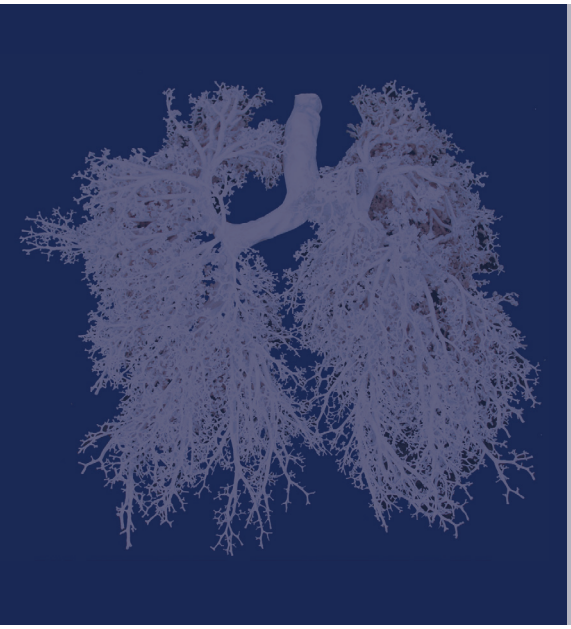
ÇOCUK GÖĞÜS HASTALIKLARINDA TANI YÖNTEMLERİ

Editörler
Ayşe Tana Aslan
Nural Kiper

TÜSAD

TÜSAD Eğitim Kitapları Serisi

ÇOCUK GÖĞÜS HASTALIKLARINDA TANI YÖNTEMLERİ



Editörler
Ayşe Tana Aslan
Nural Kiper

TÜSAD

TÜSAD Eğitim Kitapları Serisi

© 2016 TÜSAD | Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği

ÇOCUK GÖĞÜS HASTALIKLARINDA TANI YÖNTEMLERİ
Editörler: Prof. Dr. Ayşe Tana Aslan | Prof. Dr. Nural Kiper

Yayım hazırlığı Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği'nin izniyle Probiz Ltd. Şti (Content Ed Net Türkiye) (2016)

Tüm hakları saklıdır. Telif hakkı sahibinin izni olmaksızın yayının hiçbir kısmı elektronik, mekanik, fotokopi ve benzeri yollarla aktarılamaz, yayımlanamaz ve yeniden kullanımını sağlayan bir sistemde saklanamaz.

Bu kitapta yer alan bilgilerin doğru olması için azami çaba gösterilmiş olsa da, nihai sorumluluk yazara aittir. Kitaptaki bilgilerin kullanılmasından kaynaklanan hatalardan ya da herhangi bir sonuçtan yayımcılar ve yazarlar sorumlu değildir.

Probiz Ltd. Şti. (Content Ed Net Türkiye)

Bekçi Sok. No:7/3A 34433 Beşiktaş, İstanbul
Tel: (0212) 293 23 00
Faks: (0212) 293 23 01

Yayın Tarihi: Ekim 2016

e-ISBN: 978-605-66161-2-9

Yazarlar

Ayşegül Akan
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Trabzon Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Alerji ve İmmunoloji, TRABZON

H. Haluk Akar
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Alerji ve İmmünoloji BD, KAYSERİ

Ayşe Tana Aslan
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları BD, ANKARA

Güzin Cinel
TC Sağlık Bakanlığı Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Göğüs hastalıkları Kliniği, ANKARA

İ. Zafer Ecevit
Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Çocuk Enfeksiyon BD, ANKARA

Nagehan Emiralioğlu
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Göğüs Hastalıkları BD, ANKARA

Mehmet Köse
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları BD, KAYSERİ

H. Nursun Özcan
Hacettepe Üniversitesi, Radyoloji ABD, Çocuk Radyoloji BD, ANKARA

Sevgi Pekcan
Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları BD, KONYA

Tuğba Şişmanlar
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları BD, ANKARA

İçindekiler

YAZARLAR III
ÖNSÖZ VII

BÖLÜM 1 – SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİ 1
Tuğba ŞİŞMANLAR

BÖLÜM 2 – ARTERİYEL KAN GAZI DEĞERLENDİRMESİ 17
Nagehan EMİRALİOĞLU

BÖLÜM 3 – ÇOCUKLARDA TORAKS RADYOLOJİSİ 26
Nursun ÖZCAN

BÖLÜM 4 – BRONKOSKOPİ 37
Sevgi PEKCAN

BÖLÜM 5 – ALERJİ TESTLERİ 65
Ayşegül AKAN

BÖLÜM 6 – ENFLAMATUAR BİYOBELİRTEÇLER 77
H. Haluk AKAR ve Mehmet KÖSE

BÖLÜM 7 – SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONLARINDA MİKROBİYOLOJİK TANI 95
İ. Zafer ECEVİT

BÖLÜM 8 – UYKU TESTLERİ 112
Ayşe Tana ASLAN

BÖLÜM 9a – TER TESTİ 118
Güzin CİNEL

BÖLÜM 9b – NAZAL POTANSİYEL FARK ÖLÇÜMÜ 125
Güzin CİNEL

BÖLÜM 10 – ÇOCUKLARDA TÜBERKÜLOZ TANI YÖNTEMLERİ . . 128
İ. Zafer ECEVİT

BÖLÜM 11 – AKCİĞER TEMİZLEME İNDEKSİ (Lung Clearance Index, LCI) 150
Sevgi PEKCAN

DİZİN 157

ÖNSÖZ

Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği'imizin çocuk göğüs hastalıkları koordinasyon kurulu olarak Çocuk Göğüs Hastalıklarında Tanı Yöntemleri kitabımızı sizlere sunmaktan dolayı mutlu ve gururluyuz. Çocuk göğüs hastalıkları ülkemizde gelişen bir alandır. Son yıllarda çocuk sağlığı ve hastalıkları disiplini içinde bir yan dal alanı olarak tanımlanmıştır. Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği çocuk göğüs hastalıkları alanını erişkin göğüs hastalıkları ile kaynaştırmak ve geliştirmek için destek vermektedir. Çocukluktan erişkin döneme uzayan çocukluk çağı kronik akciğer hastalıkları göz önüne alındığında göğüs hastalıkları, göğüs cerrahisi ve diğer alanlar ile iç içe olduğumuz açıktır. Bu nedenle kitabımız çocuk sağlığı ve hastalığı ile çocuk göğüs hastalıkları alanlarıyla uğraşan meslektaşlarımızın yanı sıra erişkin göğüs hastalıkları ve göğüs cerrahisi hekimleri için de bir kaynak olacaktır. Kitabımızın birinci basamak hekimlerimiz için de yol gösterici olacağını umuyoruz.

Çocuk Göğüs Hastalıklarında Tanı Yöntemleri kitabı güncel bilgiler ışığında çocuk göğüs hastalıklarındaki tanı yöntemlerini ayrıntılı biçimde kapsayan on bir bölümden oluşmaktadır. Kitabımızın bu alanda emek harcayan tüm meslektaşlarımıza yararlı olacağını umuyor, katkıda bulunan tüm yazarlara ve bu bilimsel imkanı sunan Türkiye Solunum Araştırmaları derneğimize içtenlikle teşekkür ediyoruz.

EDİTÖRLER

Prof. Dr. Ayşe Tana ASLAN **Prof. Dr. Nural KİPER**

BÖLÜM 1

Solunum Fonksiyon Testleri

Tuğba Şişmanlar

Solunum sistemi hastalıkları, çocukluk çağında hastane başvuruları ile hastaneye yatışların önemli bir kısmını oluşturur ve çocukluk döneminin önemli morbidite ile mortalite nedenlerindendir. Erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da solunum fonksiyon testleri (SFT), akciğer fonksiyonlarındaki bozukluğu ve bozukluğun derecesini belirlemek, hastalık ve tedaviye yanıtı değerlendirmek ve cerrahi girişimlerde riski belirlemek için kullanılan objektif testlerdir.

Geçmiş yıllarda, okul öncesi çocuklarda (2-6 yaş) etkili solunum manevralarının gerçekleştirilememesi nedeniyle spirometrik ölçümlerin yapılamadığı belirtilmekteydi. Ancak günümüzde bu yaş grubu çocuklarda da spirometrik testler, geliştirilen spirometre cihazları ve testlerde uygulanan tekrar edilebilirlik ve kabul edilebilirlik değerleriyle gelişmiş laboratuvarlarda bu konuda eğitimli personel tarafından uygulanabilmektedir. Çocuklarda SFT endikasyonları **Tablo 1**'de gösterilmiştir.

Solunum fonksiyon testleri test performansını etkileyecek akut hastalık, nedeni bilinmeyen hemoptizi, pnömotoraks, yakın zamanda geçirilmiş abdominal, torakal veya göz cerrahisi, miyokard enfarktüsü, anstabil anjina ve torasik anevrizma varlığında yapılmamalıdır (1).

Testler, elle kullanılan veya elektronik aletlerle yapılan basit spirometreden, sadece özel laboratuvarlarda yapılabilen komplike testlere kadar değişebilir. Solunum fonksiyonlarının hangi yönünü ölçtüklerine göre kategorize edilmiştir. Hava yolu fonksiyonu (solunan havanın hacmi, akım hızı, rezistans, kompliyans), akciğer hacimleri (total akciğer kapasitesi, fonksiyonel rezidüel kapasite, alveolar ventilasyon), gaz difüzyon kapasitesi, kan gazı ölçümleri, kardiyopulmoner egzersiz testleri ve metabolik ölçümler, kullanılan testlerdir. Sonuçlar genellikle ırk, yaş, cinsiyet, boy ve kilo için beklenen değerlerle karşılaştırılarak yorumlanır.

Tablo 1: Çocuklarda solunum fonksiyon testlerinin endikasyonları (2)
Solunumsal şikayeti olan çocuklarda akciğerdeki mekanik anormalliği saptamak
Akciğer fonksiyon bozukluğunun derecesini belirlemek
Fonksiyon bozukluğunun tipini belirlemek (obstrüktif, restriktif, miks)
Obstrüksiyonun yerini küçük ya da büyük hava yolu olarak belirlemek
Obstrüksiyonu sabit/değişken ya da intratorasik/ekstratorasik olarak ayırt etmek
Akciğer hastalığının gidişatını değerlendirmek
Tedavi yöntemlerinin etkisini değerlendirmek ve bunlarla tedaviye yön vermek
Hiperreaktiviteyi değerlendirmek
Anestezi ile yapılan tanı ve tedavi işlemlerinin riskini değerlendirmek
Kemoterapi ve radyoterapinin akciğerlerdeki yan etkilerini gözlemlemek
Akciğer yetersizliğinin derecesini belirlemek ve prognozunu öngörmek
Akut ve kronik hastalıkların akciğer gelişimi üzerindeki etkisini incelemek

Çocukların boyları uzadıkça akciğerleri de büyür. Kızlarda 16, erkeklerde 18 yaş civarında büyüme durur; ancak akciğer fonksiyonları 30'lu yaşlara kadar gelişmeye devam eder. Bu gelişim 20-30 yaş arası plato yapar, orta yaştan yaşlılık dönemine kadar yavaş ve sabit bir şekilde azalır.

Çocuklarda akciğer hacim ve akım hızları düşük olduğu için, kullanılan aletlerin düşük hacimlerde de doğru ölçüm yapabilmesi gereklidir. Doğru ölçüm için aletlerin ilk kalibrasyonundan sonra her gün yeniden kalibre edilmesi gerekir. Çocuklarda solunum fonksiyon testi uygulaması büyük beceri ve sabır gerektirir. Testi uygulayan kişinin çocuklarla çalışma konusunda tecrübeli ve sabırlı olması ve testler için yeterince zaman harcaması gerekir (3).

Spirometre

Kliniklerde en yaygın kullanılan cihaz spirometredir. Cihazların ucuz, taşınabilir, evlerde kullanılabilecek tiplerinin olması ve uygulama kolaylığı sağlamalarına karşın bu testin yapılması kooperasyon gerektirir. Kılavuzlarda 5 yaşından sonra spirometrik testlerin yapılabileceği belirtilse de, genel olarak pratikte ancak 7 yaşından büyük çocuklarda gerekli kooperasyon sağlanabilmektedir. Derin, tam bir inspirasyondan sonra zorlu bir ekspiratuar manevra esnasında, hava yolu ve akciğer ha-

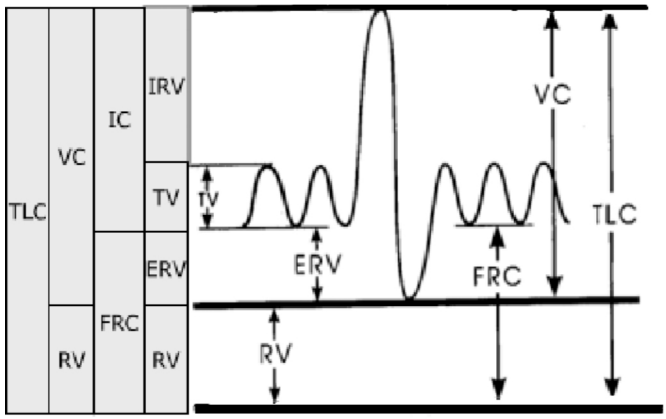
cimleri ölçülür. Ölçüm sırasında derin bir inspirasyon ile güçlü, hızlı ve üfleyemez duruma gelene kadar verilen derin bir ekspirasyon yapılmalıdır. Ekspirasyon süresi en az 6 saniye olmalı ve gerekirse 15 saniyeye kadar uzatılmalıdır. Öksürükle test kesilirse çocuk en az 20 dakika dinlendikten sonra test tekrarlanmalıdır. Bir defada 8 tekrardan fazlası önerilmez. Spirometrik test uygulanırken aşağıdaki basamaklar izlenmelidir (4):

1. Hastanın boyu, vücut ağırlığı ölçülür ve yaşıyla birlikte kaydedilir.
2. Hastanın burnuna mandal takılır.
3. Hasta ağzına uygun tek kullanımlık ağızlığı dudakları arasına alıp sıkıca tutar.
4. 4-5 defa normal tidal solunum yapar.
5. Olabildiğince derin ve kuvvetli bir nefes alır.
6. Hiç beklenmeden hızlı ve kuvvetli bir şekilde nefes verir.
7. Bu şekilde zorlayarak en az 6 saniye süreyle nefes vermeye devam eder.
8. Yeterli sürede nefes verdikten sonra tekrar derin nefes alması sağlanarak test sonlandırılır.
9. Doğru şekilde art arda yapılmış en az üç test içinden en yüksek değerlere sahip olan seçilir.

Çocuğun tidal solunum sonrası derin nefes almaması ya da hızlı ve kuvvetli ekspiryum manevrası yapmaması, ağızlık etrafından hava kaçışı, oturur ya da öne eğilir pozisyonda test yapılması, test sırasında konuşması veya ses çıkarması, uygulamada karşılaşılabilecek hatalardır ve engellenmelidir.

Spirometrik test uygulamasında her çocuğa en az iki veya üç ölçüm yapılması gereklidir. Art arda yapılan iki testte FVC ve FEV_1 değerleri arasındaki değişkenlik %5'ten az ise üçüncü teste gerek yoktur. Aynı anda tekrarlanan testler arasında %10'dan fazla değişkenlik kabul edilemez (4). En iyi test, akım volüm eğrisi uygun bulunan testler içinde FVC ve FEV_1'in mutlak değerleri toplamı en yüksek olan testtir.

Akciğer fonksiyonları fizyolojik olarak dört hacimden oluşmaktadır. Ekspiratuar rezerv hacim (ERV), inspiratuar rezerv hacim (IRV), rezidüel hacim (RV) ve tidal hacim (VT). Dört hacmin toplamı total akciğer kapasitesini (TLC) verir. Basit spirometre ile zorlu vital kapasite (FVC), zorlu ekspiryumun 1. saniyesinde çıkarılan hava hacmi (FEV_1), FEV_1/FVC oranı, zorlu ekspirasyonun ortasındaki akım hızı (FEF_{25-75} veya MEFR), zirve ekspiratuar akım hızı (PEFR), vital kapasite (VC), inspiratuar hacim (IV) ve ekspiratuar rezerv hacim (ERV) mutlak değerleri ölçülür ve aynı yaş, boy, ırk ve cinsiyetteki sağlıklı çocuk verilerinden elde edilen referans değerlerleri ile karşılaştırılarak % değerleri belirlenir (5,6). Ancak spirometre ile rezidüel hacim ölçülemeyeceği için, total akciğer kapasitesi belirlenemez. **Şekil 1**'de akciğer hacim ve kapasiteleri görülmektedir.



Şekil 1: Akciğer hacim ve kapasiteleri

Vital Kapasite

Akciğerlerde tam inspirasyon ve maksimum ekspirasyon arasında değişen hava hacmidir. Derin bir inspiryumdan sonra hem yavaş hem de kuvvetli bir ekshalasyonun hacmini ölçmek mümkündür. Zorlu vital kapasite ve yavaş vital kapasite normalde birbirine eşittir. Ancak hava yolu obstrüksiyonu olan çocuklarda kuvvetli ekshalasyonla hava yolu daralması olur ve akciğerde fazla hava birikimi nedeniyle rezidüel hacim artar. Böylece FVC azalır. Bu nedenle hava yolu obstrüksiyonu olan çocuklarda yavaş vital kapasite, zorlu vital kapasiteden fazladır.

VC pnömoni, pulmoner ödem, atelektazi, akciğerde yer kaplayan lezyonlar, nöromüsküler hastalıklar, göğüs duvarı deformiteleri, santral sinir sistemi depresyonu, akciğer dokusunun cerrahi çıkarılması gibi restriktif akciğer hastalıklarında azalır. Bazen obstrüktif hastalıklarda da RV, TLC'den daha çok artacağı için azalabilir. Bu nedenle VC'deki bu azalmanın obstrüktif mi yoksa restriktif bir rahatsızlığa mı bağlı olduğunu anlamak için akciğer hacimlerinin ölçülmesi gerekir. Vital kapasite ile akciğer hacimlerinin de (RV, TLC) azalması restriktif hastalığı destekler.

Zorlu Vital Kapasite (FVC)

Derin inspiryumu takiben hızlı ve güçlü ekshalasyonla çıkan hava hacmidir. Sağlıklı kişiler normal olarak akciğer hacimlerinin %80'ini 6 saniye ya da daha kısa sürede ekshale edebilir. Ağır obstrüksiyonu olan kişilerde bu süre 20 saniyeye kadar uzayabilir. FVC, mukus tıkaçları, kistik fibrozis, bronşektazi, astım, göğüs duvarı deformiteleri ile nöromüsküler hastalıklar gibi obstrüktif ve restriktif hastalıklarda azalabilir.

Zorlu Ekspiryumun 1. Saniyesinde Çıkarılan Hava Hacmi (FEV_1)

Zorlu vital kapasite manevrasının başlangıcından itibaren birinci saniyede çıkarılan hava hacmidir. Genel olarak büyük hava yollarındaki kısıtlama hakkında bilgi verir. FEV_1/FVC oranının azalması obstrüksiyonu, FEV_1 ise obstrüksiyonun şiddetini gösterir (2). Bronkospazm, astım, mukus sekresyonu gibi obstrüktif hastalıkların yanı sıra akciğer fibrozisi, nöromüsküler hastalıklar ve akciğerde yer kaplayan lezyon gibi restriktif durumlarda da azalır.

Vital Kapasitenin %25-%75 Arasındaki Zorlu Ekspiratuar Akım (FEF_{25-75})

Zorlu vital kapasite manevrasının %50'sindeki ortalama akım hızıdır. Orta ve küçük çaplı bronşlardaki obstrüksiyon hakkında bilgi verir. Obstrüktif hastalığın erken dönemlerinde azalmaya başlar. FEV_1/FVC oranının sınırda olduğu bir dönemde FEF_{25-75} hava yolu obstrüksiyonunu göstermede yardımcı olur. Restriktif hastalıkların derecesi arttıkça FEF_{25-75} değerinde de dolaylı azalmalar izlenebilir.

Zirve Ekspiratuar Akım Hızı (PEF)

Maksimum inspirasyonu takiben maksimum ekshalasyon manevrasıyla ölçülür. Büyük hava yollarındaki obstrüksiyon hakkında bilgi verir. Genellikle FEV_1 ölçümleriyle koreledir. Hem erişkin hem de 5 yaşından büyük çocuklar için evde ölçüm yapılabilecek taşınabilir aletleri (pefmetre) mevcuttur. Uzun dönemli ölçümü, özellikle çocukluk çağı astımı takibinde çok yararlı bir göstergedir. Önceden bazal değerleri bilinen çocuklarda değişiklikleri monitörize etmek için kullanılır (7).

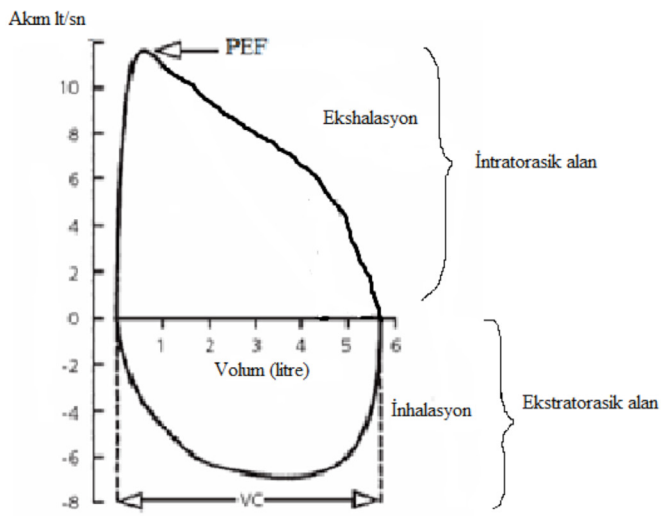
Spirometrik Testlerin Yorumlanması

Spirometrik testlerde akım-volüm ve -zaman eğrisinin şekline ve sayısal parametrelerine bakılarak solunum fonksiyon bozukluğunun tipi ve şiddeti hakkında bilgi sahibi olunabilir.

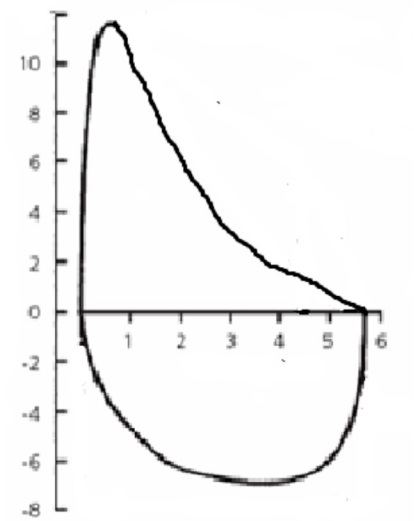
Akım-volüm eğrilerinde dikey eksen akımı, yatay eksen volümü; üst taraftaki eğri intratorasik alanı ve aşağıdaki eğri ekstratorasik alanı gösterir (**Şekil 2**). İyi yapılmış bir testte iki eğri birbirini tamamlayacak şekilde devamlılık gösterir ve konveks şekildedir (8).

Astım, bronşiolitis obliterans gibi intratorasik obstrüksiyon varlığında üsteki eğri konkav bir şekil alır (**Şekil 3**). Obstrüksiyonun derecesi arttıkça konkavite de artar (**Şekil 4**).

