infüzyonu gibi pek çok girişim için kullanılmaktadır. Rutinde bu kadar çok ve çeşitli uygulama alanı olan intravenöz kateterlerin kullanımı, büyük yararlar sağlamakla birlikte, hastalarda istenmedik olayların gelişmesine, maliyetin artmasına ve hastanede yatış sürelerinin uzamasına neden olabilmektedir(Chopra, O'horo, Rogers, Maki, & Safdar, 2013). Araştırmalar, kan dolaşımı enfeksiyonlarının sağlık hizmeti ile ilişkili tüm enfeksiyonların %30-40'ını oluşturduğunu, bunun %85'inin Kateter ilişkili Kan Dolaşımı Enfeksiyonları (KİKDE) olduğunu ve en önemli mortalite nedenleri arasında olduğunu göstermektedir. Ayrıca KİKDE'nin yatış süresini ortalama 20 gün uzattığını ve enfeksiyon başına maliyeti 3000 Euro artırdığını göstermektedir. Amerika'daki hastanelerde 2008-2013 arasında Santral venöz kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonları(SVKI-KDE) %46 azaltılmış olmasına rağmen hala yılda 30100 SVKI-KDE meydana gelmektedir("Center for Diseases Control and Prevention (CDC) ").Ülkemizde YBÜ tipine göre SVKI-KDE hızı 1,0-5,7 /1000 kateter günü arasındadır (Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı Özet Raporu.2014; <http://hizmetstandartlari.saglik.gov.tr/>.) Ayrıca santral kateter kaynaklı enfeksiyonların tahmin edilen ölüm oranının %12-25 olduğu, enfeksiyon başına maliyetin 25.000 dolar olduğu ve yatış süresini ortalama 3 hafta uzattığı gösterilmiştir. Periferik kateterler ise ülkemizde her yıl 20 milyon uygulama ile sağlık sisteminde en fazla başvurulan invaziv uygulamadır. Komplikasyonlarla ilgili düzenli kayıt tutulmamasına rağmen oranlar, saniyede 4 adet PVK kaynaklı komplikasyon geliştiğini göstermektedir. Bu komplikasyonların ortalama 300 yataklı bir hastanedeki yıllık maliyeti yaklaşık 43 milyon liraya ulaşmaktadır(İşeri et al., 2018). Periferik ve santral venöz kateter bakımında amaç olası komplikasyonların önlenmesi ve komplikasyon gelişmiş ise ortadan kaldırılmasıdır.

ABD'de Sağlık Bakımını İyileştirme Enstitüsü, sağlık bakımı sürecindeki uygulamaların iyileştirilmesi için bakım paketler kavramını geliştirmiştir. Bakım paketi, her biri tek tek uygulandığında hastanın iyileşme sürecini ve sonuçlarını olumlu yönde etkileyen; hepsi birlikte uygulandığında ise teker teker uygulanmalarına oranla daha iyi bir sonuca ulaşılmasını sağlayan birkaç girişimin birlikte uygulanması olarak tanımlanmaktadır. Bakım paketlerindeki girişimler kanıta dayalı önlem kılavuzlarına eşlik eden, ideal pratik uygulamaları içermektedir. Hastaların prognozuna olumlu katkı sağlar. İntravenöz kateter uygulamaları ile ilgili geliştirilen bakım paketinde; el hijyeni, kateterizasyon sırasında maksimum bariyer önlemlerinin alınması (Maske,bone, steril önlük, steril eldiven ve steril hasta örtüsü kullanımı), kateter giriş yeri ve çevresine klorheksidinle cilt antisepsisi uygulanması, en uygun kateter yerleşim yerinin seçilmesi (femoral bölgeye kateter yerleştirilmesinden kaçınılması), günlük olarak santral kateter gereksiniminin değerlendirilmesi girişimleri yer almaktadır(Chittick & Sherertz, 2010; Marwick & Davey, 2009).

Uluslararası çalışma ve standartlar, IV tedavinin standartlara uygun olarak sunulmasının sağlık bakımı ile ilişkili bir kalite indikatörü olduğunu göstermektedir. Bu konuşmamda sağlık kurum ve kuruluşlarında venöz kateterlerin (periferik ve santral) güvenli bir şekilde takılması, yönetimi ve çıkarılması ilgili kanıta dayalı uygulamalara yer verilecektir.

#### 3.1.1.Periferik ve Santral Venöz Kateterde Kanıta Dayalı Hemşirelik Uygulama Önerileri

Son yıllarda yapılan çalışmalar intravasküler kateterlerin eğitimsiz kişiler tarafından takılması ve bakım verilmesi durumunda kateter kolonizasyonu ve kateter kaynaklı kan dolaşım enfeksiyon riskinin artabileceğini, aseptik kateter bakımının standardizasyonunun ise enfeksiyon riskini azalttığını göstermiştir(Çetinkaya et al., 2013).Sağlık ekibine kateter kullanım endikasyonları, uygun teknikte kateterin takılması ve bakımı açısından eğitim verilmesi (Kanıt A-I)(Bizzarro et al., 2010; Marschall et al., 2014; O'grady et al., 2011).

Kateteri takan ve kullanan sağlık ekibinin bu işlemler için geliştirilmiş olan rehberlere uyumunun periyodik olarak kontrol edilmesi (Kanıt A-II)(Bizzarro et al., 2010; Çetinkaya et al., 2013; Marschall et al., 2014; O'grady et al., 2011)

Hasta başına düşen hemşire sayısının kritik bir seviyenin altına inmesi durumunda enfeksiyon riskinin arttığı bilinmektedir(Çetinkaya et al., 2013)Personel sayısının yeterli olması (yoğun bakım)( Kanıt B-I)(Çetinkaya et al., 2013; O'grady et al., 2011).

Kateterle ilgili her tür manipülasyondan önce ve sonra el hijyeni sağlanmalı (Kanıt IA)(Çetinkaya et al., 2013; Marschall et al., 2014; O'grady et al., 2011)

İntravenöz kateter takılması ve bakımı sırasında aseptik tekniğe uyulmalıdır (Kanıt I-B)(Çetinkaya et al., 2013; Marschall et al., 2014).

SVK veya periferik yoldan yerleştirilen santral kateterlerin takılması ve kılavuz tel üzerinden değiştirilmeleri sırasında steril önlük, steril eldiven, bone, maske ve steril tüm vücut örtüsünden oluşan maksimum steril bariyer(MBS) önlemleri kullanılmalıdır(Çetinkaya et al., 2013; Marschall et al., 2014).Genel cerrahi hastaları ile yapılan prospektif randomize bir çalışmada MSB önlemlerinin

ek yarar sağlamadığı (Ishikawa et al., 2010) fakat bununla birlikte, mevcut kanıtların çoğu, enfeksiyon riskini azaltmak amacıyla MSB önlemlerinin alınması görüşünde (Çetinkaya et al., 2013; O'grady et al., 2011).

Kateter takılacak bölgenin dezenfeksiyonu için %70 alkol içeren %2'lik klorheksidin ulaşılabilir değilse povidon iyot ve %70 alkol uygundur. 2 aydan daha küçük olan infantlarda klorheksidin uygulaması tartışmalı. (Kanıt A-I) (Çetinkaya et al., 2013; Marschall et al., 2014; O'grady et al., 2011)

Kullanılan antiseptiklerin uygulanan bölgede kendiliğinden kurumasının beklenmesi. Povidin iyodin kullanılmışsa en az 2 dakika, %70 alkol için 10 saniye beklenmelidir (Kanıt B-I) (O'grady et al., 2011).

Kateter bölgesini kapamada, steril gazlı bez veya steril, transparan, yarı geçirgen kapamaların kullanılması (Kanıt A-I) (O'grady et al., 2011)

Hastada aşırı terleme, kateter giriş yerinde sızıntı kanama varsa, gazlı bez tercih edilmesi; Transparan, yarı geçirgen kapamalar, terlemeye ve bakteriyel kolonizasyonda artışa neden olmalarıyla enfeksiyon riskini arttırabilirler (Kanıt II) (O'grady et al., 2011).

Personel eğitimi, uygun pansuman yöntemlerinin kullanımı ve klorheksidin ile deri antiseptisi sağlandığı halde kateter ilişkili enfeksiyon hızları düşmüyor ise kısa süreli kateterlerde klorheksidin emdirilmiş kapamalar kullanılabilir (Kategori 1B) (O'grady et al., 2011). 2015 yılında santral venöz kateter pansumanında ilaç emdirilmiş kapamaların etkinliğin değerlendirildiği bir sistematik derlemede ilaç emdirilmiş kapama ürünleri kateter ilişkili enfeksiyonları azalttığı sonucuna varılmıştır (Ullman et al., 2015).

Peredo ve ark. tarafından yapılan çalışmada ve ulusal damar erişimi yönetim rehberinde topikal antibiyotikli merhem ve kremlerin kapama altında kullanılmaması; Fungal kolonizasyona ve antimikrobiyal dirence neden olabileceği için önerilmemektedir (Kanıt A-I) (O'grady et al., 2011; Peredo et al., 2010).

Kateter ve kateter bölgesini suya temas ettirmeyin. Eğer organizmaların kateter içerisine girişine engel olacak önlemler (ör: kateter bölgesinin su geçirmez bir malzeme ile kapatılması) alınrsa duş almaya izin verilebilir (Kategori IB) (Çetinkaya et al., 2013; Marschall et al., 2014; O'grady et al., 2011).

Gazlı bez ile yapılan pansumanların 2 günde bir, transparan pansumanların 5-7 günde bir değiştirilmesi (Kanıt II) (O'grady et al., 2011). SVK'lerde kapamaların değişim sıklığının kateter ilişkili enfeksiyonlar üzerine etkisinin incelendiği bir sistematik derlemede 2277 hastayı içeren toplam 5 RKC incelenmiş (Bütün çalışmalarda transparan kapama kullanılmış). Kısa sürede değişim sıklığı (2-5 gün) ile uzun süreli değişim sıklığı (5-15 gün) karşılaştırıldığında: Kateter ilişkili enfeksiyon, kateter bölgesi enfeksiyonu, mortalite, ağrı ve doku hasarı açısından sonuçların kesin olarak anlamlı derecede farklı olmadığı bulunmuş (Gavin, Webster, Chan, & Rickard, 2016) NC. </style></author><author><style face="normal" font="default" charset="162" size="100%">Webster, J. </style></author><author><style face="normal" font="default" charset="162" size="100%">Chan, R.J. </style></author><author><style face="normal" font="default" charset="162" size="100%">Rickard, CM. </style></author></authors></contribution><title>frequency of dressings changes for central venous access devices on catheter-related infections (review.

Kateterin takılma yeri, takip eden kateter enfeksiyonu ve filebit gelişmesi riskini etkiler. Kateter takılma yerinin, kateter enfeksiyonu gelişmesine olan etkisi, kısmen trombofilebit gelişme riski ve yerel cilt florasının yoğunluğuyla ilgilidir. Erişkinlerde periferik kateterlerin üst ekstremitelere venlerine takılması önerilir. Alt ekstremitelere takılmış olan bir kateter en kısa süre içinde çıkarılarak üst ekstremitelere yeni bir kateter takılmalıdır (Kanıt III) (Çetinkaya et al., 2013).

Erişkin hastalarda femoral venin santral venöz yol olarak kullanımından kaçınılmalıdır

(Kanıt I-A) (Çetinkaya et al., 2013). Erişkin hastalarda enfeksiyon gelişme riskini azaltmak için tünelsiz SVK'ların jugüler veya femoral ven yerine subklavyen vene takılması önerilir (Kanıt I-A) (Çetinkaya et al., 2013; Marschall et al., 2014).

Kateter uçlarından rutin kültür alınmaması (Kanıt A-I). Sadece katetere bağlı kan dolaşımı enfeksiyon şüphesi bulunan durumlarda kateter kültürü yapılmalıdır (Çetinkaya et al., 2013).

Uzun süreli kateterizasyon enfeksiyonu tetiklediğinden günlük endikasyon değerlendirilmesi ile gereksiz olduğu saptanan kateter en kısa sürede çıkarılması (Kanıt A-I) (Bizzarro et al., 2010).

Erişkin hastalarda, trombofilebit ve enfeksiyon riskini azaltmak amacıyla periferik kateterlerin 72-96 saatten daha kısa aralıklarla değiştirilmesine gerek yoktur (Çetinkaya et al., 2013)

Çocuklarda, yan etki gelişmediği sürece, intravenöz tedavi bitene kadar kalabilir (Kanıt BI) (Çetinkaya et al., 2013).

Kan, kan ürünleri ve yağ içeren emülsiyonları almayan hastalarda kateter ilişkili enfeksiyon şüphesi yoksa kateterlere bağlanan setlerin 96 saatten önce değiştirilmesine gerek yoktur (Kanıt A-I) (Marschall et al., 2014). Yapılan metanaliz çalışmasında da benzer sonuçlara rastlanmıştır (Ullman et al., 2013).

Kan, kan ürünleri ya da lipid emülsiyonlarının verilmesinde kullanılan setlerin, infüzyonun başlamasından itibaren 24 saat içinde değiştirilmesi (Kanıt B-I) (O'grady et al., 2011).

Verilen sıvı sadece dekstroz ve aminoasit solüsyonu içeriyorsa, setlerin 72 saatten önce değiştirilmesine gerek yoktur (Kanıt II) (Çetinkaya et al., 2013).

Lipid içeren (glukoz ya da aminoasit kombinasyonu ile birlikte) torbadaki solüsyonların infüzyonunun 24 saatte bitirilmesi; Sadece

lipid solüsyonu veriliyorsa 12 saatte bitirilmelidir. Eğer volüm sorunu yaşanırsa infüzyon süresi 24 saate uzatılabilir (Kant B-I) (Çetinkaya et al., 2013).

Kullanılmayan bütün üçlü musluklar kapalı tutulmalıdır. Çok lümenli bir kateter kullanılıyorsa lümenlerden biri sadece parenteral beslenme için kullanılmalıdır.

Hemen hemen tüm kılavuzlarda ve yapılan çalışmalarda SF önerilmektedir. Heparinin SF'ye üstünlüğü bulunmamaktadır. Heparin kullanımıyla ilişkili birçok komplikasyon vardır. Bu nedenle SF uygundur(Çetinkaya et al., 2013; O'grady et al., 2011).

SVK heparinli yada normal % 0.9 salin solüsyon ile yapılan aralıklı kateter yıkama karşılaştırıldığında etkililik yada güvenlik açısından fark ortaya koyan güçlü kanıtlara rastlanmamıştır. Bu sonuçlara rağmen klinik araştırmaların dışında hala heparin kullanılıyor (López Briz et al., 2014; O'grady et al., 2011).Fakat 2017 yılında yapılan bir metaanaliz çalışmasında toplam 7875 hastayı içeren 10 RKÇ sonuçları incelenmiş. Çalışmalarda normal salin solüsyon ile heparinli solüsyon karşılaştırılmış. >30 gün kalan kateterler için heparinli solüsyon tıkanıklık için normal salin solüsyona göre üstün bulunmamış. <30 gün kalan kateterler için çok az fark ile heparinli solüsyonlar üstün bulunmuş(Zhong et al., 2017).

### 3.2.ÜRİNER KATATER BAKIMINDA KANITA DAYALI HEMŞİRELİK UYGULAMALARI

Gerek hastane içinde gerekse hastane dışında üriner kateterler çok yaygın olarak kullanılmaktadır. Hastaların %15-25'ine hastanede yattığı süre içinde en az bir kez üretral kateter uygulandığı tahmin edilmekte ve üretral kateter kullanım sıklığının son yıllarda arttığı bildirilmektedir(Chenoweth & S., 2011). Hastane kökenli üriner sistem enfeksiyonlarının yaklaşık %60-80'i katetere bağlı olarak gelişmektedir. Ülkemiz için kateterle ilişkili üriner sistem enfeksiyonlarının genel oranını vermek mümkün olmamakla birlikte; araştırmalarda bu enfeksiyonların en sık rastlanan hastane kökenli enfeksiyonlar olduğu görülmektedir(Arda, Ateş, Bakır, Güven, & Karakoç, 2012).Tasbakan ve ark tarafından 2013 yılında hastane ilişkili üriner sistem enfeksiyon prevalansının incelendiği çalışmada Hastane geneli prevalansın %1.82, yoğun bakım ünitelerindeki prevalansın ise %6.7 olarak hesaplanmıştır.(Tasbakan, Durusoy, Pullukcu, Sipahi, & Ulusoy, 2013).

Yapılan bir sistematik derlemeye göre hastane enfeksiyonlarının % 65-70 güncel kanıta dayalı uygulamalar ile önlenebileceğini ve katater ilişkili üriner sistem enfeksiyonlarının en fazla önlenebilen hastane enfeksiyonları olduğu belirtilmektedir(Umscheid et al., 2011).

#### 3.2.1.Üriner Katater Bakımında Kanıta Dayalı Hemşirelik Uygulama Önerileri

Kateter kullanımı, takılması ve bakımı için yazılı rehberlerin oluşturulması(Kanıt III)(Hooton et al., 2010).

Hasta kayıtlarında veya dosyalarında, aşağıdakilerin dokümanite edildiği bir sistem oluşturunuz: Kateter takılması için hekim istemi, kateter takma endikasyonu, kateterin takılma tarihi ve saati, kateteri takan kişi, kateterin bakım bilgileri, kateterin günlük durumu ve bakım işleri, kateterin çıkarılma tarih ve saati, kateter çıkarılma kriteri ve çıkarılmayan kateterin devamlılık gerekçesi de kayıt altına alınmalıdır(Kanıt III)

Kateter kullanımı ve sonuçlarını kaydetmek için sürveyans yapacak deneyimli personel ve teknolojik kaynak bulunduğundan emin olun(Kanıt III)(Hooton et al., 2010)

Üriner kataterin takılması, bakımı ve devamlılığı işlemlerinde yer alan sağlık personeline kalıcı kataterin alternatifleri, kataterin takılması, bakımı, ve çıkarılması prosedürlerini içeren eğitim verilmesi(Kanıt III).

Çalışmalar üriner kateteri olan hastaların %21-31'inde kateterizasyon için endikasyon olmadığını göstermiştir Kateter takılması endikasyonu açısından hasta değerlendirilir. Gereksiz kateter kullanılmasından kaçınılmalıdır(Assadi, 2018; Hooton et al., 2010) (Kanıt I-A).

Kateter komplikasyonları nedeniyle uygunsa, aralıklı kateterizasyon ve kondom kateter gibi alternatif yöntemler uygulanmalıdır. Yapılan çalışmalarda aralıklı kateterizasyonun ve suprapubik kateterizasyonun kalıcı kateterizasyonla kıyaslandığında, komplikasyon oranı daha az olduğu bilinmektedir(Arda et al., 2012; Chenoweth & S., 2011; Hooton et al., 2010; Prieto, Murphy, Moore, & Fader, 2014)(Kanıt I-A).

Gereksiz kataterizasyonu azaltmak amacıyla post-operatif dönemdeki hastalarda idrar retansiyonu değerlendirmek ve katater gerekliliğinin belirlenmesinde taşınabilir mesane tarayıcılarının kullanımını öneren çalışmalar mevcuttur.(Daurat et al., 2015; Mulder et al., 2018)

Cochrane gözden geçirmesinde 14 randomize ya da yarı randomize çalışmada cerrahi sonrası kısa süreli kalıcı kateter ve suprapubik kateter uygulaması karşılaştırılmıştır. Bu çalışmalarda kalıcı kateterizasyonun daha fazla bakteriüriye, tekrar kateterizasyona ve rahatsızlık hissine neden olduğu ortaya konmuştur. Suprapubik kateterizasyonun bu üstünlüklerine rağmen yaygın kullanılmadığı bilinmektedir. Çünkü işlem invazivdir ve kanama ya da organ yaralanmalarına neden olabilir(Arda et al., 2012; Niël Weise & van den Broek, 2005).

Kandadai ve ark tarafından 2016 yılında yapılan bir randomize kontrolü çalışmada hasta kontrolü aralıklı kataterizasyonun kalıcı mesane kataterizasyonuna oran ile daha az katater ilişkili üriner sistem enfeksiyona neden olduğu sonucuna ulaşılmıştır(Kandadai

et al., 2016).Yine 2017 yılında han ve ark tarafından pstoperatif dönemdetemiz aralıklı kataterizasyon, suprapubik kataterizasyon ve kalıcı mesane kataterizasyonlarının karşılaştırıldığı bir metanaliz çalışması sonucuna göre aralıklı kataterizasyon, suprapubik kataterizasyon kullanan hastalarda daha az üriner sistem enfeksiyonu geliştiği sonucuna ulaşıldı(Han et al., 2017).

Üretral travmayı azaltmada hastaya ve uygulamaya uygun olan en küçük çaplı kateter seçilmelidir. Gereğinden daha geniş kateterler komplikasyon riskini artırır(Arda et al., 2012; Assadi, 2018). İdrar çok konsantr ve bulanık olmadıkça daha geniş çaplı kateterlerin takılmasına gerek yoktur( Kanıt III).

Üriner kataterizasyonda allerji oluşturmayan ve irritasyon yapmayan bir kateter tercih edilir(Kanıt III).

Üriner kateter materyalleri oldukça farklılık göstermektedir. Standart üriner kateterler polivinil klorid, plastik, lateks, teflon, silikon elastomer, saf silikon hidrojel ve hidromerden üretilmektedir. Doğal kauçuklar ile kateter ilişkili lokal inflamatuvar yanıt ve doku nekrozu en çok görülürken, lateks ve silikon kateterler ile bu olayların görülme sıklığı azalır. Lateks kateterler ucuz olmakla beraber, irritasyon ve allerjik reaksiyonlar oluşturabilir. Silikon kateterler lateks ürünlere göre biyolojik uyumluluk açısından üstündür. Tortu birikimi riskinin azaltılmasında uzun süreli kateterizasyon ihtiyacı olan ve sık obstrüksiyonu olan hastalarda silikon kateterler tercih edilebilir.(Arda et al., 2012)

Antimikrobiyal kaplı kateterler rutin olarak önerilmemektedir(Assadi, 2018). Kateterle ilişkili üriner sistem enfeksiyonu hızının düşürülmesine yönelik kapsamlı stratejilerin uygulanmasına rağmen enfeksiyon hızı azalmıyorsa, antimikrobiyal kaplı kateterler kateterlerin kullanımı düşünülebilir(Arda et al., 2012; Hooton et al., 2010)(Kanıt III).

Johnson ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde, Antimikrobiyal kaplı kateterler kullanımının kısa süreli kataterizasyonda bakteriyüri önleyebildiği, Fakat uzun süreli kateterizasyondaki yararı ve maliyet sonuçları ile ilgili yeterli bilgi olmadığı sonucuna ulaşıldı(Johnson, Kuskowski, & Wilt, 2006).

Leuck ve ark. tarafından 2015 yılında randomize kontrollü çalışmada gümüş alaşım kaplı kateterler kullanımının bakteriyüri oluşumunu azalttığı sonucuna ulaşıldı.(Leuck et al., 2015)

Kateter, eğitimli bir kişi tarafından aseptik teknik ve steril malzeme kullanılarak takılmalıdır(Arda et al., 2012)(Kanıt I-A).