Sinüzit, adenoid hipertrofi, rinit, vokal kord obstrüksiyonu ve laringomalazi gibi ekstratorasik obstrüksiyon varlığında ise alttaki eğride küntleşme, düzleşme izlenir (**Şekil 5**). Vasküler halka, trakeal stenoz gibi hem intratorasik hem de ekstratorasik (fiks obstrüksiyon) durumunda hem üst hem de alttaki eğride küntleşme gözlenir (**Şekil 6**).



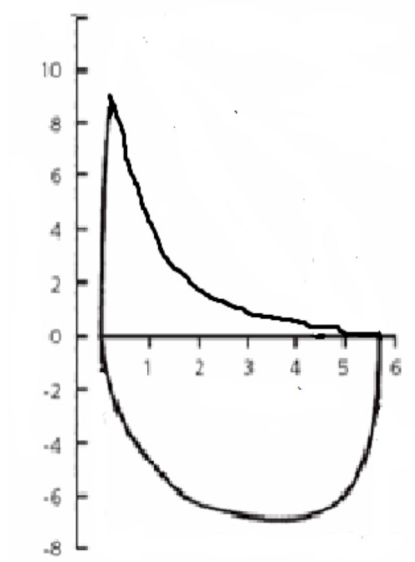
Şekil 2: Akım-volüm eğrisi



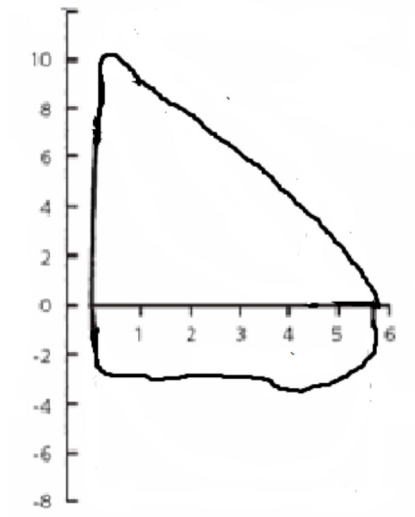
Şekil 3: İntratorasik obstrüksiyon

Restriktif hastalıklarda (pnömoni, atelektazi, pulmoner ödem, fibrozis, lobektomi, plevral effüzyon, göğüs kafesi deformiteleri, nöromüsküler hastalıklar…) VC azalacağı için eğri alanı daralır. VC'deki azalmayla doğru orantılı olarak akım hızı da azalırsa eğri ayrıca kısalacaktır (**Şekil 7**).

Spirometrik ölçümlerde bozukluğun obstrüktif, restriktif veya miks tipte olup olmadığı FEV_1, FVC, FEV_1/FVC, FEF_{25-75}'in sayısal değerlerinin, referans değerlerine

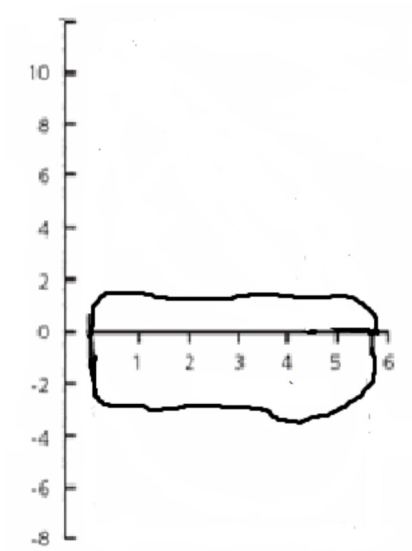


Şekil 4: Ağır intratorasik obstrüksiyon

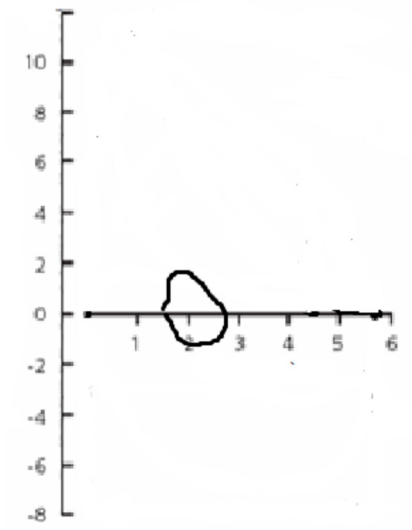


Şekil 5: Ekstratorasik obstrüksiyon

göre %'sine bakılarak değerlendirilebilir[9] (**Tablo 2**). Akciğer fonksiyon testlerinin normal değerleri **Tablo 3**'te gösterilmektedir. FVC obstrüktif bozukluklarda normal aralıktadır (>%80). Ancak ağır obstrüktif bozukluklarda FVC de azalabilir (<%80). Obstrüktif hastalıkların semptomlu dönemlerinde hemen hemen daima FEV_1 dü-



Şekil 6: Fiks obstrüksiyon



Şekil 7: Restriktif tipte spirogram

şer (<%80). FEV_1'deki bu düşüş, ağır obstrüktif bozukluklarda FVC'den daha belirgin olur. Bu nedenle FEV_1/FVC oranının düşüklüğü (<%80) primer obstrüksiyon parametresi olarak kullanılır. Obstrüktif hastalıklarda orta-küçük çaplı hava yolları da etkilenmişse FEF_{25-75} değeri de düşer (<%70). Restriktif hastalıklarda VC ve FVC düşer (<%80), FEV_1 de bu düşüşle orantılı olarak azalır (<%80), ancak FEV_1/FVC

Tablo 2: Solunum fonksiyon bozukluklarında sayısal spirometrik değerler ve akciğer hacim parametreleri

Parametre	Obstrüktif	Restriktif	Miks tip
FVC	Normal veya ↓	↓	↓
FEV_1	↓	Normal veya ↓	↓
FEV_1/FVC	↓	Normal	↓
FEF_{25-75}	↓	Normal veya ↓ veya ↑	↓
TLC	Normal veya ↑	↓	↓
RV	↑	↓	↓

Tablo 3: Akciğer fonksiyon testlerinin normal değerleri

Test	Normal değerler (%)
FEV_1	>80
FVC	>80
FEV_1/FVC	>80
FEF_{25-75}	>70
TLC	80-120
FRC	75-120
RV	75-120
DLCO	60-120

oranı normal kalır. Restriktif hastalık tanısını kesinleştirmek için akciğer hacimleri de ölçülmelidir. Hem obstrüktif hem de restriktif yani miks tip hastalığı olan çocukta ise FVC ve FEV_1 yanında FEV_1/FVC oranı da düşük bulunur.

Özellikle astım benzeri semptomları olan çocuklarda SFT'de intratorasik obstrüksiyonun varlığı (FEV_1 veya FEV_1/FVC'nin <%80) ve kısa etkili bronkodilatör (200 µg salbutamol) inhalasyonundan 15-20 dakika sonra FEV_1'de önceki değerine göre ≥%12 iyileşme erken reversibilite olarak değerlendirilir ve astım tanısını destekler (10). Sağlıklı çocuklarda FEV_1 değerindeki fark en fazla %9-11 arasındadır. FEV_1'deki fark <%9 ise anlamsız, %9-11 ise şüpheli, >%12 olduğunda da anlamlı kabul edilir.

Bronkodilatöre yanıt pre-bronkodilatör FEV_1 ve bronkomotor tonus ile ilişkilidir. Pre-bronkodilatör FEV_1 açısından başlangıç FEV_1'i normal sınırlarda olan sağlıklı ya

da inhaler kortikosteroid tedavisi altında asemptomatik astımlı çocuklarda bronkodilatörle artacak hava hacmi azalır ve bronkodilatör yanıtı görülmeyebilir. En iyi bronkodilatör yanıtı başlangıç FEV_1'i hafif-orta derecede düşük olanlarda izlenir. Ancak başlangıçta çok düşük FEV_1 değerlerinde solunum yolu inflamasyonu daha ağır basıp, bronkodilatöre yanıt izlenmeyebilir. Bu durumda inhaler budesonid 400 µg/gün, 6 hafta veya oral prednizolon 0.5-1 mg/kg/gün, 10-15 gün tedavileri sonrasında FEV_1 değerinde >%12 iyileşme izlenebilir ve geç reversibilite olarak adlandırılır.

Bronkodilatöre yanıt açısından FEV_1 yanında FVC ve FEF_{25-75} değerlerine de bakılabilir. FVC değerinde tek başına >340 ml artış, hastanın bronkodilatör sonrası teste başlangıç testinden daha iyi uyum sağlaması yanında sınırlı bronkodilatör etkiye de bağlı olabilir. Bronkodilatör sonrası FEF_{25-75}'de >%25 iyileşme de FEV_1'deki %12'lik artış kadar anlamlı olmasa da, astım açısından anlamlı kabul edilebilir (11).

Hava Yolu Direnci ve Kondüktansı

Hava yolu direnci ve kondüktansı vücut pletismografisi ile ölçülür. Solunum yollarında spesifik rezistans (Raw) ölçümü değerli bir obstrüksiyon göstergesidir. Akciğer hacimlerine bağlı olarak ölçülür. Hava yollarına giren havanın akım ünitesi başına basınç değişimi olarak ifade edilir. Hava yolu büyüklüğünü gösterir. Akciğer hacmi küçüldükçe Raw artar. Kondüktans (Gaw) ise hava yolu iletimi yani solunum yollarında ünite başına düşen basınçla ortaya çıkan akım olarak tanımlanır. Her iki parametre de akciğer hacmine göre düzeltilerek kullanılır (12).

Akciğer Hacimleri

Akciğer hacimlerinin değerlendirilmesi restriktif akciğer hastalıklarının kesin tanısı, restriksiyonun şiddeti, obstrüktif bozukluklardan ayırımı ve solunum fonksiyonlarında düşüş olan hastaların pre-operatif değerlendirmesi ile tedaviye yanıt açısından yapılabilir. Spirometrik testlerle birlikte değerlendirilmelidir. Restriktif tip bozukluklar için total akciğer kapasitesi (TLC) ve rezidüel volümün (RV) belirlenmesi gerekir. Vital kapasite ve fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) parametreleri ölçüldükten sonra tüm akciğer hacimleri ve kapasiteleri hesaplanabilir.

Tidal solunum sırasında akciğerlerde kalan hava FRC'yi (FRC = ekspiratuar rezerv hacim+ RV), zorlu ve uzun ekspiryumun sonunda kalan hava hacmi RV'yi, maksimum inspirasyon ile akciğerlerdeki hava hacmi ise TLC'yi (TLC = inspiratuar rezerv hacim + ekspiratuar rezerv hacim +RV) oluşturur. TLC ve FRC yaş arttıkça artar. TLC, FRV, RV restriktif tip hastalıklarda azalır. Obstrüktif tip hastalıklarda solunum yolu

rezistansının artması nedeniyle RV de artar, FRC özellikle amfizemde ve astımda artar, TLC ise genellikle normal veya artmış olarak bulunabilir. FRC'nin >%120 artışı belirgin hava hapsini gösterir. RV/TLC oranı RV artışı veya TLC düşüşü nedeniyle artabilir. Havalanma artışı ve hava hapsi de RV/TLC oranını artırır.

Akciğer hacimleri için kullanılan yöntemler vücut pletismografisi, kapalı devre gaz dilüsyon tekniği ve açık devre N_2 *washout*'tur. Klinik pratikte en sık vücut pletismografisi yöntemi tercih edilir, uygulaması standardize edilmiştir (13). 'Boyle' kanunu ($P_1V_1=P_2V_2$) esasıyla çalışan, etrafı cam kaplı, kapalı bir sistemdir. İç sıcaklığı sabittir. Hasta içinde oturur ve bazı manevralarla pletismografın içindeki basınç ve volümü değiştirir, bu değişim sırasındaki torasik gaz volümü ölçülerek FRC, RV ve TLC hesaplanır. Ayrıca Raw ve hava yolu iletkenliği (Gaw= 1/ Raw) de hesaplanabilir. Böylece restriktif akciğer hastalıklarına tanı konulabilir.

Difüzyon Kapasitesi

Difüzyon kapasitesi ölçümü pulmoner mikrosirkülasyonun göstergesidir ve diğer testler bozulmadan önce anormal olabilir. Oksijenin difüzyonu alveolo-kapiler bölgeden, interstisiyumun en ince olduğu yerden olur. Alveolar zar ve kapilerler arasında O_2 ve CO gazlarının değişimi, konsantrasyon farkıyla oluşan basit difüzyonla gerçekleşmektedir. Gazların parsiyel basınçları ve çözünürlükleri burada etkilidir. Karbonmonoksitin hemoglobine affinitesi O_2'ye göre 200 kat artmıştır, çözünebilirliği daha fazladır ve venöz kanda bulunmaz. Bu özellikleri sayesinde CO gazının tamamı hemoglobine bağlanır. Böylece difüzyonu sınırlayan esas neden alveolo-kapiler zar olarak kalır ve sıklıkla difüzyon ölçümü için CO gazı tercih edilir. Klinik pratikte çocuklarda difüzyon kapasitesi ölçümü için, tekniği ve yorumu standardize edilmiş tek nefes tutma yöntemi kullanılır. Çocuk önce zorlu ekspiryum yaparak akciğer hacmini RV'ye kadar indirir. Sonra sistemde bulunan ve düşük konsantrasyonda CO (%0.3) içeren gaz karışımından hızlı ve derin inspiryum manevrası TLC'ye kadar inspire eder ve yaklaşık 10 saniye süreyle nefesini tutar, sonra maksimum ekspiryum yaparak difüze olmayan gaz karışımını sisteme geri verir. Bu şekilde inspire edilen CO gazının alveolar konsantrasyonu, kana geçişi nedeniyle hızla düşer. İnspire edilen CO gazının başlangıç ve bitiş CO konsantrasyonları ile difüzyona uğrayan CO hacmi hesaplanır. Standart sıcaklık ve basınçta her 1 dakika ve 1 mmHg sürücü basınçta ml cinsinden CO alım hızı olarak tanımlanır ve ml/dak/mmHg cinsinden ifade edilir. Difüzyon testini etkileyen en önemli parametre çocuğun ölçüm zamanındaki hemoglobin düzeyidir. Bu nedenle teste başlamadan önce yaş, boy ve cinsiyetin yanı sıra hemoglobin değeri de belirtilerek sonuç düzeltilir.

Difüzyon kapasitesi ile ilgili tanımlar TLCO, DLCO, Kco, VA'dır.

TLCO: DLCO: Transfer faktör: Akciğerin CO'yu difüze edebilme kapasitesidir. Çocuğun hemoglobin düzeyine göre düzeltilmelidir (DLCOc). Anemide yalancı düşük, polisitemide yalancı yüksek değerler çıkar.

Kco: Transfer katsayısıdır. Her bir ünite alveolo-kapiler alanın CO'yu difüze edebilme kapasitesidir, yani alveolar volume (VA) göre düzeltilmiş DLCO'dur. Alveolo-kapiler yeterliliği, etkinliğini gösterir.

DLCO = Kco x VA

VA = TLC – Anatomik ölü boşluk

Difüzyon kapasitesi ölçümü parankimal ve obstrüktif akciğer hastalıklarının, sistemik hastalıkların akciğer tutulumunun ve kardiyovasküler hastalıkların değerlendirilmesi ile izleminde kullanılmaktadır.

Egzersiz, soldan sağa kardiyak şant, alveolar hemoraji, polisitemi, hafif kalp yetmezliği ve astım gibi kapiler kanlanmanın arttığı durumlarda CO'nun hemoglobine bağlanması kolaylaşır ve DLCO artar. Bu durumların hepsinde Kco da artmıştır.

Amfizem ve kistik fibrozis gibi obstrüktif hastalıklarda, interstisiyel akciğer hastalıklarında (gaz inhalasyonu, sarkoidozis, ilaç reaksiyonları, vb), sistemik hastalıkların akciğer tutulumunda (RA, SLE, skleroderma, Wegener granülomatozis, enflamatuar barsak hastalığı, miks bağ dokusu hastalığı, vb), kardiyovasküler hastalıklar (primer pulmoner hipertansiyon, akut MI, pulmoner ödem, pulmoner tromboembolizm, vb) anemi, kronik böbrek yetmezliği, uyuşturucu madde bağımlılığında difüzyon kapasitesi azalır. Bu durumların hepsinde Kco da azalmıştır.

Lobektomi ve pnömonektomi yapılan hastalarda atelektazi veya lokalize enfeksiyon durumlarında geri kalan akciğer dokusu sağlamsa DLCO, VA'nın azalmasına bağlı olarak azalır ancak sağlam akciğer dokusundaki alveolo-kapiler bölgenin daha fazla kanlanmasıyla kompansasyon oluşur ve Kco artar. Bu nedenle Kco'nun değerlendirilmesi aslında DLCO'nun değerlendirilmesinden daha hassas ve önemlidir.

Bronş Provokasyon Testleri

Bronş provokasyon testleri (BPT) bronşiyal hiperreaktiviteyi gösteren, daha çok referans hastanelerinde araştırma amaçlı uygulanan testlerdir. Bronşiyal hiperreaktivite (BHR), bronşların spesifik ya da spesifik olmayan uyaranlarla aşırı daralmasıdır. Sağlıklı çocuklarda üst solunum yolu enfeksiyonları sırasında BHR görülebilir. Genellikle astım benzeri şikayetleri olup, öyküsü şüpheli vakalarda intratorasik obstrüksiyon veya reversibilite gösterilememişse tanısal amaçlı BPT yapılabilir. Astım tanısı açısından BPT'nin negatif prediktif değeri yüksektir. Yani semptomatik ve bronkodilatör veya anti-enflamatuar ilaç kullanmayan bir hastada BHR'nin negatif oluşu astımı

ekarte ettirir. Ancak tersi her zaman doğru olmayabilir. Öksürük şikayeti olan bir çocukta spesifik olmayan bir uyaranla BHR'nin saptanması her zaman astım tanısını desteklemez. Astım dışında kistik fibrozis, bronşektazi, silier diskinezi gibi kronik süpüratif akciğer hastalıkları ve hatta üst solunum yolu enfeksiyonları sırasında bile spesifik olmayan uyaranlarla BHR sıkça rastlanılan bir özelliktir.

Bronş provokasyon testi sırasında spesifik (ev tozu akarları, çayır, aspirin, vb) ya da spesifik olmayan (histamin, egzersiz, hipertonik salin, adenozin, soğuk kuru hava, vb) bir uyaranla bronşlarda bronkokonstrüksiyon oluşturulur. Spesifik uyaranlar, test yapılacak çocukta önceden duyarlanmaya neden olmuş alerjenlerdir. Spesifik olmayan uyaranlar ise alerjenik yapıda değildir. Doğrudan ya da dolaylı olarak bronş düz kasında bronkokonstrüksiyona neden olur.

Test öncesinde çocuk ve ailesi bilgilendirilmeli ve onamları alınmalıdır. Bazı durumlarda test sonuçları yanlış pozitif çıkabileceği için test ertelenmelidir. **Tablo 4**'te bronşiyal hiperreaktiviteyi etkileyen durumlar ve bu durumların varlığında testi ertelemek için önerilen süreler bildirilmektedir. Çocuk önce spirometre yapar. Başlangıç FEV_1 değerinin en az >%50 olması gerekir. Daha düşük FEV_1 değerlerinde BPT yapılması kontraendikedir. Bronş provokasyon testinin kesin ve rölatif kontraendikasyonları **Tablo 5**'te yer almaktadır. Genellikle son basamağa kadar devam edilen BPT yaklaşık 45 dakika sürer. Bu nedenle rutin pratikte çok sık kullanılan testler değildir. Bronş provokasyon testleri sırasında en sık kullanılanlar metakolin ve egzersiz provokasyonudur. Bu provokasyonlar ABD Solunum Topluluğu tarafından standardize edilmiştir (14).

Metakolin Provokasyonu

Metakolin BHR değerlendirmede tercih edilen, güvenilir bir kimyasal ajandır. Bronş düz kasları üzerindeki reseptörlere bağlanarak doğrudan bronkokonstrüksiyon yapar. Ancak metakolinle yapılan BPT, astım yanında tüm kronik süpüratif akciğer hastalıklarında da pozitif bulunabilir, yani astım için özgül değildir. Teste başlamadan hasta çocuk SFT yapar. Sonra hastaya sırasıyla 3 ml serum fizyolojik, ardından 5 dakika aralarla metakolin en seyreltik konsantrasyondan, en konsantre doza doğru iki veya dört kat artan derişimlerde ya 2 dakika tidal solunum (0.03, 0.06, 0.125, 0.5, 1,2,4,8,16 mg/ml) ya da dozimetre (0.0625, 0.25, 1, 4, 16 mg/ml) yöntemiyle nebulizer yardımıyla verilir. Her basamakta 30. ve 90. saniyelerde spirometrik test tekrarlanır (14). Başlangıç FEV_1'ine göre FEV_1'inde >%20 düşme gözlenen basamakta hastanın BHR'si olduğu belirlenir ve test sonlandırılır. Bronşiyal hiperreaktivite şiddeti PC_{20} olarak ifade edilir, logaritmik formüllerle hesaplanır ve genellikle spirometreler bunu otomatik olarak raporlar.

PC_{20} <1 mg/ml: orta-ağır BHR

PC_{20} 1-4 mg/ml: hafif BHR

Tablo 4: Bronşiyal hiperreaktiviteyi etkileyen faktörler (14)

Uyaran	Etki süresi
Solunum yolu enfeksiyonları	3-6 hafta
Hava kirliliği	1 hafta
Çevresel alerjenlere maruziyet	1-3 hafta
İş ortamı kaynaklı duyarlanmalar	Aylar
Sigara	Belli değil
Kimyasal iritanlar	Günler – aylar
Kısa etkili inhaler bronkodilatör (salbutamol, terbutalin, vb)	8 saat
Orta etkili inhaler bronkodilatör (ipratropium bromid)	24 saat
Uzun etkili inhaler bronkodilatör (formoterol, salmeterol, vb)	48 saat
Oral bronkodilatörler	
Sıvı teofilin	12 saat
Orta etkili teofilin	24 saat
Uzun etkili teofilin	48 saat
Standart β_2 agonist tablet	12 saat
Uzun etkili β_2 agonist tablet	24 saat
Kromolin sodyum	8 saat
Nedokromil	48 saat
Hidroksizin, setrizin	72 saat
Lökotrien antagonistleri	24 saat
Kahve, çay, kola, çikolata	Test günü

Tablo 5: Bronş provokasyon testi kontraendikasyonları (14)

Kesin kontraendikasyonlar Ağır bronkokonstriksiyon (FEV_1 <%50 veya <1 L) Son 3 ay içinde akut MI veya inme Kontrol altına alınamayan hipertansiyon (sistolik >200 mmHg, diastolik >100 mmHg) Bilinen aort anevrizması
Rölatif kontraendikasyonlar Orta derecede bronkokonstriksiyon (FEV_1 <%60 veya <1.5 L) Solunum fonksiyon testine koopere olamama Hamilelik Emziren anne Halen kolinesteraz inhibitör kullanımı (miyastenia gravis için)

PC_{20} 4-16 mg/ml: sınırda BHR
PC_{20} >16 mg/ml: normal

Test sonunda hastada semptoma (öksürük ve/veya vizing, nefes darlığı, vb) yol açan bronkokonstriksiyon varlığında kısa etkili inhaler bronkodilatör verilir ve 20 dakika sonra SFT tekrarlanarak bronkodilatör sonrası FEV_1'deki düzelmeye bakılır. Hastanın FEV_1'i, başlangıç FEV_1'inin %10'una döndüğü zaman SFT izlemine devam edilmez ve hasta evine gönderilebilir.

Egzersiz Provokasyonu

Egzersiz testi, istirahatte ya da diğer bronş provokasyon testleri normal olup egzersizin indüklediği astım şüphesi olan hastalarda yapılır. Astım tanısı ve kontrolü açısından değerli bir testtir. Egzersiz provokasyonu yapılacak odanın sıcaklığı 20-25°C, nem oranı <%50 olmalıdır. Test için kuru hava ve koşu bandı temin edilmelidir. Hastaya egzersiz provokasyonu öncesi SFT yaptırılır. Başlangıç FEV_1 değeri ve nabzı kaydedilir. Ardından en az 15° eğimli koşu bandı üzerinde ilk 4-6 dakikada nabzını başlangıca göre %80 artıracak şekilde; kabaca nabız-hasta yaşı şeklinde hesaplanarak 6 km/saat hızında hasta yürütülür. Toplam 6-8 dakika yürüyerek standart egzersizini tamamladıktan sonra 1., 5., 10., 15., 20., 30. dakikalarda SFT tekrarlanır. Ölçüm aralıklarında tekrarlanan SFT'lerde başlangıç FEV_1'ine göre >%10-15 üzerinde düşüş pozitif kabul edilir (14).

KAYNAKLAR

1. *Evans SE, Scanlon PD. Current practice in pulmonary funtion testing. Mayo Clin Proc 2003;78:758-763.*
2. *Castile RG, Davis SD. Pulmonary Function Testing in Children. In: Wilmott RW, Boat TF, Bush A, eds. Kendig and Chernick's Disorders of the Respiratory Tract in Children. 8th ed. Philedelphia. Elsevier Saunders:2012;211-233.*
3. *Hilman BC, Allen JL: Clinical applications of pulmonary function testing in children and adolescents. In: Hilman BC. Ed: Pediatric Respiratory Disease, Philadelphia, 1993, WB, Saunders Comp, 98-107.*
4. *Quanjer PH, Lebowitz MD, Gregg I, et al. Peak expiratory flow: conclusions and recommendations of a Working Party of European Respiratory Society. Eur Respir J Suppl 1997;24:2S-8S.*
5. *Brusasco V, Crapo R, Viegi G; American Thoracic Society; European Respiratory Society. Coming together: the ATS/ERS consensus on clinical pulmonary function testing. Eur Respir J 2005;26:1-2.*
6. *Crapo RO. The role of reference values in interpreting lung function tests. Eur Respir J 2004;24:41-2.*
7. *Lebowitz MD: The use of peak expiratory flow rate measurements in respiratory disease.*

Pediatr Pulmonol 1991;11:166-174.

8. *Paton JY. A practical approach to the interpretation oflung function testing in children. Pedaitr Respir J 2005;26:948-68.*
9. *Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, et al. Interpretative strategies for lungfunction tests. Eur Respir J 2005;26:948-968.*
10. *Dundas I, Mckenzie S. Spirometry in the diagnosis of asthma in children. Curr Opin Pulm Med 2006;12:28-33.*
11. *Waalkens HJ, Merkus PJFM, van Essen-Zandvliet EEM, et al.; Dutch CNSLD Study Group. Assessment of bronchodilator response in children asthma. Eur Respir J 1993;6:645-51.*
12. *Bisgaard H, Nielsen KG. Plethysmographic measurements of specific airway resistance in young children. Chest 2005;128:355-62.*
13. *Wanger J, Clausen JL, Coates AL, et al. Standardsation of the measurement of lung volumes. Eur Respir J 2005;26:720-725.*
14. *Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:309-29.*

BÖLÜM 2

Arteriyel Kan Gazı Değerlendirmesi

Nagehan Emiralioğlu

Giriş

Arteriyel kan gazı analizi, kritik hastalıkların değerlendirilmesinde, hastalıkların etiyolojisinin ve ciddiyetinin saptanmasında önemli role sahiptir. Yirminci yüzyılın ilk yarısında Barcroft ve Henderson tarafından asit-baz dengesi ile ventilasyonun değerlendirmesine yönelik deneysel ve matematiksel yöntemler geliştirilmiştir (1,2). Bu bilgiler 1920 yılından itibaren tıbbi kaynaklarda da kullanılmaya başlanmıştır (3).

Asit-baz dengesinin ve solunum dengelerinin değerlendirmesinde, arteriyel kanda oksijen (PaO_2) ile karbondioksit parsiyel basınçlarının ($PaCO_2$), oksijen satürasyonunun (SaO_2), pH ve bikarbonat değerlerinin ölçümü, arter kan gazı analiziyle yapılmaktadır (4). Kan gazında solunumun iki temel işlevine bakılmaktadır: ventilasyon ve oksijenizasyon (5). Son yıllarda geliştirilen cihazlarla arter kan gazı analizinde glukoz, elektrolit, böbrek fonksiyonları, bilirubin, hemoglobin düzeyine de bakılabilmekte ve metabolik durumla ilgili bilgi de edinilmektedir.

Arter kan gazı analizi endikasyonları şu şekilde özetlenebilir (6):

- Metabolik ve respiratuar asidoz ve alkalozun tanısı ve takibi
- Solunum yetmezliğinin tipinin saptanması
- Verilen tedavinin etkinliğinin belirlenmesi
- Oksijen tedavisinin endikasyonu ve takibi
- Ani gelişen ve nedeni açıklanamayan dispne

Arter Kan Gazı Alma Yöntemi

Yaygın olarak kullanılan yöntem, invazif olarak artere perkütanöz yolla ulaşılarak ya da arteriyel kateter yerleştirilerek, arter kan örneğinin alınmasıdır. Kan örneği-

nin hangi arterden alınacağı uygulayıcının tecrübesi ve hastanın kliniği gibi birçok durumla ilişkilidir. Genellikle radyal, brakiyal ve femoral arterler; zorunlu durumlarda da dorsalis pedis ve aksiller arterler kullanılır. El bileğinde yüzeyel lokalizasyonda seyretmesi, kolay palpe edilebilmesi, işlem sonrasında kanamayı önlemek için üzerine kolay bası uygulanabilmesi nedenleriyle öncelikle radyal arter tercih edilir (6).

Kan Gazı Değerlendirmesi

Klinik izlemde kan gazı değerlendirmesi, hastalığın ciddiyeti konusunda bilgi veren değerli bir parametredir. PaO_2, oksijenizasyonu; $PaCO_2$, alveolar ventilasyonu; PaO_2 ve $PaCO_2$, birlikte gaz alışverişini; pH, $PaCO_2$ ve HCO_3, asit-baz durumunu değerlendirmede kullanılan parametrelerdir (4).

Kan gazı incelemesinde normal değerlerin bilinmesi, klinik yaklaşımda önemli bir yere sahiptir (4).

Arteriyel Kan Gazı Normal Değerleri:

pH: 7.35-7.45
$PaCO_2$: 35-45 mmHg
PaO_2: 80-100 mmHg
SaO_2: %95-97
HCO_3: 22-26 mEq/L
Baz fazlalığı: ±3 mmol/L

Kan gazı ölçüm cihazları doğrudan pH ve PCO_2'yi ölçer ve bikarbonat değerini Henderson-Hasselbach denklemini kullanarak hesaplar.

$$pH=6.1+\log([HCO_3]/[0.03xPCO_2])$$

Oksijen parsiyel basıncının ölçümü gerekli değilse ve oksijen satürasyonu pulse oksimetre ile elde ediliyorsa, asit-baz dengesini değerlendirmek için venöz kan gazı analizi genellikle yeterlidir. Venöz kan pH'sı genellikle arteriyel pH'dan 0.03-0.04 birim daha düşük, venöz kan pCO_2'si ise 7-8 mmHg daha yüksektir. Venöz kanda hesaplanan HCO_{3-} arteriyel kandan 2 mEq/L daha yüksektir. Serum HCO_{3-} ölçümü, yoğun bakım hastalarında arteriyel baz defisiti için de eşit derecede bilgi vericidir. Arteriyel ve venöz kan gazı değerlerinin birbiri yerine kullanılabilirliğinin tek istisnası kardiyopulmoner arresttir. Bu durumda arteriyel pH normalken venöz pH düşük, arteriyel pCO_2 normale yakınken venöz pCO_2 yüksek olabilir (7).

Arteriyel Kan Gazı Bileşenleri

pH: Kanın H^+ durumunu belirlemek için kullanılır. Hastanın asidoz ya da alkalozda olduğunu gösterir, ancak tipini pH ile anlamak mümkün değildir. Normal değerleri 7.35-7.45'tir.

pH >7.45 = Alkaloz
pH <7.35 = Asidoz

Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncı (PaO_2): Arteriyel kandaki oksijenin parsiyel basıncıdır. Oksijenizasyonun değerlendirilmesinde kullanılır. Normal değerleri 80-100 mmHg'dir.

PaO_2: 60-79 mmHg arasındaysa "hafif hipoksemi"
PaO_2: 40-59 mmHg arasındaysa "orta hipoksemi"
PaO_2: 40 mmHg altındaysa "ağır hipoksemi"

Oksijen satürasyonu (SaO_2): Hemoglobinin oksijenle satürasyon düzeyini yansıtır. Normal değerleri %95-100'dür.

Parsiyel Arteriyel Karbondioksit Basıncı ($PaCO_2$): Arteriyel kandaki karbondioksitin parsiyel basıncıdır. Alveolar ventilasyonun göstergesidir. Normal değerleri 35-45 mmHg'dir.

pCO_2 >45 = Asidoz
pCO_2 <35 = Alkaloz

Bikarbonat (HCO_3^-): Bikarbonat iyonunun serum konsantrasyonudur. Kanda önemli bir tampondur, asit-baz dengesinin metabolik bileşenini değerlendirmede kullanılır.

Standart bikarbonat: Standart koşullarda (37°C sıcaklık ve 40 mmHg PCO_2) kanda bulunması gereken bikarbonat değeridir. Normalde 22-26 mEq/L'dir.

Aktüel bikarbonat: Kanda bulunan gerçek bikarbonat değeridir. Normalde 22-26 mEq/L'dir. Artmış değerler metabolik alkalozu, azalmış değerler metabolik asidozu gösterir.

HCO_3 >26 = Alkaloz
HCO_3 <22 = Asidoz

Baz fazlalığı (BE): Tam oksijenize kanın, 37°C'de ve 40 mmHg pCO_2'de pH'sını 7.40'a getirmek için gerekli asit veya baz miktarıdır; metabolik durumun göstergesidir. BE, <3 ise metabolik asidoz, BE >+3 ise metabolik alkalozdur. BE normal değerleri -3 ile +3 arası değişmektedir.

Alveolo-Arteriyel Oksijen Gradiyenti ($p(A-a)O_2$): Alveol ile arteriyel parsiyel oksijen basınçları arasındaki fark olup akciğerlerin gaz alışverişi fonksiyonu hakkında genel bilgi verir. Normalde alveolo-arteriyel oksijen gradienti 5 mmHg'dir, ancak yaşla birlikte artar, 20 yaşından sonra her 10 yıl için 4 mmHg'lik artış olur (8).

Arter Kan Gazının Yorumlanması

1. Basamak

Henderson-Hasselbach denklemi kullanılarak bileşenlerin uyumu değerlendirilir (**Tablo 1**). pH ve H^+ uyumsuzsa arter kan gazının doğru olmadığı düşünülür.

Tablo 1: Kan gazı değerlendirmesinde pH ve tahmini [H^+] ölçümü

pH	Tahmini [H^+] (mmol/L)
7.00	100
7.05	89
7.10	79
7.15	71
7.20	63
7.25	56
7.30	50
7.35	45
7.40	40
7.45	35
7.50	32
7.55	28
7.60	25
7.65	22

$[H^+] = 24\ (PaCO_2) / [HCO3^-]$

2. Basamak
Asidemi ya da alkalemiyi belirlemektir.

pH <7.35 = Asidemi
pH >7.45 = Alkalemi

pH sıklıkla primer nedeni belirler. Asidoz ya da alkaloz normal pH ile de birlikte olabilir. Bu nedenle $PaCO_2$, HCO_3 ve anyon açığı da kontrol edilmelidir.

3. Basamak
Sorunun metabolik mi yoksa respiratuar nedene mi bağlı olduğunu belirlemektir. Primer respiratuar nedenlerde pH değişimi ile pCO_2 değişimi birbirine ters; metabolik nedenlerde ise pH ile pCO_2 değişimi aynı yönde olmaktadır (**Tablo 2**).

4. Basamak
Primer soruna uygun kompansasyon mekanizmasının gelişip gelişmediğini kontrol etmektir. Kompansasyon mekanizması her zaman pH'yı normale döndürmemektedir. Kompansasyon mekanizması beklendiği şekilde gerçekleşmediğinde, birden fazla asit-baz bozukluğu olduğu düşünülmelidir (**Tablo 3**).

5. Basamak
Metabolik asidoz durumunda anyon açığı hesaplanmalıdır.

Anyon Gap (Anyon Açığı)= $[Na^+] – ([Cl^-]+[HCO3^-])-12 \pm 2$

Normal anyon açığı 12 mEq/L olmalıdır. Hipoalbüminemi durumunda normal anyon açığı 12 mEq/L'nin altında bulunur. Albümindeki 1 mg/dL düşme, anyon açığında 2.5 mEq/L düşmeye neden olur.

Tablo 2: pH-pCO_2 değişimi

Asidoz	Respiratuar	pH ↓	$PaCO_2$ ↑
Asidoz	Metabolik	pH ↓	$PaCO_2$ ↓
Alkaloz	Respiratuar	pH ↑	$PaCO_2$ ↓
Alkaloz	Metabolik	pH ↑	$PaCO_2$ ↑

Tablo 3: Kompansasyon mekanizmaları		
Sorun	**Beklenen Kompansasyon**	**Düzeltme Faktörü**
Metabolik Asidoz	$PaCO_2$ = (1.5 x [HCO_{3-}]) +8	± 2
Akut Respiratuar Asidoz	[HCO_{3-}] artışı= Δ $PaCO_2$/10	± 3
Kronik Respiratuar Asidoz (3-5 gün)	[HCO_{3-}] artışı= 3.5(Δ $PaCO_2$/10)	
Metabolik Alkaloz	$PaCO_2$ artışı= 40 + 0.6(ΔHCO3-)	
Akut Respiratuar Alkaloz	[HCO_{3-}] azalması= 2(Δ $PaCO_2$/10)	
Kronik Respiratuar Alkaloz	[HCO_{3-}] azalması = 5(Δ $PaCO_2$/10) - 7(Δ $PaCO_2$/10)	

6. Basamak

Anyon açığı artmışsa, anyon açığındaki bu artışla birlikte [HCO_{3-}]düşüşü arasındaki ilişki değerlendirilmelidir. ΔAnyon Gap (AG)/Δ[HCO_{3-}] oranı değerlendirilmelidir. Komplike olmayan metabolik asidozda oran 1-2 arası olmalıdır.

ΔAG/Δ[HCO_{3-}]<1 ise, anyon açığı olmayan metabolik asidoz olduğu düşünülmelidir. ΔAG/Δ[HCO_{3-}]>2 ise, eşzamanlı metabolik alkaloz olduğu düşünülmelidir.

Basit asit-baz dengesi bozuklukları **Tablo 4**'te özetlenmiştir (8).

Etiyoloji

1. Respiratuar Asidoz Nedenleri:

- Hava yolu obstrüksiyonu: üst hava yolu obstrüksiyonu, alt hava yolu obstrüksiyonu (KOAH, astım, diğer obstrüktif hava yolu hastalıkları)
- Santral sinir sistemi (SSS) depresyonu
- Uykuda nefes alma problemleri (obstrüktif uyku apne sendromu)
- Nöromüsküler bozukluklar
- Restriktif akciğer hastalıkları
- Akciğer hastalıkları: pnömoni, pnömotoraks, pulmoner ödem, pulmoner hemoraji
- Karbondioksit üretiminde artış (titreme, kasılma, konvülsiyon, malign hipertermi, hipermetabolizma, aşırı karbonhidrat tüketimi)

Tablo 4: Basit asit-baz dengesi bozuklukları

Sorun	pH	Primer Problem	Kompansasyon
Metabolik Asidoz	↓	HCO_{3-} ↓	$PaCO_2$ ↓
Metabolik Alkaloz	↑	HCO_{3-} ↑	$PaCO_2$ ↑
Respiratuar Asidoz	↓	$PaCO_2$ ↑	HCO_{3-} ↑
Respiratuar Alkaloz	↑	$PaCO_2$ ↓	HCO_{3-} ↓

2. Respiratuar Alkaloz Nedenleri:

- Santral sinir sisteminin uyarılması: ateş, ağrı, korku, anksiyete, serebral ödem, beyin travması, beyin tümörleri, SSS enfeksiyonları
- Hipoksemi ya da hipoksi: anemi, düşük FiO_2, akciğer patolojileri
- Solunum reseptörlerinin uyarılması: pulmoner ödem, plevral efüzyon, pnömoni, pnömotoraks, pulmoner emboli
- İlaçlar, hormonlar: salisilatlar, katekolaminler, medroksiprogesteron
- Gebelik, karaciğer hastalığı, sepsis, hipertiroidi

3. Metabolik Alkaloz Nedenleri:

- Klor kaybı ile hipovolemi birlikteliği (Klora yanıt verir):
  - Gastrointestinal yoldan H^+ kaybı: kusma, gastrik drenaj, villöz adenom, klor kaybettiren ishal
  - Renal yoldan H^+ kaybı: *loop* ve tiazid diüretikler, posthiperkapni
- Klor fazlalığı ile hipervolemi birlikteliği (Klora dirençli):
  - Renal yoldan H^+ kaybı: Ödematöz durumlar (kalp yetmezliği, siroz, nefrotik sendrom), hiperaldosteronizm, hiperkortizolizm, ACTH fazlalığı, ekzojen steroidler, hiperreninemi, renal arter stenozu, bikarbonat alımı

4. Metabolik Asidoz Nedenleri:

- Artmış anyon açığı:
  - Metanol intoksikasyonu
  - Üremi
  - Diyabetik ketoasidoz, alkolik ketoasidoz, açlık ketoasidozu
  - Paraldehit toksisitesi
  - İzoniazid
  - Laktik asidoz
  - Etanol ya da etilenglikol intoksikasyonu
  - Salisilat intoksikasyonu

- Normal anyon açığı:
  - Gastrointestinal yoldan HCO_{3-} kaybı: ishal, ileostomi, proksimal kolostomi, üreteral diversiyon
  - Renal yoldan HCO_{3-} kaybı: proksimal renal tübüler asidoz (RTA), karbonik anhidraz inhibitörleri
  - Renal tübüler hastalıklar: akut tübüler nekroz, kronik böbrek yetmezliği, distal RTA, aldosteron inhibitörleri, NaCl infüzyonu

Kompleks asit-baz dengesi bozuklukları **Tablo 5**'te özetlenmiştir (8).

Kan gazı değerlendirmesinde beklenen kompansasyon gerçekleşmişse basit asit-baz dengesi bozukluğu mevcuttur; ancak beklenen kompansasyon gerçekleşmemişse miks asit-baz dengesi bozukluğu olduğu düşünülmelidir (9).

Asit-baz dengesi bozukluğu olan bir hastayı değerlendirmede öykü önemli bir yere sahiptir. Özellikle respiratuar patolojilerde yol göstericidir. Respiratuar patolojilerde beklenen metabolik kompansasyon sürecin akut ya da kronik olma durumuna göre değişmektedir; bu durum da öykü ile belirlenmektedir (9).

Kan Gazı Sonucunu Etkileyen İyatrojenik ve Fizyolojik Nedenler

Kan gazı değerlendirmesinde iyatrojenik nedenlerin sonucu etkileyebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Vücut sıcaklığında düşme PaO_2 ve $PaCO_2$'yi düşürmek-

Tablo 5: Miks ve Kompleks asit-baz dengesi bozuklukları

Sorun	Kan Gazı Bulguları
Respiratuar asidoz ile metabolik asidoz birlikteliği	pH ↓ HCO_{3-} ↓ $PaCO_2$ ↑
Respiratuar alkaloz ile metabolik alkaloz birlikteliği	pH ↑ HCO_{3-} ↑ $PaCO_2$ ↓
Respiratuar asidoz ile metabolik alkaloz birlikteliği	pH Normal HCO_{3-} ↑ $PaCO_2$ ↑
Respiratuar alkaloz ile metabolik asidoz birlikteliği	pH Normal HCO_{3-} ↓ $PaCO_2$ ↓

te, pH'yı artırmakta; vücut sıcaklığında artış ise PaO_2 ve $PaCO_2$'yi artırmakta, pH'yı azaltmaktadır (10). Lökositoz ve trombositozda artan oksijen tüketimine bağlı PaO_2 düşmektedir. Halotan, nitröz oksit ve izofluran gibi anestetik ajanlar PaO_2'de artışa neden olmaktadır (10). Alınan örneğin bekletilmesine bağlı olarak da PaO_2 düşmekte, $PaCO_2$ yükselmekte ve pH düşmektedir.[11] Kan gazı alınması sırasında antikoagülan olarak kullanılan heparin, pH ve $PaCO_2$'yi düşürebilmektedir (9).

Özet olarak arter kan gazı değerlendirmesinde, oksijenizasyonu değerlendirmek için PaO_2, ventilasyonu değerlendirmek için ise $PaCO_2$ incelenir. Gaz alışverişini değerlendirmek için $P(A\text{-}a)O_2$ hesaplanır. Asit-baz dengesi incelenir:

a. Genel değerlendirme için pH'ya bakılır
b. $PaCO_2$ ve HCO_{3^-} incelenerek respiratuar ve metabolik durum saptanır
c. Primer asit-baz bozukluğunun ayırıcı tanısı yapılır
d. Kompansasyon olup olmadığı değerlendirilir
e. Asit-baz bozukluğunun akut-kronik, basit veya miks özelliği belirlenir.

KAYNAKLAR

1. *Barcroft J. Differential method of blood-gas analysis. J Physiol 1908; 37:12–24.*
2. *Henderson LJ. Concerning the relationship between the strength of acids and their capacity to preserve neutrality. Am J Physiol 1908; 21:173–179.*
3. *Means JH, Bock AV,Woodwell MN. Studies of the acid–base equilibrium in disease from the point of view of blood gases. J Exp Med 1921; 33:201–222.*
4. *Sarnaik A.P, Heidemann S.M. Respiratory pathophysiology and regulation. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). Nelson Textbook of Pediatrics 18th edit. WB Saunders Company, Philadelphia, 2007;1719-1726.*
5. *Karaböcüoğlu M, Demirkol D. Asit-Baz Denge Bozuklukları ve Tedavisi. Çocuk yoğun bakım esaslar ve uygulamalar, 2008;439-459.*
6. *Börekçi Ş, Umut S. Arter Kan gazı alma tekniği, analizi ve yorumlanması. Türk Toraks Dergisi, 2011;12:5-9.*
7. *Bloom BM, Grundlingh J, Bestwick JP, Harris T. The role of venous blood gas in the emergency department: a systematic review and meta-analysis. Eur J Emerg Med. 2014 Apr;21(2):81-8.*
8. *http://www.thoracic.org/clinical/critical-care/clinical-education/abgs.php. David A. Kaufman. Interpretation of Arterial Blood Gases (ABGs).*
9. *Ochs M, O'Brodovich. The structural and physiologic basis of respiratory diseases. In: Kendig and Chernick's Disorders of the respiratory tract in children 8th edit. WB Saunders Company, Philadelphia, 2012;35-74.*
10. *Baird G. Preanalytical considerations in blood gas analysis. Biochem Med (Zagreb). 2013;23(1):19-27.*
11. *Scott M, LeGrys V, Klutts J. Eletrolytes and blood gases. In: Burtis C, Ashwood E, Bruns D, eds. Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics, Vol. St. Louis, MO: Elsevier Saunders, 2006:1008.*

BÖLÜM 3

Çocuklarda Toraks Radyolojisi

Nursun Özcan

Radyolojik görüntüleme yöntemlerinde meydana gelen hızlı gelişmeler, pediyatrik solunum sistemi hastalıklarının tanı, takip ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi aşamalarında görüntüleme yöntemlerinin uygun algoritma ile istenme gereğini ortaya çıkarmıştır. İstenilen tetkikin, hastalığa veya semptoma göre en uygun, en az iyonizan radyasyon içeren, kolay ulaşılabilir ve düşük maliyetli olması önem taşımaktadır. Bu nedenle tetkiklerin genel özelliklerinin bilinmesi ve klinisyen-radyolog işbirliği önemli unsurlar haline gelmektedir.