İdrar drenajı için kapalı bir sistem kullanılmalı ve sistemin bütünlüğü bozulmamalıdır. Kateter ve kapalı drenaj sisteminin bütünlüğü bozulduğunda ikisi de değiştirilmelidir(Arda et al., 2012; Assadi, 2018; Hooton et al., 2010)(Kanıt I-A).

Düzenli aralıklarla kateter veya drenaj sistemlerinin değiştirilmesi önerilmemektedir. Enfeksiyon veya obstrüksiyon durumunda kateter ve drenaj sistemi değiştirilmelidir(Arda et al., 2012; Hooton et al., 2010)(Kanıt II).

Sürekli idrar akımı sağlanmalı ve obstrüksiyonlar önlenmelidir. Kateter ve drenaj sistemindeki bükülmelere izin verilmemelidir. Drenaj sistemi her zaman mesane seviyesinin altında tutulmalıdır. İdrar torbası yerde bırakılmamalıdır. Torbalar, altlarında bulunan boşaltma musluklarıyla düzenli olarak boşaltılmalı, boşaltılırken her hasta için ayrı temiz bir kap kullanılmalıdır. Drenaj sisteminin toplama kabına teması önlenmelidir(Arda et al., 2012)(Kanıt I-A).

Meatusta kir birikimi varsa kontaminasyonu önlemek için su ve sabunla temizlenmelidir. Periyodik yıkama veya antiseptiklerle silmenin enfeksiyonu önlemede faydası yoktur(Arda et al., 2012; Assadi, 2018; Hooton et al., 2010)(Kanıt I-A).

Üriner sistem enfeksiyonlarının önlenmesinde profilaksi amaçlı rutin sistemik antibiyotikler kullanılmamalı(Arda et al., 2012; Assadi, 2018; Hooton et al., 2010).

Üriner drenaj torbalarına antiseptik veya antimikrobiyal solüsyonların eklenmesi önerilmemektedir(Arda et al., 2012)(Kanıt III).

Rutin bakteriyolojik incelemeler gereksizdir. Ancak enfeksiyon flüphesinde yapılmalıdır(Arda et al., 2012; Hooton et al., 2010) (Kanıt III)..

Obstrüksiyon oluştuğunda irrigasyon yapılmamalı, kateter ve drenaj sistemi değiştirilmelidir(Arda et al., 2012).

Kateterle ilgili her işlemde önce ve sonra el hijyeni sağlanmalıdır(Kanıt I-A).

Sağlık personelinin el yıkama ve eldiven kullanımı konusundaki protokollere uyması gerekmektedir. Kateterize hastaya açık yarısı olan hasta gibi yaklaşılmalıdır(Arda et al., 2012; Assadi, 2018; Hooton et al., 2010).

Kateter ihtiyacı her gün gözden geçirilmeli ve mümkün olan en kısa sürede çıkarılmalıdır(Arda et al., 2012; Hooton et al., 2010) (Kanıt I –A).

Kateterizasyonun sonlandırılmasında hatalı gecikmeleri önlemek ve kateterle ilişkili üriner sistem enfeksiyonu gelişimini azaltmak amacıyla uygulanan çeşitli yöntemlerin etkinliğini irdeleyen çalışmalar yayınlanmıştır. Yapılan çalışmalarda eğitimli personel tarafından hekimlere gereksiz kateter kullanılmaları yönündeki günlük hatırlatmanın kateterizasyon süresini belirgin olarak azalttığı gösterilmiştir(Felix et al., 2016). Bunun yanı sıra gereksiz kateter kullanımı yönündeki elektronik tabanlı hatırlatmaların da kataterizasyon süresini kısalttığı saptanmıştır(Fasugba et al., 2018; Tsuei, Chen, & Der Wang, 2015).

Her kurum kendi altyapı ve amacına göre kurumsal politikalarını uygunYazılı talimatlar oluşturmalı ve uygulanmalıdır (Arda et al., 2012).

## KAYNAKLAR

- Arda, B., Ateş, K., Bakır, M., Güven, M., & Karakoç, E. (2012). Üriner Kateter İnfeksiyonlarının Önlenmesi Kılavuzu. Türk Hastane İnfeksiyonları ve Kontrolü Derneği;Hastane İnfeksiyonlar Dergisi, 16(1).
- Assadi, F. (2018). Strategies for Preventing Catheter-associated Urinary Tract Infections. International Journal of Preventive Medicine, 1(1), Int J Prev Med 2018, 2019: 2050 (2014 June 2018).
- Bayın, G., & Akbulut, Y. (2012). Kanıta dayalı yaklaşım ve sağlık politikası. Ankara Sağlık Bilimleri Dergisi, 1(2), 115-132.
- Beekmann, S. E., & Henderson, D. K. (2015). Infections caused by percutaneous intravascular devices Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases (Eighth Edition) (pp. 3310-3324. e3316): Elsevier.
- Bizzarro, M. J., Sabo, B., Noonan, M., Bonfiglio, M.-P., Northrup, V., Diefenbach, K., & Committee, C. V. C. I. (2010). A quality improvement initiative to reduce central line-associated bloodstream infections in a neonatal intensive care unit. Infection Control & Hospital Epidemiology, 31(3), 241-248.
- Center for Diseases Control and Prevention (CDC)
- Chenoweth, C., & S., S. (2011). Urinary tract infections. Infect Dis Clin North Am ;, 25, 103-115.
- Chittick, P., & Sherertz, R. J. (2010). Recognition and prevention of nosocomial vascular device and related bloodstream infections in the intensive care unit. Critical care medicine, 38, S363-S372.
- Chopra, V., O'horo, J. C., Rogers, M. A., Maki, D. G., & Safdar, N. (2013). The risk of bloodstream infection associated with peripherally inserted central catheters compared with central venous catheters in adults: a systematic review and meta-analysis. Infection Control & Hospital Epidemiology, 34(9), 908-918.
- Cullum, N., Ciliska, D., Haynes, R. B., & Marks, S. (2013). Evidence-based nursing: an introduction. Oxford: Blackwell.
- Çetinkaya, Y., Güner, R., Çakar, N., Ağalar, F., Bolaman, Z., Yavaşoğlu, İ., . . . Yılmaz, G. (2013). Damar İçi Kateter İnfeksiyonlarının Önlenmesi Kılavuzu. Türk Hastane Enfeksiyonları ve Kontrolü Derneği Hastane İnfeksiyonları Dergisi, 17(2).
- Çopur, E. Ö., Kuru, N., & Seyman, Ç. C. (2015). Hemşirelikte kanıta dayalı uygulamalara genel bakış. Sağlık ve Hemşirelik Yönetimi Dergisi, 1(2), 51-55.
- Daurat, A., Choquet, O., Bringuier, S., Charbit, J., Egan, M., & Capdevila, X. (2015). Diagnosis of postoperative urinary retention using a simplified ultrasound bladder measurement. Anesthesia & Analgesia, 120(5), 1033-1038.
- Fasugba, O., Cheng, A. C., Russo, P. L., Northcote, M., Rosebrock, H., & Mitchell, B. G. (2018). Reducing urinary catheter use: a protocol for a mixed methods evaluation of an electronic reminder system in hospitalised patients in Australia. BMJ open, 8(5), e020469.
- Felix, L., Smith, B. A., Santos, E., Gabasan, A., Dzenkevych, O., Kourouni, I., & Klein, R. S. (2016). Physician-initiated daily verbal reminders decrease the duration of indwelling urinary catheter use compared with nurse-initiated reminders. American journal of infection control, 44(3), 346-348.
- Gavin, N., Webster, J., Chan, R., & Rickard, C. (2016). frequency of dressings changes for central venous access devices on catheter-related infections(review). Cochrane Database of Systematic Reviews, 1(2).
- Han, C. S., Kim, S., Radadia, K. D., Zhao, P. T., Elsamra, S. E., Olweny, E. O., & Weiss, R. E. (2017). Comparison of urinary tract infection rates associated with transurethral catheterization, suprapubic tube and clean intermittent catheterization in the postoperative setting: a network meta-analysis. The Journal of urology, 198(6), 1353-1358.
- Hooton, T. M., Bradley, S. F., Cardenas, D. D., Colgan, R., Geerlings, S. E., Rice, J. C., . . . Tenke, P. (2010). Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. Clinical infectious diseases, 50(5), 625-663.
- Ishikawa, Y., Kiyama, T., Haga, Y., Ishikawa, M., Takeuchi, H., Kimura, O., . . . Kimura, M. (2010). Maximal sterile barrier precautions do not reduce catheter-related bloodstream infections in general surgery units: a multi-institutional randomized controlled trial. Annals of surgery, 251(4), 620-623.
- İşeri, A., Çınar, B., Düzkaaya, D., Sözeri, E., Uğur, E., Baykara, F., . . . İşçimen, R. (2018). Ulusal Damar Erişimi Yönetimi Rehberi
- Johnson, J. R., Kuskowski, M. A., & Wilt, T. J. (2006). Systematic review: antimicrobial urinary catheters to prevent catheter-associated urinary tract infection in hospitalized patients. Annals of Internal Medicine, 144(2), 116-126.
- Kandadai, P., Duenas-Garcia, O. F., Pilzeck, A. L., Saini, J., Flynn, M. K., Leung, K., & Patterson, D. (2016). A randomized controlled trial of patient-controlled valve catheter and indwelling foley catheter for short-term bladder drainage. Female pelvic medicine & reconstructive surgery, 22(2), 88-92.
- Leuck, A.-M., Johnson, J. R., Hunt, M. A., Dhody, K., Kazempour, K., Ferrieri, P., & Kline, S. (2015). Safety and efficacy of a novel silver-impregnated urinary catheter system for preventing catheter-associated bacteriuria: a pilot randomized clinical trial. American journal of infection control, 43(3), 260-265.
- López Briz, E., Garcia, V. R., Cabello, J. B., Bort Marti, S., Sanchis, R. C., & Burls, A. (2014). Heparin versus 0.9% sodium chloride

- intermittent flushing for prevention of occlusion in central venous catheters in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(10).
- Marschall, J., Mermel, L. A., Fakhri, M., Hadaway, L., Kallen, A., O'Grady, N. P., . . . Maragakis, L. L. (2014). Strategies to prevent central line-associated bloodstream infections in acute care hospitals: 2014 update. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 35(S2), S89-S107.
- Marwick, C., & Davey, P. (2009). Care bundles: the holy grail of infectious risk management in hospital? *Current opinion in infectious diseases*, 22(4), 364-369.
- Mulder, F. E., van der Velde, S., Pol, F., Bos, M., van Leeuwen, J. S., Dietz, V., . . . Roovers, J.-P. W. (2018). Accuracy of postvoid residual volumes after vaginal delivery: a prospective equivalence study to compare an automatic scanning device with transurethral catheterization. *International urogynecology journal*, 1-6.
- Niël Weise, B. S., & van den Broek, P. J. (2005). Urinary catheter policies for short term bladder drainage in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(3).
- O'grady, N. P., Alexander, M., Burns, L. A., Dellinger, E. P., Garland, J., Heard, S. O., . . . Pearson, M. L. (2011). Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clinical infectious diseases*, 52(9), e162-e193.
- Peredo, R., Sabatier, C., Villagra, A., González, J., Hernández, C., Pérez, F., . . . Vallés, J. (2010). Reduction in catheter-related bloodstream infections in critically ill patients through a multiple system intervention. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*, 29(9), 1173-1177.
- Prieto, J., Murphy, C. L., Moore, K. N., & Fader, M. (2014). Intermittent catheterisation for long term bladder management. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(9).
- Tasbakan, M. I., Durusoy, R., Pullukcu, H., Sipahi, O. R., & Ulusoy, S. (2013). Hospital-acquired urinary tract infection point prevalence in Turkey: Differences in risk factors among patient groups. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*, 12(1), 31.
- Tsuei, H. W., Chen, Y. Y., & Der Wang, F. (2015). A computer reminder reduces catheter-associated urinary tract infections in hospitalized patients. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 48(2), S77.
- Ullman, A. J., Cooke, M. L., Gillies, D., Marsh, N. M., Daud, A., McGrail, M. R., . . . Rickard, C. M. (2013). Optimal timing for intravascular administration set replacement. *Cochrane Database Syst Rev*, 9.
- Ullman, A. J., Cooke, M. L., Mitchell, M., Lin, F., New, K., Long, D. A., . . . Rickard, C. M. (2015). Dressings and securement devices for central venous catheters (CVC). *Cochrane Database of Systematic Reviews*(9).
- Umscheid, C. A., Mitchell, M. D., Doshi, J. A., Agarwal, R., Williams, K., & Brennan, P. J. (2011). Estimating the proportion of healthcare-associated infections that are reasonably preventable and the related mortality and costs. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 32(2), 101-114.
- Ülkü, G. (2017). Hemşirelikte Kanıta Dayalı Uygulama Sürecinin Adımları. *Uluslararası Hakemli Hemşirelik Araştırmaları Dergisi*, 1(9).
- Zhong, L., Wang, H.-L., Xu, B., Yuan, Y., Wang, X., Zhang, Y.-y., . . . Hu, Z.-S. (2017). Normal saline versus heparin for patency of central venous catheters in adult patients-a systematic review and meta-analysis. *Critical Care*, 21(1), 5.

## DLCO GÜNCELLEMELERİNDEN KAZANIMLARIMIZ

Gökhan ERDOĞAN

VKV Amerikan Hastanesi, İstanbul, TÜRKİYE

### Giriş

Difüzyon herhangi bir maddenin yüksek konsantrasyondan düşük konsantrasyona geçişi olup, akciğerlerde difüzyon kapasitesi solunum gazların alveolokapiler mebrandan birim zamanda belirli bir basınç farkı altında geçme yeteneğidir. Marie Kroug 1915'te ilk kez akciğerde tek nefes difüzyon kapasitesi ölçüm tekniğini geliştirmiş (1), Oglive ve ark. 1957'de difüzyon kapasitesini belirlemedeki ilk standart klinik yöntemi oluşturmuşlardır (2). Difüzyon kapasitesi ölçümünde standardizasyonun sağlanması için Amerikan Toraks Derneği (ATS) ve Avrupa Solunum Derneği (ERS) 2005'de görüşlerini birlikte yayınlayarak, tek nefes difüzyon kapasitesi ölçümünün temel standartlarını oluşturmuşlardır. Solunum gazların analizi ile hesaplanan akciğerlerin difüzyon kapasitesi gaz analizörlerindeki hızlı gelişmeler ve daha standardize bir rapor formatı gereksinimi neticesinde 2017'de ATS ve ERS tarafından tekrar güncellenmiştir (3). Bu makale ATS ve ERS 'nin tek nefes difüzyon ölçüm tekniği için ortak yayınladığı son güncellemenin kısa bir özettir.

### Kalibrasyon

Kalibrasyon günlük uygulamada kullanılan ve ölçülen değerlerin kabul edilebilir sınırlar içinde olup olmadığını denetleyen bir kontrol mekanizmasıdır. Her gün test öncesi 3L'lik kalibre edilmiş bir şırınga ile değişken akımlarda kalibrasyon kontrolü yapılmalı, her test öncesi akış ve gaz analizörleri sıfırlanarak akımda hacim doğruluğu elde edilmelidir. Kalibrasyon ve ekipman kontrolü tablo 1'de gösterilmiştir. Ortam koşulları olan BTPS ( vücut ısı, ortam basıncı, su buharı koşullarına doymuş) düzeltmesi günün belirli zamanlarında değişebileceğinden gün içinde tekrarlanması gerekebilir. Oda sıcaklığı 3 ° C' den fazla değişiyor veya bağıl nem% 15'ten fazla değişiyor ise BTPS düzeltmesi yeniden sağlanmalıdır. Sonuçlar arasında önemli tutarsızlıklar olduğu fark edildiğinde kalibrasyon kontrolü tekrar edilmelidir. İnspirasyon volümü (VI) ve vital kapasite (VC) arasında veya alveoler hacim (VA) ile total akciğer kapasitesi (TLC) arasında önemli farklılıklar gözleendiğinde de kalibrasyon kontrolü yapılmalıdır.

Her hafta yada sonuçlar arasında tutarsızlık tespit edildiğinde, aşağıdaki prosedürler izlenmelidir:

İlk olarak, hacim tipi bir spirometre kullanan DLCO sistemleri için, üreticinin özelliklerine göre bir spirometre sızıntı testi yapılmalıdır.

İkinci olarak, normal hasta test modunda şırıngayı cihaza bağlayarak kalibre edilmiş 3 L şırıngayla bir DLCO testi yapılmalıdır. Hesaplanan DLCO'nun mutlak değeri <0.166 mmol.dak 1 veya <0.5 mL dak 1. mmHg 1 olmalıdır.

Standart bir biyolojik kontrol sağlıklı ve sigara içmeyen laboratuvar teknikeri ile elde edilmelidir. Eğer DLCO değeri önceki ilk altı testin ortalamasından >% 12 veya > 1 mmol dak 1 (> 3 mL.dak 1. mmHg 1) sapıyorsa cihazın kalite kontrol kapsamında olmadığı düşünülmelidir. (4)

Tablo 1: Ekipman kalibrasyon prosedürü

Kalibrasyon Tekniği	Sıklığı
Akım sensör sıfırlama	Her test öncesi
Gaz analizör sıfırlama	Her test öncesi/sonrası
Volüm kalibrasyon	Günlük
Biyolojik kontrol	Haftalık
Kalibrasyon şırınga ile DLCO kontrol	Aylık
Kalibrasyon şırınga doğruluğu ve kaçak testi	Aylık

### Tek Nefes DLCO Testi Sorunları ve Kalite Derecelendirmesi

Hastanın hem kooperasyonu, hem de tidal volüm noktasının oluşması için yeterli sayıda normal solunum yaptırılmalıdır. Rezidüel volüm (RV) seviyesine kadar ekshalasyonun gerçekleşmesi için uzun süreler gerektirebilir. Tıkayıcı akciğer hastalıklarında, manevranın bu bölümünün <12 s ile sınırlandırılması yeterlidir. Hava akımı tıkanıklığı olan hastaların çoğunda 12 sn'lik ekshalasyon süresi VC seviyesine kadar test gazını inhale edebilmelerine olanak sağlayacaktır. Submaksimal inhalasyon, en sık, test gazı inhalasyonundan önce nefes vermek için yeterli zaman verilmeyen hava akımı obstrüksiyonu olan hastalarda ortaya çıkar. Burada temel ölçüt VI'nın en büyük VC'nin en az % 90'ına ulaşmasıdır. Bununla birlikte, VI, en büyük VC'nin% 85'in üzerinde ise en iyi iki test arasındaki VA farkı 200 ml ya da %5'in (hangisi daha büyükse) altındaysa test kabul edilebilir düzeydedir (Tablo 2). En az iki kabul edilebilir DLCO manevrası arasındaki fark 2 mL min 1 mmHg 1 (0.67 mmol min 1 kPa 1) içinde olmalıdır.

Tablo 2: Kalite kontrol derecendirmesi

Kalite Skoru	VI/VC %	tBH	Örnek toplama
A	90*	8–12 s	4 s
B	85	8–12 s	4 s
C	80	8–12 s	5 s
D	80	<8 or >12 s	5 s
E	80	<8 or >12 s	>5 s

\*VI/VC 85% ve en iyi iki test arasındaki VA farkının 200 ml ya da %5'in altında olması.

VI: inspiratuvar volüm; VC: vital kapasite VA: alveolar volüm; tBH: nefes tutma süresi

A sınıfı manevra, tüm kabul edilebilirlik kriterlerini karşılamaktadır. Operatör iki tekrarlanabilir A sınıfı manevra alamazsa, aşağıdaki yolu izleyerek teste rapor etmelidir:

- 1) Yalnızca bir testte A manevrası elde edilirse, o manevranın DLCO değeri rapor edilir.
- 2) Eğer kabul edilebilir manevralar elde edilmese, B, C veya D dereceli manevraların ortalama DLCO değeri rapor edilir.
- 4) Yalnızca F sınıfı manevralar elde edilirse, DLCO değeri bildirilmez.

#### Rapor Formatı

Her ne kadar standart bir solunum fonksiyon laboratuvarı rapor formu oluşturma çalışmaları devam etse de, hala mevcut bir standart yoktur. DLCO'nun PB (barometrik basınç) için ayarlanmış, normal ve z-skorunun alt sınırı, tahmin edilen ve tahmin edilen DLCO değerlerinin yüzdesi yer almalıdır. Ayrıca, basınç birimi başına tBH üzerinde karbon monoksit konsantrasyonunun logaritmik bozunumu olan karbon monoksit transfer katsayısını (KCO) normal ve z-skorunu ile birlikte tahmin edilen yüzdesinin alt limiti ile raporda yer almalıdır.

Düzeltilme faktörleri (örneğin, Hb, COHb, PIO<sub>2</sub> veya akciğer volümü), kullanılan verilerle birlikte rapor edilmelidir. Tahmin edilen VA (TLC - VD), VA yüzdesi ile birlikte rapor edilmelidir. Eğer ayrıca ölçülebiliyorsa ayrı olarak ölçülmelidir. İsteğe bağlı olarak TLC ve VA / TLC oranı bildirilebilir. Ortalama VI da belirtilmelidir. Ayrı olarak ölçülmüş bir VC mevcutsa, VI değerinin yeterliliği için VI/VC oranı bildirilmelidir. Ayrıca, ölçümlerin kalitesi ile ilgili yorumlar da dahil edilmelidir. Eğer ayrıca nitrik oksit difüzyon kapasitesi (DLNO)'de ölçülüyorsa DLNO/DLCO oranı raporda yer almalıdır (5).

#### Sonuç

Gaz analizörlerindeki hızlanma ile rapor formatları arasındaki büyük değişkenlik teknik standartlarının güncellemesini gerekli kılmıştır. Bu güncellemede hala kullanımda olan örneklem hazneleri ya da donanımsal yapıları değiştirmek amaçlanmamış olup, bu enstrümanlar ile ilgili standartlar için ATS/ERS 2005 klavuzu hala geçerliliğini korumaktadır. Hali hazırda mevcut olan sistemlerden bazıları, yazılım yükseltmeleriyle yeni standartları karşılayabilir olması muhtemeldir.

DLCO standartlarındaki değişiklikler referans değerlerin uygulanabilirliğini etkilemeyecektir. Ancak, mevcutta kullanılmakta olan bazı referans değerleri 2005 ERS / ATS standartlarının yayınlanmasından önce geliştirilmiştir (6). Bu nedenle, DLCO için güvenilir, kapsamlı güncel referans değerlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Küresel Akciğer Sağlığı Girişimi (GLI), spirometre referans değerlerine benzer bir yapıda DLCO için de referans değer çalışmalarına devam etmektedir.

#### Kaynaklar

Krogh M. The diffusion of gases through the lungs of man. J Physiol (Lond) 1914; 49: 271–300.

Ogilvie C, Forster R, Blakemore W, et al. A standardized breath-holding technique for the clinical measurement of the diffusing capacity of the lung for carbon monoxide. J Clin Invest 1957; 36:1–17.