Solunum sistemi hastalıklarında kullanılan görüntüleme yöntemleri:

- Direkt grafi
- Floroskopi
- Ultrasonografi (US) –Renkli Doppler US
- Bilgisayarlı tomografi (BT)
  - Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT)
  - Spiral tomografi (tek kesitli /çok kesitli)
  - BT anjiyografi
- Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve MR anjiyografi
- Anjiyografi

Akciğer Grafisi

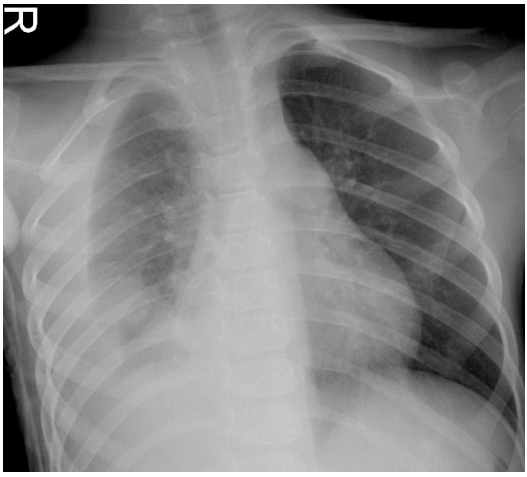
Akciğer hastalıklarının değerlendirilmesinde ilk seçilecek radyolojik tetkik standart 2 yönlü akciğer grafisidir. Standart bir akciğer grafisi yenidoğan ve erken çocukluk döneminde ön-arka pozisyonda, daha ileri yaşlarda ise arka-ön pozisyonda çekil-

mektedir. Tek yönlü grafide süperpozisyon nedeniyle iyi değerlendirilemeyen ön-üst mediasten, retrokardiyak ve diyafram altı akciğer alanları lateral grafiyle araştırılır. Lateral grafi, patoloji düşünülen taraf kasete yakın olarak çekilir, böylece o taraftaki lezyonda kenar keskinliği sağlanmış olur. İstek belgesinde tarafın belirtilmediği durumlarda, kardiyak magnifikasyonu azaltmak için sol yan akciğer grafisi çekilir.

Klinik gereklilik halinde bazı özel projeksiyonlar da kullanılmaktadır.

- *Apikolordotik Grafi:* Apeksleri klavikulaların süperpozisyonundan kurtarmak için çekilir. Sağ akciğer orta lob kollapsı da bu projeksiyonda iyi görüntülenir.
- *Ekspiryum Grafileri:* Hava hapsi ve pnömotoraksı göstermek için kullanılır. Çocuklarda yabancı cisim aspirasyonundan şüphelenildiği durumlarda istenebilir.
- *Lateral Dekübitis Grafisi:* Az miktarda plevral sıvı, subpulmoner sıvı ve pnömotoraks değerlendirilmesinde kullanılır. Efüzyon varlığında hasta şüpheli taraf üzerine yatırılır, sıvı aşağıda toplanır. Pnömotoraks vakalarında ise hasta sağlam tarafı üzerine yatırılır, şüpheli taraf yukarıda kalır ve plevral hava yukarıda toplanır (**Şekil 1**).
- *Oblik Grafiler:* Başlıca endikasyonları, sternum ve kosta kırıklarının değerlendirilmesi, bu bölgelerdeki tümöral patolojiler ve plevral plakların saptanmasıdır. Günümüzde kosta kırıkları dışında diğer patolojilerin değerlendirilmesinde BT'nin daha avantajlı olduğu kabul edilmektedir.

Akciğer radyogramını yorumlamadan önce mutlaka grafinin yeterli kalitede olup olmadığı araştırılmalıdır. Grafi çekilirken ortaya çıkan teknik olumsuzluklar daha sonra değerlendirme hatalarına ve yanlış tanı konmasına neden olabilir. Bunlardan en



Şekil 1: Sağ lateral dekübitis grafisi, sağ hemitoraksta plevral efüzyon izlenmektedir.

önemlileri asimetrik duruş veya çekim sırasında bir tarafın kasete daha fazla yakın olması, inspirasyon durumu ve kullanılan X ışını dozudur.

Grafi çekilirken hastanın her iki hemitoraksını eşit olarak kasete dayamak gerekir, aksi takdirde daha fazla bastırılan taraf daha radyolüsen görülür. Grafinin simetrik olup olmadığını anlamanın en pratik yolu kostalara bakmaktır. Kostalar rotasyonun olduğu tarafta önde kısa, arkada ise uzun görülür. Uygun çekilmiş bir grafide kostaların simetrik olması gerekir.

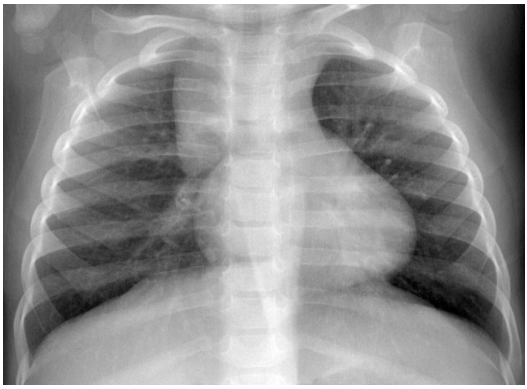
Grafi çekimi sırasında hastanın yeterli inspiryum yapmış olması önemlidir, ancak küçük çocuklarda bu durumu sağlamak her zaman mümkün olmamaktadır. Büyük yaş gruplarında grafinin inspiryum grafisi olup olmadığını anlamak için kostalar sayılır. İyi bir inspiryum grafisinde arka-ön grafide diyafragma sınırı 5. ve 6. ön kostalar veya 10. ve 11. arka kostalar düzeyinde olmalıdır. İnfantlarda göğüs kafesi, erişkinden farklı olarak, her yöne doğru genişler, diyafragmatik katkı çok azdır, inspiryum-ekspiryum ayrımı yapmak güçtür. Ekspiryum sırasında alınmış bir grafide akciğerlerin orta, özellikle de bazal kesimleri daha az radyolüsen görülür; diyafram çizgisi belirsiz, hatta kostofrenik sinüsler kapalıymış gibi yanlış değerlendirmeler yapılabilir.

Grafinin yorumlanması bir sistem dahilinde olmalıdır. Bu dıştan içe veya içten dışa şeklinde olabilir. Örneğin dıştan başlanırsa sıralama şöyledir: göğüs duvarı, yumuşak dokular, kemik yapılar, diyafragmalar, plevral alan, sinüsler, kalp-mediasten, hiluslar, vasküler yapılar ve akciğer parankim alanları.

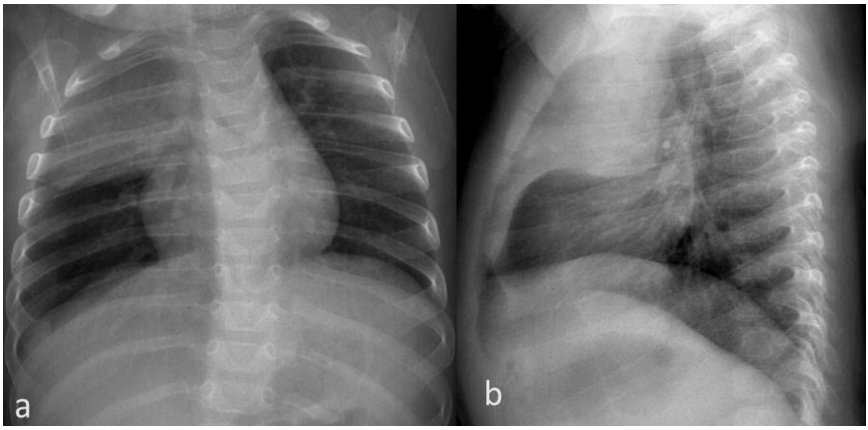
Çocuklarda akciğer grafilerinin değerlendirilmesinde normal anatominin bilinmesinin yanı sıra varyasyonların bilinmesi de çok önemlidir. Çocukluk dönemine en çok varyasyon timus bezinde görülür. Timus akciğer grafilerinde doğumdan üç yaşına kadar belirgindir; özellikle ilk iki yaşta vücuda oranla en geniş hacmindedir (1). Bazen geç adolesan döneme kadar da görülebilir. Normal bir timus bezi komşu anatomik yapılara bası oluşturmaz. Grafilerde dörtköşedir ve kenarları konveks ya da düzdür.Timus bezi değişik konfigürasyonlarda görülebilir, en sık karşılaşılan görünüm özellikleri şunlardır:

- Kalple birleştiği yerde "*kardiyotimik çentik*"
- Kardiyotimik çentiğin daha belirgin olan şekli "*yelken işareti*" (**Şekil 2**)
- Kostaların basısına bağlı "*dalga işareti*"

Belirgin bir timus süperior mediasteni doldurarak mediastinal kitle görünümüne yol açabilir (**Şekil 3**).Ultrasonografi ile mediastinal kitle olarak düşünülen yapının timus olup olmadığı ayırt edilebilir. Ultrasonografide normal timus ekojenitesi karaciğer ile benzer şekilde izlenir (**Şekil 4**). Lenfoma, lösemiye bağlı infiltrasyon veya timus yerleşimli kist, tümörlerin değerlendirilmesinde BT veya MRG kullanılabilir (**Şekil 5**).

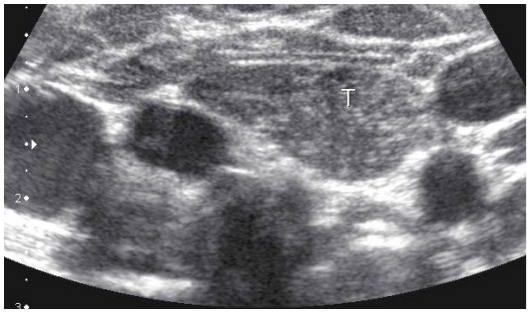


Şekil 2: Yelken işaretine yol açmış timus görünümü.

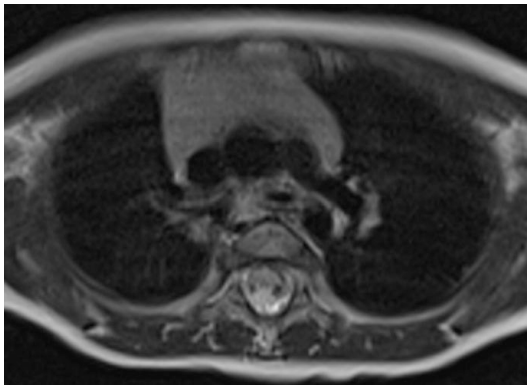


Şekil 3: **(a)** Mediastende sağa doğru uzanan düzgün konturlu opasite. **(b)** Yan akciğer grafisinde retrosternal alanın tamamen dolu olduğu dikkati çekmektedir.

Şekil 3: **(c)** Aynı hastanın BT tetkikinde, grafide ön mediasteni dolduran opasitenin timusa ait olduğu izlenmektedir.



Şekil 4: Ultrasonografide normal timus görünümü.

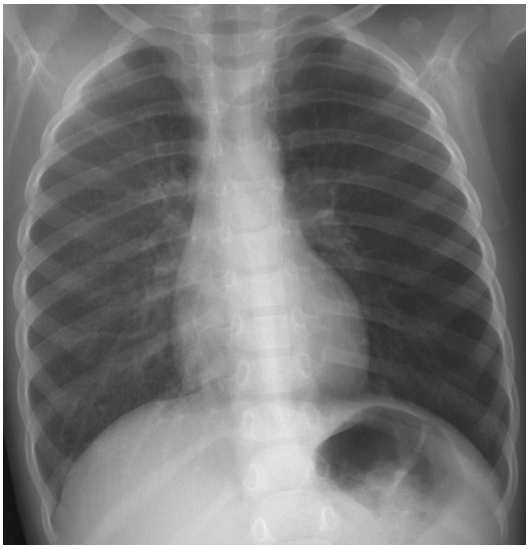


Şekil 5: Aksiyel T2A MRG'de süperior mediasteni dolduran normal timus görünümü.

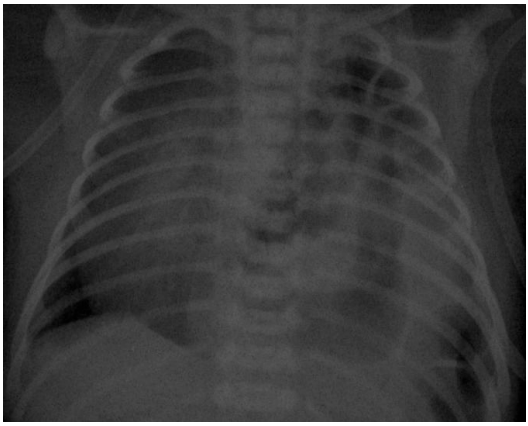
Çocuklarda, özellikle de yenidoğan döneminde trakea, mobil bir yapıda olduğu için öne ve yana doğru yer değiştirebilir. Yenidoğan döneminde trakeanın hafif sağa deviasyonu normal bir görünümdür ve bu deviasyon ekspiryumda daha da belirginleşir. Yenidoğanlarda ve erken çocukluk döneminde ekspiryumda trakeada kollaps olabilir. Bu durum trakeomalazi lehine yorumlanmamalıdır. Sağ ana bronş, sola göre daha kısa ve geniştir, ayrıca trakea ile dar açı yapar; bu nedenle çocuklarda yabancı cisimler sağ ana bronşa daha çok kaçmaktadır (**Şekil 6**).

Yenidoğan döneminde hiler bölgeler belli belirsiz izlenir; yaşla beraber hilus dansitesi giderek artar.

Diyaframlar değerlendirilirken, yükseklikleri, konturlarına ve iki diyafram arasında seviye farkı olup olmadığına bakılır. Yenidoğan döneminde diyafram konturları olası konjenital diyafram hernisi açısından değerlendirilmelidir (**Şekil 7**). Normal olarak sol hemidiyafram, kalbin oluşturduğu etki nedeniyle sağa göre daha aşağıdadır. İki diyafram arasında 3 cm'den fazla yükseklik farkı olmaması gerekir. Havalanma artışı durumunda diyafragmalar bilateral düzleşmiş, kostalar arası mesafe genişle-



Şekil 6: Sol akciğerde sol ana bronşa yabancı cisim kaçmasına bağlı hava hapsi bulguları mevcut.



Şekil 7: Konjenital diyafram hernisi. Solda toraks içine geçmiş barsak segmentleri izlenmektedir.

miş ve lateral grafide ön-arka çap artmış olarak izlenir. Çocuklarda havalanma artışı ve santral vasküler yapılarda belirginleşme daha çok viral enfeksiyonlarda görülen bulgulardır.

Lateral grafide, yukarıdan aşağı doğru vertebra korpuslarının dansiteleri giderek azalır ve daha translüsen olarak izlenir. Vertebra korpusları daha dens olarak izleniyorlarsa posterior bazalde konsolidasyon veya infiltrasyon düşünülür.

Floroskopi

Floroskopi eskiden beri göğüs duvarının, diyafram hareketlerinin ve hava hapsi bulunan hastalarda mediastinal yer değiştirmenin olup olmadığının değerlendirilmesinde kullanılır. Floroskopi ile diyafram paralizisi veya evantrasyonu araştırıldığında, inspiryum ve ekspiryumda diyafram kubbelerinin hareketleri karşılaştırılmalı değerlendirilir ve her kubbenin yer değiştirmesi esnasında paradoks hareket olup olmadığına bakılır. Günümüzde özellikle çocuk hastalarda M-mod US diyafram hareketlerinin değerlendirilmesinde floroskopik incelemenin yerine kullanılabilmektedir. US ile diyafram hareketinin yönü, kubbelerin yer değiştirmesi değerlendirilebilir (2). Dinamik MRG ile paralizi, diyafram kruslarının yer değiştirmesi, senkroniteleri ve hızları araştırılabilir (3).

Ultrasonografi

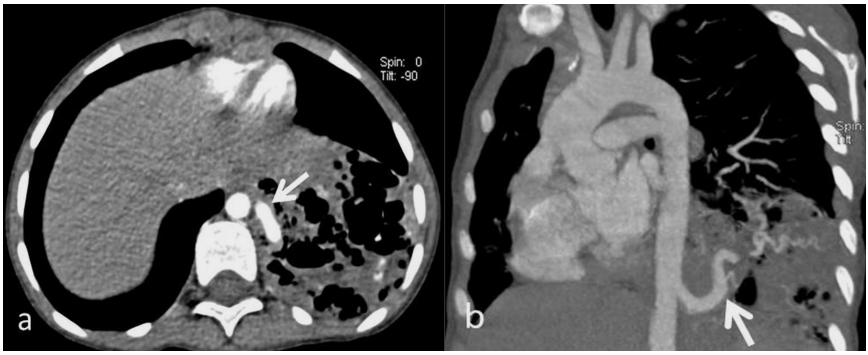
Ultrasonografi iyonize radyasyon içermemesi, invazif olmaması, kolay uygulanabilmesi ve ucuzluğu nedeniyle özellikle çocuk hastaların değerlendirilmesinde önemli bir görüntüleme yöntemidir. Akciğer grafisinde tamamen opak görünen bir hemitoraksta bu görünümün plevral sıvı ya da parankimal lezyona bağlı olup olmadığını gösterir. Plevral efüzyonun içeriğinin değerlendirilmesinde, göğüs duvarına yakın yerleşimli konsolidasyon-atelektazi ayrımında, mediastene komşu lezyonların değerlendirilmesinde ve lezyonların solid-kistik ayrımında yararlanılabilir. Renkli Doppler US, pulmoner sekestrasyon vakalarında olduğu gibi, lezyonların vasküler yapılar ile ilişkisi ve neoplastik lezyonlardaki kanlanma özelliği hakkında bilgi verir. Torasentez gibi girişimsel işlemlerde rehber görüntüleme yöntemi olarak kullanılır.

Bilgisayarlı Tomografi (BT)

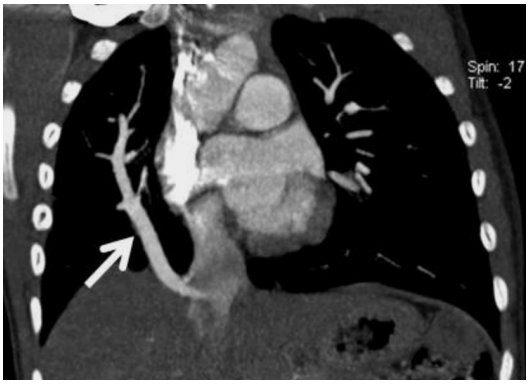
Solunum sisteminde, direkt grafi ve US ile tanı konulamayan durumlarda en çok yararlanılan radyolojik yöntem BT'dir. Direkt grafi bulgularının iyi yorumlanması, birçok gereksiz BT tetkikinin önüne geçebilir. Bir ön-arka akciğer grafisinde efektif doz 0.05 miliSievert (mSv), konvansiyonel BT'de 7.0 mSv, (10 mm aralıklı) YRBT'de 0.7 mSv, ince kesit düşük doz BT'de ise 0.2 mSv'dir (4). Bir toraks BT tetkikinde alınan radyasyon dozu yaklaşık 150-200 akciğer grafisinde alınan doza karşılık gelmektedir. Özellikle gelişmekte olan dokuların radyasyona daha duyarlı oldukları göz önüne alınırsa, doğru endikasyonda BT tetkiki istemek, gereksiz radyasyon maruziyetini ortadan kaldırabilir. Çocuklarda kiloya göre uygun tüp voltajının seçilmesi ile

radyasyon dozu daha da azaltılabilir. BT çekimi klinik probleme göre kontrast madde kullanılarak veya kontrast madde kullanılmadan yapılabilir. Çocuklarda kontrast öncesi ve kontrast sonrası şeklindeki BT uygulamalarından kaçınmak gerekir.

Radyolojideki hızlı teknolojik gelişmeler sonucu çok kesitli BT'nin (ÇKBT) kullanıma girmesiyle birlikte tetkik süresi önemi ölçüde kısalmıştır. Tetkikin saniyeler içinde tamamlanması, nefes tutma komutlarını yerine getiremeyecek olan pediyatrik hastalarda özellikle önemlidir. ÇKBT ile kısa sürede ince kesitler alınıp, üç boyutlu rekonstrüksiyon görüntüler oluşturulabilmektedir (**Şekil 8**). Ayrıca hava yollarının üç boyutlu görüntülemesi ve sanal bronkoskopi yapmak mümkündür. BT anjiyografi vasküler yapılar hakkında daha detaylı bilgi verir (**Şekil 9**). YÇBT tekniği, 1 mm kesit kalınlığı ve 10 mm aralık bırakılarak çekilir, daha çok bronşektazi, bronşiolitis



Şekil 8: Pulmoner sekestrasyon tanısı alan hasta. **(a)** İnen aortadan ayrılan ve sol akciğer alt loba giden aberran vasküler yapı. **(b)** Aynı hastanın multiplanar reformat sagittal görüntüsü.



Şekil 9: BT anjiyografi sonrası yapılan koronal reformat görüntüde Scimitar veni (ok).

obliterans ve interstisyel akciğer hastalıklarında tercih edilir. YÇBT tekniği, arada incelenmeyen akciğer alanları bulunduğu için, metastaz taramasında kullanılmamalıdır. Günümüzde ince kolimasyonlu (<1 mm) ÇKBT ile ek radyasyon vermeden tüm akciğer parankimi görüntülenmektedir.

Toraks BT için klinik endikasyonlar:

Akciğer grafisinin normal olmaması

- Difüz akciğer hastalıklarının karakterizasyonu
- Olası vasküler patolojinin değerlendirilmesi
- Mediastende genişleme veya kitle şüphesi

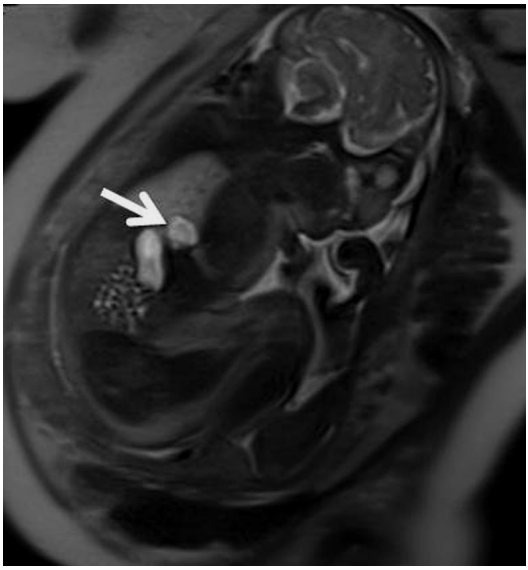
Akciğer grafisinin normal olduğu veya yardımcı olmadığı durumlar

- Tanımlanmamış akciğer hastalığı olan semptomatik hastalar
- Metastaz taraması veya soliter pulmoner nodül şüphesi
- Pulmoner emboli
- Aort diseksiyonu
- Mediasten ve hiler lenf nodlarının değerlendirilmesi
- Vasküler anomaliler

Manyetik Rezonans Görüntüleme

İyonize radyasyon içermemesi, mükemmel yumuşak doku kontrast rezolüsyonu, çok düzlemde görüntü alabilmesi ve kullanılan kontrast maddenin alerji riskinin BT kontrast madde alerji riskine göre daha düşük olması en önemli avantajlarıdır. Tetkik süresinin uzun olması, küçük çocuklarda anestezi ihtiyacının bulunması ve solunum hareketi artefaktlarına daha duyarlı olması ise dezavantajlarıdır.

Son yıllarda geliştirilen paralel görüntüleme yöntemleri, çok kanallı vücut koilleri ile daha hızlı görüntüler elde edilmeye başlanmış ve toraks radyolojisinde MRG daha çok kullanılmaya başlanmıştır. Respiratuar tetikleme gibi yöntemlerle hareket artefaktları en aza indirilmektedir. Değişik dokuların karakterizasyonu T1A ile T2A sekanslarıyla ve dokunun yağ içerip içermediği yağ baskılama sekanslarıyla araştırılabilir. Ayrıca difüzyon ağırlıklı sekans sayesinde, dokulardaki su içeriği veya hücre yoğunluğu ile ilgili bilgi elde edilebilir.Toraksa yönelik fonksiyonel görüntüleme perfüzyon veya ventilasyon incelemeleri MRG ile yapılabilir.[5] Özellikle mediastinal kitlelerin karakterizasyonunda, göğüs duvarı lezyonlarında, brakiyal pleksus ve diyafram patolojilerinde ve vasküler patolojilerde daha sık kullanılmaktadır. MR anjiyografinin detaylı bilgi vermesi sayesinde, gereksiz konvansiyonel anjiyografi istemleri önlenebilir.



Şekil 10: Fetal MRG'de konjenital diyafram hernisi (ok).

Prenatal dönemde yapılan fetal MRG incelemesi ile, obstetrik US ile şüphelenilen konjenital diyafram hernisi, pulmoner sekestrasyon veya pulmoner hava yolu malformasyonu gibi hastalıklara doğumdan önce tanı konulabilmektedir (**Şekil 10**).

Anjiyografi

Son yıllarda BT ve MR anjiyografi gibi invazif olmayan görüntüleme yöntemlerinin yaygın kullanımı ile tanısal amaçlı konvansiyonel anjiyografi endikasyonları belirgin şekilde azalmıştır. Çocuk hastalarda anjiyografi daha çok tedavi amaçlı durumlarda, cerrahi öncesi vasküler tümör embolizasyonu, arteriyovenöz fistül embolizasyonu veya anjiyoplasti gerektiren vasküler darlıklarda uygulanmaktadır.

KAYNAKLAR

1. *Baert AL, Knauth M, Sartor K. Imagingevaluation of thethymusandthymicdisorders in children. In: Lucaya L, Strife JL, eds. Pediatricchestimaging, 2 ndrevised ed. Berlin Heidelberg: Springer; 2008. p.215-238.*
2. *Epelman M, Navarro OM, Daneman A, Miller SF. M-modesonography of diaphragmaticmotion: description of tech-niqueandexperience in 278 pediatricpatients. Pediatr Radiol 2005;35(7):661-667.*

3. *Kiryu S, Loring SH, Mori Y, Rofsky NM, Hatabu H, Takahashi M. Quantitativeanalysis of thevelocityandsynchronicity of diaphragmaticmotion: dynamic MRI in differentpostures. MagnResonImaging 2006;24(10):1325-1332.*
4. *Mayo JR, Aldrich J, Muller NL; FleischnerSociety.Radiationexposure at chest CT: a statement of theFleischnerSociety.Radiology 2003;228(1):15-21.*
5. *Goo WH, Drubach LA, Lee EY. Imagingtechniques. Brian D. Coley. Caffey'spediatricdiagnostici maging Volume 1. 12 th ed. Philadelphia, Elsevier Saunders;2013. p. 506-518.*

BÖLÜM 4

Bronkoskopi

Sevgi Pekcan

Göğüs hastalıklarında girişimsel tanı yöntemleri arasında pek çok uygulama vardır. Bunlar arasında torasentez, plevra biyopsisi, bronkoskopi ve bronkoalveolar lavaj bulunur. Bu yöntemler pek çok sorunun tanısında önemli işleve sahiptir. Bronkoskopi ve bronkoalveolar lavaj, çocuk göğüs hastalıklarının önemli tanı ve tedavi yöntemleridir.

Akciğerlerin bronş ağacının görüntülenmesine yönelik işleme bronkoskopi, bunun için kullanılan cihaza da bronkoskop adı verilir. Bronkoskopi solunum şikâyetlerinin nedeninin bulunmasında veya hastalık durumunun gidişini değerlendirmede yardımcı olan ve bazı özel durumlarda tedavi olanağı sağlayan bir muayene yöntemidir. Bronkoskopi, trakeobronşiyal ağacın görülmesini sağlamanın yanı sıra hava yollarından, akciğer parankiminden ve mediastinal lenf bezlerinden histopatolojik tanı için örnek alınmasına olanak sağlar (1-3). Bronkoskopi ilk kez 1897 yılında Gustav Killian tarafından uygulanmıştır. O tarihte rijit bronkoskoplarla uygulanmaya başlanan işlem, 1970'li yıllarda Ikeda tarafından geliştirilerek cihazın fleksibl (bükülebilir) olmasından sonra, günümüzde özel durumlar dışında bu şekilde fleksibl bronkoskoplarla ve lokal anestezi altında uygulanmaktadır. Bronkoskopi uygulaması tanı, tedavi ve hastalık seyrini izleme amacıyla yapılmakta ve gün geçtikçe uygulama alanı genişlemektedir (4-5) (**Tablo 1**).

Tanı Amaçlı Bronkoskopi Endikasyonları

1. Öksürük: Kronik öksürük en sık bronkoskopi endikasyonlarından biridir. Öksürüğü olan hastada bronkoskopinin amacı trakeobronşiyal patolojileri gös-

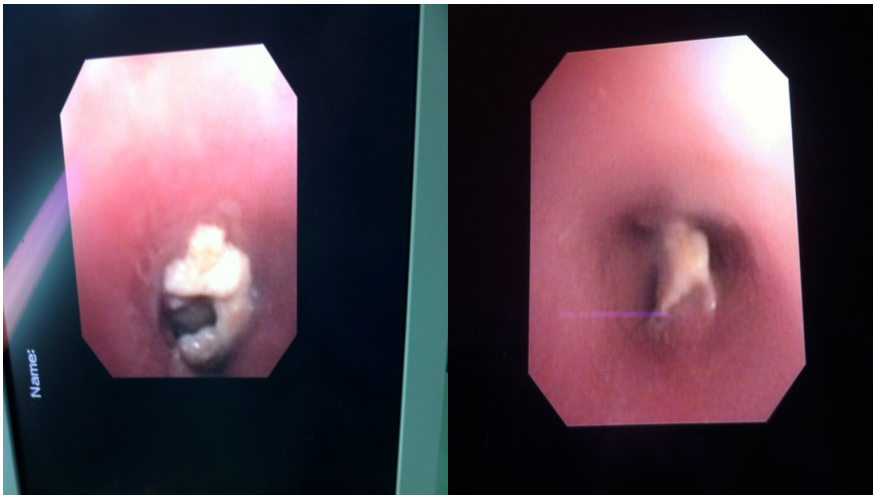
Tablo 1: Fleksibl ve rijit bronkoskopi endikasyonları

	Fleksibl	Rijit
Stridor	+	
Persistan vizing	+	
Kronik tekrarlayan enfeksiyonlar	+	
Kronik tekrarlayan atelektazi	+	+
Kronik öksürük	+	
Hemoptizi		+
Yabancı cisim aspirasyonu	+	+
Alt solunum yolundan sekresyonların temizlenmesi	+	
Zor entübasyon	+	
İmmün yetersizliği olan hastalarda pnömoni	+	
Endobronşiyal kitle	±	±
Endobronşiyal stenoz	±	±

termek ya da ekarte etmektir. Diğer tetkiklerle nedeni bulunamamış, uzayan öksürük yakınması olan hastalarda bronkoskopi yapılır.

2. Doğumdan itibaren düzelmeyen hırıltı, öksürük: Doğumsal solunum sorunları olan hastalarda hava yollarında doğumsal bir anomaliyi araştırma amacı ile yapılır.
3. Hemoptizi: Hem tanı, hem tedavi amaçlı olarak bronkoskopi yapılabilir. Kanamanın etiyolojisini ve kanama yerini belirlemek tanısal endikasyonlardır. Kanama sırasında ya da kanama kontrol altına alındıktan 24 - 48 saat sonra yapılabilir.
4. *Vizing/hırıltı* ve stridor: Akciğer grafisi normal olan hastalarda astım ekarte edildiğinde veya akciğer grafisinde hava yoluna bası bulguları olan hastalara yapılmalıdır.
5. Radyolojik bulgu varlığı: Akciğer grafisinde atelektazi, nodül veya kitle, kaviter akciğer lezyonları, mediastinal kitle ve genişleme, difüz parankimal hastalık bulguları varsa, bronkoskopi endikedir. Akciğer grafisinde anormal bir görünüm saptanıp, diğer yöntemlerle tanı konulamamış hastalara yapılabilir.
6. Persistan pnömotoraks: Pnömotoraks persiste ediyor ya da tüp torakostomisi olan bir hastada hava kaçağı devam ediyorsa bronkoplevral fistül olabilir. Hem fistülün yerinin saptanması hem de onarımı için bronkoskopi yapılabilir.

7. Periferik nodüler lezyon varlığında yapılabilir.
8. Nedeni açıklanamamış plevral efüzyonda yapılır.
9. Geç rezorbe olan pnömoniler ve akciğer absesinde yapılır.
10. Diafragma paralizisi: Frenik sinir tutulumu yapabilecek hiler/mediastinal lenfadenopatiler ve kitlelerin tanısı için yapılabilir.
11. Vokal kord paralizisi: Sol ya da sağ nervus larengeus rekürensin paralizisine neden olan mediastinal patolojilerin tespiti için yapılabilir. İki haftadan uzun süren ve kulak burun boğaz uzmanınca doğrudan ses tellerinin hastalığı düşünülmemiş ses kısıklığı varlığında da yapılabilir.
12. Akciğer enfeksiyonu: Enfeksiyon ajanını belirlemek, iyileşmeyen pnömonilerde endobronşiyal obstrüksiyon varlığını araştırmak, enfeksiyon dışı patolojileri tespit etmek için yapılabilir. Bağışıklığı baskılanmış hastalarda fırsatçı enfeksiyonların tanısında erken dönemde yapılabilir.
13. Akciğer absesi: Endobronşiyal tıkanıklık varlığını tespit etmek, abse içinden mikrobiyolojik örnek almak ve abse drenajı için bronkoskopi yapılabilir.
14. İmmün yetmezlikli hastalarda infiltrasyon için yapılabilir.
15. İyileşmeyen kaviter lezyonlarda.
16. Süperior vena kava sendromunda.
17. Toraks travması: Toraks travması sonrası gelişebilecek patolojilerin saptanması için mutlaka önerilmektedir.
18. Yabancı cisim aspirasyonunda (**Resim 1**).



Resim 1: Kronik öksürük nedeniyle yapılan iki farklı hastada fleksibl bronkoskopi işleminde saptanan yabancı cisimler.

19. Trakeobronşiyal ağacın kimyasal ve termal yanıklarında.
20. Endotrakeal tüp yerleştirilmesine kılavuzluk yapmak için.
21. Trakeal stenoz ve striktür kontrolü için.
22. Akciğer transplantasyonu sonrası kontrol/izlem için (1-6) yapılabilir.

Bronkoskopide görülen iltihabi değişiklikler kızarıklık ve damarlanma artışı, sekresyon artışı, değişmesi ve ödemdir. Ayrıca pnömoni, abse, tüberküloz, yabancı cisim, bronşektazide de lokalize değişiklikler gözlenir. Endobronşiyal tüberkülozda ülseröz granülom, fibrostenoz, submukozal infiltrasyon, hiperemi-ödem ve polipoid kitle, görülebilecek bronkoskopik bulgulardır.

Orta lob sendromunda dıştan bası, kronik enfeksiyon, hacim kaybı ve konjenital anomali gözlenebilir. Sarkoidozda ise karinal-subkarinal genişleme, paratrakeal dış bası, mukozada pürtüklü kırmızı renkli granüller, mukozada kızarıklık ve sekresyon artışı saptanabilir.

Hava yolu anatomisi ve fonksiyonu tayini için nazofarenks, larenks ve vokal kordlar dikkatli bir şekilde incelenir. Vokal kord polipleri, tümör ve akut epiglotitis ile karşılaşılabilir. Vokal kordların hareketi değerlendirildikten sonra trakeobronşiyal sistemin inspeksiyonu yapılır. Trakeoözofageal veya bronkoplevral fistüller gibi konjenital veya cerrahi sonrası patolojik değişimlerin değerlendirilmesi ve lokalizasyonu yapılabilir. Tüm lob ve segment bronşları sistematik bir şekilde incelenmelidir. Göğüs travması sonrası bronşiyal yırtığın bronkoskopik gözlem ve erken tanısı, ileri tedavi ve prognozu büyük oranda etkiler. Bronkoplastik cerrahi ve akciğer transplantasyonunda anastomozların değerlendirilmesi de yapılır.

Uzun süreli entübasyona veya trakeotomiye ihtiyaç duyan kritik derecedeki hastalarda, en iyi bronkoskopi ile gösterilebilen, gecikmiş trakeal hasarlar (malazi, striktür, granülasyon dokusu) sıktır.

Mukoza normal olarak pürüzsüz ve pembedir. Ana karina ve subkarinalar genellikle keskindir. Mukozal eritem ve interlober/intersegmenter subkarinaların küntleşmesine neden olan ödem enflamasyonun bir göstergesidir.

Mukozal renk değişimi en sık bronşite bağlı enflamatuar reaksiyonla ilgilidir. Bu bulgular, genişlemiş lenf nodlarının kompresyonuna bağlı vasküler ektaziden farklıdır. Aynı şekilde, cerrahiye, radyasyon tedavisine, fibrozise veya maligniteye bağlı lenfatik düzenin bozulması durumunda genişlemiş mukozal lenfatikler bulunabilir.

İmmün yetmezliği olan hastalarda mantar enfeksiyonları yaygın infiltratif mukoza değişikliklerine yol açar; invazif aspergiloziste nekrotik lezyonlar görülürken kandidiyaziste "beyaz halı" görünümü vardır.

Bronşiyal mukozal ülserasyonlar, Wegener granülamatozisin veya malignitelerin ayırt edici özelliğidir.

Neoplastik hastalıklar çok farklı görünümlerle karşımıza çıkabilir. Örneğin, bronş

lümenini tam veya kısmen tıkayan endobronşiyal kitlenin yüzeyi pürüzsüz veya karnıbahar görünümlü olabilir. Kitle pembe renkli veya beyaz/gri materyal (nekrotik doku) ile kaplı olabilir. Öte yandan bazı tümörler bronş lümeninde daralma gibi daha silik endoskopik görüntüyle karakterizedir. Periferik lezyonlarda ise endobronşiyal bulgu olmayabilir.

Bronkoskopik mukozal bulgular olarak enflamasyon-hiperemi-ödem-eritem saptanabilir. Mukozal solukluk, mukozal kıvrımlarda kalınlaşma veya kaybolma, kartilajın dış basıya bağlı silinmesi, ülserasyon, endobronşiyal kitle-nodül, mukozal düzensizlik, mukozal kalınlaşma-atrofi, bronş lümeninde kan, sekresyon ve taş ile yabancı cisim gibi anormal yapılar gözlenebilir.

Bronkoskopik değerlendirme, kanamanın kesin lokalizasyonunun ve kaynağının bulunmasında yardımcı olabilir. Bronkoskopi hemoptizinin erken döneminde yapıldığında kanamanın lokalizasyonunun belirlenmesinde daha etkilidir (%91'e karşın %50).

Normal göğüs radyografili ve hemoptizili vakalarda, kanama odağının değil de kanama izlerinin bulunması daha sıktır. Bazı durumlarda bronkoskopi, sadece tanısal bir yöntem olarak değil, aynı zamanda hemoptizinin tedavisi amaçlı işlem olarak da yararlıdır. Genişlemiş guatr veya timus üst hava yollarına bası yapabilir ve hava yolu tıkanıklığına neden olur.

Lenfadenopati, karinal genişleme veya bronşiyal kompresyon gibi yapısal değişimlere yol açabilir.

Peribronşiyal lenf nodlarının kalsifikasyonu bronşiyal duvarın erozyonu ve bronkolit oluşumuyla sonuçlanabilir (3,5).

Tedavi Amaçlı Bronkoskopi Endikasyonları

1. Bronşlarda aşırı sekresyon birikimi varlığında bunların temizlenmesi amacıyla
2. Hava yollarındaki yabancı cisimleri çıkarma amacıyla (**Resim 1**)
3. Bronkoskopik drenaj (abse, bronkojenik kist) için
4. Bronşlarda aşırı ve yoğun kıvamlı sekresyon birikiminin yol açtığı atellektazilerin varlığında bu durumun düzeltilmesi amacıyla sekresyonu temizlemek için
5. Trakea ve ana bronşların çeşitli nedenlerle oluşmuş darlıklarının tedavisi için (dilatasyon, stent, lazer, elektrokoter, argon plazma)
6. Bronkoskopik tedavi için (bronkoplevral fistül, lezyon içi enjeksiyon)
7. Endotrakeal tüp yerleştirme veya endotrakeal tüp değiştirme için
8. Tedavi amaçlı BAL (pulmoner alveoler proteinozis, kistik fibrozisde sekresyonların temizlenmesi)
9. Akciğer transplantasyonu izlemi sırasında

Tedavi amaçlı bronkoskopi seksenli yılların ortalarından bu yana özellikle Fransa'da Dr. Dumon tarafından geliştirilen bir tedavi yaklaşımıdır (1-3,6).

Ana hava yolunun malign ve benign obstrüksiyonları endobronşiyal tedavi uygulamalarının temel endikasyonudur. Postentübasyon trakeal stenoz (yoğun bakımda kalma sonrası gelişen nefes borusu darlıkları) vakalarından trakeobronşiyal ağacın benign tümörlerine ya da malign tıkanıklıklarına dek, büyük hava yollarının tıkayıcı tüm lezyonlarında girişimsel bronkoskopik yöntemler büyük klinik fayda ile kullanımdadır. Özellikle postentübasyon ve posttrakeostomi darlıkları, trakeanın ve bronş ağacının benign tümörlerinde bu uygulamalarla şifa elde edilebilir. Bu vakalarda güvenli ve etkin çalışmanın birinci koşulu, iyi rijit bronkoskopi uygulamasını bilmek ve gerçekleştirmektir. Ancak girişimsel işlemlerde doğru yolda güvenle ilerleyebilmek, hem her iki bronkoskopa da hâkim olmayı hem de gerektiğinde birinden diğerine hızla ve ustalıkla geçebilecek teknik ve kişisel donanımda olmayı gerektirir. Bulunulan sağlık tesisinin niteliklerine bağlı olarak, tam donanımlı bir girişimsel bronkoskopi ünitesinden sadece fiberoptik bronkoskop ile elektrokoter uygulamasına kadar uzanan geniş bir spektrumda, sınırları bilerek çalışmak birçok hasta için hayat kurtarıcı olabilir. Ancak stent uygulamaları ve lazer gibi hasta güvenliğinin daha öne alınmasını gerektiren işlemlerde, tam donanımlı ve gerektiğinde rijit bronkoskopinin de hemen ve kolaylıkla kullanılabileceği sağlam bir ünite temel koşuldur.

Trakeanın bütün darlıklarında girişimsel bronkoskopi uygulamaları göğüs cerrahisi, radyasyon ve medikal onkoloji ekiplerinin uyumlu çalışmasıyla başarıyla yapılmaktadır. Çok sayıdaki yoğun bakım yatışı sonrası oluşan trakea darlığı vakalarında trakeal kanülün sonlandırılamaması durumunda, cerrahi ve bronkoskopi ekiplerinin işbirliğiyle birçok hastaya şifa verilebilir.

Rijit bronkoskopi ve fleksibl bronkoskopi kullanım endikasyonları farklıdır ve günümüzde çocuklarda en sık uygulanan bronkoskopi fleksibl bronkoskopidir. Rijit bronkoskopi en sık yabancı cisim aspirasyonunda uygulanır (7) (**Tablo 1**).

Fiberoptik Fleksibl Bronkoskopi

1967 yılından bu yana kullanımda olan ve ilerleyen teknoloji ile günümüzde artık oldukça gelişmiş video görüntüleme sistemleri aracılığıyla uygulanabilen bir endoskopi yöntemidir. İlk kez 1978 yılında Wood ve arkadaşları tarafından rapor edilmesinden bu yana endikasyonları, uygulama yöntemleri, tanısal kullanımı ve işlemin güvenliği tanımlanmıştır (8,9). Teknolojinin gelişmesine paralel olarak daha kullanışlı ve yenidoğanlarda bile uygulanabilecek incelikte fiberoptik fleksibl bronkoskopların (FFB) geliştirilmesi, yöntemi daha sık kullanılır hale getirmiştir. FFB'nin hastaya sağlayacağı yarar işlemin riskinden daha fazla ise FFB endikedir ve tanısal bilgiyi elde etmenin en iyi

yoludur. Bronş ağacının ulaşılabilen noktalarının görüntülenebilmesini ve örnek alınabilmesini sağlar. Bu tip cihazlarda hastanın bronş ağacına giren kısım oldukça incedir ve bu sayede hastada fazla bir rahatsızlık hissi uyandırmaz. Cihazın uç kısmında yer alan mercek ile hava yollarından alınan görüntü, fiberoptik sistem ve bu sisteme ilave edilen bir kamera ile monitörden izlenir. Lokal anestezi ve sedatif ilaçlar yardımıyla merkezimizde kolayca ve güvenle uygulanabilmektedir (10-11) (**Resim 2, 3**).

Bronkoskopun hava yoluna ilk girişinde ve uygulama sırasında zaman zaman öksürük olabilir. Öksürüğü baskılamak için bronkoskop içinden lokal anestezik madde verilerek uygulamaya devam edilir.