Graham BL, Brusasco V, Burgos F, et al. 2017 ERS/ATS Standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. Eur Respir J 2017; 49.

Hegewald M, Jensen R, Teeter J, et al. Long-term intersession variability for single-breath diffusing capacity. Respiration 2012; 84: 377–384.

Zavorsky GS, Hsia CCW, Hughes JMB, et al. Standardisation and application of the single-breath determination of nitric oxide uptake in the lung. Eur Respir J 2017; 49.

MacIntyre N, Crapo R, Viegi G, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. Eur Respir J 2005; 26: 720–735.



## SPIROMETRE TESTİNDE SON GÜNCELLEMELER İLE NELER DEĞİŞTİ

Gökhan Erdoğan

VKV Amerikan Hastanesi, İstanbul, Türkiye

### Giriş

Solunum fonksiyon test (SFT) laboratuvarları Göğüs Hastalıkları tanısında ve tedavi takibinde önemli bir yere sahiptir. Solunum işlevinin ölçülmesinde kullanılan spirometrelerin, ölçüm yöntemlerinin, test kalitesinin, laboratuvarların koşullarının, çalışan personelin yetkinliğinin ve enfeksiyon riskinin standardize olması gereklidir. Bu ihtiyaçlara cevap vermek üzere Amerikan Toraks Derneği (ATS) ve Avrupa Solunum Derneği (ERS) bir standardizasyon sağlanması için önerilerde bulunmuş ve bu konuda bildiriler hazırlamıştır. Her iki dernek 2005'de ilk olarak uzlaşma raporlarını yayınlamış ve solunum fonksiyon testlerinin ve laboratuvarların temel standartlarını oluşturmuşlardır (1).

Amerikan Toraks Derneği Solunum Fonksiyon Standartları Yeterlilik Komitesi (ATS PFT Committee) laboratuvarlar arasında SFT raporlarındaki geniş değişkenlikten endişe duyarak spirometre raporu için daha standart bir formata ihtiyaç duymuşlar ve duyulan bu ihtiyaçtan yola çıkarak doğru yorumlamaya yardımcı olacak bilgileri içeren ve sonuçların son kullanıcılara iletişimini arttırmak amacıyla Ekim 2017 'de "Recommendations for a Standardized Pulmonary Function Report " raporunu yayınlamıştır. Rapor test için teknik bir standart geliştirmek, referans kaynaklarını güncellemek ve standart bir kalite derecelendirme sistemi önermek için ATS desteği ile hazırlanmıştır (2).

Spirometre Test Kalitesi : Spirometrelerin en önemli kalite kontrol göstergesi kalibrasyondur. Kalibrasyon, bir cihazın ölçtüğü akım veya hacmin değerleri ile gerçek akım ve hacim değerleri arasındaki ilişkinin bir referans cihazla karşılaştırarak doğrulanmasıdır. Tüm cihaz türleri için günlük kalibrasyon denetimi zorunlu tutulmuştur (3). Sağlıklı bir kalibrasyon için Diagnostic Accreditation Programı (DAP), ATS/ERS 2005 standartları doğrultusunda kalibrasyon ve biyolojik kalibrasyonun detayları ile ilgili bir kalite kontrol rehberi oluşturmuştur (Tablo 1).

Tablo 1. Spirometre kalibrasyon protokolü (3)

Ekipman	Prosedür	Sıklığı	Tekrar edilebilirlik ve kabul edilebilirlik kriterleri
Spirometre	Kalibrasyon veya 3-L kalibrasyon şırıngasıyla kalibrasyon kontrolü	Günlük veya hasta testinden önce	3 L (2.895 – 3.105 L) ve $\pm 3.5\%$
Spirometre	3-L kalibrasyon şırınga ile doğrusalık testi	Haftalık	< 2 L/s, 4 L/s to 6 L/s, > 8 L/s akım aralıklarında.
Spirometre	Biyolojik kontrol	Haftalık	FVC ve FEV1 < 3% PEFR < 10%
Şırınga	Kaçak Test	Haftalık	Kaçak yok

Bu doğrultuda, yapılmış kalibrasyon verileri, düzeltme katsayıları test raporunda yer almalı (Şekil 1) ve yazılıma entegre cihaz hafızasında ya da basılı olarak kalibrasyon dosyasında laboratuvarında saklanmalıdır (3,4).

Workstation	CFN90004935					
Channel	Flow (MS-PFT)					
Property	Type	Gain in	Gain ex	CV in%	CVex%	syringe vol. Cal. grade
Date of calibration						
04.05.2018	Cal	0.954	0.929	0.210	0.050	3.000 1.000

### Şekil 1. Test raporunda kalibrasyon veri örneği

Ortam koşulları ölçüm sonuçlarını %10 düzeyinde etkileyebilecek önemli bir faktör olup, ortam koşulları olan vücut ısısı, atmosfer basıncı ve hava yolundaki doymuş su buharına (BTPS) düzeltmesi kalibrasyon denetimi sırasında yapılmalıdır. Cihaz tarafından otomatik düzeltilmiyorsa manuel olarak ölçülen değerler cihaza girilmelidir (5).

Kabul edilebilir bir test için aşağıdaki kriterler doğrultusunda test yapılmalıdır (2).

İyi bir başlangıç yapılması ve ekstrapole edilen volümün FVC'nin %5'inden ya da 150 mL'den az olması gerekir.

Artefakt olmamalı

Manevra sırasında hasta öksürmemelidir. (FEV1 için )

Test sırasında Valsalva manevrası yapılmamalıdır. Glottisin kapanması akımda kesintilere yol açacak, expirasyon erken sonlanacaktır. (FVC için)

Ekspirasyonun en az 6 saniye sürmesi ve sonunda (en az 1 saniye) plato çizmesi gerekir. Obstrüksiyonu olan hastalarda platoya ulaşmak için daha uzun süreye gereksinim vardır.

Sistemde kaçak olmamalı. En sık görülen hatalarda biri hastanın ağızlığı iyice kavramamasıdır. Gerektiğinde takma dişler çıkarılmalıdır.

Ağızlık hastanın dili ya da dişleri ile kapatılmamalıdır.

Flow expiratory time (FET) exhalasyonun süresinin en önemli göstergesi olup deneğin yeterince uzun süre nefes vermeye çalışıp çalışmadığını belirlemek için kullanılır. Hacim-zaman eğrisinin sonu, ekspiratuvar akışın kesilmesinin, 1 saniyede 0.025 L'den daha az bir hacim değişikliği olarak tanımlanıp, tanımlanmadığını belirlemek üzere değerlendirilir. Genellikle FET 6 saniyeden daha azdır, çünkü yazılım düşük akış kriteri bir kez karşılandıktan sonra veri toplama işlemi durdurabilmektedir. Ancak çoğu zaman 6 sn'lik exhalasyon sağlansa bile çocuklarda ve restriktif paternde hava akımının erken kesilmesinden dolayı 6 sn'nin altında çıkmaktadır. Yine tıkaçıcı havayolu hastalıklarında 15 sn'yi aşan exhalasyon oluştuğunda tekrar edilebilirliğin sağlanması güçleşecektir. Bu durumlarda yorumlayıcı tarafından test hala kabul edilebilir ve uygun olarak yorumlanabilir (2).

Spirometre test kalite bilgisi optimal standartları karşılamayan solunum fonksiyon testleri için bize yararlı bilgiler sağlayabilir. Ancak neden testin doğru olmadığını gösterebilecek verilere sahip olduğunda ve bu standardize edildiğinde daha faydalı veri sağlayabilecek ve testle ilgili belirsizlikleri ortadan kaldıracaktır. ATS 2017'de yayınladığı spirometre test rapor önerileri güncellemesinde test kalitesi için bir derecelendirme sistemi oluşturulmuş olup Tablo 2'de verilmiştir. Günümüzde birçok spirometre bu derecelendirmeyi içeren kalite raporunu teknisyeni test hakkında bilgilendirme ve uyarma amacıyla otomatik yapabilmektedir.

Tablo 2. Standart Solunum Fonksiyon Raporu Kalite Kriterleri için 2017 ATS Önerisi

Kalite Düzeyi	FVC veya FEV1 İçin Kalite Kriterleri
A	≥3 kabul edilebilir test ile birlikte tekrar edilebilirliğin 0,150 L 'den büyük olmaması
B	≥2 kabul edilebilir test ile birlikte tekrar edilebilirliğin 0,150 L 'den büyük olmaması
C	≥2 kabul edilebilir test ile birlikte tekrar edilebilirliğin 0,200 L 'den büyük olmaması
D	≥2 kabul edilebilir test ile birlikte tekrar edilebilirliğin 0,250 L 'den büyük olmaması
E	Bir kabul edilebilir test
F	Kabul edilebilir test yok

FVC veya FEV1'in her biri ayrı ayrı derecelendirilir (A'dan F'ye). FVC ve FEV1 için kalite kategorileri aynıdır, ancak kabul edilebilir bir eğrinin tanımı, FVC'de olduğu gibi, FEV1'in kabul edilebilirliğinin birinci saniyeden sonra hiçbir şeyi dikkate almadığı zaman farklılık gösterir. Genel olarak testler A, B veya C düzeyinde kullanılabilir; D notu ile yapılan testler şüphelidir; E dereceli testler yorumlayıcı tarafından sadece "normal aralıkta" ki değerleri göstermek için kullanılabilir. F düzeyinde bir test kullanılmamalıdır (2). Referans Değer Seçimi

Tüm solunum fonksiyon ölçümleri, sağlıklı bireyler arasında değişkenlik göstermektedir. Yaş, cinsiyet, boy, ırk veya etnik köken, vücut ağırlığı, vücut yüzey alanı gibi fiziksel özellikler, SFT'lerde ölçülen parametreler üzerinde belirgin etkisi olan değişkenlerdir (6). 1991 yılında ATS, sağlıklı sigara içmeyen referans bir popülasyonda elde edilen tüm değerlerden 5. persentili normalin alt sınırı (lower limits of normal) olarak değerlendirmeyi önermiştir (7). ATS ve ERS 2005 yılında yayımladıkları ortak uzlaşma raporunda, Amerika için 8-80 yaş arası bireyleri temsil eden Hankinson normlarının, 8 yaş altındaki çocuklar için Wang referans denklemlerini (5), Avrupa'da ise erişkinlerde Avrupa Kömür ve Çelik Birliği (ECSC)/ ERS tarafından 1993 yılında yayımlanan referans denklemlerini

rini, çocuklarda ise Quanjer'in tanımladığı pediatrik normların kullanılmasını önermiştir (8). Ülkemiz de, (ECSC)/ERS 1993 referans denklemlerini günümüze dek yaygın olarak hala kullanmaktadır. Ancak, ATS/ERS 2005 yılı ortak uzlaşma raporunda tüm Avrupa'yı temsil eden daha güncel referans normların tanımlanmasına ihtiyaç olduğu da belirtilmiştir (9).

GLI kapsamında, toplam 33 ülke (Cezayir, Avusturya, Avustralya, Brezilya, Kanada, Şili, Çin, Meksika, Fransa, Almanya, İzlanda, Hindistan, İran, İsrail, İtalya, Portekiz, Güney Afrika, Güney Kore, İsveç, İsviçre, Tayvan, Tayland, Tunus, ABD, İngiltere, Uruguay ve Venezuela) ve 72 merkezden, 2.5-95 yaş arasında 97.759 sigara içmeyen sağlıklı bireyin SFT'leri değerlendirilerek FEV1, FVC, FEV1/FVC için yeni LLN normları ve beklenen değerler tanımlanmıştır. Burada FEV1, FVC, FEV1/FVC değerleri için z-skorunun -1.64'ten düşük olmasının (<5.persentil) normalin alt sınırı olarak tanımlanmasını önermektedir. Böylelikle sonuçlar test raporunda kolayca yorumlanabilecektir (10). Şekil 2'de örnek gösterilmiştir.

	Pred	Best	%(B/P)	1	2	3	-3	-2	-Z-Score <sub>1</sub>	2	3	Pred LL	Z-Score
FVC	5.54	5.44	98	5.33	5.44	5.44						4.45	-0.15
FEV1	4.52	3.68	81	3.63	3.68	3.67						3.59	-1.50
FEV1%M		67.58		66.62	67.58	67.46							
PEF		7.32		7.37	7.32	7.90							
MMEF	4.49	2.25	50	2.17	2.25	2.34						2.74	-2.19

Şekil 2. Piktogram üzerinde yer alan beyaz barlar FEV1, FVC, MMEF değerleri için z-skorunun -1.64'ün üzerinde olduğu (beklenen alt değerlerin üzerinde, > 5. persentil) referans aralığı göstermektedir. Açık gri barlar, z-skorunun -1.64 ile -1.96 (2.5 sentilin altında) arasında olduğu aralığı; koyu gri barlar ise z-skorunun -1.96'dan düşük olduğunu göstermektedir (10).

#### Rapor Formatı

Rapor formu, hastanın demografik bilgilerini tam içermeli boy, kilo, beden kitle indeksi (BMI), sigara öyküsü, hangi referans setin kullanıldığı, etnik köken bilgisi ile testi yapan tekniker ve testi refere eden doktor raporda yer almalıdır (Şekil 3). Test vizitinin yapıldığı anı ve tarihi doğru olmalıdır. Uygulanabilir olduğunda, raporda normalin ve tahmin edilen alt sınırı bulunmalıdır (LLN ve z-skor). Sonuçlar çeşitli şekillerde (örneğin, sayısal veya grafiksel olarak) ifade edilebilir, ancak testin sonuçlarını kolayca ifade etmelidir. Test edilen kişiye uygun sonuçlar için normal aralıklar dahil edilmelidir. Testin kalite kategorisi ve gerekli uyarılar görülmelidir. Teknisyenin test ile ilgili görüşü de yer almalıdır (2). Test bitiminde rapor, talep eden doktor tarafından dijital ya da manuel olarak imzalanmasıyla rapor tamamlanır

Physician:	Dr. EFGH Abcde	Operator:	Tek. Efgh Xyzt	Level date	11.04.18
Last Name:	Hasta	Identification:	577490	Level time	10:39
First Name:	Demo	Age:	33 Years	Temperature	27
Date of Birth:	11/10/1984	Height:	180 cm	Humidity	28
Gender:	male	Weight:	87.0 kg	Pressure	757
Pred. Module:	Quanjer GLI (2012)	BMI:	27		
Race:	Caucasian	Patient History:	Smoker		

#### Şekil 3. Demografik verilerin ve ortam koşullarının rapor örneği

Spirometri için birçok parametre hesaplanabilir, ancak çoğu klinik yarar sağlamaz ve rutin olarak bildirilmemelidir. Parametre sayısının fazlalığı test raporunda karmaşıklığa neden olabilir. Parametre seçimi az, öz, bilgi verici ve net olmalıdır. Yavaş VC ölçümü ve FEV1 / VC'nin hesaplanması, hava akımı obstrüksiyonu şüphesi olan hastalarda yararlı olabilir. Bir ondalık kesir olarak FEV1 / FVC (veya FEV1 / VC) raporlanması ve bu oran için beklenen değer yüzdesi olarak rapor edilmemesi, iletişimsizlik riskini en aza indirmeye yardımcı olacaktır (2).

#### Sonuç ve Öneriler:

Kendi popülasyonunda beklenen SFT referans değerleri çalışılmamış olan ülkemiz için 40'tan fazla ülkeyi kapsayan ve geniş yaş aralığında prediksyon sunan GLI 2012 normları mevcutta kullandığımız ECCS normlarına göre daha güvenli bir değerlendirme yöntemi olacaktır. Rapor formatında demografik verilerin eksiksiz olması, görsel değerlendirmeyi kolaylaştırmak için normalin alt sınırı (LLN) ve z- skor piktogramının yer alması, günlük 3L kalibrasyon değerlerinin ve test kalite düzeyininin test raporunda verilmesi yorumlayıcı hekimin testi değerlendirmesine kolaylık sağlayacaktır. Sonuç olarak yeni referans setleriyle birlikte yeni güncellemeleri de içeren ve dijital formatta rapor oluşturabilen cihazlar testlerin "ATS standartlarını" ne derece karşılandığının bilgisini daha objektif sunacaktır.

Kaynakça:

1. Erdoğan G, Altın S. Türkiye'de ki solunum fonksiyon laboratuvarlarının kalite ve hasta güvenliği standartları üzerine kesitsel anket çalışması, İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi, 2018;32;1,31-40
2. Bruce H. Culver, Brian L. Graham, Allan L. Coates, Jack Wanger at al. This official technical statemenr of the ATS Am J Respir Crit Care Med Vol 196, Iss 11, pp 1463-1472, Dec 1, 2017
3. Diagnostic Accreditation Programe (DAP) Spirometry Quality control plane Erişim tarihi: 04.05.2018 <https://dap.org/.../Spirometry%20QC%20Program/Spirometr>
4. Miller MR, Capro R, Hankinson J, et al. General consideration for lung function.In: serier "ATS/ ERS tasf force: Standardization of lung function testing". Eur Respir j 2005; 26: 153-61.
5. Wanger J. ATS Pulmonary Function Laboratory Management and Procedure Manual 3rd Edition. Erişim tarihi 5.Mayıs 2018 <https://store.toracic.org>
6. Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general US population. Am J Respir Crit Care Med 1999;159:179-87
7. Ruppel GL. Reference Values. In: Manuel of Pulmonary function testing. 9th ed. China: Mosby Elsevier, 2009:423-34.
8. Yernault J. Lung volumes and forced ventilatory flows. Eur Respir J 1993;6(Suppl 16):S-40 on. Am J Respir Crit Care Med 1999;159:179-87.
9. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo R, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. Eur Respir J 2005;26:948-68
10. Quanjer PH, Brazzale DJ, Boros PW, Pretto JJ. Implications of adopting the Global Lungs Initiative 2012 all-age reference equations for spirometry. Eur Respir J 2013: 42:1046-54.

# PALYATİF BAKIMDA HASTA VE YAKINININ PSİKO-SOSYAL İHTİYAÇLARI & BU İHTİYAÇLARIN KARŞILANMASI

Ozan BAHÇİVAN

Özel Oz Psikoloji Aile Danışma Merkezi, İzmir  
Barselona Üniversitesi - Klinik Psikoloji ve Psiko-Biyoloji Departmanı, İspanya

Palyatif bakım sadece hastanın terminal döneminde değil, hastaların tanı aldıkları andan itibaren yaşam kalitelerini arttırabilecekleri ve tedavilerini hem fiziksel hem de psikolojik direnci geliştirebilecekleri şekilde uygulanmasının gerekliliği Dünya Sağlık Örgütü tarafından açıkça belirtilmiştir. Böylelikle hasta ve hasta yakınlarının ihtiyaçları palyatif bakıma giriş zamanına göre değişkenlik gösterebilmektedir. Solunum yolu ve akciğer hastalıkları da dahil çoğu kronik hastalıkta hasta odaklı yaklaşımın hastaların verilen tedaviye uyumunu ve bundan dolayı da tedavide başarı oranını arttırdığı bildirilmiştir (Institute of Medicine, 2013). Palyatif bakıma gelen bir hastanın tedavisinde bakım süreci sadece hastayı değil, aynı zamanda hasta yakınlarını da kapsamaktadır. Hastaya ulaşmanın bazen de en pratik yolu hasta yakınları aracılığıyla kullanmaktır.

Psiko-sosyal ve palyatif bakım sürecinde hasta yakınları çoğu zaman vicdanen hastaları için bir şey yapamadıklarından şikayet etmekte bu durum onlarda anksiyete, yüksek stres ve depresyon belirtilerinin ortaya çıkmasında etkin rol oynamaktadır. Aynı zamanda çoğu hasta ve hasta yakını genellikle palyatif bakım denilince ölüm korkusu ve kaygısını da yaşamaktadır. Psiko-sosyal ve fizyolojik açıdan bütüncül yaklaşımlarda bulunmak hem hastanın tedavisini hem de hasta yakınlarına hastaları için bir şey yapabileme imkanını sağlayarak yaşam kalitelerini arttırmada rol oynayabilmektedir. Palyatif bakım ve normal tedavi süreci için Berry, Dalwadi, ve Jacobson (2016) tarafından da belirtildiği gibi hasta yakınlarının tedaviye dahil edilmesiyle hastanın tedaviye daha iyi cevap verdiği de görülmüştür.

## Palyatif Bakım Hastanın Ailesine Neler Sağlayabilir?

Ailelerin, bakım için mevcut olan seçenekleri anlamalarına yardımcı olur  
Sevdiklerinin endişelerini azaltarak hastanın günlük hayatını geliştirir/iyileştirir  
Değerli bir destek sistemi imkanı tanır.

## Palyatif Bakımda Bütüncül Yaklaşımlar ve Yöntemleri



Tek tip bir palyatif bakım modeli olmadığı gibi ülkeler arasında hatta hastaneler arasında bile modeller farklılık gösterebilmektedir. Bunun yanı sıra hangi ülke olursa olsun ortak tek değişmeyen şeyin palyatif bakım merkezlerinin multidisipliner oluşudur. Üstelik hemşirelik profesyonellerinin bakım uzmanlık alanı olması neticesiyle palyatif bakım merkezlerinin hasta ve hasta yakınları için geliştirilmesi öngörülen psiko-sosyal müdahalelerde uzman psikolog ve/veya psikiyatr hekim ile beraber görüşlerinin alınması bu tür hizmet geliştirme girişimlerinin kalitesinin arttıracağı kaçınılmazdır. Lakin bütüncül hasta odaklı, yani hastanın yanında hasta yakınlarını da tedaviye dahil etmek

gibi bir yaklaşım doktorlar için tedavi kültürünün dışında, yabancı ve hatta rahatsız edici bulunabilmekte ve itirazlarla karşılaşabilmektedir (Institute of Medicine, 2013). Buna karşın ek olarak belirtilmelidir ki hasta yakınlarını tedaviye dahil edecek bir sistem geliştiren sağlık merkezleri hasta memnuniyetinin ve hastaların yaşam kalitelerinin de bu sistemin olmadığı merkezlere göre arttığı görülmüştür (Epstein ve Street, 2011; Street ve arkadaşları, 2009). Hastaların tedavilerine uyumunu artıran ve hasta yakınlarının da tedaviye dahil edilmesinin önemi “Çin Tuzağı” örneğiyle Bahcivan (2019) tarafından net bir şekilde açıklanmıştır.