Fleksibl bronkoskop 76, 84 ve 89 cm uzunluklarda, distal ucu farklı açılarda bükülebilen, fleksibl optik fiberler ile görüntü sağlayan, aspirasyon, fırça ve forseps

Resim 2: Fleksibl bronkoskopi seti

Resim 3: Fleksibl bronkoskopi (Olympus 3,8)

kullanımına uygun çalışma kanalı olan bir cihazdır. Çocuklar için dış çapı 1.7-2.2-2.8-3.5-3.6-3.7-3.8-4.0-4.9-5.0-5.3 mm olan FFB'lerin kullanımı yaşa ve kiloya göre uygun olmaktadır. Çok düşük doğum ağırlıklı bebekler ve prematürelerde, ayrıca zor entübasyonlarda 2.2 mm'lik FFB'ler kullanılabilir ama bunlarda aspirasyon kanalının bulunmaması bir dezavantajdır.

Kullanım kolaylığı ve yan etki azlığı nedeniyle giderek artan oranda hastalıkta FFB tercih edilmektedir. Solunum yollarını kısmen tıkaması ve aspirasyon kapasitesinin düşük olması FFB'nin dezavantajlarıdır (**Tablo 2**). FFB ile burundan başlayarak farinks, larinks ve trakeobronşiyal ağaç görülebilmektedir. Mukoza özellikleri, lümen çapı ve şeklinin yanı sıra glottis hareketleri, solunumla lümen çapı değişiklikleri ve pulsatil hareketler gibi dinamik değişiklikler gözlenebilir. Bir diğer avantajı da işlemin video aracılığı ile kaydedilebilmesi ve daha sonra bulguların tekrar değerlendirilebilmesidir (12-14).

Fiberoptik bronkoskopi hem tanı hem tedavi amacıyla kullanılmaktadır (**Tablo 3**). Çocuklardaki FFB endikasyonunun en yaygın nedeni hava yolu tıkanıklığının değerlendirilmesidir. Üst hava yolu tıkanıklığı bulgusu olan stridor infantlarda FFB'nin en yaygın endikasyonunu oluşturur. Stridoru olan çocuklarda fleksibl bronkoskopi yapıldığında en sık nedenin %60 oranında laringomalazi olduğu görülmüştür (15). Laringomalazi çocuklarda en sık rastlanılan konjenital laringeal anomali olup, persistan stridorun da en sık görülen nedenidir. Stridor yapan diğer laringeal anomaliler arasında laringosel, sakküler kist, laringeal trakeal zar ya da atrezi, laringotrakeal stenoz, hemanjiyomlar ve bifid epiglot sayılabilir.

Çocuklarda yapılan bronkoskopi çalışmalarında persistan vizingi olanlarda bronşiyal bakteriyel enfeksiyonun bulunduğu gösterilmiştir. 0-5 yaş arasında BAL'da *S. pneumoniae, M. catarrhalis* ve *H. influenzae* üremesi olanların %74'ünde bronko-

Tablo 2: Fiberoptik bronkoskopinin avantajları ve dezavantajları

Fiberoptik bronkoskopi avantajları	Dezavantajları
• Çapı daha küçüktür • Üst lobları daha iyi değerlendirir • Periferik hava yollarına ulaşmayı sağlar • Derin sedasyon ve genel anestezi gerektirmez • Hastalara yatak başında uygulanabilir • Daha az sayıda personel gerektirir • Öğrenimi daha kolaydır • BAL için uygundur • Dinamik hava yolu değişikliklerinin değerlendirilmesinde idealdir	• Hava yollarını kısmen obstrükte eder • Glottisin ve üst trakeanın arka kısımları yeterince değerlendirilemez • Aspirasyon kapasitesi sınırlıdır

Tablo 3: Fiberoptik bronkoskopi endikasyonları

Tanısal Endikasyonlar	Terapötik Endikasyonlar
• Yakınmaların değerlendirilmesi (öksürük, hemoptizi, stridor, vizing) • Radyolojik anormalliklerin değerlendirilmesi • Pulmoner enfeksiyonlar • Ses kısıklığı, kord vokal paralizisi, diyafragma paralizisi, Plevral efüzyon • Hava yolu açıklığını değerlendirmek • Şüpheli veya pozitif balgam sitolojisinde orijin araştırma • Metastatik tümörler • Mediasten-özofagus malignitelerinin tanısı • Trakeobronşiyal yabancı cisim tanısı • Trakeobronşiyal striktür ve stenozlar • Persistan pnömotoraks • Trakeo-bronko özofageal fistülleri değerlendirme • Trakeobronşiyal yaralanmalar (termal, kimyasal maddeler vb.) • Toraks travması • Fokal-difüz akciğer hastalıklarında akciğer parankiminden biyopsi-örnek alma • Tanısal BAL	• Sekresyon, mukus plaklar, pıhtı ve nekrotik debrislerin temizlenmesi • Aspire yabancı cisimlerin çıkarılması • Bronkoskopik drenaj (abse, bronkojenik kist) • Striktür ve stenozların tedavisi (dilatasyon, stent, lazer, elektrokoter, argon plazma) • Bronkoskopik tedavi (bronkoplevral fistül, lezyon içi enjeksiyon) • Endotrakeal tüp yerleştirme • Endotrakeal tüp değiştirme • Lazer, kriyo, elektrokoter, argon plazma • Brakiterapi • Dilatasyon • Stent yerleştirme • Terapötik BAL • İzlem sırasında (akciğer transplantasyonu, akciğer kanseri tedavi izlemi)

malazi ve trakeomalazi saptanmış ve mukosilier klirensin bu vakalarda bozulması nedeniyle üremenin olduğu düşünülmüştür (16). Okul öncesi dönemde persistan vizingi olan ve inhale kortikosteroide yanıt vermeyen hastaların bronkoskopisinde bronşiyal ağacın bakteriyel enfeksiyonuna sık rastlanılmıştır. Yine kronik öksürüklü çocuklarda yapılan bronkoskopi ile geç dönemde de olsa yabancı cisim çıkarılmıştır (17). Tekrarlayan/persistan pnömoni nedeniyle başvuran hastalarda da altta yatan patoloji bronkoskopiyle %32 oranında saptanmıştır (15). BAL sıvısında *Mycobacterium tuberculosis'*in pozitif kültür ile saptanması ya da direkt bakıda asido rezistan basilin bulunma olasılığı düşük (%10-13 arasında) bulunmuştur (18-21).

Endobronşiyal tüberkülozu olan çocuklarda obstrüksiyonun derecesi hakkında bilgi verir, steroid başlanma endikasyonunu kesinleştirir ve granülasyon dokusunun rezeksiyonunu sağlar. Yapılan çalışmalarda endobronşiyal lezyonun yaklaşık 5 ayda iyileştiği görülmüştür (18,22). Enfeksiyon etkeninin belirlenmesinde fleksibl bronkoskopi enfeksiyondan şüphelenildiğinde ve diğer yöntemlerle sekresyonları almak

mümkün olmadığında ya da etkin alınamadıysa BAL yapılarak mikrobiyolojik kültür için örnek alınır (14,21).

BAL ve fleksibl bronkoskopi, akciğer transplantasyonu olan hastalarda solunum yolu enfeksiyonlarının saptanması ve bunların diğer post operatif komplikasyonlardan ayırt edilmesinde yaygın olarak kullanılır (23,24). İmmün yetmezlik ve kanser hastalarında kesin enfeksiyonun ve muhtemel enfeksiyonun saptanma ve komplikasyon hızının belirlenme oranı, kontrol grubundan yüksektir (25).

Toplam 2555 hastada yapılan fleksibl bronkoskopide, endobronşiyal obstrüksiyona %35 oranında yabancı cisim operasyonunun, %31.6 oranında da tüberkülozun neden olduğu belirlenmiştir (26,27). Konjenital kalp hastalığı olan çocuklarda fleksibl bronkoskopi ile %67 oranında alt hava yolunda anomali olarak ekstrensek bası ve yine aynı hasta grubunda üst hava yolunda laringomalazi, subglottik stenoz gibi anomaliler saptanmıştır (28-29).

Pediyatrik yoğun bakım ünitelerinde yapılan fleksibl bronkoskopilerin %35'inden fazlasında bir veya daha fazla patoloji saptanmıştır; 144 işlemin 44'ünde konservatif tedaviden cerrahi tedaviye geçilmiştir. Otuz vakanın 15'inde BAL sonuçları ile antimikrobiyal tedavi değiştirilmiştir. Vakaların %74'ünde atelektazi başarıyla tedavi edilmiştir. Yoğun bakım ünitesinde yapılan bronkoskopilerde hiçbir hastada işlem ile ilgili mortalite, yaşamı tehdit eden komplikasyon ya da hastanın durumunda anlamlı değişiklik saptanmamıştır (30-33). Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatan çocuklara ortalama 25. günde ve ortalama 2.8 kg iken %18 stridor, %44 persistan radyolojik değişiklikler nedeniyle FB yapılmış, %10'unda üst hava yolu anomalisi ve en çok malazi saptanmış, %54 hastada BAL'da üreme olmuş, %57 hastada tanı revize edilmiş, %13 hastada atelektazinin açıldığı görülmüştür (34). ECMO'da 75 hastada fleksibl bronkoskopi uygulanmış, %77 hastada koyu kıvamlı sekresyonlar temizlenmiş, %17 hastada BAL ile sekonder enfeksiyonlar araştırılmış ve ECMO'lu hastalarda FB'nin kan basıncında, kalp hızında, vücut sıcaklığında değişikliğe neden olmayan, güvenilir bir yöntem olduğu anlaşılmıştır (35). FOB ile entübasyon endikasyonları üst hava yolu obstrüksiyonu (ÜHO) şüphesi, morbid obezite varlığı, kısa-kalın boyun, orofaringeal tümörler, dil sellülitleri, konjenital ya da akkiz maksilla fasiyal deformiteleri, temporamandibüler eklemlerin ankilozu, entübasyon sonrası acil FOB planlandığında, zor entübasyon öyküsü varlığı, servikal fraktür ya da şüphesi veya artritik ankilozları ile spondilitleri, baş ile yüz travması, trismus, şiddetli kanama bozuklukları ve vokal kord pozisyon bozukluklarıdır.

ET tüpten FOB yapıldığı sırada hastaların FEV_1'lerinde %40 düşüş, FRC'lerinde %30 artış olmaktadır (36). Bu basınç ve volüm değişiklikleri nedeniyle mekanik ventilasyondaki hastalarda FOB süresince PEEP uygulamasına ara verilir ve FiO2 1.0'a (%100 oksijen konsantrasyonu) yükseltilir. FOB sırasında kafa içi basıncında belir-

gin artışı olacağı da hatırda tutulmalıdır. Özellikle hava yolu basıncını artıran öksürük ve ajitasyon durumlarında kafa içi basıncı beklenenden daha da fazla artabilir (9,11,13-14,37-38). Kooperasyonu artırmak, hasta-ventilatör uyumsuzluğunu en aza indirmek ve komplikasyon riskini azaltmak için kısa süreli sedasyon ve paralizi önerilmektedir. Entübe hastalarda FOB hafif derecede hiperkapni ve orta derecede hipoksemi oluşturabilir. Negatif basınçla hava yolu aspirasyonu sırasında ise PaO_2'de ortalama %40 düşme, $PaCO_2$'de %30 yükselme olmaktadır (37).

Atelektazi: Ana hava yolları tıkanmasına bağlı atelektaziler hariç, daha küçük hava yolları tıkanmasına bağlı atelektazilerde sekresyonların başarıyla çıkarılmasını takiben radyolojik düzelme 6-24 saat gecikebilir (1). Nöromusküler hastalığı olan hastalarda etkisiz öksürük nedeniyle oluşan atelektazi baş ya da spinal kord yaralanması gibi nedenlerle gelişen mukus tıkaçlarda ve kosta kırığı, servikal vertebra hasarı ve çok sayıda traksiyon takılı hastalarda solunum tedavilerinin etkili biçimde gerçekleştirilemediği atelektazi tedavisinde FOB uygulanır (12,13). Bu girişimler sırasında hipertonik salin, %10'luk N-asetilsistein ve dornaz alfa uygulaması atelektazinin açılmasını kolaylaştırır. Bu ilaçların uygulanması ve sık aspirasyon hipoksemiye neden olabilir. SaO_2 ve oksijen desteği dikkatle izlenmelidir (39).

Kanamaların durdurulması: Genellikle kanama alanını belirlemek için entübasyondan sonra ilk girişim olarak FOB ve kanamayı durdurmak için özel endobronşiyal tedaviler yapılması önerilmektedir (1,3,4,6,8,10). Hemoptizili hastada 12-18 saat içinde yapılan acil bronkoskopik muayene aktif kanama alanını görme şansını sağlar ve tedavi girişimine de rehber olabilir (1-2,7,11). Eski kanama nedeniyle maskelenen endobronşiyal kanama odağı düşünüldüğünde masif hemoptizi atakları arasında tanıya ulaşabilmek için segmental lavaj kullanılmaktadır (2,8,10,14). Masif hemoptizide (hemoptizililerin %10'u) genellikle RB tercih edilir ve gerekirse RB içinden FOB kullanılabilir. Çoğu merkezde önce FOB ile kanama alanının saptanmasından sonra FOB'den RB'ye geçilir. Hemoptizi kaynağı lokalize edildikten sonra da FOB içinden doğrudan odağa buzlu salin ya da buzlu salin ile birlikte 1/1000'lik epinefrin uygulanır. Diğer kanama kontrol yöntemleri olarak bronkoskopik olarak trombin solüsyonu ya da trombin-fibrinojen ya da fibrin prekürsörleri kombinasyonu direkt kanama alanına uygulanabilir (1-3,6,9-11,14). Pulmoner alveolar proteinozisin tedavisinde de lavajla hastada belirgin düzelme gözlenmiştir (40).

Travmatik hava yolu hasarı: FOB, göğüs kafesi ve boyun travması geçiren hastalarda trakeobronşiyal ağaçtaki hasarın hızlı tanısı ve tedavisi için önerilmektedir. Trakeal tüp hasarının tayini için larenks ve trakea haftalık FOB ile muayene edilebilir (41-43). Bu hasarların erken tanı ve onarımı iyi sonuç alınabilmesinde çok önemlidir. Travmalı hastada FOB endikasyonları arasında üst kostalarda, klavikulalarda, sternumda fraktürler ile göğüs duvarı, mediasten ve akciğer kontüzyonu vardır. Bu durumlarda acilen FOB uygulanmalıdır. Akut travma anında klasik entübasyon ya-

pılan hastalarda üst hava yolu lezyonları yönünden ekstübasyon sırasında FOB yapılmalıdır.

İnhalasyon hasarının değerlendirilmesi: Yangın mağdurlarında sıcak ve toksik gazlar karışımları ile duman inhalasyonuna bağlı solunum sistemi hasarı gelişebilir. Yangının neden olduğu ölümlerin %80'inden inhalasyon hasarı sorumludur. Hastaların yaklaşık 1/3'ünde duman inhalasyonunun oluşturduğu mukozal hasara bağlı üst hava yolu (farinks ve larinks) ödemi ve obstrüksiyonu gelişebilmektedir (44-45). Sonuçta hava yolu mukozasında soyulma ve mukus tıkaçları, atelektazi ve solunum yetmezliği ortaya çıkabilmektedir. Yüz yanıkları, yanmış burun deliği kılları, ağız ve nazofarenks yanıkları, karbonsu balgam ve vizing, boğaz ağrısı, ses kısıklığı gibi uzun süre ateşle temas bulguları, inhalasyon hasarını düşündürmeleri bakımından çok önemlidir. Bu hastalarda yukarı ve aşağı hava yollarını değerlendirmek için FOB yapılmalıdır. Yanık hasarını takiben ilk 24 saat içinde hava yolu ödemi bulguları olmayabilir, ancak FOB hiperemi, eritem, karbon partikülleri gibi anormal bulguları gösterebilir. Bu bulgular varlığında 24 saat içinde ya da semptomlar varlığında ödemi değerlendirmek için FOB tekrarı gerekebilir. FOB aynı zamanda alt solunum yolları hasarının değerlendirilmesi için de iyi bir girişimdir (44-45) (**Tablo 3**).

Rijit Bronkoskopi

Rijit bronkoskopi (RB) genel anestezi altında yapılan bir işlemdir. FB'nin kullanımının kolay olması ve genel anestezi gerektirmemesi RB kullanımını azaltmıştır. Fleksibl bronkoskopiden farklı olarak genel anestezi uygulaması gerektirir. Çoğu zaman tedavi edici bronkoskopi uygulamaları için tercih edilir. Ancak kanama olasılığı yüksek tümörlerde, bazı yabancı cisim çıkarılması vakalarında ya da kimi kritik solunum yetersizliği gelişebilecek hasta gruplarında tanısal amaçla da tercih edilebilmektedir (2-3,7) (**Tablo 4**). Bronkoskopi ile trakeoözofageal fistül yapıştırma literatürde 41 hastadan 34'ünde başarılı bulunmuştur (46). Filston ve arkadaşları (47) trakeoözofageal fistül kateterizasyonunu bronkoskopi ile başarıyla uygulamışlardır (**Resim 4**)

Temporamandibüler eklem hareketlerinin kısıtlı oluşu, ağır maksillofasiyal travma veya şekil bozukluğu ve ankiloz ile kifoskolyoz gibi servikal bölgenin hareketlerini kısıtlayan patolojiler rijit bronkoskopi için majör kontrendikasyonlardır (48-49). Bronkoskopi uygulaması sırasında, tanı amaçlı olarak uygulandığında birçok yöntemden faydalanılır (**Tablo 5**).

Bronkoskopik Tanı Yöntemleri

Bronkoskopi uygulaması ile birçok tanı konulabilir ve bu amaçla çeşitli yöntemlerden yararlanılabilir (1-12,21,36,48-49).

Tablo 4: Rijit Bronkoskopinin Özellikleri

Avantajları	Dezavantajları	Tercih edildiği durumlar
1. Hasta ventile edilebilir 2. Yabancı cisim çıkarılır 3. Subglottik alanlar, trakeanın üst kısımları iyi değerlendirilir 4. Kanama kontrolü sağlanır 5. Hasta uyumsuzluğu ortadan kalkar 6. Daha fazla hava yolu açıklığı ve daha etkili ventilasyon sağlar 7. İşlem süresince hava yolu kontrolü sağlar 8. Oksijenizasyona olanak verir 9. Büyük biyopsiler almayı sağlar	1. Çapı geniştir 2. Genel anestezi, pozitif basınçlı ventilasyon gerektirir 3. Dinamik hava yollarını değerlendirmez 4. Daha fazla personele ihtiyaç duyulur 5. Yatak başında uygulama güçlüğü yaratır 6. Distal hava yollarını değerlendiremez 7. Hava yolu ve orofarengeal yapılara travma riski daha yüksektir 8. Boyun hareketleri sınırlı vakalarda uygulama zordur 9. Öğrenilmesi daha zordur	1. Pediyatrik hastalar 2. Masif hemoptizi 3. Santral hava yolu tümörleri 4. Aspire yabancı cisimlerin çıkarılması 5. Mukus plakların temizlenmesi 6. Mukozal biyopsi 7. Transbronşiyal biyopsi 8. Trakeoözofageal fistül yapıştırma 9. Trakeoözofageal fistül kateterizasyon 10. Trakeal bronkus kateterizasyon 11. Stent yerleştirme 12. Endobronşiyal lezyon eksizyonu 13. Lazer uygulaması (subglottik darlık, endobronşiyal lezyon) 14. Akciğer lavajı 15. Supraglottoplasti

Tablo 5: Bronkoskopik tanı yöntemleri

Bronkoskopik tanı yöntemleri
• Bronkoskopik inspeksiyon • Proksimal bronşiyal sistem örnekleme • Lavaj • Fırçalama • İğne aspirasyonu • Biyopsi • Distal bronşiyal sistem örnekleme • BAL • Fırçalama • Biyopsi • Transbronşiyal akciğer biyopsisi • Ekstrabronşiyal örnekleme

Resim 4: Çeşitli boylarda rijit bronkoskopi

Bronkoalveolar lavaj (BAL)

Bronkoskop ucunun uygun segment içine yerleştirilmesiyle örnek alma işlemidir. Distal hava yollarındaki enfeksiyon, enflamasyon ve kanamayı belirlemede yarı invazif bir tanı yöntemidir. Üst hava yolunun alt hava yolunu kontaminasyonunu engellemek için işlem öncesi burun, ağız ve nazofarinks hafifçe aspire edilmelidir. İmmün yetmezliği olan hastalarda ve anaerobik inceleme yapılacak, BAL'nin üst hava yolundan kontamine olmaması gerekenlerde öncelikle LMA (laringeal maske) ile alt hava yolları incelenmeli bu işlem bitince üst hava yolları değerlendirilmelidir. BAL, eğer fırçalama ve biyopsi yapılacaksa bu işlemlerden önce gerçekleştirilir. Yaygın tutulum varsa sağ orta lob veya linguladan, lokalize tutulum varsa tutulan segmentten yapılır. BAL'nin interstisyel akciğer hastalıklarında, bağışıklığı baskılanmış hastalardaki akciğer sorunlarında, hastane kökenli pnömoni ve ventilatörle ilişkili pnömonide etkin bir tanısal araç olduğu kanıtlanmıştır. Lavaj steril ve oda sıcaklığında serum fizyolojik ile yapılır. İzotoniğin soğuk olmamasına, oda sıcaklığında olmasına dikkat edilir. Ağırlığı 20 kg'ın altı olan çocuklarda 3 ml/kg 3-4 doza bölünerek, 20 kg üstü çocuklarda 3 ml/kg her uygulamada 20 ml kadar verilerek uygulanır (4,8,13-14,36). İlk toplanan örnekler mikrobiyoloji ve kültür çalışmaları için, diğer örnekler biyokimya, patoloji, akım sitometrisi ve diğer çalışmalar için kullanılır. Verilen sıvının %40'ından fazlasının geri alınması teknik olarak kabul edilebilir bir BAL işlemidir. Bu oran %5-70 arasında değişebilmektedir. Toplanan sıvı steril tüpe konur, mikroskopi ve mikrobiyolojik analiz için en kısa sürede laboratuvara gönderilir. Kültür ve mikrobiyoloji için BAL sıvısı filtre edilmeden incelenir. Hücresel çalışmalar için filtre ve süzme işlemi yapılır. Kültür için 105/ml üreme etken patojen kabul edilir. BAL'nin direkt mikroskobik incelemesinde %1'den fazla yassı epitel hücresi varlığı orofarengeal kontaminasyonu düşündürür. BAL örneklerinin kantitatif bakteriyel kültürleri kolonizasyon enfeksiyon ayrımını kolaylaştırır. BAL'nin eşik değeri korunmuş fırça kateterinden [protected *brush specim*en (PBS)] 10 kat büyüktür ve BAL,

PBS'den 5-10 kat daha fazla mikroorganizma içerir (16). AIDS'li hastalarda *P. carinii* pnömonisi (PCP) için BAL'nin tanısal duyarlılığı %86-97'dir (21,50-53). Solunum yolu sekresyonlarında sitosantrifüj ya da sitospin-akridin oranj boyama yöntemiyle makrofaj ve lökositlerde hücre içi bakteri aranabilir. BAL sıvısının direkt mikroskobik muayenesinde makrofajların ve lökositlerin %7'sinden fazlasında hücre içi mikroorganizma gösterilmesi (duyarlılık %86, özgüllük %96) pnömoni tanısı için yeterli kabul edilmektedir (21,51-54). Pnömoni nedenini tanımada sitosantrifüj yapılan BAL örneği Gram boyanmasının BAL kültür sonuçlarıyla çok iyi korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (21,50-51). Bağışıklığı baskılanmış hastalarda fırsatçı patojenler için değerlendirmenin yanı sıra rutin sitolojik analiz önerilmektedir (55-56). BAL'nin duyarlılığı ve özgüllüğü önceki antibiyotik tedavisi, çalışılan hasta grubu ve referans kabul edilen testlere göre büyük değişiklik göstermektedir. BAL'nin duyarlılığı %42-100, özgüllüğü ise %45-100 (ortalama %82) arasında değişebilmektedir (57). BAL'nin yalancı pozitif ve negatif sonuçlarının nedenleri PBS ile benzerdir. BAL'den mantar için galaktomannan çalışılması eğer pozitiflik saptanırsa anlam taşır. Özellikle immün yetmezlikli hastalarda önemlidir (58). ARDS için BAL'de nötrofil, makrofaj oranı, interlökin (IL)-6, IL-8, tümör nekroz faktörü-alfa, adezyon molekülleri, tip III prokollajen gibi araştırmalar, prognoz, pnömoni, fibroproliferatif evre gibi durumları aydınlatmak ve tedaviyi yönlendirmek için yararlı olabilir (59).

BAL uygulamasına bağlı olarak hipoksemi ve hiperkapni, hızla düzelen ateş ve akciğer infiltratları, sepsis, aritmiler, pnömotoraks, hemoptizi, solunum yetmezliği alevlenmesi, akciğer vasküler permeabilitesinde artış gibi komplikasyonların gelişebileceği akılda tutulmalıdır (37). Bronkoalveolar lavaj akciğer grafisindeki infiltrasyonla uyumlu olduğu düşünülen segment ağzı veya pürülan sekresyonun olduğu segment ağzından yapılır. Bu da mikroorganizmanın saptanma şansını arırır. Bu süre içinde kontaminasyonu önlemek için aspirasyon yapılmamalı ve kültürde bakteriyel üremeyi baskılamamak için çalışma kanalından hava yoluna lidokain verilmemelidir.

Bronkoalveoler lavaj (BAL) sonucu gaz değişim yüzeyinde azalmaya ve ortama enflamatuar mediatörlerin salınmasına bağlı hipoksemi gelişebilir. Hipoksemi işlemden sonraki 15 dakika ile ağır akciğer patolojisi olanlardaki birkaç saat arasında normale dönebilir (2,3). Bu nedenle normal pratikte BAL sonrası bir-iki saat oksijen satürasyonu izlenmelidir.

Bronşiyal fırçalama

Fırçalama ile bakteriyolojik ve sitolojik materyal alınır; işlem 2.5 ve 7 mm'lik fırçalarla yapılır, sonrasında dairesel hareketlerle lam üzerine sürülüp alkolle fikse edilir veya kurumaya bırakılır ya da direkt olarak fırça %0.9 NaCl içine konulur. Endobronşiyal veya submukozal lezyonlarda ve infiltratif ve stenotik lezyonlarda fırçalama işlemi

uygulanabilir. Forseps açılamadığında ve periferik lezyonlarda da fırçalama yöntemi kullanılabilir.

Endobronşiyal biyopsi

Çocuklar için güvenilir bir yöntemdir. Tüberküloz ve diğer granülomatöz hastalıkların tanısında, primer silier diskinezide mukozal silialı hücrelerin elde edilmesinde ve kistik fibrozis ile astımda mukozal enflamasyon çalışmalarında kullanılabilir. Fırça veya forsepsle gerçekleştirilir. Mukoza biyopsileri segmental karinalardan yapılabilir. Sonrasında rutin akciğer grafisine gerek yoktur. Forseps biyopsisi sekresyon ve nekrotik materyal varsa temizlendikten sonra, soğuk lavaj ya da 2-3 ml 1/1000 adrenalin uygulanıp vazokonstriksiyon sağlanıp tanısal oranı yükseltmek için 3-5 biyopsi yapılarak, nekrotik olduğu düşünülen lezyonlarda aynı bölgeden çok sayıda biyopsi yapılır. Kenarları tırtıklı biyopsi, üzeri düzgün ya da kaygan lezyonlarda ve yabancı cismin çıkarılmasında daha çok tercih edilir. İğneli forseps ise trakea veya ana bronş duvarlarındaki lezyonlarda kaymayı engellemek için kullanılır. Kabı olan fırça bir bronş segmentine ilerletilir, kabından çıkarılır, bronşiyal bronş duvarı fırçalanır, tekrar kapla kaplanır ve lam üzerine sürülür. Özellikle infiltrasyon varlığında ve stenozlarda stenozun distalinden örnekleme yapmak için tercih edilir. Korunmuş fırça kateteri (KFK), kantitatif kültür sonucundaki $\geq 10^3$ cfu/mL üreme trakeobronşiyal sekresyonlardaki 10^5-10^6 cfu/mL konsantrasyonlarına karşılık gelmektedir. Kontaminasyon yalancı pozitifliğe neden olmaktadır. Yalancı negatiflik %40'tan fazladır (21). Yalancı negatifliklerin nedenlerinden biri standart örnekleme tekniğinin bulunmamasıdır. Pürülan sekresyon görülen segmentten PBS yapılması duyarlılığı artırmaktadır. Yalancı negatifliğin ikinci nedeni hastanın antibiyotik tedavisi altında olmasıdır. Antibiyotik tedavisi başlandıktan sonra yapılan herhangi bir örneklemenin, tekniğin duyarlılığını ve akciğerdeki bakteri yükünü dramatik olarak azalttığı gösterilmiştir. Üç günlük etkili antibiyotik tedavisi sonrası KFK sonucu steril olabilir ya da antibiyotiğe dirençli bakterileri gösterebilir. Yirmi dört saat antibiyotik alınmasından sonraki kültürler genellikle steril ve yanlış negatif sonuç nedenidir. Enfeksiyon etkenini etkilemeyen antibiyotik kullanımında ya da kullanılan antibiyotiğe enfeksiyon etkeninin direnç kazandığı durumlarda yanlış negatif sonuç olasılığı çok azalır. Enfeksiyonun erken evresinde yapılan mikrobiyolojik örnekleme kantitatif kültürlerinde bakteri konsantrasyonu sınırda olabilir. Bu durum antibiyotik tedavisi başlanmasını ya da sürdürülmesini engellememelidir. Bazen sınırda kantitatif kültür sonuçları (10^2-10^3 cfu/mL) varlığında ve tekrar yapılan örneklemenin kantitatif kültüründeki koloni sayısı 10^3 cfu/mL'yi geçtiğinde ilk örneklemenin enfeksiyonun erken döneminde yapıldığı anlaşılır. Bu sınır değerler de yalancı negatif sonuçların diğer bir nedeni olabilir. Aynı segmentten tekrarlanan KFK kantitatif kültürlerinde 10^3 cfu/mL'nin

üzeri ve altı değerler arasında, sırasıyla iki ayrı çalışmada %14 ve %40 farklılık saptandığı bildirilmiştir. Sonuçlar arasındaki bu farklılık da yalancı pozitiflik nedenlerindendir. Bir başka çalışmada ise, aynı alandan tekrarlanan KFK kantitatif kültürlerinde hastaların %60'ında 10^1 cfu/mL'den daha fazla farklılık bildirilmiştir (60).

Tırtıllı veya dişli forsepsler (jaws biyopsi forsepsi) kaygan tümör örnekleri ve yabancı cisimler için daha uygundur. Ortasında iğne (arı biyopsi forsepsi) bulunan forsepsler, ana bronş ve trakeanın yan duvarlarında lokalize lezyonlarda kaymayı önleyerek biyopsi alınmasını sağlar. Optimal sonuç elde etmek için 5-7 adet biyopsi alınmalıdır. Örnekler mikrobiyoloji için serum fizyolojik içeren şişeye, patoloji için formalin içeren şişeye konur. Bu yöntemle bronş mukozası, bronş duvarı, akciğer parankimi ve alveollerden histolojik örnekleme yapılabilir. Görüş alanı dışında kalan segmenter lezyonlardan biyopsi floroskopi eşliğinde yapılır (1,4,8,60).

Transtrakeal/Transbronşiyal iğne aspirasyonu (TBİA)

Periferik akciğer dokusundan örnek almak için kullanılır. Fırsatçı enfeksiyonların gösterilmesi, transplantasyon sonrası rejeksiyonun gösterilmesi ve interstisiyel akciğer hastalıklarının tanısında faydalı bir yöntemdir. Hilus ya da mediastende yerleşik lenfadenopatilerin tanısı ile periferik nodül ya da kitlelerin tanısında sitolojik, histolojik ya da mikrobiyolojik örnek alma tekniğidir. Torakal bilgisayarlı tomografide >2 cm büyüklüğünde mediastinal kitle ya da lenf bezi bulunan hastalar TBİA için seçilebilir. TBİA ile elde edilen tanı, hastanın tedavisini yönlendirmede çok önemli olabilir (37). Günümüzde bu yöntem çocuklarda çok kullanılmamaktadır. Öncesinde akciğer grafisi, tam kan sayımı ve koagülasyon testleri çalışılmalıdır. Lezyondan doğru yerden biyopsi almak ve pnömotoraks riskini azaltmak için floroskopi altında yapılmalıdır. İşlem sonrası 2-4 saat içinde akciğer grafisi çekilir. Pnömotoraks %3 vakada görülebilir. Hemoraji, ateş ve dispne de bulunabilir. Olası komplikasyonlar açısından hasta bir gece gözlem altında tutulur (1,4,8,14,48).

Transbronşiyal Akciğer Biyopsisi (TBAB)

Açık akciğer biyopsisini tolere edemeyecek hastalarda TBAB alternatif yaklaşımdır. Önceden gelişebilecek komplikasyonlar düşünülerek gerekli hazırlıklar yapılmalıdır. Alveoler ve interstisyel pnömonitisi, viral inklüzyon cisimciklerini ve fungal ya da mikobakteriyel mikroorganizmanın doku invazyonunu gösterebilir. TBAB ile alınan örneğin küçük olması, patolojiyi içermeme olasılığı, pnömotoraks ve hemoptizi gibi önemli komplikasyonları tekniğin önemli dezavantajlarıdır. Bu nedenle çocuklarda pek uygulanmamaktadır. Forsepsten doku parçası steril kürdan ya da enjektör iğnesi ile çıkarılır ve bakteriyolojik inceleme için izotonik ya da Ringer laktat içeren steril kap içinde laboratuvara gönderilir. Endoskopik görüş alanı dışında kalan diffüz

parankimal veya lokalize infiltratif lezyonlardan yapılan örnekleme işlemidir. Alınan örnekler formalin (patolojik inceleme) veya steril salin solüsyonu (mikrobiyolojik inceleme) içine konur (36,48).

Elektrokoter
Elektrik akımı (0-80 wolt) ile koterizasyon yapılır. Koagülasyonla kanama kontrolü sağlanır. Argon plazma koagülasyonda yüksek frekans elektrik akımı, ısı ve doku etkileşimi, buharlaşma ve koagülasyona yol açar.

LAZER (Light Amplification by Stimulated Emmission of Radiation)
Lazerin yoğun ışını sonucunda dokular oluşan enerjiyi emer, ısı ortaya çıkar ve yine doku yıkımı ve koagülasyon oluşur.

Kriyoterapi
Kriyoterapi ile -80^{0}C N_2O veya azot protoksit -96^{0}C uygulanır, doku donması sonucu hücre nekrozu, kriyotrombüs ve dolaşım durması gelişir (48).

Birçok işlemin gerçekleştirilebildiği bronkoskopinin yapılamadığı durum sayısı pek fazla değildir ama yine de belirli koşullarda bronkoskopi kontrendikedir ya da belirli durumlarda dikkatli yapılması gerekmektedir (**Tablo 6**).

Bronkoskopi öncesi antikoagülan kullanıldığında kanama riski açısından dikkatli olunmalıdır. Biyopsi yapılacak hasta plaviks (klopidogrel) kullanıyorsa işlemden 5 gün önce, varfarin kullanıyorsa 3 gün önce kesilir; heparine geçilir ve INR <1.3 olana kadar beklenir. Transbronşiyal biyopsi, mekanik ventilasyondaki hastalarda mutlaka gerekli ise toraks tüpü hazırlığı ile yapılır.

Bronkoskopi çabuk ve kolay yapılan bir işlemdir. Bronkoskopi öncesi hazırlık ve işlem yaklaşık 15-20 dakika sürer ve ventilatördeki hastaya bile uygulanır. Ancak hastanın FiO_2 >0.7 iken, PaO_2 <70 mmHg ya da şiddetli refrakter hipoksemisi varsa, ventilatördeki hastada PEEP >10 cmH_2O ve oto PEEP >15 cmH_2O ise, aktif bronkospazm varlığında, önemli trakeal obstrüksiyon varlığında, hastanın stabil olmayan aritmileri ya da malign aritmileri varsa, vazopresör tedavisine rağmen ortalama arter basıncı <65 mmHg ise, trombosit sayısı <20.000/mm^3 ise, protrombin zamanı ya da parsiyel tromboplastin zamanı >kontrolün 1.5 katı artış ya da şiddetli kanama diatezi varsa, çocukta kafa içi basınç artışı mevcutsa, durum stabil olana kadar yapılmaz. Trombositopenili hastalarda gerekli olduğunda bronkoskopik akciğer biyopsisi uygulanabilmesine karşın, 50,000/mm^3'ün altındaki trombosit değerleri bu işlem için relatif kontrendikasyon oluşturur. Hasta dışında da, tecrübeli bronkoskopist ve yardımcı personelin bulunmaması ya da ekipman ve malzeme yetersizliği durumunda da bronkoskopi yapılmamalıdır (2-3,6,9,11,38,48,49).

Tablo 6: Bronkoskopi kontrendikasyonları
Bronkoskopi Kontrendikasyonları
• Hastanın veya yakınının işlemin yapılmasını kabul etmemesi • Bronkoskopiyi yapacak personelin deneyimsiz oluşu • İşlemin yapıldığı laboratuvarda oksijen desteğinin sağlanamaması • Acil müdahale için gerekli ekipman/ilaçların bulunmaması • %100 oksijen uygulamasına rağmen PaO_2 <60 mmHg ise veya hiperkarbi ile birlikte hipoventilasyon olması (PCO_2 >50 mmHg) • Ciddi ajitasyon, aktif konvülsiyon, artmış kafa içi basıncı bulunması • Ağır bronkospazm olması • Stabil olmayan astım olması • Ciddi aritmiler bulunması • Ağır pulmoner hipertansiyon olması
Bronkoskopide Riskli Durumlar
• Hastanın kooperasyonunun düşük olması • Yakın zamanda geçirilmiş MI veya kararsız angina • İmmünosupresyon • Malnütrisyon • Serebrovasküler patoloji • KİBAS • Konvülsiyon • Ciddi anemi • Üremi • Pulmoner hipertansiyon • Portal hipertansiyonla birlikte siroz • Mekanik ventilasyon gerektiren solunum yetmezliği • Ağır anemi • Kanama diyatezi • Trombositopeni (transbronşiyal biyopsi yapılacak hastalarda <50 000 /mm^3 bronkoalveolar lavaj (BAL) için <20 000 mm^3'ün olanlarda trombosit süspansiyonları ve taze dondurulmuş plazma verilerek yapılabilir) • Kısmi trakea obstrüksiyonu

Bronkoskopi Nerede ve Nasıl Yapılır?

Gelişmiş bir çocuk göğüs hastalıkları kliniğinde bronkoskopi, çoğunlukla üçüncü basamak sağlık hizmeti veren kuruluşlarda yani hastanelerde ve ayrı bir bronkoskopi ünitesinde veya genel endoskopi ünitesinde, çok küçük çocuklarda da ameliyathane koşullarında uygulanır. Bazı özel durumlarda ise işlem yoğun bakım ünitelerinde ve yatak başlarında yapılır. Bronkoskopi ünitesine duyulan gereksinim yapılan bronkoskopi sayısına, yapılan bronkoskopik girişimlere (lazer tedavisi, stent yerleştirilmesi, pediyatrik bronkoskopi, komplikasyonlu rijit bronkoskopi) bağlıdır. Bu tip işlemler

bronkoskopi işleminin cerrahi bir ünitede yapılmasını veya bronkoskopi odasının cerrahi üniteye yakın olmasını gerektirmektedir. Oluşabilecek komplikasyonlara müdahale edebilmek için gerekli olan iyi eğitilmiş personel ve aletlerin temini ile bronkoskopi herhangi bir yerde de yapılabilir (1-7,11). İdeal bir bronkoskopi ünitesi bronkoskopide gerekli tüm aletlerin saklanacağı yeri, hastanın işlem öncesi hazırlanacağı alanı, işlemin yapılacağı yeri (bu odanın büyüklüğü öncelikle bronkoskopi yapılan merkezin hasta yüküne bağlıdır) ve işlem sonrası hastanın izleneceği uygun bir alanı kapsamalıdır. Aletlerin saklanacağı yer bronkoskopi işleminin yapıldığı ünitede olabileceği gibi, üniteye yakın ayrı bir yerde de olabilir. Eğer ünitede sadece fleksibl bronkoskop varsa, bronkoskop işlem yapılan odanın bir köşesinde mobil bronkoskopi biriminde korunabilir. Ancak ünitede lazer bronkoskopi, rijit bronkoskopi ve diğer kompleks işlemler yapılıyorsa, aletler daha geniş bir alanda ve dolaplarda asılarak muhafaza edilmelidir. Bu kompleks işlemlerin yapıldığı merkezlerde bronkoskopi odasının ameliyathaneye yakın olması önerilmektedir (1-3,6). Hastanın hazırlanması ve topikal anestezinin verilmesi amacıyla kullanılan bu alan, bronkoskopi ünitesinin içinde veya ayrı bir alanda olabilir. Nebülizatörün, gerekirse baş aynası, dil basacağı ve larinks aynasının, oksijen sisteminin ve resüsitasyon aletlerinin de bu alanda bulunması gerekmektedir. Bronkoskopi işlemi diğer bir odada yapılıyorken, zamandan tasarruf için, yardımcı personel tarafından diğer hasta hazırlanır. Eğer bronkoskopist o anda bronkoskopi yapmıyorsa hastayı kendi başına da hazırlayabilir (**Resim 5**).

Yoğun bakım ünitesindeki (YBÜ) bronkoskopi uygulamalarının neredeyse tamama yakınını (%98) fiberoptik bronkoskopi (FOB) oluşturmaktadır. YBÜ'de FOB yoğun bakım pratiğine sahip tecrübeli bir bronkoskopist tarafından yapılmalıdır. YBÜ'de genel FOB uygulamaları dışında entübasyon başarısızlığı, zor entübasyon, endotrakeal (ET) tüplerin ve blokerlerin pozisyonlarının değerlendirilmesi ve düzeltilmesi, akut hipoksemi nedenlerinin değerlendirilmesi; ET tüp değiştirilmesi, çift

Resim 5: Bronkoskopi odasında fleksibl bronkoskopi işleminin çocuk göğüs hastalıkları uzmanı, anestezi uzmanı ve bronkoskopi hemşiresi tarafından uygulanması

lümenli tüp yerleştirilmesi, perkütan trakeostomi açılması, ekstübasyon ve ET ile ilgili sorunların belirlenmesi, hava yolu sağlanmasına yönelik hayati derecede önemli uygulamalardır (2,38,48).

Bronkoskopi hastanın hekimle yüksek düzeyde işbirliğini gerektirdiğinden, her şeyden önce hastaya yapılacak bronkoskopinin amacı, yapılmaması durumunda olası kayıplar ve işlemin nasıl uygulanacağı ayrıntılı bir biçimde anlatılmalıdır. Lokal anestezi ile yapılan bronkoskopi genellikle ameliyathane koşulları gerektirmez ve bir ofis prosedürü olarak uygulanır. Hasta bronkoskopi odasına alınarak yapılacak işlem hakkında bir kez daha kendisine bilgi verilir ve uygulamaya başlanılır (48) (**Resim 5**).

Bronkoskopi işlemi öncesi hastanın anemnez ve fizik muayenesi detaylı olarak yapılmalı, kardiyolojik açıdan değerlendirilip enfektif endokardit profilaksi alması gerekecek hastalara mutlaka profilaksi verilmelidir. İşlemden önce akciğer filmi, elektrokardiyografi, kanama-pıhtılaşma testleri ve solunum testi yapılır. Akciğer grafisi mutlaka bronkoskopi öncesi çekilmeli gerekli halde lezyonu daha iyi değerlendirmek için bilgisayarlı göğüs tomografisi ve manyetik rezonans gibi yöntemlerle lezyonun yeri belirlenmelidir. Her hasta için yapılacak öncelikli tanısal yöntem belirlenmeli, patoloji uzmanına işlem öncesinde hastanın hastalığı ile ilgili detaylı bilgi yazılmalıdır. İşlemden en az 6-8 saat öncesinde katı, sıvı gıda alımı olmamalıdır. Yapılacak işlem ile ilgili yeterli teorik ve pratik bilgiye sahip olunmalıdır. Teknisyen asistan eğitiminin tam olması gerekir. Önceden asplenik hastaların, geçirilmiş endokardit öyküsü olanların ve enfektif endokardit profilaksisi alması gereken kalp anomalili hastaların 1 saat öncesinden ve 6. saatte ampisilin profilaksisi alması gerekir. Hava yolu obstrüksiyonu olan hastalara 15-20 dakika öncesi salbutamol verilmelidir. FEV_1 <40 veya SaO_2 <%92 ise kan gazı alınmalı ve işlem öncesi pCO_2 yüksek hastalarda dikkatli olunmalıdır. Başarılı bronkoskopi için en önemli nokta hastanın uygulanacak işlemin gerekliliğine inandırılmasıdır (6,13-14,48-49).

FOB'ya başlanmadan önce tüm ekipman (ışık kaynağı, aspirasyon kanalı, tüp, kaydırıcı jel) son bir kez kontrol edilmelidir. Anestezist, hastanın baş tarafında durmalı, hastanın yattığı yatak ise olabildiğince alçak konumda tutulmalıdır.

Fleksibl bronkoskopi nazal yoldan, yüz maskesi ile, laringeal yol ve endotrakeal yol ile uygulanabilir. Nazal yol ile üst hava yolu dinamiklerinin incelenmesinin sağlaması ve daha düşük anestezi ve kolay manipülasyon avantajlarıdır. Burun anomalisi ve problemi olanlarda bu yolu uygulamak zorlaşır. İşlemin uzaması ya da tekrarlayan giriş çıkışlarda hava yolu desteği gerektirmesi dezavantajıdır. Yüz maskesi ile üst hava yolu ve dinamiklerinin incelenmesi mümkündür ve bu yol ile de daha düşük doz anestezi verilir ve kolay solunum desteği sağlanır. Manipülasyonda kısmi güçlük ve buruna girişte nazal yola göre güçlük yaşanması dezavantajıdır. Laringeal hava yolu en sık kullanılan yoldur. Manipülasyonun kolay olması, burun anomalilerinden etkilenmemesi, yaşa göre daha büyük fleksibl bronkoskopi kullanılabilmesi, kolay

solunum desteği, trakeostomi ve entübe hastalarda kolay kullanılması avantajlarıdır. Daha fazla anestezi gerektirmesi, üst hava yollarının tam olarak incelenememesi dezavantajlarıdır. Endotrakeal yol ise entübe hastalarda ve yoğun bakım hastalarında kullanılabilir. Bronkoskopi boyutu ile sınırlı olması ve üst hava yolları, vokal kordlar ve subglottik alanın değerlendirilememesi dezavantajlarıdır (3,6,38,48-49,61).