Palyatif bakım merkezi gibi hassas ve özel hasta popülasyonlarının hizmet verdiği sağlık kurumlarında hasta ve hasta yakını odaklı bir yaklaşım sistemini geliştirirken sadece sağlık çalışanlarının değil, aynı zamanda hasta ve yakınlarının da fikirleri alınmalıdır. Sistemin temeli atıldıktan sonra düzenli aralıklarla hasta ve hasta yakınlarının beklentilerini karşılamayı amaçlayan, genel hasta memnuniyeti anketine benzer bir anket yapılmalıdır. ABD’de ‘Consumer Assessment of Healthcare Providers and Systems’ (Sağlık Hizmeti ve Sistemlerinin Tüketici Değerlendirmesi) adında, Avustralya ve Yeni Zelanda’da ‘Patient Experience Measurement’ (Hasta Deneyimi Ölçümü) adında ulusal seviyede standardize edilmiş sistematik olarak kullanılan örnek anketler mevcuttur (Browne ve arkadaşları, 2010). Bu anketler, varsa tıbbi sosyal hizmet uzmanları, sağlık psikologları veya psiko-onkologlar tarafından hazırlanıp uygulanabilir. Ya da bu sistematik işlem için psikiyatri hemşiresi görevlendirilebilir. Böylece temeli atılan bu sistemin gelişmesine imkan vererek, hemşirelik koordinatörü ve anketi gerçekleştiren sorumlu ile birlikte bu bilgilerin analizi yapılmalıdır (Shaller and The Commonwealth Fund, 2007).

**Hasta Perspektifinden, Kaliteli Bir Hayatın Sonundaki Hasta Bakımının Alanları ve yardım yolları**

Hastalar için yeteri kadar ağır ve semptom tedavisi alma akla gelen en önemli alan gibi olsada uygunsuz olan ölümü geciktirmeyi görmezden gelmek ve kontrol etme duygusu geliştirme gibi psikolojik yöntemlerde palyatif bakıma destek verebilmektedir. Böylelikle hastanın sırtındaki yükün hafiflemesi ve sevdikleriyle ilişkilerinin güçlendirilmesi mümkün hale gelerek yaşam kaliteleri arttırılabilmektedir.

Bunları yapmanın yolu tabiki empati kurmaktan geçmektedir. Hastanın anlayacağı uygun dilde verilen yeterli bilgi bakım sağlama ile ilgili uygulamalı yardım, hastanın bakımı veya semptomları hakkında açıklama ve son olarak da duygusal ve spiritüel destek sağlama olmalıdır. Bahcivan (2017) belirtmiş olduğu palyatif bakım merkezlerinde müzik dinletileri ve müziğin psiko-sosyal müdahalelerde kullanılmasının uygunluğu özellikle vurgulanmıştır. Buna göre her müzik çeşidinin her hastaya uygun olmayabilmesinden dolayı klasik melankolive arabeskten uzak sözsüz müzik tercih edilmesi tavsiye edilmiştir.

Son olarak, yurt dışı örnekleri ve hasta ile hasta yakınlarının ihtiyaç çeşitliliklerini gözetten bir model olarak değerlendirilirken, psikososyal ihtiyaçlar bakımından Türkiye’nin sağlık ve sosyo-kültürel yapısının da göz önünde bulundurulması verimlilik açısından bilhassa önemlidir.

Kaynakça

Bahcivan, O. (2019). The use of Chinese finger trap as a metaphor: A way to promote adherence to medical treatment for chronically ill patients. *Medical Hypotheses*, 129, 109235.

Bahcivan O. (2017) Possible cross-cultural role in effectiveness of music therapy in palliative and hospice care, *Supportive Care in Cancer*. <http://dx.doi.org/10.1007/s00520-017-3759-8>

Berkman, N. D., S. L. Sheridan, K. E. Donahue, D. J. Halpern, A. Viera, K. Crotty, A. Holland, M. Brasure, K. N. Lohr, E. Harden, E. Tant, I. Wallace, and M. Viswanathan. 2011.

Health literacy interventions and outcomes: An updated systematic review. Rockville, MD: RTI International/University of North Carolina Evidence-based Practice Center.

Berwick, D. M. 2009. What “patient-centered” should mean: Confessions of an extremist. *Health Affairs (Millwood)* 28(4):w555-w565.

Browne, K., D. Roseman, D. Shaller, and S. Edgman-Levitan. 2010. Analysis & commentary. Measuring patient experience as a strategy for improving primary care. *Health Affairs (Project Hope)* 29(5):921-925.

Dyer D. Meeting the needs of visitors a practical approach. *Intensive care nursing* 1991; 7 (3): 135 147.

Epstein, R. M., and R. L. Street, Jr. 2011. The values and value of patient-centered care. *Annals of Family Medicine* 9(2):100-103.

Halamka, J. D., K. D. Mandl, and P. C. Tang. 2008. Early experiences with personal health records. *Journal of the American Medical Informatics Association* 15(1):1-7.

IOM (Institute of Medicine). 2013. *Best care at lower cost: The path to continuously learning health care in America*. Washington, DC: The National Academies Press.

Shaller, D., and The Commonwealth Fund. 2007. *Patient-centered care What does it take?* New York: The Commonwealth Fund.

Street, R. L., Jr., G. Makoul, N. K. Arora, and R. M. Epstein. 2009. How does communication heal? Pathways linking clinician-patient communication to health outcomes. *Patient Education and Counseling* 74(3):295-301.

Stremikis, K., C. Schoen, and A.-K. Fryer. 2011. *A call for change: The 2011 Commonwealth Fund survey of public views of the U.S. health system*. New York: Commonwealth Fund.

## PLEVRAL BOŞLUĞUN ANATOMİSİ VE FİZYOLOJİSİ

Nilgün Yılmaz Demirci  
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Plevra, göğüs boşluğunu ve göğüs içindeki organları örten, mezotel kökenli seröz bir zarıdır. Mezotel hücreler, ekstrasellüler matriks moleküllerini üretirler. Fagositoz özellikleri vardır. Sitokinleri ve adezyon molekülleri salgılayarak inflamasyonda etki gösterirler. Plevral boşluktaki prokoagülan ile fibrinolitik aktiviteler arasındaki dengeye katkı sağlarlar. Protein ve sıvılar için geçirgen bir ortam oluştururlar. Visseral ve pariyetal olmak üzere iki tabakadan oluşur. Pariyetal ile visseral zar arasında yer alan boşluğa plevral boşluk adı verilir. Plevra yapraklarının ikisi de tek sıralı mezotel hücreleri tarafından döşenmiştir. Visseral plevra akciğerlerin yüzeyini ve fissürleri, pariyetal plevra ise göğüs duvarının iç yüzeyini, diyafragmayı ve mediasteni örter. Visseral plevra akciğer parankimine yapışık. Pulmoner ligaman visseral plevra ile pariyetal plevranın birleşmesiyle oluşur, akciğer bazal kısımlarından diyafragmaya uzanan bir yapıdır.

Plevra, periton ve perikard boşlukları çöломik kavite orijinli yapılardır ve gebeliğin 3. haftasında primitif mezodermden şekillenmeye başlarlar. Histolojik olarak; plevranın iki tabakası da tek sıra mezotel hücreleri, bazal membran ve bağ dokudan oluşur. Mezotel hücreleri, perikard ve peritondaki gibi, tek kat halinde yan yana dizilerek çevreledikleri yapılara kaygan, yapışmaz ve koruyucu bir yüzey sağlarlar. Visseral ve pariyetal plevranın histolojik yapıları benzerdir ancak ultrastrüktürel farklılıklar mevcuttur. Pariyetal plevradaki submezotelyal bağ doku tabakası düz, visseral plevranınki septalar şeklindedir. Bu sayede akciğer parankiminin içine doğru girer ve bu septalar hem gaz alışverişini kolaylaştırır, hem de parankime destek sağlar. Visseral plevra üzerinde mikrovillusler daha çoktur, bazallerde daha yoğundur. Mikrovillusların, metabolik fonksiyon için yüzey alanını artıran ve akciğer hareketlerini kolaylaştıran kayganlık sağlayan, hiyalüronik asitten zengin glikoprotein içermek gibi fonksiyonları vardır. Yine visseral plevra bağ dokusunda daha fazla elastin bulunur. Pariyetal plevrada mezotel hücreleri arasında 2-12 µm genişliğinde stomalar mevcut olup bunlar lenfatik kanallarla direkt olarak bağlantılıdır ve plevral sıvı emilimini sağlamaktadır. Lenfatikler daha sonra ufak göllenme bölgesi olarak adlandırılacak lakünlere (lacunae), oradan da interkostal alanı drene eden lenfatiklere açılır.

İki plevra arasında yaklaşık 10-20 µm boyutunda anatomik bir boşluk vardır ve bu boşlukta, solunum sırasında akciğer hareketlerinde sürtünmeyi önleyen fizyolojik miktarda sıvı bulunmaktadır. Plevra akciğerlerin dış hareketlerini kolaylaştırır. Akciğerlere mekanik destek sağlar, şekillerine katkı yapar ve onları basınç değişimleri ile ödemden korur.

Pariyetal ve visseral plevra göz önüne alındığında, normal şartlardaki plevral sıvı döngüsünde pariyetal plevra daha önemli görünmektedir. Plevral sıvı oluşumu ve miktarı Starling eşitliğiyle ifade edilen hidrostatik ve osmotik basınçlar arasındaki dengeye bağlıdır. Aynı anda hem plevral sıvı üretiminin artması hem de lenfatikler aracılığıyla olan geri emilim bozulmuş olabilir. Lenfatiklerin plevral sıvıyı emebilme özelliği azalabilir. Plevral boşluktaki sıvının oluşumu ile geri emilimi arasında bir denge söz konusudur



## İLAÇ VE KAN ÜRÜNÜ ALERJİLERİNE YAKLAŞIM

Burcu İleri Fikri

Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, İstanbul  
İLAÇ ALERJİLERİ

Dünya Sağlık Örgütüne göre, bir ilaca bağlı gelişebilecek reaksiyonlar; ilaç yan etkileri, toksisiteleri, ilaç-ilaç etkileşimleri ve ilaç hipersensitivite reaksiyonları (DHR=İHR) olarak 4 grupta sınıflandırılabilir. Hipersensitivite, yabancı antijene karşı gelişen aşırı veya uygunsuz yanıt olarak tanımlanmıştır (1).

DHR, immün/ nonimmün, alerjik/ nonalerjik olarak sınıflandırılabilir gibi, erken tip ve geç tip olarak da sınıflandırılabilir. İmmün reaksiyonlara alerjik reaksiyonlar, nonimmün reaksiyonlara nonalerjik reaksiyonlar da denebilir. Erken İHR, ilacın uygulanmasını takiben 1 saat içinde gerçekleşir. Semptomlar tedavi ile hızlıca geriler. Daha önce bir maruziyet çoğu zaman tanımlanmaz. Yaygın kaşıntı, gözlerde kaşınma ve sulanma, burun akıntısı, ürtiker, anjioödem, nefes darlığı, dispne, wheezing, ronküsler, karn ağrısı, anafilaksiye varan klinik bulgular izlenir. Geç tip İHR ise, ilaca maruziyetten 7-14 gün sonra oluşur, bazı özel durumlarda 6 haftaya kadar gecikebilir. İlacı ikinci kez maruz kalıyorsa 3 gün içinde oluşması beklenir. Makulopapüler döküntü, ateş, lenfadenopati, eozinofili, hepatit, interstisiyel nefrit, nadiren; artrit, kardiyak tutulum, pulmoner tutulum izlenir.

Anafilaksi, Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi'nin ve ülkemizde Anafilaksi: Türk Ulusal Rehberi 2018' de ortak özellikler ile tanı kriterlerine göre tanımlanmıştır(1, 5). Anafilakside cilt bulguları; ürtiker, kaşıntı, kızarıklık, anjioödem şeklindedir ve vakaların %80-90'ında cilt bulguları izlenir. Solunum sistemi bulguları, vakaların % 70 inde oluşur. Stridor, ses kısıklığı, orofaringeal/ laringeal ödem, uvula ödemi, dil ve dudakta şişme, rinore, üst hava yolu obstrüksiyonu, dispne, bronkospazm, taşipne, respiratuar arrest şeklindedir. Kardiyovasküler sistemde, hipotansiyon, aritmi, senkop, terleme, solukluk, siyanoz, kardiyak arrest gelişebilir. Gastrointestinal sistemde; bulantı, kusma, diare, abdominal ağrı; nörolojik olarak irritabilite, letarji, somnolans, azalmış bilinç düzeyi, baş dönmesi, baş ağrısı, nöbet gelişebilir.

Tanıda öykü ve muayene önemli bir kısmı oluşturur. Öncelikle reaksiyonun ilaç alerjisi ile ilişkisi belirlenmeli, sonrasında da bu durumun immünolojik reaksiyon mu yoksa nonimmün reaksiyon mu olduğuna karar verilmelidir. DHR, hafif cilt bulgularından fatal anafilaksi, anafilaktik şoka kadar seyredebilecek spektrumda olabilir. İlacı bağlı gelişen anafilakside ölümlerin 5 dk içinde gerçekleşebileceği belirtilmektedir. Anafilakside ve alerjik reaksiyonlarda, anafilakside adrenalin uygulaması dışındaki tedaviler benzer özellik göstermektedir. Anafilaksinin en temel tedavisini intramusküler adrenalin uygulaması oluşturmaktadır. Anafilaksili hastalarda hızlıca havayolu, solunum ve dolaşım değerlendirildikten sonra monitörize edilmeli, anafilaksi tanı kriterlerine göre tanı konulduktan hemen sonra intramusküler (İM) adrenalin yapılmalıdır (1,2,5). Anafilaksiye sekonder gelişen kardiyak arrestin yönetiminde standart ileri kardiyak yaşam desteği uygulanmalıdır (1). Adrenalin, periferik vazokonstriksiyona yol açıp hipotansiyon ve mukozal ödemi azaltır, kardiyak kontraksiyon ve hızı arttırarak hipotansiyonu düzeltir, bronkokonstriksiyonu düzeltir, mast hücrelerinden mediatörlerin salınımını azaltır (3). Uyuluğun anterolateraline İM uygulanmalıdır. Anafilaksili hastalarda adrenalin uygulamasının kesin kontrendikasyonu yoktur. Adrenalin dozu : 0.01 mg/kg (1:1000), erişkinlerde max. 0,5 mg, çocuklarda 0,3 mg' dir. Cevaba göre doz her 5-15 dakikada bir tekrarlanabilir. Hastaların çoğu 1 veya 2. doza cevap verir. Tekrarlayan doz İM adrenalin uygulanıp stabilize edilemeyen, refrakter şoktaki hastalara İntravenöz (İV) adrenalin verilmelidir. İV adrenalin uygulamasında; 1:1000 'lik 1 mg=1 ml çözeltiden 1 mg'ı 250 ml'lik %5 dex ya da SF içine atılır. Böylece 4 mcg/ 1 ml elde edilmiş olur. 1-4 mcg/dk hızında = 15-60 damla/dk inf hızında verilir. 10 mcg/dk hızına kadar çıkılabilir. Kan basıncı izlenerek doz ayarı yapılır. Adrenalin uygularken diğer yandan; mümkünse anafilaksi tetikleyici hemen çıkarılmalıdır. En sık solunum sıkıntısı gözleendiğinden hasta oturur pozisyonuna alınmalı, dolaşım instabilitesi varsa sırt üstü yatırılmalı, dolaşım volümünü korumak için alt ekstremitelere yükseltilmelidir. Hasta gebe ise sol yanı üzerine yatırılmalı, bilinçsiz ise recovery pozisyonuna getirilmeli, hastalar daha dik bir duruş için ani değişikliklerden kaçınılmalıdır. Tekrarlayan doz adrenalin gereken ve solunum sıkıntısı olan tüm hastalara oksijen verilmelidir. Anafilaksi sırasında büyük miktarda sıvı intravasküler alandan interstisyel alana sızdığından hemen kristaloid sıvı başlanmalıdır. Anafilaksinin ikinci basamak tedavisini, antihistaminikler, glukokortikosteroidler, b2-mimetikler, glukagon, vasopressörler oluşturmaktadır.

### KAN ÜRÜNÜ ALERJİLERİ

Kan ve kan komponentlerinin infüzyonuna bağlı meydana gelen istenmeyen reaksiyonlara transfüzyon reaksiyonları denir (4). İmmün, nonimmün ve enfeksiyöz olmak üzere üç başlıkta toplanabilir. Alerjik transfüzyon reaksiyonu, immün reaksiyon sınıfındadır. Görülme sıklığı %1-2'dir. Kaşıntı, ürtiker gibi basit bulgulardan bronkospazm, anjionötik ödem, anafilaktik reaksiyona kadar uzanan ciddi tablolarla kendini gösterebilir. Alerjik reaksiyon görülme sıklığı 1/30-100/ünite iken, anafilaktik reaksiyon sıklığı 1/150.000/ünitedir. Transfüzyonun 1-45'inci dakikalarında ya da 2-3 saat sonra görülebilir. Neden, kanla beraber verilen plazma proteinlere karşı gelişen IgA ve IgE reaksiyonudur, nadiren de ek solüsyon ya da sterilizasyonda kullanılan maddelere bağlı gelişir. Tam kan, plazma ve trombosit süspansiyonunda daha sıktır. Histamin, alerjik yanıtın primer aracısıdır bu nedenle hafif olgular antihistaminik verilerek kontrol edilebilir ve transfüzyonun kesilmesine gerek yoktur. Ancak bronkospazm, anjionötik ödem veya

anaflaktik reaksiyon varlığında transfüzyon sonlandırılmalı ve anafilaksi tedavisi uygulanmalıdır. Sık allerjik reaksiyon geliştiren hastalarda, transfüzyondan 30 dakika önce antihistaminik uygulanması, yıkanmış eritrosit ve trombosit süspansiyonlarının tercih edilmesi gerekir. Tedavide kullanılacak ajanlar, antihistaminik, kortikosteroid, bronkodilatatörler ve adrenalindir.

Kaynaklar:

1. Anaphylaxis: Guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. The European Academy of Allergy and Clinical Immunology website. [www.eaaci.org/resources/food-allergy-and-anaphylaxis-guidelines.html](http://www.eaaci.org/resources/food-allergy-and-anaphylaxis-guidelines.html).
2. Bisschop MB, Bello A, Simons FE, Arduşo LR, Bilo B et al. World Allergy Organization guidelines for assessment and management of anaphylaxis. WAO J 2011;4:13-37
3. Campbell RL, Li JTC, Nicklas RA, Sadosty AT. Emergency department diagnosis and treatment of anaphylaxis: a practice parameter. Ann Allergy Asthma Immunol. 2014; 113: 598-608.
4. Transfüzyon İlkeleri ve Erken Komplikasyonlar, Türk Hematoloji Derneği – Hematolojide Destek Tedavileri ve İnfeksiyonlar Kursu; İ Sarı, F Altuntaş. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Kayseri.
5. Orhan F ve Ark. Anafilaksi: Türk Ulusal Rehberi 2018. Astım Alerji İmmünoloji 2018; 16(Ek Sayı 1): 1-62.

## YOĞUN BAKIMDAKİ NONSEDATİZE HASTALARIN UYKU PROBLEMLERİ

Başak NERGİZ

Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

İnsan yaşamı için temel gereksinimlerden üçte birini kaplayan fizyolojik ve periyodik bir süreç olan uykunun, sağlıklı bireylerin sağlık durumlarının sürdürülmesinde ve hasta bireylerin de hızlı sürede iyileşmelerinin sağlanması önemli rolü vardır. Yoğun bakım ünitesi doğası gereği, hastanelerin en dinamik, sirkülasyonu hızlı, karmaşık sağlık sorunları olan, invazif yaşam desteğine en fazla ihtiyaç duyan hastaların bakım ve tedavi gereksinimlerini karşılamak üzere teknolojik olanaklardan en üst düzeyde yararlanılarak donatılmış bir ortamdır. Araştırmalar, yoğun bakım alan hastalarda uykunun hem süre hem de kalite açısından olumsuz yönde etkilendiğini göstermektedir. Bu hastalar, uykuda geçirmeleri gereken sürenin önemli bir bölümünü uyanık olarak geçirmeleri nedeniyle uykunun terapötik etkisinden yeterince yararlanamamaktadır. Yeterli ve dinlendirici olmayan uyku, bireyin immün sistemini, yara iyileşme sürecini ve bilişsel fonksiyonlarını olumsuz yönde etkilemekte olup, stres düzeyini de arttırarak sağlığına kavuşmasını geciktirir. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda sık görülen uyku sorunlarının hemşireler tarafından erken dönemde tanılanarak uygun girişimlerde bulunulması, hastaların tedavi ve bakımdan en üst düzeyde yararlanmasını sağlayarak iyileşme sürecini olumlu yönde etkilemesi beklenmektedir.

## ENTERAL BESLENMEDE KANITA DAYALI HEMŞİRELİK BAKIMI

Nilgün TÜRKCAN

Yedikule Göğüs Hastalıkları Ve Göğüs Cerrahisi EAH

Enteral beslenme; gastrointestinal sistem (GIS) fonksiyonlarının normal veya normale yakın olduğu durumlarda, besin maddelerinin nazogastrik veya nazointerik, gastrostomi veya jejunostomi yoluyla devamlı ya da aralıklı olarak hastaya verilmesidir. Hastaların beslenme gereksinimlerinin karşılanmasından hemşireler sorumludur. Enteral beslenen hastaların yeterli beslenebilmesi iyi bir hemşirelik bakımı ile mümkündür. Hastanın enteral beslenmesine karar verildiğinde hemşirenin rolü beslenme tüpünün hastaya takılması, tüpün bakımı, hastanın tüp yoluyla beslenmesi ve komplikasyonların önlenmesini içerir. Enteral beslenme sırasında hastalarda aspirasyon, tüpün yerinden çıkması, intrapulmoner yerleşim, tüp tıkanması, pnömotoraks, ishal, kabızlık, bulantı-kusma gibi komplikasyonlar görülebilir. Enteral beslenmede hemşirelerin sorumluluğu öncelikle komplikasyon gelişmesini önlemek, geliştiği durumda hastadaki değişiklikleri tanımak, yorumlamak ve gerekli önlemleri alarak hekime haber vermektir. Bu bağlamda enteral beslenmenin başarısında anahtar bir role sahip olan hemşirelik bakımı beslenmeyi kolaylaştırıcı, hasta konforunu arttırıcı ve komplikasyonları azaltıcı olmalıdır. Kanita dayalı rehberler veya uygulanmaya konulması tavsiye edilen öneriler doğrultusunda sistematik ve özenli bir yaklaşım ile tedaviden elde edilecek yararların arttırılması ve olası risklerin azaltılması mümkündür. Ayrıca hastanın en iyi bakımı almasını sağlar.

## VENTİLATÖR İLİŞKİLİ PNÖMONİNİN ÖNLENMESİNDE KANITA DAYALI HEMŞİRELİK UYGULAMALARI

Ayca KELEZ YAYIK

İÜC Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD.

Ventilatör ilişkili pnömoni (VIP); entübasyon sırasında pnömonisi olmayan, invazif mekanik ventilasyon desteği alan hastalarda entübasyonu takiben 48 saat sonra gelişen akciğer parankim dokusunun enfeksiyonudur <sup>(3,4,6)</sup>. Mekanik ventilasyon desteği alan hastaların takibi sırasında ortaya çıkar ve en sık görülen sağlık bakım ilişki enfeksiyonudur <sup>(1,2)</sup>. Yoğun bakım ünitelerinde gelişen pnömonilerin yaklaşık %90'ı mekanik ventilatör desteği altında olan hastalarda görülmektedir <sup>(1,2,4)</sup>. Li ve ark. (2015) çalışmalarında, VIP'nin mekanik ventilatör uygulanan hastaların %10-30'unu etkilediğinden bahsetmektedirler <sup>(1,5)</sup>.

VIP; patojen mikroorganizmaların herhangi bir nedenle akciğer parankim dokusuna geçmesi sonucu ortaya çıkar. Patojen mikroorganizmaların invazyonu; orafarenks ve gastro intestinal sistemde kolonize olan bakterilerin steril alt havayollarına geçmesi, sekresyonların aspirasyonu ve kontamine invaziv ventilatör ekipman kullanımına bağlı olarak gerçekleşebilmektedir <sup>(6,7)</sup>. Bilinç bozuklukları, solunum sistemine uygulanan invazif girişimler, uzamış entübasyon, enteral beslenme, aspirasyon, ileri yaş, paralitik ajan kullanımı, gastrointestinal sistemin invazif girişimleri ve cerrahi girişimler kolaylaştıran faktörlerdendir <sup>(3,6)</sup>.

VIP gelişiminde rol oynayan birçok risk faktörü bulunmaktadır. En önemli risk faktörü uzun süreli (48 saatin üzerinde olan) invaziv mekanik ventilasyondur. Diğer risk faktörleri ise hasta, sağlık çalışanı, tedavi ve bakım girişimleri ile ilişkili risk faktörleri olmak üzere üç grupta incelenmektedir <sup>(7)</sup>.

Hastayla İlişkili	Sağlık Çalışanlarıyla İlişkili	Tedavi ve Bakım Girişimleriyle İlişkili
İleri yaş (60 yaş üstü)	El yıkama alışkanlığının yetersizliği	Stres ülser profilaksisi
Erkek cinsiyet	Uygunsuz eldiven kullanımı	Paralitik ajan ve sedasyon inf.
Var olan kronik hastalıklar (KOA.H..vb)	Kontamine cihazların kullanılması	Kortikosteroid kullanımı
Alta yatan sistemik hastalıklar	Tek kullanımlık malzemelerin steril edilmesi	MV süresinin uzaması
Beslenme bozukluğu	Uygunsuz antibiyotik kullanımı	Nazal entübasyon
Koma (GKS < 9)	VIP le ilgili bilgi eksikliği	Kaff basıncının düşük olması
Kardiyu pulmoner hast.		Yetersiz subglotik aspirasyon
Trakoabdominal cerrahi		Planlanmamış veya başarısız entübasyon ve reentübasyon
Mide içeriğinin aspirasyonu		Nazal yolla gastirik sonda
Gastirik kolonizasyon ve Ph değişikliği		Sırtüstü pozisyon
		İnvaziv işlemler (bronkoskopi)

VIP tanılmasında pratikte altın standart olarak kabul edilen bir tanı yöntemi yoktur. Hastanın klinik bulguları, radyolojik değerlendirme ve mikrobiyolojik tanı yöntemleri birlikte kullanılmaktadır <sup>(3,4,6)</sup>. Klinik bulgular; vücut sıcaklığının >38°C ya da <36°C olması, balgam ya da trakeal sekresyon miktarında artış, renginde koyulaşma ve pürülans artışı, sekresyonlara bağlı olarak ronküs duyulması, gaz alışverişinde bozulma, O<sub>2</sub> gereksiniminin artmasıdır <sup>(4,6)</sup>. VIP tanısı için temel radyolojik görüntüleme ise akciğer grafisidir. Klinik bulgulara ek olarak akciğer grafisinde yeni ve ilerleyici infiltrasyon, konsolidasyon, kavitasyon veya plevral effüzyon varlığında VIP tanısı düşünülmelidir <sup>(6)</sup>. Tanılamada en önemli basamak mikrobiyolojik değerlendirmedir. Etkenin mikrobiyolojik olarak gösterilmesi tedavinin doğru yönlendirilmesi için gereklidir <sup>(6)</sup>. Bunun için ise değişik invazif ya da non-invazif alt solunum yolu örneklemeleri kullanılır <sup>(3)</sup>.

Ventilatör ilişkili pnömoninin yüksek mortaliteye sahip olması, hastane yatışını uzatması ve antibiyotik kullanımı ile maliyetleri artırması nedeniyle tedavi etmek kadar VIP'i önlemeyi de önemli hale getirmiştir <sup>(3)</sup>. Koruyucu ve önleyici stretejilerin temel amacı VIP gelişimine neden olduğu bilinen durumları kontrol altına almaktır. Bu önlemler kanita dayalı, uygulaması kolay ve maliyet-etkin olmalıdır.

El Hijyeni ve Eldiven Kullanımı: El hijyeni, enfeksiyon gelişimini önlemede en ucuz ve basit yol olmasına rağmen en zor uygulanan enfeksiyon kontrol önlemlerindedir. Sağlık personelinin bir hastadan diğerine geçerken yetersiz el hijyeni uygulaması ve eldivenini değiştirmemesi sonucu kontaminasyona bağlı olarak VIP riski artar <sup>(4)</sup>. Bu nedenle endotrakeal veya trakeostomi tüpü olan hastayla temas öncesi ve sonrasında, solunum devreleriyle temas öncesi ve sonrasında el hijyeni sağlanmalıdır (Kanit I). Solunum sekresyonları veya sekresyonları ile kontamine olmuş aletlerle temas öncesinde ise eldiven giyilmelidir (Kanit II) <sup>(8)</sup>.

Oral Hijyen – Ağız Bakımı: Orofarengeal kolonizasyon, VIP gelişiminde önemli bir risk faktörüdür. Orofarenks ve üst gastrointestinal sistem bakteriler için potansiyel bir rezervuarlardır <sup>(4)</sup>. Bu nedenle etkin bir şekilde yapılacak olan ağız bakımının VIP insidansını azaltmada önemli rolü vardır <sup>(1)</sup>. Özellikle kardiyak cerrahi geçirmiş hastalarda ağız içinin klorheksidin ile temizlenmesinin pnömoni gelişimini azalttığı gösterilmiştir (Kanit I) <sup>(8)</sup>. Nicolosi ve arkadaşları (2014) çalışmalarında elektif kardiyak cerrahi öncesi ve sonrası ağız hijyeni sağlamanın ve klorheksidin glukonatla ağız bakımının VIP insidansını azaltmada etkili olduğunu ve hastanede kalış süresini kısalttığını belirtmişlerdir <sup>(9)</sup>. Klorheksidin glukonat (%0.12) antibakteriyel etkisinin uzun sürmesi, ağız dokularına bağlanabilme kapasitesi ve antiplak özelliği nedeniyle mekanik ventilatöre bağlı hastalarda kullanılması önerilen antiseptik bir solüsyondur <sup>(1)</sup>.

Sekresyonların Aspirasyonu: VIP gelişim riski açısından tek kullanımlık kataterlerle yapılan açık aspirasyon ile birden fazla kullanılan kapalı sistem aspirasyon arasında fark gösterilmemiştir (Kanit I) <sup>(4,8)</sup>. Açık aspirasyon uygulanan hastalarda her aspirasyon için yeni ve steril bir katater kullanılmalıdır <sup>(8)</sup>. Sekresyonların aspirasyonu sırasında endotrakeal tüp içine sıvı verilmemelidir. Ancak sekresyonları çok kuruyan veya fazla kurutu olan hastalarda aspirasyon için 5–15 ml. steril sıvı içeren plastik ampuller kullanılabilir. İşlem sonunda hortumlarının temizlenmesi için yıkama solüsyonu olarak 500 ml.'lik plastik veya cam şişeler içindeki steril sıvılar kullanılmalı, sıvılar sekiz saatte bir değiştirilmelidir (Kanit III) <sup>(8)</sup>.

Pozisyon: Supine pozisyonundaki hastalarda mide içeriğinin aspirasyonu yarı oturur pozisyona göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu nedenle mekanik ventilasyon da izlenen her hastanın tıbbi bir kontrendikasyon yoksa baş yüksekliği 30–45 derece olmalıdır (Kanit I) <sup>(4,8,10)</sup>. Böylece mide içeriğinin ve üst hava yollarında oluşan sekresyonların mikroaspirasyonu önlenmiş olur <sup>(3)</sup>. Pozisyon veren kinetik yatakların kullanımı ise pnömoninin önlenmesinde rutinde önerilmemektedir (Kanit III) <sup>(8)</sup>.

Non – invaziv Mekanik Ventilasyon Uygulaması: VIP gelişimi için en önemli risk faktörü entübasyon tüp varlığıdır. Mümkün olan ve tıbbi kontrendikasyon bulunmayan durumlarda, entübasyon yerine noninvaziv mekanik ventilasyon (NIMV) uygulanmalıdır. NIMV uygulanması ile pnömoni riski azalmaktadır (Kanit I) <sup>(4,8)</sup>.

Ora-Trakeal Entübasyon: Nazotrakel entübasyon oratrakel entübasyona göre daha yüksek oranda nazokomiyal sinüzite neden olmaktadır. Nazal sinüslerdeki enfekte sekresyonların aspirasyonu da VIP e sebep olacaktır. Her ne kadar sinüzit ve pnömoni neden-sonuç ilişkisi kesenliğe kavuşmasa da sinüzit riski nedeniyle nazal değil oral entübasyon tercih edilmelidir (Kanit III) <sup>(8,10)</sup>.

Subglottik Sekresyonların Aspirasyonu: Entübe hastalarda öğürme ve öksürme reflesinin bozulması nedeniyle orafarenksin arka kısmında 24 saate 100–150 ml sekresyon birikir <sup>(10)</sup>. Bu sekresyonlar sızıntı şeklinde alt hava yoluna geçmektedir <sup>(4)</sup>. Bu nedenle 24 saatten fazla entübe kalması beklenen hastalarda subglottik bölgenin aspirasyonun sağlayan özel trakeal tüp (dorsal lümenli) kullanımı ve bu bölgenin sürekli aspirasyonu önerilmektedir (Kanit I) <sup>(8,10)</sup>. Hubbard ve ark. (2016) retrospektif olarak gerçekleştirdikleri çalışmada mekanik ventilasyon uygulanmış hastalarda subglottik salgı drenajı yapan endotrakeal tüpün kullanılmasının VIP oranını düşürmede önemli derecede etkili olduğunu tespit etmişlerdir <sup>(2,11)</sup>.

Endotrakeal Kaf Basıncı Takibi: Endotrakeal tüp kaf basıncı, 20–30 cmH<sub>2</sub>O arasında olmamalıdır (Kanit II) <sup>(4,8,10)</sup>. Düşük kaf basıncı, subglottik alanda biriken sekresyonların alt solunum yoluna ilerlemesine ve VIP gelişimine sebep olacaktır. Yüksek kaf basıncı ise mukozal iskemiye neden olabilir. Aspirasyonun önlenmesi için kaf dinlendirilmesi veya söndürülmesi gibi işlemler yapılmamalıdır (Kanit II) <sup>(8)</sup>. Her hangi bir nedenle kaf basıncı düşürülecekse de öncelikle ağız içi, subglottik bölge ve kuf üzerinde birikmiş olan sekresyonlar aspire edilmelidir (Kanit düzeyi III) <sup>(10)</sup>.

Solunum Devreleri, Nemlendiriciler ve Nebülizatörler: Ventilatör devrelerinin değişim sıklığı VIP insidansını etkilememektedir. Rutin değişim yerine işlev bozukluğunda, sekresyon, kan birikimi gibi gözle görülen bir kirlenme olduğunda değiştirilmesi önerilmektedir (Kanit I) <sup>(8)</sup>. Fakat devrelerde biriken sıvı periyodik olarak boşaltılmalı, sıvıların hastaya geri kaçmamasına dikkat edilmelidir (Kanit II) <sup>(4,8)</sup>. MV uygulanan hastada İnspirasyon gazının nemlendirilmesi için ısı nem değiştirici (HME) filtreler veya ısıtıcı nemlendirme sistemleri (HH) (humidifier) kullanılmaktadır. VIP gelişimi açısından ikisi arasında fark yoktur. Ancak ventilatör devresinde daha az sıvı biriktirmesi ve yoğun bakım kirlenmesine daha az neden olması nedeniyle HME filtre tercih edilmelidir (Kanit II) <sup>(10)</sup>. Nebulizör ise her kullanımda-tedavide temizlenmeli, dezenfekte edilmeli ve kurutulmalıdır (Kanit II). Nebulizör aracılığı ile verilecek ilaçlar mümkün olduğunca tek kullanımlık olmalıdır (Kanit II) <sup>(8)</sup>.

Planlanmamış Ekstübasyon ve Reentübasyondan Kaçınma: Reentübasyon ve planlanmamış ekstübasyon pnömoni riskini arttırmaktadır. Mümkün olduğunca önlenmelidir (Kanit I) <sup>(8)</sup>.

MV uygulama süresini kısaltmak - Weaning Süreci: Her ventilasyon günü hasta konforunu olumsuz etkilemekte, pnömoni sıklığını arttırmakta, trakeal iskemik hasar yaratmakta, YB ve hastane kalışını uzatmakta, maliyet oluşturmaktadır. Mekanik ventilasyon süresi uzadıkça pnömoni riski arttığından, mekanik ventilasyon süresi kısa tutulmaya çalışılmalıdır. Bu amaçla protokollü “weaning” denemeleri yapılmalıdır (Kanit I) <sup>(8)</sup>.

Sedasyon Tatili: Sedasyon uygulamasına günlük ara vermenin mekanik ventilasyon ve yoğun bakımda kalış süresini azalttığı gösterilmiştir. Bu nedenle, her gün hastanın uyanmasını sağlayacak şekilde sedasyona ara verilmesi gerekmektedir (Kanit II) <sup>(4,8)</sup>. Öksürük ve diğer koruyucu refleksleri baskılayan derin sedasyon uygulamalarından kaçınılmalıdır (Kanit II) <sup>(8)</sup>.  
Beslenme: YBÜ hastalarında 24-48 saat içinde erken enteral beslenme başlatılması güvenli bir yaklaşımdır (Kanit I). Sürekli beslenme aralıklı bolus beslenmeye tercih edilmelidir (Kanit III) <sup>(4,8)</sup>. Beslenme sırasında hastanın başı yukarıda tutulmalı (Kanit I) ve mümkün olduğunca orogastrik beslenme uygulanmalıdır (Kanit II) <sup>(8)</sup>.

#### KAYNAKLAR

- Aygin D, Karabulut Çetin B. Ventilatör ilişkili Pnömoninin Önlenmesinde Ağız Bakımının Rolü. *Journal of Human Rhythm* 2016; 2(4):138-143
- Yıldırım ve ark. Ventilatör ilişkili Pnömoniye Önlemede Klinik Protokoller. *Türk Yoğun Bakım Dergisi* 2019; 17(1):1-17
- Gündoğdu N, Dikensoy Ö. Ventilatör ilişkili Pnömoni. *Toraks Cerrahi Bülteni* 2014; 5(3):170-174
- Kapucu S, Özden G. Ventilatör ilişkili Pnömoni ve Hemşirelik Bakımı. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi* 2014; 1(1):99-110
- Li L, Ai Z, Li L, Zheng X, Jie L. Can routine oral care with antiseptics prevent ventilator-associated pneumonia in patients receiving mechanical ventilation? An update meta-analysis from 17 randomized controlled trials. *Int J Clin Exp. Med.* 2015; 8(2): 1645-57.
- Öner Eyüboğlu F, Bacakoğlu F. ve ark. Türk Toraks Derneği Erişkinlerde Hastanede Gelişen Pnömoni Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu 2018 (1-16)
- Öner Cengiz H. Ventilatör ilişkili Pnömoninin Önlenmesi/Azaltılmasında Hemşirelere Eğitim Verilmesinin Önemi. *Türkiye Klinikleri J Nurs Sci* 2018; 10(2):138-143
- Arman D, Arda B, Şardan Çetinkaya Y, Kavacan ÇB, Esen F, İskit Topeli, A ve ark. Sağlık Hizmeti ile İlişkili Pnömoninin Önlenmesi Klavuzu. *Hastane Enfeksiyonları Dergisi* 2008; 12 (Ek 2):1-14.
- Nicolosi LN, del Carmen Rubio M, Martinez CD, González NN, Cruz ME. Effect of oral hygiene and 0.12% chlorhexidine gluconate oral rinse in preventing ventilator-associated pneumonia after cardiovascular surgery. *Respiratory Care.* 2014; 59(4): 504-509.
- Yelken B, Memiş D, Durmaz G, Yosunkaya A, Aygün G. Ventilatörle ilişkili Pnömonide Tanı ve Tedavi Rehberi 2011. *Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi* 2012:1-18.
- Hubbard JL, Veneman WL, Dirks RC, Davis JW, Kaups KL. Use of endotracheal tubes with subglottic secretion drainage reduces ventilator-associated pneumonia in trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg* 2016; 80:218-222.

## ARDS AYIRICI TANISI

Huriye Berk Takır

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Süreyyapaşa Göğüs Cerrahisi ABD

### OLGU

31 yaşında kadın, hiç sigara içmemiş ev hanımı. Bir buçuk yıldır romatoid artrit nedeniyle metotrexat ve diltiazem kullanıyormuş. Altı aydır gebelik planladığı için metotrexat ve diltiazem kesilip, salazopirin başlanmış. 10 gün önce diltiazem 5 mg yeniden tedaviye eklenmiş. Bir haftadır öksürük, epigastrik ağrı şikayetiyle önce nonspesifik semptomatik tedavi almış, şikayetlerinin devam etmesi üzerine moksifloksasin başlanmış. Nefes darlığı, solunum sıkıntısı gelişmesi üzerine merkezimize aciline başvurdu.

Dispneik, yardımcı solunum kasları solunuma eşlik ediyordu. Solunum sayısı: 34/dk, boyun venöz dolgunluğu ve pretibial ödem yoktu. TA: 139/65, nbz:130/dk, ateş: 37.2, satO<sub>2</sub>: %85 (FiO<sub>2</sub>:%44 nazal oksijen desteği altında) idi. Solunum sistemi muayenesinde bilateral orta ve alt akciğer alanlarında raller duyuldu. Diğer sistem muayeneleri normal saptandı.

Akciğer grafisinde sol orta alt zonda daha belirgin olmak üzere bilateral yaygın konsolidasyon izlendi.

Hasta bilateral pnömoni ve hipoksemik solunum yetmezliği nedeniyle düzey 3 yoğun bakım ünitesine kabul edildi.

WBC:16.200, Hgb:7.8, Hct:24, PLT:456.000, CRP:169, Prokalsitonin: 0.28, ProBNP: 675 saptandı. Biyokimya normaldi. Nazal 3-10 lt/dk oksijen ve aralıklı NIMV ile solunum desteği verildi. Piperacilin tazobaktam 4x4,5 gr IV, Levofloksasin 1x750 mg IV, Oseltamivir 2x75 mg, SF 20-100 cc/sa IV infüzyon, Proton pompa inhibitörü 1x40 mg IV, Enoksaparin 1x0,4 cc SC, Prednol 1x60 mg IV ampirik olarak başlandı ve ayırıcı tanıya yönelik tetkikler istendi. İmmün süprese hastada pnömoni etkeni saptamak amacıyla, kan kültürü, CMV PCR, PCP PCR için kan örnekleri, viral solunum paneli için nazal sürüntü alındı. Bronkoskopik incelemesinde mukozaya sıvanmış tarzda kanama odakları izlendi. Nonspesifik bakteri kültürü, mantar kültürü, ARB, PCP boyama için bronş lavaj örneği alındı. Mikroskopik hematüri varlığının tespiti için tam idrar tahlili istendi.

Üçüncü günde hemoptizi gelişen, kliniği kötüleşen, oksijen ihtiyacı artan hasta planlı entübe edildi. ARDS protokolüne uygun olarak ventile edildi. İdrarda eritrosit görüldü. Vascülit markerları gönderildi. 1 gr/gün prednol IV, Linezolid 2x600 mg IV, Trimetoprim/sulfometaksazol 400/80 mg 4x3 IV eklendi. Piperacilin/tazobactam 4x 4,5 gr IV ve levofloksasin devam edildi. Oseltamivir kesildi. Plazmaferez uygulandı.

Viral solunum paneli, PCP PCR negatif saptandı.

Hasta extube edildi. Ancak extubasyonun 3. gününde yeniden oksijen ihtiyacı, lökositozu arttı ve 2. kez entübe edildi. FiO<sub>2</sub> %100 ile AC/PCV modda plato basıncı 30 cmH<sub>2</sub>O'yu geçmeyecek şekilde yüksek PEEP, düşük tidal volüm ile ventile edildi. Nöromusküler bloker ve derin sedasyon uygulandı. Kapalı aspirasyon sistemi bağlandı. Hasta aralıklı olarak prone pozisyona alındı.

Derin trakeal aspirat kültüründe acinetobacter baumannii üremesi oldu ve duyarlı olduğu colimycin ve tigesiklin ile antibiyotik tedavisi yeniden düzenlendi.

Böbrek yetmezliği gelişen hastada CVVHD uygulandı.

14. günde C-ANCA (+) saptanan hasta granülomatoz polianjiti tanısı ile 2. Kez pulse steroid ve plazmaferez ve ilave olarak siklofosfomid başlandı. Bu tedavinin 5. gününde extübe edildi ve 1-2 lt/dk nazal oksijen desteğinde taburcu edildi.

Hasta pulmoner rehabilitasyon programına alındı. Nefroloji kliniği ve merkezimize yoğun bakım polikliniğinde takipleri devam etmektedir.

### AYIRICI TANI

ARDS, bir hastalık değil, klinik bir sendromdur. Mortalitesi çok yüksek olması nedeniyle de ayırıcı tanının yapılabildiği, etyolojiye yönelik tedavinin hızla başlanması gerekmektedir. Bilateral pnömoni, akut kardiyojenik pulmoner ödemden, alveolar hemoraji sendromları, akut interstisyel akciğer hastalıklarına kadar pek çok hastalık grubu ARDS tablosuna neden olabilir.

Alveolar hemoraji sendromlarından granülomatoz polianjitis başta olmak üzere mikroskopik polianjitis, mixed kriyoglobulinemi, henoch-Schonlein purpurası, pauci-immun glomerulonefrit gibi vaskülitler mutlaka akla gelmelidir. Goodpasture sendromu, SLE gibi konnektif doku hastalıkları, antifosfolipid sendromu ve akut akciğer allograft rejeksiyonu, ARDS kliniği oluşturan immünolojik mekanizmaların sorumlu olduğu durumlardandır. İlaç ve toksinlerin mutlaka sorgulanması gereklidir.

Akut interstisyel pnömoni, akut hipersensitivite pnömonisi, akut eozinofilik pnömoni, kriptojenik organize pnömoni, interstisyel akciğer hastalığı akut alevlenme (İPF, NSİP) yine agresif tedavi gerektiren ARDS tablosu oluşturan hastalıklardandır.



## KADINLARDA TÜTÜN ÜRÜNÜ KULLANIM SIKLIĞI

Özlem Erçen Diken

Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hst. A.D.

Geçtiğimiz yüzyılın ilk yarısında sigara kullanımı daha çok erkekler arasında yaygınlaşmıştır. Sigara üreticileri, kadınlarda da yaygınlaşması için çaba göstermeye başlamıştır. Bu amaçla “Kadın Sigaraları” üretilerek kadınlarda sigara kullanımı artırılmıştır. Kadınlara sigara kullanımını daha özgür, daha çekici olduklarını hissettirecek mesajlarla yaygınlaştırmaya çalışmışlardır. Böylece, kadınlarda sigara kullanımının yaygınlaşmaya başlaması erkeklerde yaygınlaşmasından 20-30 yıl kadar sonra olmuştur. Erkeklerde sık görülen kalp ve akciğer hastalıkları, kanser gibi hastalıklar kadınlarda da artmaya başlamıştır.

Global Adult Tobacco Survey (GATS)'in 2016'da Türkiye için son verilerinde kadınların %19,2'si sigara içicisi, %17,5'i günlük sigara içicisidir (1).

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde, 18 milyon erişkin kadın ve 1.3 milyon genç kadın sigara içicisidir. Her yıl 200,000'den fazla kadın sigaraya bağlı bir hastalıktan ölmektedir. Lise öğrencisi kız çocuklarının ise %15'i sigara içicisidir. 2014 yılında ABD'nde sigaraya bağlı hastalık riskinin kadınlarda keskin bir şekilde arttığı raporlanmıştır. Sigara içen kadınlar artık erkekler gibi birçok sigaraya bağlı hastalıktan dolayı hayatını kaybetmektedir. 6 milyondan fazla kadın 1964 yılından bu yana sigaraya bağlı hastalıklardan dolayı vaktinden önce hayatını kaybetmiştir. Sigara içmek, kadınlarda beklenen yaşam süresini en az 10 yıl azaltır. Sigara içen kadınlar, erkekler gibi hiç içmeyenlere göre 3 kat daha fazla ölüm oranına sahiptir. Sigara içen kadınlar erkeklerde kardiyovasküler hastalık gelişme riskinden daha fazla riske sahiptir. Bu etkinin nedeni henüz tam olarak bilinmese de östrojene bağlı etkiden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Sigara içen kadınlarda akciğer kanseri gelişme riski sigara içmeyenlere göre 25 kat daha fazladır. Gebe kadın için sigara içmek ve pasif içicilik, spontan abortus, ölü doğum ve doğum sonrası ani bebek ölümü sendromunun başlıca nedenidir. Buna rağmen, on gebeden biri sigara içmektedir. Sigara içmek kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOA)H'nın kadınlarda da başlıca nedenidir. ABD'de kadınlarda KOAH'dan kaynaklanan ölümlerin yaklaşık %80'i sigaraya atfedilir. Sigara içen kadınlar sigara içmeyen kadınlara göre 40 kat daha fazla KOAH geliştirme riskine sahiptir. Sigara bırakan kadınlar erken ölüm riskini azaltır (2).

İspanya'da yıllara göre erkeklerde sigara içme oranı azalırken, genç kadınlarda sigara içme oranı halen çok yüksektir. Ortalama 30 yaşında gebe kadınlarda yapılan çalışmalarda bu kadınların %30'unun gebeliğin başlangıcında, %18'inin ise doğum zamanında sigara içicisi olduğunu belirtmektedir. Erkeklerde sigara içme oranı %27,6 iken, kadınlarda %18,6'dır. Sigaraya bağlı mortalite ve akciğer kanseri oranı erkeklerde azalırken kadınlarda artmaktadır (3).

Sanayileşmiş ve gelişmekte olan ülkelerdeki veriler erkeklerde sigara içme oranlarının pik yaptıktan sonra yavaş bir düşüşte olduğunu göstermektedir. Programlar bu azalma eğilimini özellikle de adolesan erkeklerde olmak üzere sürdürmeye çalışmalıdır. Tütün kullanan kadın sayısının giderek artmasına da daha fazla dikkat edilmelidir. Amerika %17 ve Avrupa'da %22 oranlarda olmak üzere kadınlarda sigara içme sıklığının yüksek olduğu belirtilmektedir. Erkek ve kadınlarda sigara içme sıklığı arasındaki fark dünyanın diğer bölgelerinde farklıdır. Örneğin; Güneydoğu Asya'da erkeklerde sigara içme oranı yaklaşık %37, Batı Pasifik'de %57 iken kadınlarda sigara içme oranı %4-5'lerdedir. Tüm dünyada, erkeklerin kadınlardan sigara içme olasılığı daha yüksektir. Fakat ülkelerin yarısında, genç sigara içicilerde cinsiyet farkı yoktur. Bu durum tütün kullanımının genç kadınlar arasında bazı ülkelerde artıyor olabileceğini göstermektedir. Bu farklılık, farklı sosyal normları, kültürel gelenekleri, sosyoekonomik ve demografik faktörleri yansıtır. Khaini, mawa, betel çiğneme tütünü gibi geleneksel tütünler hakkında kadınlarda kullanımı ile ilgili daha az bilgi vardır. Benzer bir şekilde, kadınlarda nargile kullanımının artmasına da daha fazla dikkat etmek gerekmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde sağlık eğitim programlarının eksikliği nedeniyle genç kadınlar tütün kullanımının zararlı etkileri hakkında daha az bilgiye sahiptir. Amerika ve Kanada'da genç kadınlar arasında düşük özsayı sigara içmek ile ilişkilidir. Yüksek gelirli ülkelerde sigara içmenin iştahı azalttığı ve vücut ağırlığını kontrol ettiği algısı vardır. Ebeveynlerin sigara içmesi, akranların sigara içmesi, sinemalarda sigara içilmesine maruz kalmak tütün kullanımını etkileyebilmektedir. Sosyal normların, aile hayatının, kültürel inanışların farklı olduğu düşük gelirli ülkelerde daha ileri araştırmalara gerek vardır. Tütün kullanımının erişkin ve genç kadınlarda halen göreceli olarak düşük olduğu ülkelerde, kadınlarda tütün kullanımı artışının önlenmesi ve gelecekte erken ölümler ve sigaraya bağlı hastalıkların önlenmesi için programlar gereklidir (4).

(Global Adult Tobacco Survey) Fact Sheet, Turkey 2016 – CDC

<https://www.tobaccofreekids.org/assets/factsheets/0004.pdf>

<https://inwat.org/>

[https://www.who.int/tobacco/publications/gender/women\\_tob\\_epidemic/en/](https://www.who.int/tobacco/publications/gender/women_tob_epidemic/en/)

## BAĞIMLILIK, TÜTÜN BAĞIMLILIĞININ NÖROBİYOLOJİSİ

Özlem Erçen Diken

Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hst. A.D.

Tütün ve tütün ürünü bağımlılığı; toplumsal, önemli ve tedavi edilmesi gereken bir sağlık sorunudur. Tütün bağımlılığında sorumlu olan madde nikotindir. Bu nedenle tütün bağımlılığı ve nikotin bağımlılığı birbiri yerine kullanılmaktadır. Nikotin; renksiz-uçucu, lipofilik (yağda çözünebilir), bazik küçük bir moleküldür. "Nicotiana tabacum" bitkisinin yapraklarından elde edilir. Nikotinin hücre membranından geçişi pH'ya bağlıdır ve alkali ortamda non-iyonizedir, kolay emilir. Karaciğerde metabolize olan nikotinin yarı ömrü iki saattir, metaboliti kotinindir ve böbreklerden atılır. Ek olarak lipofilik ve küçük bir molekülden olduğundan mukozalardan kolaylıkla emilir (1).

Nikotin bağımlılığı üç aşamada incelenebilir:

1. Nikotin alımı ve nikotin almaya devam edilmesi
2. Nikotin alımı kesildiğinde yoksunluk bulgularının ortaya çıkması
3. Nükslerle seyretmesi (2).

Nikotin inhale edildikten sonra yanak mukozası ve alveollerden emilerek 10-20 saniye içinde merkezi sinir sistemine ulaşır. Beyindeki 4 2 nikotinik asetilkolin reseptörlerine (nAChR) bağlanır ve nucleus accumbensden dopamin salınımını artırır. Dopaminin yanı sıra norepinefrin, asetil kolin, glutamat, serotonin, -endorfin ve Gama Aminobutirik Asid (GABA) diğer salınan nörotransmitterlerdendir. Dopamin, haz ve iştah azalmasından sorumludur. Norepinefrin; zindelik ve iştah azalması, asetil kolin; zindelik, bilişsel fonksiyonlarda artış, glutamat; öğrenme ve hafızada artış, serotonin; duygu durum ve iştahta azalma, -endorfin ve Gama Aminobutirik Asid (GABA); anksiyete ve gerginlikte azalmadan sorumlu olmaktadır (3,4). Tütün ürününün alınması ile salınan transmitterler zindelik hissi, iştah azalması, bilişsel fonksiyonlarda artış, öğrenme ve hafızada artış, anksiyete ve gerginlikte azalmaya neden olur. Kandaki nikotin oranı düştüğünde ise nörotransmitterlerin azalması ile huzursuzluk, çabuk öfkelenme, anksiyete, uykuda bozukluk, konsantrasyon güçlüğü, el ve göz koordinasyonunda bozulma, iştah artışı, halsizlik, aşırı sigara içme isteği gibi nikotin çekilme (yoksunluk) belirtileri ortaya çıkar (5). Bu belirtilerin rahatsızlık hissi vermesi tekrar sigara içme davranışına neden olur. Tekrarlayan sigara içimlerinde nikotinik reseptörlerin sayısında artış olur. Nikotin alımı ile oluşan etkinin sürekliliğini sağlamak için giderek artan dozlarda madde alma gereksinimi oluşur. Nikotine dolayısı ile sigaraya karşı tolerans gelişir. Tolerans gelişmiş kişilerde, sigara içme alışkanlığı artırılarak sürdürülür.

Nikotin bağımlılığı değerlendirilirken en sık kullanılan testler; Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi ve EMASH Testidir.

- Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi (FNBT); Nikotinin fiziksel bağımlılığını ölçmek için geliştirilen sekiz sorudan oluşan bir ankettir. Sorulara verilen cevaplara göre 0-10 arasında skor elde edilir. FNBT ne kadar yüksek ise bağımlılık o kadar yüksektir.
- EMASH Testi: İki sorudan oluşan, kolay uygulanabilen bir ankettir. Sorulara verilen cevaplara göre 0-6 arasında skor elde edilir. Skor ne kadar yüksek ise bağımlılık o kadar yüksektir.

Bağımlılığın fazla olduğu olgularda, sigara bırakma girişimlerinde, nikotin yoksunluk semptomları daha belirgin ve sigaraya tekrar başlama (nüks) oranları daha yüksek olabilmektedir.

Kaynaklar

1. Benowitz NL, Hukkanen J, Jacob P, 3rd. Nicotine chemistry, metabolism, kinetics and biomarkers. Handb Exp Pharmacol. 2009(192): 29-60.
2. Zaveri NT, Rollema H, Gary ES. Nicotine Dependence. In: Luddenkemper R, Kreuter M(eds). The Tobacco Epidemic; 2nd revised and extended edition. Germany: Karger 2015: 27-57.
3. Benowitz NL. Neurobiology of nicotine addiction: implications for smoking cessation treatment. Am J Med. 2008; 121(4 Suppl 1): S3-10.
4. Nestler EJ. Is there a common molecular pathway for addiction? Nat Neurosci. 2005; 8(11): 1445-9. 5. Diagnostic and Statistical Manual Manual of Mental Disorders- Forth Edition. Washington, DC:American Psychiatric Association 1994.

## İTERAKTİF OLGU SUNUMU: ARDS'DE NON-İNVAZİV MEKANİK VENTİLASYON

Kazım Rollas

Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi

Olgumuz 28 yaşında kadın hastanın bilinen sistemik hastalık öyküsü yoktu. 2 haftadır öksürük, eşlik eden balgam, gittikçe ilerleyen 3 gündür belirginleşen ateş, nefes darlığı şikayeti vardı. Bilinç açık, koopere oryante, GKS: 15 idi. Akciğer sesleri: bilateral raller, sağ akciğer bronşial ses alınıyordu. TA: 110/80, nabız: 120 /dakika, solunum sayısı: 40/dakika, Ateş: 38 derece idi. İlk alınan arter kan gazında; Ph : 7,46, PaO<sub>2</sub> : 46 mmHg, PaCO<sub>2</sub> : 31 mmHg, HCO<sub>3</sub> : 22 mEq/L, SpO<sub>2</sub> : % 82 . Hasta bu bulgularla yoğun bakıma alındı. Akciğer grafisinde sağda daha belirgin yaygın buzlu cam dansitesinde alanlar ve konsolidasyon alanları izlenmekteydi. Rezervuarlı maske 15lt/dakika ile SpO<sub>2</sub> % 85 idi. Kan gazı kontrolünde ph 7,46, PaCO<sub>2</sub> : 33 mmHg, PaO<sub>2</sub> : 50 mmHg idi. EKG: sinüs ritminde, taşikardik idi. Viral pnömoni pnömoni ön tanısı ile oseltamivir, piperasilin-tazobaktam başlandı.

Hastanın solunum işindeki artma, solunum sayısının artması, yardımcı solunum kaslarını kalkanması arter kan gazı bozukluk olması NIMV endikasyonu oluşturdu. Mekanik ventilasyon endikasyonu koyduktan sonra hastanın NIMV için uygun olup olmadığı değerlendirilmelidir. Bilinci açık olan yeterli hava yolu koruma refleksi olan stabil klinikte maske yüz uyumu olan hastalarda NIMV kısa dönem hipoksemik solunum yetmezliğinin tedavisinde düşünülebilir

Hipoksemik solunum yetmezliği PaO<sub>2</sub>/ inspiratuar oksijen fraksiyonu (FiO<sub>2</sub>) oranının ≤ 300 mmHg olması olarak tanımlanır. Pnömoni ve akut respiratuar distress sendromu(ARDS), akut hipoksemik solunum yetmezliğinin sık karşılaşılan nedenleridir. NIMV kullanımı ile bu hastalarda; oksijenizasyonu arttırmak, solunum işini, dispneyi azaltmak, entübasyon ve invaziv mekanik ventilasyon komplikasyonlarından korumak amaçlanır . Genellikle bu tip solunum yetmezliğinin NIMV ile tedavisi, hiperkapnik solunum yetmezliğinin tedavi edilmesinden daha zordur. Üstelik endotrakeal entübasyonun gecikmesi ve mortalite oranında olası bir artış nedeniyle NIMV kullanımı dikkat gerektirmektedir.

Hipoksemik hastada NIMV kullanımının gerekçesi hipoksemiye neden olan akciğer yetmezliği nedeni ortadan kalkıncaya kadar destek tedavisi ve solunum yetmezliğinin devamı durumunda solunum kaslarının iş yükünü azaltmaktır. Öncelikle semptomatik iyileşme sağlanmasıyla birlikte, NIMV'nin zayıf uygulanması veya uygulamaya ara verilmesi durumunda hasta semptomatik olarak kolayca eski durumuna dönebilir.Ayrıca, NIMV'nin bu hastalar tarafından tolere edilip edilmediği ve kullanılan maske tipi önemlidir, genellikle oronazal veya tam yüz maskesi tercih edilir.ARDS hastalarında Helmet tipi maskenin bu hastalarda uzun süreler daha iyi tolere edilebildiği ve sonuçların daha iyi olabileceği ile ilgili veriler vardır.Ancak, başlangıçta NIMV kullanımı ile fayda sağlansa da altta yatan hastalığın ilerlemesi ile solunum iş yükünü karşılamaya yetmeyebilir.

Klinik pratikte NIMV ekspirum sonu pozitif hava yolu basıncı (PEEP, EPAP) ve basınç desteği(IPAP) ile birlikte uygulanır. PEEP (EPAP) artırılması oksijenizasyonda iyileşme ile sonuçlanır, ancak tek başına solunum kası iş yükünün azaltılmasında başarısız olur. Basınç desteği (IPAP) ile solunum kası iş yükü azaltılır, ancak yüksek PEEP (EPAP) kadar oksijenizasyona faydası olmaz .Genellikle, EPAP 8- 10 cm H<sub>2</sub>O IPAP 10 cm H<sub>2</sub>O civarında ayarlanması ve PO<sub>2</sub> > 60 mmHg olacak şekilde oksijenizasyon sağlanması ile başlanır. Klinik pratikte PEEP ve basınç desteği ile pik basınç 20 cm H<sub>2</sub>O aşmayacak şekilde ayarlanmaya çalışılır.

Daha yüksek basınçlar genelde maskeden hava kaçaklarına, gastrik hava insüflasyonu ve hasta tolerasyon bozukluğuna yol açabilir. NIMV başarısızlığının erken prediktörleri; yüksek ciddiyet skorları, ileri yaş, 1 saat NIMV ile iyileşme olmaması ile birlikte solunum yetmezliği etyolojisinde ARDS veya pnömoninin olması olarak bilinir. Akut hipoksemik solunum yetmezliğinde kötü sonlanım nedenleri anlaşılmamış ve daha fazla veriye ihtiyaç olsa da, NIMV başarısız olanlarda entübasyon öncesi NIMV kullananlarda ölçülen ekspire tidal volümlerin yüksek olduğu ve 9.5 ml/ predikte vücut ağırlığı üzerinde tidal volümün noninvaziv ventilasyon başarısızlığını öngördüğü bildirilmiştir. Ayrıca, ciddi akciğer hasarı durumlarında aşırı spontan ventilasyon eforunun, ventilasyon ilişkili hasara benzer zararı olabileceği düşünülür.

ARDS, Berlin tanımlamasına göre, NIMV veya invaziv mekanik ventilasyon ile sağlanan en az 5 cmH<sub>2</sub>O PEEP uygulaması altında tespit edilen PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranına göre hafif, orta ve ağır olarak sınıflandırılır. PEEP ile oksijenizasyon düzeltilmeye çalışılır ve uygun basınç desteği verildiğinde de inspiratuar efor azaltılır.

Ancak solunum işini azaltmak için gerekli optimal basınçlara ulaşmak ve protektif ventilasyon stratejisi (örn. düşük tidal volüm, yüksek PEEP) ayarlamaları, NIMV ile arayüz problemleri ( kaçak intolerasyon, gastrik insüflasyon) nedeniyle zordur .

Bu hasta grubunda NIMV potansiyel kullanım amacı entübasyonu önlemektir. Erken ve hafif ARDS (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> > 200 - 300) hastalarında, NIMV ile başarı için, stabil ve seçilmiş hastalarda kullanımı önerilir.

Şok, metabolik asidoz, ağır hipoksemi ve yüksek hastalık ciddiyeti skorlaması NIMV başarısızlığı için bağımsız risk faktörleridir. LUNG SAFE (Large Observational Study to Understand the Global Impact of Severe Acute Respiratory Failure) çalışmasında tüm ARDS hastalarının %15 oranında NIMV kullanıldığı saptanmıştır. Başlangıçta NIMV uygulananlarda PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranı 150 mm Hg altında ise yoğun bakım mortalitesinin yüksek (% 33 vs %24 p= 0,03) olduğu saptanmıştır.

NIMV orta-ağır ARDS hastalarında değil yalnız hafif ARDS olan hastalarda sınıflandırmada ve erken dönem tedavide önerilebilir.

NIMV uygulaması ile oksijen tedavisi karşılaştırıldığında entübasyon ihtiyacı azaltılabilmekte, şok gelişimini önleme ve sağ kalımda fayda sağlamaktadır ancak NIMV'nin entübasyonun alternatifi olarak kullanımı durumunda başarısız olduğu görülmektedir.

Pnömoni ve ARDS hastalarında kanıtların yetersiz olmasından dolayı rutin kullanımıyla ilgili öneri verilememektedir. Bazı hastalar, NIMV den fayda görse de özellikle pnömoni ve erken dönem ARDS de deneyimli bir ekip tarafından dikkatli kullanımı, özellikle şok, multiorgan yetmezliği ve bilinç değişikliği gibi durumlarda dikkat edilmesi gerekmektedir.

Akut hipoksemik solunum yetmezliğinde NIMV'ye ara verildiği zaman aralıklarında, hızla kötüleşen hastalarda, yüksek akış nazal oksijen uygulaması (özel bir nazal kanül ile 60 L/dak. akım hızına kadar oksijeni ısıtılmış ve nemlendirilmiş olarak sunma işlemi) hipokseminin eski haline dönmemesi ve solunum işinin karşılanması için kullanılması için önerilebilir.

Entübasyonda gecikmeye bağlı mortalite görülebileceği göz önünde bulunularak hasta seçimi doğru yapılmalıdır. Uygun hastada yakın gözlem altında başarılı sonuçlar verebilmektedir.

## KİSTİK FİBROSİS'DE PULMONER REHABİLİTASYON

H. Nilgün Gürses

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi

Kistik Fibrosis'li olgularda solunum sisteminin yanısıra diğer sistemler de etkilendiğinden bu hastalarda pulmoner rehabilitasyon çok geniş kapsamlı ve multidisipliner yaklaşımları içerir. Primer amacı hastaların yaşam kalitelerini artırmak olan fizyoterapistlerin uyguladığı Fizyoterapi Rehabilitasyon yaklaşımlarının kanıta dayalı sonuçları, hastaların pulmoner rehabilitasyondan yararlandığını göstermektedir.

Kistik Fibrosis'li olgularda uygulanan Fizyoterapi Rehabilitasyon yaklaşımları aşağıdaki konuları içerir;

Hasta ve aile eğitimi

Sekresyonların atılması

Bronşial hijyenin desteklenmesi,

Ventilasyonun artırılması,

Solunum kontrolü

Solunumun işinin azaltılması,

Göğüs mobilizasyonunun sağlanması

Periferik kas kuvvetinin artırılması

Egzersiz toleransının artırılması

Ev programlarının verilmesi

Yaşam kalitesinin geliştirilmesidir

Tekniklerin seçiminde hastanın yaşı ve klinik durumu dikkate alınmalı, verilen egzersiz programlarının içeriği ve sıklığı hastaya özel olmalıdır. Seçilen ve hastaya uygulanan yaklaşımlar fizyolojik parametrelerde olumsuz etkilere yol açmamalıdır. Hastanın başkasına bağımlılığını arttırmamalıdır.

Hava yolu temizleme tekniklerinden hastaya uygun olan aşağıdaki yöntemlerden birkaçı seçilebilir. Bunlar;

Postüral drenaj (PD)

Otojenik drenaj,

Perküsyon, vibrasyon ve "shaking",

Solunum egzersizleri,

Aktif solunum teknikleri döngüsü (ASTD),

Öksürme ve zorlu ekspirasyon tekniği (ZET),

Pozitif ekspiratuar basınç sağlayan aletler (Oral osilatuar PEP: Flutter®, Aerobika®, Shaker®, Acapella®)

Yüksek basınçlı pozitif ekspiratuar basınç kullanımınıdır.

Torakal ekspansiyon egzersizlerinin yanısıra insentif spirometre (Triflo® ya da Voldyne®), solunum kas kuvveti eğitimi verilebilir. Hastaya verilen fiziksel aktivite ve diğer aerobik ve periferik kas kuvvetlendirme egzersizleri ev programı ve önerilerle de desteklenmeli, hasta belirli aralıklarla izlenmelidir. Son yıllarda bu egzersiz ve yaklaşımların kistik fibrosisli hastalarda solunum kas kuvveti, solunum fonksiyonları, fonksiyonel kapasite, postural stabilite ve dengeyi de geliştirerek hastalara yararlı olduğu gösterilmiştir.

Hastanın tıbbi gereksinimine göre diğer disiplinlerden de destek ve danışmanlık almak gerektiği unutulmamalıdır.

Kaynaklar:

[Troosters T](#), [Langer D](#), [Vrijzen B](#), [Segers J](#), [Wouters K](#), [Janssens W](#), [Gosselink R](#), [Decramer M](#), [Dupont L](#). Skeletal muscle weakness, exercise tolerance and physical activity in adults with cystic fibrosis. Eur Respir J. 2009 Jan; 33(1):99-106.

Zeren M, Gürses HN, Çakır E. Kistik fibrozisli çocuk hastalarda solunum parametrelerinin periferik kas kuvveti üzerindeki etkisi. Tusad 39.Ulusal Kongre,14-17 Ekim,İzmir.

Denizoğlu Külli H, Zeren M, Yılmaz Gökmen G, Çakır E, Gürses HN. Kistik fibrozis, bronşektazi ve primer siliar diskinezi'de göğüs fizyoterapisinin solunum fonksiyonları ve fonksiyonel kapasite üzerine etkilerinin karşılaştırılması. Tusad 40. Ulusal Kongre,13-16 Ekim, Antalya.

Zeren M, Cakir E, Gurses HN. Effects of Inspiratory Muscle Training on Postural Stability, Pulmonary Function and Functional Capacity in Children with Cystic Fibrosis. Respir Med. 2019 Mar; 148:24-30.

## UPDATES IN SLEEP-RELATED BREATHING DISORDERS

Sezgi Şahin Duyar

ATATÜRK GÖĞÜS HASTALIKLARI VE GÖĞÜS CERRAHİSİ EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ

Obstructive sleep apnea (OSA) is a highly prevalent disease with severe outcomes in terms of cardiovascular endpoints, traffic, and occupational accidents. Most of the patients remain undiagnosed due to insufficient numbers of sleep centers and caregivers in this area (1-4). However, the long term adherence to first-line therapy (positive airway pressure devices) is as low as 50%(5). The recent literature focuses on these main obligations in the diagnosis and treatment of sleep-related breathing disorders as follows(6):

Phenotyping of obstructive sleep apnoea for reaching out an individualized treatment with better compliance and results

Finding new parameters for assessment of the severity OSA which can correlate with the comorbidities and can be helpful for diagnostic and therapeutic algorithms.

Definition of subjective tools to assess EDS and identification of appropriate driving risk in OSA for driving licenses

Clarifying the links between OSA and neuropsychiatric disorders (NPD)

Evaluation of the comorbid conditions including cardiovascular and metabolic disorders, COPD, IPF and cancer for understanding if OSA is an independent risk factor or not and the effects of OSA on the severity and outcomes of these comorbidities.

Usage of telemedicine, smartphones and home sleep testing (HST).

The aim of this article is to present some impressive examples of the studies pointing out the above-mentioned hot points in sleep-related breathing disorders.

OSA is a heterogeneous disease which comprised many clinical and pathophysiological phenotypes. The clinical phenotypic traits include obesity, excessive daytime sleepiness (EDS), pharyngeal anatomy, insomnia, and comorbidity. Pathophysiological phenotypic traits consist of pharyngeal collapsibility, impaired upper airway dilator muscle response, unstable respiratory control (high loop gain) and low respiratory arousal threshold. Each phenotype can benefit from a different therapeutic option which is contradictory to the current strategy of a one-size-fits-all approach (6,7). In 2016, from the European Sleep Apnea Database (ESADA) (a prospective follow-up cohort of adult patients with OSA (apnoea-hypopnoea index (AHI) of  $\geq 5/h$ ) from 17 European countries and Israel) four clinical phenotypes classified by daytime and nighttime symptoms that differ in terms of burden of comorbidity were defined. A high occurrence of comorbidities in OSA with insomnia-like symptoms was evident regardless of OSA severity (8). In 2017 the analysis of ESADA Cohort ( $n = 17,325$ ; 29.9% females) showed that the high prevalence of particularly cardiovascular comorbidity among patients with insomnia-like symptoms was linked to nocturnal hypoxemia (9). These results were supported by the study of Mazotti et al., which concluded that the excessively sleepy OSA patients had a higher risk for incident cardiovascular disease, coronary heart disease, and heart failure when compared with other symptom subtypes including disturbed sleep, minimally symptomatic and moderately sleepy phenotypes (10). Eckert DJ et al outlined the P critical, arousal threshold, loop gain, muscle responsiveness (PALM) scale for phenotyping the pathophysiology of OSA(11). However, the measurements for PALM scale are not accessible for many sleep laboratories. Bosi et al reviewed the information obtained from polygraphy/polysomnography which can be help classify pathophysiological phenotypic traits and the different treatment options (12).

Apnea- hypopnea index(AHI) which is the conventional measure for OSA severity, lacks the correlations with the symptoms and comorbidities. New approaches such as duration and depth of oxygen desaturation event, the total duration of apneas-hypopneas events related to the total sleep time (TAHD%) may be alternatives to a more accurate OSA severity assessment(12,13). The recent studies showed that some biomarkers such as IL6, IL10, TNF- and, hsCRP could also be useful for understanding disease severity, susceptibility and individual responsiveness to treatment (14).

Excessive daytime sleepiness (EDS) which is one of the most frequent symptoms of OSA, is well correlated with cardiovascular outcomes, mortality and car accident risk. Additionally, circadian and homeostatic factors, external conditions and individual features including depression, inappropriate lifestyles, or other undiagnosed sleep disorders may also cause or contribute to EDS (15). While subjective assessment with the Epworth sleepiness scale (ESS) was having poor correlation with OSA severity, maintenance of wakefulness test (MWT) which is an objective tool, was well correlated with driving performance (16). The elevated 24-hour IL-6 levels and decreased daytime cortisol levels were also associated with objective EDS in recent studies (17). The studies during the last decade highlight the link between OSA and NPD such as dementia, stroke, Alzheimer's disease, depression and epilepsy (18). However, the effect of treatment with CPAP on NPD remains clouded.

Due to intermittent hypoxemia and oxidative stress, OSA has been pronounced as a causative or aggregative factor for cardiovascular diseases, metabolic disorders and inflammatory lung diseases like asthma, IPF and COPD(6). Recent studies have also pointed out a relationship between cancer and OSA (20). In 2017, the SAIL study (Sleep Apnea In Lung cancer) group published the

preliminary results showing the high prevalence of sleep-disordered breathing (84% of 42 patients who underwent home sleep testing) in patients with lung cancer (21). Two years later, data from Sleep Apnea In Lung Cancer Screening (SAILS) study elicited that nocturnal hypoxemia increases the risk of positive screening findings in patients who enrolled in a lung cancer screening program (22).

The initial diagnosis and follow up in OSA is an area of interest for new technologies. Home sleep tests are getting better with blended sensors and software developments. Innovative technologies, like calculation of respiration derived from an ECG recording or contact-free recording of movement, respiration, and heartbeat using radar frequency technologies have been forming the future for sleep medicine. Smartphones and smartwatches have been proposed as candidates for diagnosis and follow up for sleep medicine and wellness. Telemedicine has emerged as a hope for widespread access to sleep testing and appropriate follow up (23).

In conclusion, a multi-factorial approach considering severity by additional parameters, pathophysiology, and comorbidities of OSA may lead better treatment outcomes.

## REFERENCES

- 1) Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir Med*. 2019 Aug;7(8):687-698. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30198-5. Epub 2019 Jul 9.
- 2) Young T, Palta M, Dempsey J, Peppard PE, Nieto FJ, Hla KM. Burden of sleep apnea: rationale, design, and major findings of the Wisconsin Sleep Cohort study. *WMJ*. 2009 Aug;108(5):246-9.
- 3) Gonçalves M, Amici R, Lucas R, Akerstedt T, Cirignotta F, Horne J, Leger D, McNicholas WT, Partinen M, Teran-Santos J, Peigneux P, Grote L. Sleepiness at the wheel across Europe: a survey of 19 countries. *J Sleep Res* 2015; 24: 242-253.
- 4) Garbarino S, Guglielmi O, Sanna A, Mancardi GL, Magnavita N. Risk of Occupational Accidents in Workers with Obstructive Sleep Apnea: Systematic Review and Meta-analysis. *Sleep*. 2016 Jun 1;39(6):1211-8. doi: 10.5665/sleep.5834.
- 5) Weaver TE, Grunstein RR. Adherence to continuous positive airway pressure therapy: the challenge to effective treatment. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(2):173.
- 6) Randerath W, Bassetti CL, Bonsignore MR, et al. Challenges and Perspectives in Obstructive Sleep Apnoea. *Eur Respir J* 2018; in press (<https://doi.org/10.1183/13993003.02616-2017>).
- 7) Zinchuk A, Gentry M, Concato J, Yaggi K. Phenotypes in obstructive sleep apnea: a definition, examples and evolution of approaches. *Sleep Med Rev*. 2017 October; 35: 113-123. doi:10.1016/j.smrv.2016.10.002
- 8) Saareanta T, Hedner J, Bonsignore MR, et al. Clinical Phenotypes and Comorbidity in European Sleep Apnoea Patients. *PLoS One*. 2016 Oct 4;11(10):e0163439. doi: 10.1371/journal.pone.0163439. eCollection 2016.
- 9) Anttalainen U, Grote L, Fietze I, et al. Insomnia symptoms combined with nocturnal hypoxia associate with cardiovascular comorbidity in the European sleep apnea cohort (ESADA). *Sleep and Breathing* 2019; 23:805-814. <https://doi.org/10.1007/s11325-018-1757-9>
- 10) Mazzotti DR, Keenan BT, Lim DC, Gottlieb DJ, Kim J, Pack AI. Symptom Subtypes of Obstructive Sleep Apnea Predict Incidence of Cardiovascular Outcomes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Aug 15;200(4):493-506. doi: 10.1164/rccm.201808-15090C.
- 11) Eckert DJ, White DP, Jordan AS, Malhotra A, Wellman A. Defining phenotypic causes of obstructive sleep apnea: identification of novel therapeutic targets. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(8):996-1004. <https://doi.org/10.1164/rccm.201303-04480C>
- 12) Bosi M, De Vito A, Kotecha B, et al. Phenotyping the pathophysiology of obstructive sleep apnea using polygraphy/polysomnography: a review of the literature. *Sleep and Breathing* 2018; 22:579-592. <https://doi.org/10.1007/s11325-017-1613-3>
- 13) Kulkas A, Tiihonen P, Eskola K, Julkunen P, Mervaala E, Töyräs J. Novel parameters for evaluating severity of sleep disordered breathing and for supporting diagnosis of sleep apnea-hypopnea syndrome. *J Med Eng Technol* 2013; 37(2):135-143. <https://doi.org/10.3109/03091902.2012.754509>
- 14) Canto Gde L, Pachêco-Pereira C, Aydinoz S, Major PW, Flores-Mir C, Gozal D. Biomarkers associated with obstructive sleep apnea: A scoping review. *Sleep Med Rev*. 2015 Oct;23:28-45. doi: 10.1016/j.smrv.2014.11.004. Epub 2014 Nov 28.
- 15) Jacobsen JH, Shi L, Mokhlesi B. Factors associated with excessive daytime sleepiness in patients with severe obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2013; 17: 629-635.
- 16) Antonopoulos CN, Sergeantanis TN, Daskalopoulou SS, Petridou ET. Nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) treatment for obstructive sleep apnea, road traffic accidents and driving simulator performance: a meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2011; 15: 301-310.
- 17) Li Y, Vgontzas AN, Fernandez-Mendoza J, Kritikou I, Basta M, Pejovic S, Gaines J, Bixler EO. Objective, but not subjective. Sleepiness is associated with inflammation in sleep apnea. *Sleep* 2017; 40.

- 18) Rosenzweig I, Glasser M, Polsek D, Leschziner GD, Williams SC, Morrell MJ. Sleep apnoea and the brain: a complex relationship. *Lancet Respir Med* 2015; 3: 404-414.
- 19) Ferini-Strambi L, Marelli S, Galbiati A, Castronovo C. Effects of continuous positive airway pressure on cognition and neuroimaging data in sleep apnea. *Int J Psychophysiol* 2013; 89: 203-212.
- 20) Almendros I, Gozal D. Intermittent hypoxia and cancer: Undesirable bed partners? *Respir Physiol Neurobiol.* 2018 Oct;256:79-86. doi: 10.1016/j.resp.2017.08.008. Epub 2017 Aug 14.
- 21) Pérez-Warnisher MT, Troncoso MF, Cabezas E, et al. Sleep disordered breathing is very prevalent in patients with lung cancer: Preliminary results of the SAIL study (Sleep Apnea In Lung cancer). *European Respiratory Journal* Sep 2017, 50 (suppl 61) PA4241; DOI: 10.1183/1393003.congress-2017.PA4241
- 22) Pérez-Warnisher MT, Cabezas E, Troncoso MF. Sleep disordered breathing and nocturnal hypoxemia are very prevalent in a lung cancer screening population and may condition lung cancer screening findings: results of the prospective Sleep Apnea In Lung Cancer Screening (SAILS) study. *Sleep Medicine* 2019; 54: 181-186. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2018.10.020>
- 23) Penzel T, Schöbel C and Fietze I. New technology to assess sleep apnea: wearables, smartphones, and accessories [version 1; referees: 2 approved] *F1000Research* 2018, 7(F1000 Faculty Rev):413 (doi: 10.12688/f1000research.13010.1)



## 41 TÜSAD YILLIK KONGRESİ 2019- PLEVRAL GİRİŞİMSEL İŞLEMLER İNVAZİV İŞLEMLER İÇİN HASTA HAZIRLIĞI

Dr. Öğr. Üy. Ezgi DEMİRDÖĞEN. Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Bursa.

Hastanın işlemin her basamağında bilgilendirilmesi ve eğitimi hasta hazırlığının en önemli ilk basamağıdır. Ayrıca işlem başarısına önemli katkı sağlamaktadır. Hasta hazırlığında iki önemli basamak yer almaktadır.

1. Perkütan plevral biyopsi/medikal torakoskopide anestezi
2. İşlem için gerekli plevral boşluğun sağlanması

Plevra biyopsi işlemleri öncesinde; toraks topografik anatomisi, plevral hastalık patoloji, patofizyolojisi, tanısal yaklaşım ve yönetimi iyi bilinmelidir. Klinik koşullar, kontrendikasyon sıkı değerlendirilmesi, komplikasyonlar gözlenmesi önem arz etmektedir. İşlem teknik ve ekipman kullanımında yetkin olunmalıdır. Plevral boşluğu ulaşmada farklı seçenekler gözardı edilmemelidir.

Medikal torakoskopide uygun bir eğitim zorunludur. Teknik beceriler en iyi deneyimli bir torakoskopistin denetiminde öğrenilir. El becerisi, güven ve uzmanlık bir hekimden diğerine farklılık gösterdiğinden, beceriyi kazanmak veya yetkinliği korumak için gerekli olan minimum prosedür sayısını belirlemek zordur. Ancak yine de normal ve patolojik torakoskopik bulguların değerlendirilmesi ve yorumlanabilmesi için minimum 20 işlem gerekmektedir. İşlem yeterliliğinin korunabilmesi için de yılda 10-12 torakoskopi yeterli olabilir.

Medikal torakoskopi fazları şöyle sıralanmaktadır:

- Hastanın hazırlanması (bilgi verilmesi, açlık durumu, cildin traşlanması)
- Premedikasyon (opsiyonel)
- Radyografik değerlendirme
- Hasta pozisyonu: Hasta genellikle sağlıklı taraf üstüne lateral dekübitus pozisyonunda yatırılır. Tutulan taraf yukarıda kalır. Genellikle, torakoskopist işlem sırasında hasta ile yüzyüze olduğu taraftadır. Ancak gerekirse konumunu değiştirebilir.
- İ.V , nazal oksijen, EKG elektrod, kan basıncı izlemi
- Masada giriş yeri seçimi (BT veya US)
- Sıvının dikkatlice aspirasyonu
- Hava insuflasyonu (veya spontan giriş)
- Endike ise pnötoraks indüksiyonu
- Lokal anestezi ve sedasyon
- Küçük cilt kesisi sonrası trokar girişi
- Torakoskop ile torasik kavite inpeksiyonu
- Görüntülerin alınması
- Gerekli is hava/CO<sub>2</sub> insuflasyonu
- Adezyonların açılması
- Multipl biyopsi örneklerinin alınması
- Kanama kontrolü
- Talk plöredex (ek analjezi sonrası)
- Sistemik drenaj
- İyileşmenin izlenmesi

### Lokal Plevral Anestezi Tekniğinde Anatomik Bakış Açısı (Şekil 1)

Cilt ve parietal plevra, yeterli anestezinin sağlanması gereken en hassas yapılardır. Cilt analjezisi kolay olmakla birlikte, parietal plevranın kesin lokalizasyonu ve anestezisi daha zordur ve dış interkostal kaslar ile visseral plevra arasındaki anatomik katmanlar hakkında detaylı bilgi gerektirir. Çalışmalarda plevral katmanlar, endotorasik fasya ve kaslar kostada 0.5mm kalınlığında bir yumuşak doku katmanı olarak görülür. Sinir lifleri, iğne ilerledikçe rahatsızlık yaratan ana duyarlı yapı olan fibröz parietal plevrayı innerve eder. Endotorasik fasya ve parietal plevra arasındaki boşluk ekstraplevral yağ ve gevşek bağ dokusu ile doludur. Tam olarak hedeflenecek yer burasıdır: Endotorasik fasya ile parietal plevranın arasına anestetik maddenin enjeksiyonu ile etkin bir şekilde anestetize olacak ve iğnenin akciğere ilerlemesiyle daha az rahatsızlığa yol açacaktır.

## 1. İnvaziv Plevral İşlemlerde Anestezi

Yeterli anestezi başarılı bir işlem için önemlidir; Azalan ağrı, istenmeyen hasta hareketlerini azaltır, bu da akciğer lezyonu içine iğne yerleştirmeyi kolaylaştırır. Prosedürlerin tekrarlanması gerektiğinde, başlangıç biyopsisi sırasında yeterli analjezi, daha sonra gerekebilecek benzer müdahaleleri hastanın reddetme olasılığını azaltır.

Lokal anestezi dikkatli bir biçimde adım adım yapılmalıdır. Cilt anestezisi yeterli ağrı kontrolü için ilk basamaktır. Genellikle az bir miktar supepidemal anestetik enjeksiyonu (% 2 lidokain) yeterli olur. İğne ponksiyon alanının genişletilmesiyle biyopsi iğnesi BT ya da floroskopi rehberliğinde, yumuşak dokularda göğüs duvarında ilerletmek için kullanılır. Yumuşak doku dermis arasından kostaya kadar duyarlı olmadığı için bir ağrı olmadan ilerletilebilmektedir. İğne, interkostal aralığa ilerletildikten sonra, internak interkostal ve en içteki interkostal kaslar arasındaki yağ tabakası içinde aşamalı bir yaklaşım ile koaksiyel iğne stilesi çıkarılır ve içi boş iğneden küçük bir miktar anestetik enjekte edilir, çünkü bu alan nadiren iğne geçişine duyarlı olabilir. Stilenin yerleştirilmesinden sonra, hekim fibröz bir yapının geçtiğini hissedene kadar sistem birkaç milimetre ilerletilir; bunun endotorasik fasyaya denk geldiği tahmin edilmektedir. Hem endotorasik fasyanın hem de parietal plevranın fibröz yapısı ve ayrıca bu iki yapı arasında ekstraplevral boşluğa geçtikten sonra, ikisi arasındaki ara tabaka yağ ve bağ dokusunun yumuşak yapısı göz önüne alındığında, iğnenin minimum bir ilerlemesi fibröz parietal plevrayı içeri doğru itecektir. Bu noktada, stile tekrar çıkarılır ve ekstraplevral boşluğa yaklaşık 2-3 ml anestetik enjekte edilir; bu, akciğere son geçiş için hazırlık sırasında parietal plevrayı etkili bir şekilde anesthetize eder. Bu ikinci anestetik enjeksiyonun ardından koaksiyel iğneyi parietal plevradan (hekim tarafından ikinci bir fibröz yapı olarak hissedilir) ve akciğer parankimi içinden ilerletmek neredeyse ağrısızdır. Cilt, sc doku, intercostal kastan aşağı parietal plevra, intercostal sinir ve kotların periostunu anesthetize etmek üzere üst kotun kaudal kenarı ve alt kotun kranial kenarına uygulanmalıdır. Tekrarlayan aspirasyonlarla iğnenin ucunun komşu interkostal arterde olmadığı kontrol edilmeli.

### a) Medikal torakoskopide anestezi

Orta sedasyon altında lokal anestezi altında uygulanır ve hasta tarafınca kolay tolere edilir. Bilinçli sedasyon terimi ile hafif anksiyolitik ve ağrı medikasyon ile hastanın uyanık ya da arousable olduğu sedasyon tariflenmektedir. Midazolam ile benzer sedasyon etkisine sahip propofol iyi bir alternatiftir. Propofol, midazolama göre daha hızlı başlangıç ve daha hızlı düzelleme sağlamaktadır.

Medikal torakoskopi, hastanın pozisyonu, aparatların manipülasyonu ve vagus ilişkili refleksler nedeniyle rahatsızlık veren bir işlemdir. Ayrıca işlemin kostalarda başlaması nedeniyle, koagülasyon ile adezyonların temizlenmesi, göğüs duvarı plevral yüzeyden biyopsi alınması ve talk insuflasyonu takip eden dakikalarda ağrılı olabilecek bir işlemdir. Genel olarak gençlerde yaşlılara göre ve parietal plevra yüzeyi normal olanlarda plevra daha aljeziktir. Ağrı için farklı kişisel duyarlılıklar olduğu da unutulmamalıdır.

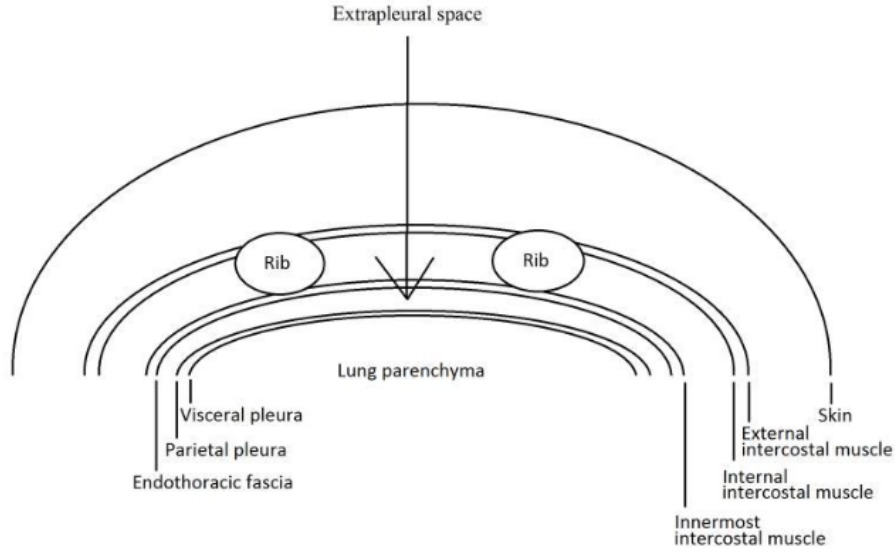
## 2. İşlem İçin Gerekli Plevral Boşluğun Sağlanması

Hastanın cildi işlem için hazırlanmalı geniş bir alanda traşlama ve dezenfeksiyon yapılmalıdır. Sternumdan klavikula ve aksilla boyunca skapuladan spinöz prosese ve toraksın tabanına kadar dezenfeksiyon yapılmalıdır. Aksiller giriş noktası çoğu durumda standart olarak seçilmiştir: midaksiller hatta 4.-5. IC boşluktan giriş ile en iyi torasik boşluk muayenesi sağlanır. Metastatik tümörler ya da diffüz malign mezotelyoma genellikle diyafragmatik yüzeyde inferior kostovertebral açıda bulunur. 5.-6. ya da 7. IC boşluktan giriş bu lezyonların doğrudan görüntülenmesini sağlar. Sıra dışı olgularda, göğüs radyografisi, BT veya US'a göre farklı giriş noktaları kullanılır. Örneğin, pnömotoraksta anterior veya superior bleblerden şüphelenildiğinde 2.-3.ICA seçilir. Lezyonlar en kolay şekilde karşı taraftan yaklaşırlar. Radyografide/BT görüntüsünde lezyonların kesin seviyesini belirlemek için dikkatle incelenmeli ve böylece giriş noktası için uygun interkostal alan kullanılmalıdır.

Plevral boşluğun tamamen oblitere olduğu olgularda işlemin gerçekleştirilmesi imkansız olduğundan, yeterince büyük bir plevral boşluğun olmaması mutlak bir kontrendikasyondur. Bu nedenle, işlem için en önemli ön koşul, akciğere veya diğer organlara zarar vermeden trokar ve torakoskopun girişine izin veren serbestçe erişilebilir bir plevral boşluktur (diyaframın sırtüstü pozisyonda dik hastaya göre çok daha yüksek bir pozisyonda olduğu hatırlanmalıdır). En kolay erişim komplet pnömotoraks durumunda mümkündür. Pnömotoraks yapışıklıklar nedeniyle parsiyel ise, bu yapışıklıkların trokarın yapışma alanına girmesini önlemek için görüntüleme yoluyla lokalize edilmelidir. Masif efüzyon varlığında eğer sıvı plevral boşluktan kolayca aspire edilebiliyorsa, pnömotoraks yapılmadan trokar yerleştirilebilir. Ancak beklenmedik adezyon varlığında bu yöntem yüksek hasarlanma riski taşır. Daha az efüzyon varlığında, en fazla opasifikasyonun olduğu seviyeden US ya da floroskopi kılavuzluğunda yapılmalıdır. Plevral sıvı aspire edildiğinde birkaç derin soluk ile hava spontan olarak girer ya da pnömotoraks aparatı kullanılarak gerçekleştirilir. Plevral sıvıyı aspire etmek zor ise ideal olarak manometre ya da pnömotoraks aparatı ile basınç kontrolü altında özel pnömotoraks iğneleri ile indüklenebilir. Adezyonlar nedeni ile pnömotoraks oluşturmanın zor olduğu durumlarda kör diseksiyon tekniği önerilmektedir.

İnvaziv plevral işlemler/medikal torakoskopi, hasta dikkatli bir şekilde değerlendirildiğinde, torakoskopist yeterince eğitilmiş ise, kontrendikasyonlar ve komplikasyonlar önlenirse güvenlidir.

Şekil 1. Anestezik maddenin uygulanması gereken fibröz endotorasik fasya ve parietal plevra arasındaki ekstraplevral boşluğa ulaşmak için anatomic katmanlar



## KRONİK TROMBOEMBOLİK PULMONER HİPERTANSİYON

Doç. Dr. Funda Coşkun  
Bursa Uludağ Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

### Giriş

2013 Pulmoner Hipertansiyon 5. Dünya Sempozyumu (WSPH)'dan beri kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) yönetiminde büyük ilerleme oluşturmuştur. KTEPH grup 4 PH [1] içinde sınıflandırılır ve organize olmuş trombus sonrasında gelişir. Tromboemboli sonrasında gelişen remodeling sonucunda anjiogenezin hatalı gerçekleşmesi, bozulmuş fibrinolitik ve endotelial işlev bozukluğu patofizyolojiyi oluşturmaktadır [2-4]. Bu değişiklikler Pulmoner Hipertansiyona (PH) yol açar ve sonuçta sağ ventrikül yetmezliği gelişir [5, 6]. KTEPH'in kesin patogenezi bilinmemektedir, ancak akut akciğer embolisi ile ilişkilendirilmektedir [7]. Ancak, venöz tromboemboli klasik risk faktörlerinin KTEPH'te riskini artırdığı saptanamamıştır [8]. KTEPH'in epidemiyolojisinde açık coğrafi farklılıklar vardır. Uluslararası bir KTEPH (Avrupa ve Kanada) kayıt çalışmasında KTEPH hastalarının %75'inde belgelenmiş daha önce geçirilmiş akut pulmoner emboli [9] mevcutken, Japonya'da ise KTEPH'te geçirilmiş akut pulmoner emboli oranları sadece %15-33 aralığında saptanmıştır [10, 11].

KTEPH patofizyolojisinde değişken gen ekspresyonu pulmoner arterde gösterilmiştir [12]. Semptomatik akut pulmoner emboli sonrasında KTEPH gelişme sıklığı % 0.4 ile %6.2 arasında değiştiği bildirilmektedir [13-25].

Kesin KTEPH insidansını tespiti karmaşıktır. KTEPH ayırıcı tanıda düşünülmediği takdirde atlanılan bir tanıdır. Spesifik olmayan semptomlar, emboli tanısı koymada ve bilgisayarlı pulmoner anjiyografi okumak için gerekli olan uzmanlık olmadığı takdirde tanı kolayca atlanmaktadır [26-28]. Fransa'da her yıl yaklaşık 30 000 akut pulmoner emboli vakası tanı alır. KTEPH insidansı bir çalışmada % 3.4 [29] olarak tahmin edilirken Guerin ve ark. [22] %4,8'lik bir KTEPH sıklığını belirtmişlerdir.

### Kronik tromboembolik hastalık

Kronik tromboembolik hastalık (CTED), benzer semptomlar ve perfüzyon bozuklukları ile karakterize, ancak istirahatte Pulmoner Hipertansiyon olmamasıdır. Şu anda PH için yeni bir eşik değer olarak ortalama PAP (mPAP) > 20 mm Hg, pulmoner arter kama basıncı 15 mmHg ve vasküler direnç (PVR) 3 wood üzerinde olması kabul edilmektedir.

### KTEPH Tanı

Normal bir V/Q taraması %90-10 hassasiyet ve 94 özgüllük ile KTEPH'i dışlar [30, 31]. KTEPH tanısı için yapılan bir çalışmada, V/Q taramasının ile BTPA üstün olduğu bulunmuştur [32]. Aradaki fark BT teknolojisi ve yorumlanmasının gelişmesi ile birlikte azaldı. V/Q sintigrafisi KTEPH taraması [5, 29] için tercih edilen başlangıç görüntüleme testi olarak kullanılmaktadır. BTPA pulmoner endarterektomi (PEA) düşünülen her olguda yapılmalıdır. Tanı konulduktan sonra her hasta ilk önce cerrahi açıdan değerlendirilmez. KTEPH cerrahi müdahale ile düzelebilen tek PH grubudur. Lezyonların proksimalde olması ve deneyimli cerrahlar tarafından operasyonun yapılması sonrasında pulmoner arter basıncı düşmektedir. PEA KTEPH uygun tüm hastalara önerilmelidir. Uluslararası kayıt çalışması KTEPH olup cerrahi [33] ameliyat olanlarda % 90-70 3-yıllık sağkalım rapor edilmiştir. Büyük bir kohortun uzun süreli takip sonuçlarına göre %72 (ortalama yaş 58 yıl) [34] oranında 10 yıllık sağkalım bildirilmiştir. Hastaların %49'u ilgisiz nedenlerden kaybedilmiştir. Uzmanlaşmış merkezlerde ameliyat kronik tromboembolide başarıyla gerçekleştirilebilir [35-36].

### Balon pulmoner anjioplasti (BPA)

BPA 2012'den beri KTEPH tedavi algoritmasının önemli bir bileşeni haline gelmiştir [37-39]. BPA sonrasında hemodinaminin ve semptomlar düzeldiği; egzersiz kapasitesinin arttığı bildirilmiştir [40-43]. BPA'nın sonuçları cesaret verici olsa da başarılı bir BPA kapsamlı eğitim ve vaka sayısı gerektirir. Bir uzman merkezde BPA hasta seçimi mevcut tüm bir multidisipliner inceleme ile başlar.

### PH hedefli tıbbi tedavi

PEA hastaların %40'ında ilk tedavi seçeneği, olmaya devam ederken uluslararası KTEPH kayıt çalışması göstermiştir ki ulaşılamayan vasküler yapılar olduğu takdirde hastalar operasyon için uygun kabul edilemezler. Teknik olarak inoperabl kabul edilen KTEPH hastalarında ilk seçecek PAH spesifik tedavi riociguattır [44, 45].

### Riociguat

Son zamanlarda, KTEPH tedavisinde macitentan primer sonlanım noktasında (PVD (p = 0.041)) ve diğer sonlanım noktalarında (örneğin, 6 dakika yürüme mesafesi (p = 0.033) ve N-terminal pro-beyin natriüretik peptid değerlerinde anlamlı farklılıklar sağlamıştır (p = 0.040))

[45]. Bu son çalışma, KTEPH hastalarında kombine ilaç tedavisinin ilk kanıttır. Çalışmaya dahil olan hastaların %61'i zaten fosfodiesteraz 5 inhibitörleri ve/ya da oral/inhaler prostanoidler, ve ek olarak macitentan kullanıldığında ilaç almayan hastalar ile karşılaştırıldığında benzer etkinlik gösterdi. Teknik olarak ameliyat edilemeyen hastalık için riociguat ilk seçenek tedavidir.

#### KTEPH tedavi algoritması

KTEPH tanısı konulduktan yaşam boyu antikoagülasyon başlanması gerekir. Antitrombosit tedavi KTEPH hastalarında antikoagülasyonun alternatifi değildir. Antikoagülasyon geleneksel oral K vitamini antagonistleri ile yapılmalıdır. Yeni kuşak oral antikoagülanların veya düşük molekül ağırlıklı heparinlerin antikoagülan olarak kullanımı için yeterli veri yoktur. Tanı konulan her KTEPH hastası multidisipliner ekip tarafından PEA için değerlendirilir. Cerrahiye uygun olmayan vakalar içinse BPA ya da riociguat tedavisi uygulanır.

#### Kaynaklar:

- 1 Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2018; in press.
- 2 Lang IM, Pesavento R, Bonderman D, et al. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. *Eur Respir J* 2013; 41: 462-468.
- 3 Moser KM, Bloor CM. Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 1993; 103: 685-692.
- 4 Dorfmueller P, Günther S, Ghigna M-R, et al. Microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a role for pulmonary veins and systemic vasculature. *Eur Respir J* 2014; 44: 1275-1288.
- 5 Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: D92-D99.
- 6 Fedullo P, Kerr KM, Kim NH, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 1605-1613.
- 7 Simonneau G, Torbicki A, Dorfmueller P, et al. The pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2017; 26: 160112.
- 8 Egermayer P, Peacock AJ. Is pulmonary embolism a common cause of chronic pulmonary hypertension? Limitations of the embolic hypothesis. *Eur Respir J* 2000; 15: 440-448.
- 9 Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation* 2011; 124: 1973-1981.
- 10 Ogawa A, Satoh T, Fukuda T, et al. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results of a multicenter registry. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017; 10: e004029.
- 11 Tanabe N. Analysis of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (Intractable Disease Database). Tokyo, Ministry of Health, Wealth and Labor, 2008.
- 12 Gu S, Su P, Yan J, et al. Comparison of gene expression profiles and related pathways in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Mol Med* 2014; 33: 277-300.
- 13 Pengo V, Lensing AW, Prins MH, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004; 350: 2257-2264.
- 14 Becattini C, Agnelli G, Pesavento R, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism. *Chest* 2006; 130: 172-175.
- 15 Klok FA, van Kralingen KW, van Dijk AP, et al. Prospective cardiopulmonary screening program to detect chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. *Haematologica* 2010; 95: 970-975.
- 16 Martí D, Gómez V, Escobar C, et al. Incidencia de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica sintomática y asintomática. [Incidence of symptomatic and asymptomatic chronic thromboembolic pulmonary hypertension.] *Arch Bronconeumol* 2010; 46: 628-633.
- 17 Poli D, Grifoni E, Antonucci E, et al. Incidence of recurrent venous thromboembolism and of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after a first episode of pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis* 2010; 30: 294-299.
- 18 Surie S, Gibson NS, Gerdes VE, et al. Active search for chronic thromboembolic pulmonary hypertension does not appear indicated after acute pulmonary embolism. *Thromb Res* 2010; 125: e202-e205.
- 19 Berghaus TM, Barac M, von Scheidt W, et al. Echocardiographic evaluation for pulmonary hypertension after recurrent pulmonary embolism. *Thromb Res* 2011; 128: e144-e147.

- 20 Held M, Hesse A, Gött F, et al. A symptom-related monitoring program following pulmonary embolism for the early detection of CTEPH: a prospective observational registry study. *BMC Pulm Med* 2014; 14: 141.
- 21 Giuliani L, Piccinino C, D'Armini MA, et al. Prevalence of undiagnosed chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2014; 25: 649-653.
- 22 Guérin L, Couturaud F, Parent F, et al. Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2014; 112: 598-605.
- 23 Kayaalp I, Varol Y, Çimen P, et al. The incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension secondary to acute pulmonary thromboembolism. *Tuberk Toraks* 2014; 62: 199-206.
- 24 Vavera Z, Vojacek J, Pudil R, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension after the first episode of pulmonary embolism? How often? *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2016; 160: 125-129.
- 25 Klok FA, Tesche C, Rappold L, et al. External validation of a simple non-invasive algorithm to rule out chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *Thromb Res* 2015; 135: 796-801.
- 26 Coquoz N, Weilenmann D, Stolz D, et al. Multicentre observational screening survey for the detection of CTEPH following pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2018; 51: 1702505.
- 27 Lang IM. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension - not so rare after all. *N Engl J Med* 2004; 350: 2236-2238.
- 28 Tapson VF, Humbert M. Incidence and prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from acute to chronic pulmonary embolism. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 564-567.
- 29 Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. *Thromb Haemost* 2000; 83: 657-660.
- 30 Tunariu N, Gibbs SJ, Win Z, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med* 2007; 48: 680-684.
- 31 He J, Fang W, Lv B, et al. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: comparison of ventilation/perfusion scanning and multidetector computed tomography pulmonary angiography with pulmonary angiography. *Nucl Med Commun* 2012; 33: 459-463.
- 32 Rajaram S, Swift AJ, Telfer A, et al. 3D contrast-enhanced lung perfusion MRI is an effective screening tool for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from the ASPIRE Registry. *Thorax* 2013; 68: 677-678.
- 33 Johns CS, Swift AJ, Rajaram S, et al. Lung perfusion: MRI vs. SPECT for screening in suspected chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Magn Reson Imaging* 2017; 46: 1693-1697.
- 34 Ley S, Ley-Zaporozhan J, Pitton MB, et al. Diagnostic performance of state-of-the-art imaging techniques for morphological assessment of vascular abnormalities in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Eur Radiol* 2012; 22: 607-616.
- 35 Reichelt A, Hoeper MM, Galanski M, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: evaluation with 64-detector row CT versus digital subtraction angiography. *Eur J Radiol* 2009; 71: 49-54.
- 36 Sugiura T, Tanabe N, Matsuura Y, et al. Role of 320-slice CT imaging in the diagnostic workup of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2013; 143: 1070-1077.
- 37 Shimizu H, Tanabe N, Terada J, et al. Dilatation of bronchial arteries correlates with extent of central disease in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 2008; 72: 1136-1141.
- 38 Ogo T, Fukuda T, Tsuji A, et al. Efficacy and safety of balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension guided by cone-beam computed tomography and electrocardiogram-gated area detector computed tomography. *Eur J Radiol* 2017; 89: 270-276.
- 39 Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, et al. Long-term outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *Circulation* 2016; 133: 859-871.
- 40 Cannon JE, Su L, Kiely DG, et al. Dynamic risk stratification of patient long-term outcome after pulmonary endarterectomy: results from the united kingdom national cohort. *Circulation* 2016; 133: 1761-1771.
- 41 Madani M, Mayer E, Fadel E, et al. Pulmonary endarterectomy. Patient selection, technical challenges, and outcomes. *Ann Am Thorac Soc* 2016; 13: Suppl. 3, S240-S247.
- 42 D'Armini AM, Morsolini M, Mttiucci G, et al. Pulmonary endarterectomy for distal chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 148: 1005-1011.
- 43 Mizoguchi H, Ogawa A, Munemasa M, et al. Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5: 748-755.
- 44 Kataoka M, Inami T, Hayashida K, et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of

chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5: 756–762.

45 Sugimura K, Fukumoto Y, Satoh K, et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty markedly improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 2012; 76: 485–488.

## OLGU 3: TÜBERKÜLOZ PLÖREZİ

Efsun Gonca Uğur Chousein

**Giriş:** Tüberküloz plörezi (TBP) tüberküloz tanılı hastaların %30'unu oluşturmaktadır olup, en sık rastlanan 2. ekstra-pulmoner tüberküloz nedenidir. Tüberkülozun yaygın olduğu toplumlarda, düşük sosyo-ekonomik düzeye sahip, 15-45 yaş arasındaki popülasyonda sıklıkla karşılaşılmaktadır.

Primer infeksiyondan 6-12 hafta sonra, plevraya yakın parankimdeki kazeöz bir odağın plevraya açıldığı ve mikobakteri antijeninin pleural aralıktaki duyarlı T-lenfositlerle etkileşerek gecikmiş tipte hipersensitivite reaksiyonu ile pleural sıvının gelişmesine neden olduğu düşünülmektedir. Muhtemeldir ki infeksiyon nedeni ile bozulan kapiller geçirgenlik sonucunda da eksuda vafında sıvı oluşumu gerçekleşmektedir.

Tanısında görüntüleme yöntemlerine ek olarak tüberkülin deri ve kan testleri (rutin biokimyaya ek olarak adenoazin deaminaz gibi), torasentez, plevra biyopsisi ve torakoskopi (medikal/ video-asisted torakoskopik cerrahi (VATS)) gibi invazif tanı yöntemleri kullanılabilir.

**Olgu sunumu:**

42 yaşında erkek hasta, 2 hafta önce başlayan öksürük ve nefes darlığı ile başvurmuştu. Öz ve soy geçmişinde bir özellik olmayıp, 18p/yıl sigara anamnezi vardı; 4 yıldır eks-smokerdi. Solunum sistemi muayenesinde sağ akciğerde solunum sesleri alınamamış, matite mevcuttu.

İlk başvurudaki rutinlerinde sedimentasyon değerinin 45 mm/saat olması dışında tüm değerleri normaldi. PPD testi 16x13 mm olarak ölçülmüştü. Torasentez sıvısında adenoazin deaminaz 67 u/L olarak saptanmış, ARB, kültür sonuçları ve sitoloji sonucu negatifti. Hastaya önerilen plevra biyopsisini kabul etmeyince “klinik-radyolojik tüberküloz plörezi” tanısı ile majör tüberküloz ilaçlarından izoniazid (300 mg/gün), rifampisin (600 mg/gün), pirazinamid (2000mg/gün), etambutol (1500 mg/gün) başlandı. Hastanın 2. ay kontrolünde çekilen postero-anterior akciğer grafisinde sağdaki pleural sıvının progre olduğunu gösteren yoğun opasite artışı mevcuttu. Kontrol biyokimya testinde karaciğer fonksiyon testlerinin başlangıç değerinin 5 katının üzerinde olduğu görülünce hastanın tüm ilaçları kesildi. İç hastalıkları konsültasyonu istendi ve normal endobronşiyal sistem saptanan bronkoskopisi sonrası cerrahi konsey kararı ile VATS uygulandı. Patoloji sonucu “kronik nekrotizan pnömoni” olarak gelen raporlanan hastanın, bu süreçte karaciğer fonksiyon testleri de normal değerlere dönmesi üzerine hastaya yeniden izoniazid (300 mg/gün), rifampisin (600 mg/gün), pirazinamid (2000mg/gün), etambutol (1500 mg/gün) şeklinde tüberküloz ilaçları başlandı, bu kez sorunsuz bir şekilde tedavisini tamamlayabildi.

**Tartışma:**

TBP TB insidansın yüksek olduğu toplumlarda, eksuda vafındaki torasentez sıvısının tipik seröz fibrinöz görüntüsü ile genç erkek hastalarda özellikle ADA değeri 70u/L 'nin üzerinde olduğu durumlarda ek bir ileri tetkike gerek durulmadan tüberküloz tedavisinin başlanabileceği durumlardandır. TBP tedavisinin ilk dönemlerinde düzenli tedaviye rağmen sıvıda geçici bir artış gözlenebilir ancak bu geçici bir durumdur.

Sigara anamnezi olan, daha ileri yaş grubunda özellikle de sadece torasenteze dayanarak TB tedavisi başlanan olgular hem ilaç yan etkileri hem de klinik-radyolojik olarak yakından takip edilmeli, tedavide beklenen yanıt alınamadığı ya da ilaç yan etkisi gelişen durumlarda, olası maligniy-teyi atlamamak adına kesin tanı için invazif tanı yöntemleri konusunda hasta bilgilendirilmeli ve bu yöntemler önerilmelidir.

**Sonuç:**

TBP ön tanılı hastalarda pleural sıvının tetkiki ile net tanıya ulaşılamayan durumlarda pleural sıvılara yönelik invazif tanı yöntemleri klinik karar konusunda hekimi yönlendirici olacaktır.

**Referanslar:**

1-Tüberküloz plörezi. Sağlık Bakanlığı. Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi. 2. Baskı. Ankara Artı6 Medya Tanıtım Matbaa Ltd. Şti.2019: 99-10.

2- Jany B, Welte T. Pleural Effusion in Adults—Etiology, Diagnosis, and Treatment. Dtsch Arztebl Int. 2019; 116(21): 377–386.

03- Xu HY, Li CY, Su SS, et al. Diagnosis of tuberculous pleurisy with combination of adenosine deaminase and interferon-γ immunospot assay in a tuberculosis-endemic population. Medicine (Baltimore). 2017; 96(47): e8412.





**Türkiye  
Solunum  
Araştırmaları  
Derneği**