Fleksibl bronkoskopi uygulaması sırasında çocuğun başına verilen pozisyon solunum yolunun değerlendirilmesinde önemlidir. Nötr pozisyon ile çene kaldırma + ağız açık manevrası karşılaştırıldığında, ağız açık ve çene kaldırma manevrası ile epiglotun pozisyonunun vokal kordları daha iyi görülebilir hale getirdiği ve solunum yolunun daha iyi değerlendirilebildiği anlaşılmaktadır. Çene itilmiş, dişler çıkık ve baş geride pozisyonları da araştırıldığında epiglotun en iyi açıldığı, vokal kordların ise en iyi baş geride ve çene yukarı pozisyonunda değerlendirildiği görülmüştür. Tüm hava yolu destek manevralarına bakılan bir çalışmada, fiberoptik bronkoskopi işlemleri sırasında tüm manevraların görüntüleme skorunu iyileştirdiği fakat baş geri, çene yukarıda ve ileride (üçlü hava yolu manevrası) manevrasının en etkili manevralar olduğu anlaşılmıştır (62).

Skopun, endotrakeal tüpün (ETT) içinden rahatça geçebilmesi için jelle kayganlaştırılması gerekir. Aynı şekilde laringeal maskenin içinden geçmesi için de kayganlaştırıcı yararlıdır. Trakeayı değerlendirmek için laringeal maske uygulaması aynı zamanda daha az sedoanestezi gerektirdiğinden daha uygundur. Ayrıca daha konforlu bir yöntemdir. Endotrakeal tüp içinden yapılan bronkoskopide trakeanın değerlendirilmesi mümkün olmaz. Trakeal malazi de aynı şekilde değerlendirilemez. Fiberoptik bronkoskopi nazal yoldan da uygulanabilir.

Bronkoskopi ve ilgili uygulamalar pek çok tıbbi işleme göre oldukça güvenli ve iyi tolere edilen uygulamalardır. Ancak tüm tıbbi girişim ve tedavilerde olabileceği gibi, bu işlem sırasında da komplikasyon gelişebilir. Bronkoskopi uygulamalarına bağlı ciddi komplikasyonlar ve ölüm riski ise yok sayılabilecek kadar azdır.

Bronkoskopide premedikasyon

Lidokain ile lokal anestezisi (maks. doz 8 mg/kg) yapılmalıdır. Hafif sedasyon, anksiyoliz, anksiyolizis ve geçici amnezi yapan ilaçlarla premedikasyon yapılabilir. Dormikum (midazolam) 5 mg ve 15 mg amp IV verilebilir. Kısa etkili benzodiazepin verilebilir. Antidotu anakset (flumazenil) 0.5 mg amp IV verilebilir. Midazolam tercih edilen anksiyolitik ajandır. Bronkoskopi sırasında lidokain kullanımı öksürüğü ve işlem sırasındaki ek sedasyon ihtiyacını azaltır.

Bronkoskopi öncesi uygulanan antikolinerjikler işlem performansını etkilemez ve sekresyonları azaltıcı etkileri yoktur (63-64). Tüm çocuk hastalara sedasyon uygulanmalıdır. Komplikasyonlar açısından monitörizasyon şarttır. Her hastada sedatif dozu farklıdır ve hastaya göre ayarlanmalıdır (65). Sedatif bir ajan hızlı etki etmeli,

etki süresi kısa olmalı, kognitif fonksiyonlar çabuk geri dönmeli ve kolay kullanılabilir olmalıdır. Ayrıca analjezik-amnestik özellikler içermeli, kardiyovasküler stabiliteyi bozmamalı ve solunum depresyonu yapmamalıdır. En sık kullanılan sedatifler benzodiazepinler, narkotikler ve propofoldür. Benzodiazepinler (BDP) amnestik, anksiyolitik ve sedatif-hipnotik etkilidir (38,48). Midazolam sık kullanılan bir ajandır. Hızlı etki süresi vardır; etkisi 2.5 dakikadır. Yarı ömrü kısadır ve düzelme hızlıdır. Böbreklerden %45-57 oranında atılır. Uygulama dozu 0.07-0.67 mg/kg, toksik dozu >5 mg/kg'dır. Bronkoskopide en sık kullanılan ajan propofoldür. Düşük dozda sedatif, yüksek dozda genel anesteziktir. Sedatif, amnestik, analjeziktir. Kısa sürede etki, hızlı geri dönüşü olması avantajlarıdır. Anestezist tarafından uygulanması daha güvenilirdir. Güvenilirlik olarak kardiyopulmoner depresyon gelişimi doz bağımlıdır. Enjeksiyon yerinde ağrı çocuklar açısından önemlidir (66-67).

Bronkoskopi sırasında oluşan hipokseminin derinliği ve işlem sırasında destek oksijen tedavisinin uygulanıp uygulanmayacağı konusunda birçok çalışma yapılmıştır. FOB sırasında dakikada 2-3 litrelik oksijen verilmesinin bütün hastalara gerekli olduğu savunulsa da, bazı araştırmacılar her vakada oksijen destek tedavisine gerek olmadığını savunmaktadır ve bu konudaki uygulamalar farklılık göstermektedir (68).

Bronkoskopi Komplikasyonları

Bronkoskopi komplikasyonları gelişmesi açısından ciddi hava yolu patolojisi olanlar, persistan radyolojik bulgu varlığı, altta yatan prematürite, malnütrisyon, konjenital kalp hastalığı ve nörolojik bir hastalık olması, oksijen bağımlılığı ile çocuğun 10 kg altında olması risk faktörleridir (1-7,37-38,48) (**Tablo 7**).

Dünyada ciddi komplikasyonlar bronkoskopide girişimlerin %0.08-5'inde bildirilmiş olup, ölüm riski %0.01-0.5 (on binde bir - binde beş) arasındadır.

Minör komplikasyonlar çocuklarda %5 oranında görülür. Hastaların 1/3'ünde

Tablo 7: Bronkoskopi komplikasyonları

Majör komplikasyonlar	Minör komplikasyonlar
• Solunum depresyonu • İzole apne, bradikardi ve ciddi oksijen desatürasyonu • Laringospazm ya da bronkospazm • Pnömoni • Pnömotoraks, pnömomediastinum • Yaygın enfeksiyon • Fetal seyir • Kardiyopulmoner arrest • Aritmi • Bronş yırtılması	• Desatürasyon • Burun kanaması • Hava yolu kanaması • Öksürük • Geçici laringospazm • Vazovagal reaksiyonlar • Ateş (endotoksinlerin neden olduğu) • Geçici bronşiyal infiltrasyon • Bulantı-kusma • Anesteziye bağlı alerji

bronkoskopi sonrası işleme bağlı ateş olabilir ama ateş düşürücülerle kolayca kontrol altına alınabilir. Bronkoskopiye bağlı enfeksiyon alınması veya taşınması çok nadirdir. Daha da nadir olarak lokal anestezi için kullanılan ilaca karşı alerjik reaksiyonlar, kullanılan sakinleştirici ilaca bağlı solunum baskılanması, bronş spazmı, epileptik atak, kalp atım düzensizlikleri olabilir. Bu komplikasyonlar işlem sonrası ilk saatlerde veya 24 saat içinde görülebilir. Bronkoskopi bittikten sonra kanama, ateş, boğaz ağrısı ve ses kısıklığı olabilir.

Bronkoskopi ve bronkoskopik uygulamalar oldukça güvenli uygulamalar olup, düşük hayati tehlike ve ölüm riski taşırlar. Fleksibl bronkoskopi sırasında en sık yaşanabilecek sorun burun kanamasıdır. Bazen işlem sırasında, özellikle ufak bebeklerde, kısa süreli oksijen desteği vermek gerekebilir. Bronkoskopik biyopsi sonrası pnömotoraks oluşma riski %1'den azdır. Mekanik solunum cihazı ile desteklenen hastalarda bronkoskopik biyopsi sonrası pnömotoraks gelişme riski en çok %14'tür. Bronkoskopik biyopsi sonrası ciddi kanama riski %5'ten azdır ve genellikle bronkoskopik tekniklerle kontrol altına alınabilir. Bronkoskopiye bağlı enfeksiyon veya enfeksiyon taşınması çok nadirdir. Bunu önlemek için gereken dezenfeksiyon ve sterilizasyon yöntemlerinin uygulanması kuraldır. Hastaların yaklaşık 1/3'ünde bronkoskopi sonrası işleme bağlı ateş görülebilir ama ateş düşürücülerle kolayca kontrol altına alınabilir. Uygulanan sedatif ve lokal anesteziklere alerjisi olanlarda alerjik reaksiyonlar gözlenebilir. İşlem sırasında ve sonrasındaki 4 saat içinde oksijen düzeylerinde %20'lere varan düşmeler olabilir ve oksijen tedavisi ile desteklenir.

Bronkoskopi sonrası uyanma boyunca monitörizasyon devam etmelidir. Tam uyanmış ve beslenmeyi tolere etmiş hastalarda damar yolu çıkarılır. Tam uyanma gerçekleşene kadar çocuğun yanında refakatçi kalır ve hasta yakından gözlenir. Hasta yalnız bırakılmaz. İlk bir saat beslenme ve sıvı alımı olmaz (1-7,14,37).

Bronkoskopi Sonrası Rapor Hazırlama ve Takip

Bronkoskopi raporunda hastanın adı ile soyadı, bronkoskopi işlem tarihi, bronkoskopinin nerede ve kimler tarafından yapıldığı, işlemin endikasyonu, laringeal maskenin boyu, fleksibl bronkoskopinin çapı ve anestezik yöntem yazılır. Oral ya da nazal uygulanma yöntemi, nazofarinks, hipofarinks, larinks, vokal kordlar, trakea, karina, sol ve sağ bronş sistemi tek tek belirtilir. Görünüş normal veya anormal şeklinde anormallik varsa, nasıl ve nerede olduğu rapor edilir. Mukozanın rengi, anormal yapıların yeri, yayılımı, sekresyonun tipi, rengi, içeriği ve lokalizasyonu belirtilir. Uygulama (lavaj, fırça, biyopsi) yapıldı ise nerede olduğu belirtilir. Bronkoskopi sırasında bronkospazm, hipoksi, bradikardi, aritmi, taşikardi ve hemoptizi olup olmadığı belirtilir. Gelişen komplikasyon varsa müdahalede neler yapıldığı kaydedilir.

BAL yapıldı ise bronkoskopi sonrası bu preparattan neler istenildiği, sonraki takip açısından mutlaka belirtilir. Bronkoskopi sonrası yapılacak tedavi planlamalarının da rapora kaydedilmesi takip açısından yardımcı olur.

Bronkoskopi işlemi çoğunlukla hasta yatırılmadan ayaktan yapılabilir. İşlem sonrası 2-3 saat kadar yataklı gözlem odasında izlenen hasta, aynı gün evine gönderilir. Verilen sedoanestezik ilaçlar nedeniyle uyku hali varsa hasta dinlenme odasında bir süre istirahat eder. Bu sırada hasta monitörize edilir. Başında mutlaka bir hemşire bulunur. Boğaz ve gırtlak bölgesindeki uyuşmanın geçmesi ve yutma refleksinin normal hale gelebilmesi için yaklaşık 3 saatin geçmesi gerekmektedir. Bu nedenle bronkoskopi yapıldıktan sonra 3 saat içinde yemek yenmemeli ve su içilmemelidir. Çocuk ilk olarak sıvı gıdalarla beslenir eğer kusması olmazsa sonrasında katı gıdalara geçilir (3,7,38).

Dezenfeksiyon

Temizleme odası ayrı olmalıdır. Vankomisin rezistan enterokok ve tüberküloz hastalarının bronkoskopi işlemi son işlem olarak yapılmalıdır. Endoskopun dışı ve çalışma kanalı mekanik temizleme ile temizlenir daha sonra dezenfekte edilir. Periyodik olarak bronkoskoptan kültür örnekleri alınır. Süresi 20 dakikadan kısa olmamalıdır. Tüberkülozlu hastalar ya sona bırakılmalı ya da dezenfeksiyon süresi en az 30-40 dakika olmalıdır. Bronkoskopi sırasında ekip eldiven, koruyucu elbise, maske, bone ve gözlük kullanmalıdır. Bronkoskoplar işlem sonrası ayrı bir odada dezenfekte edilmelidir. Enfeksiyon kontrol komitesi tarafından periyodik olarak kontrolü de yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. *Barbato A, Magarotto M, Crivellaro M, Novello A Jr, Cracco A, de Blic J,et al. The use of pediatric bronchoscope, flexible and rigid, in 51 European Centres. Eur Respir J 1997; 10: 1761–6.*
2. *Balfour-Lynn IM Spencer H. Bronchoscopy – how and when? Paediatric Respiratory Reviews 2002; 3: 255-64.*
3. *Brownlee KG, Crabbe DC. Pediatric bronchoscopy. Arch Dis Child 1997; 77: 272–5.*
4. *Zavala, DC. Diagnostic fiberoptic bronchoscopy: techniques and results of biopsy in 600 patients. Chest 1975; 68,12-19.*
5. *Smyth CM1, Stead RJ. Survey of flexible fibreoptic bronchoscopy in the United Kingdom. Eur Respir J 2002; 19: 458-63.*
6. *Nicolai T. Pediatric bronchoscopy. Pediatr Pulmonol 2001; 31: 150-64.*
7. *Nicolai T. The role of rigid and flexible bronchoscopy in children. Paediatr Respir Rev 2011; 12: 190-5.*
8. *Nussbaum E. Pediatric fiberoptic bronchoscopy: Clinical experience with 2,836 bronchoscopies. Pediatric Critical Care Medicine 2002; 3: 171-6.*
9. *Wood RE, Fink RJ. Applications of flexible fiberoptic bronchoscopes in infants and children.*

Chest 1978; 73: 737-40.
10. *Schellhase DE. Pediatric flexible airway endoscopy. Curr Opin Pediatr 2002; 14: 327-33.*
11. *Perez CR, Wood RE. Update on pediatric flexible bronchoscopy. Pediatr Clin North Am 1994; 41: 385-400.*
12. *Nussbaum E. Flexible fiberoptic bronchoscopy and laryngoscopy in infants and children. Laryngoscope 1983; 93: 1073-5.*
13. *Wood RE. Spelunking in the pediatric airways: explorations with the flexible fiberoptic bronchoscope. Pediatric Clin North Am 1985; 31: 785–99.*
14. *British Thoracic Society guidelines on diagnostic flexible bronchoscopy. Thorax 2001; 56: Suppl. I, 1–121.*
15. *Erdem E, Gokdemir Y, Unal F, Ersu R, Karadag B, Karakoc F. Flexible bronchoscopy as a valuable tool in the evaluation of infants with stridor. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2013; 270: 21-5.*
16. *De Schutte I, Dreesman A, Soetens O, De Waele M, Crokaert F, Verhaegen J,et al. In young children, persistent wheezing is associated with bronchial bacterial infection: a retrospective analysis. BMC Pediatr 2012; 22: 83.*
17. *Karakoc F, Cakir E, Ersu R, Uyan ZS, Colak B, Karadag B, et al. Late diagnosis of foreign body aspiration in children with chronic respiratory symptoms.Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2007; 71:241-6.*
18. *de Blic J, Azevedo I, Burren CP, Le Bourgeois M, Lallemand D, Scheinmann P. The value of flexible bronchoscopy in childhood pulmonary tuberculosis. Chest 1991; 100:688-92.*
19. *Somu N, Swaminathan S, Paramasivan CN, Vijayasekaran D, Chandrabhooshanam A, Vijayan VK, et al. Value of bronchoalveolar lavage and gastric lavage in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children. Tuber Lung Dis 1995; 76: 295-9.*
20. *Chan S, Abadco DL, Steiner P. Role of flexible fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of childhood endobronchial tuberculosis. Pediatr Infect Dis J 1994; 13: 506-9.*
21. *Efrati O, Sadeh-Gornik U, Modan-Moses D, Barak A, Szeinberg A, Vardi A,et al. Flexible bronchoscopy and bronchoalveolar lavage in pediatric patients with lung disease. Pediatr Crit Care Med 2009; 10: 80-4.*
22. *Cakir E, Uyan ZS, Oktem S, Karakoc F, Ersu R, Karadag B, et al. Flexible bronchoscopy for diagnosis and follow up of childhood endobronchial tuberculosis. Pediatr Infect Dis J 2008; 27: 783-7.*
23. *Lehto JT, Koskinen PK, Anttila VJ, Lautenschlager I, Lemström K, Sipponen J, et al. Bronchoscopy in the diagnosis and surveillance of respiratory infections in lung and heart-lung transplant recipients. Transpl Int 2005; 18: 562-71.*
24. *Dishop MK, Mallory GB, White FV. Pediatric lung transplantation: perspectives for the pathologist. Pediatr Dev Pathol 2008; 11: 85-105.*
25. *Efrati O, Gonik U, Bielorai B, Modan-Moses D, Neumann Y, Szeinberg A, et al. Fiberoptic bronchoscopy and bronchoalveolar lavage for the evaluation of pulmonary disease in children with primary immunodeficiency and cancer. Pediatr Blood Cancer 2007; 48: 324-9.*
26. *Kut A, Cakır E, Gokdemir Y, Midyat L, Ersu R, Erdem E, et al. Intrinsic Endobronchial obstruction in children from Turkey: evaluation of 2555 flexible bronchoscopic procedures. Respiration 2013;85: 43-8.*
27. *Kut A, Karakoç F, Karadağ B ve ark. Çocukluk çağında fleksibl bronkoskopi uygulaması: 169 olgunun değerlendirilmesi. T Klin J Pediatr 2001; 10: 197-201.*
28. *Cerda J1, Chacón J, Reichhard C, Bertrand P, Holmgren NL, Clavería C, et al. Flexible fiberoptic bronchoscopy in children with heart diseases: a twelve years experience. Pediatr Pulmonol 2007; 42: 319-24.*
29. *Lee SL, Cheung YF, Leung MP, Ng YK, Tsoi NS. Airway obstruction in children with congenital heart disease: assessment by flexible bronchoscopy. Pediatr Pulmonol 2002; 34: 304-11.*
30. *Bar-Zohar D1, Sivan Y. The yield of flexible fiberoptic bronchoscopy in pediatric intensive care patients. Chest 2004; 126: 1353-9.*

31. *Jolliet P, Chevrolet J. Bronchoscopy in the intensive care unit. Intensive Care Med 1992; 18: 160-9.*
32. *Tai DY. Bronchoscopy in the intensive care unit (ICU). Ann Acad Med Singapore 1998;27:552-9.*
33. *Dellinger RP, Bandi V. Bronchoscopy in the intensive care unit. Crit Care Clin 1992; 8:755-72.*
34. *Vijayasekaran D, Kalpana S, Ramachandran P, Nedunchelian K. Indications and outcome of flexible bronchoscopy in neonates. Indian J Pediatr 2012; 79: 1181-4.*
35. *Kamat PP, Popler J, Davis J, Leong T, Piland SC, Simon D, et al. Use of flexible bronchoscopy in pediatric patients receiving extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) support. Pediatr Pulmonol 2011; 46: 1108-13.*
36. *Wood RE. Flexible bronchoscopy in children. In: Hilman BC, ed. Pediatric Respiratory Disease: Diagnosis and Treatment. Philadelphia: Saunders WB; 1998: 111-6.*
37. *de Blic J, Marchac V, Scheinmann P. Complications of flexible bronchoscopy in children: prospective study of 1,328 procedures. Eur Respir J 2002; 20: 1271-6.*
38. *Midulla F, de Blic J, Barbato A, Bush A, Eber E, Kotecha S, et al. Flexible endoscopy of paediatric airways. Eur Respir J 2003; 22: 698-708.*
39. *Abu-Hasan MN, Chesrown SE, Jantz MA. Successful use of bronchoscopic lung insufflation to treat left lung atelactasis. Pediatric Pulmonology 2013; 48: 306-9.*
40. *Doğru D, Yalçin E, Aslan AT, Ocal T, Ozçelik U, Güçer S, et al. Successful unilateral partial lung lavage in a child with pulmonary alveolar proteinosis. J Clin Anesth 2009; 21: 127-30.*
41. *Zhao Y, Jiao J, Shan Z, Fan Q, Hu J, Zhang Q, et al. Effective management of main bronchial rupture in patients with chest trauma. Thorac Cardiovasc Surg 2007; 55:447-9.*
42. *Hövener B, Henneberg U. Limitation of prolonged nasotracheal intubation. Anaesthesist 1975; 24: 529-33.*
43. *Gwely NN. Blunt traumatic bronchial rupture in patients younger than 18 years. Asian Cardiovasc Thorac Ann 2009;17: 598-603.*
44. *Bai C, Huang H, Yao X, Zhu S, Li B, Hang J, et al. Application of flexible bronchoscopy in inhalation lung injury. Diagn Pathol 2013; 8: 174.*
45. *Mosier MJ, Pham TN, Park DR, Simmons J, Klein MB, Gibran NS. Predictive value of bronchoscopy in assessing the severity of inhalation injury. J Burn Care Res 2012; 33: 65-73.*
46. *Richter GT, Ryckman F, Brown RL, Rutter MJ. Endoscopic management of recurrent tracheoesophageal fistula. J Pediatr Surg 2008; 43: 238-45.*
47. *Filston HC, Rankin JS, Kirks DR. The diagnosis of primary and recurrent tracheoesophageal fistulas: value of selective catheterization. J Pediatr Surg 1982; 17: 144-8.*
48. *Ernst A, Silvestri GA, Johnstone D; American College of Chest Physicians. Interventional pulmonary procedures: Guidelines from the American College of Chest Physicians. Chest 2003; 123: 1693-717.*
49. *Donato LL, Mai Hong Tran T, Ammouche C, Musani AI. Pediatric interventional bronchoscopy. Clin Chest Med 2013; 34: 569-82.*
50. *Sanchez Nieto JM, Carillo Alcaraz A. The role of bronchoalveolar lavage in the diagnosis of bacterial pneumonia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1995; 14: 839-50.*
51. *Schellhase DE, Tamez JR, Menendez AA, Morris MG, Fowler GW, Lensing SY. High fever after bronchoscopy and bronchoalveolar lavage in noncritically ill immunocompetent children. Pediatr Pulmonol 1999; 28: 139–44.*
52. *Stoeppel CM, Eriksson EA, Diaz-Flores R, Coffie P, Koshy J, Kacir C, et al. Guiding the management of intubated patients with pneumonia and ventilator-associated events using serial catheter-directed bronchoalveolar lavage. J Trauma Acute Care Surg 2014; 76: 1264-9.*
53. *Ionas M, Ferrer R, Angrill J, Ferrer M, Torres A. Microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. Eur Respir J 2001; 17:791-801.*
54. *Fabregas N, Torres A, El-Ebiary M, Ramírez J, Hernández C, González J, et al. Histopathologic and microbiologic aspects of ventilator-associated pneumonia. Anesthesiology 1996; 84:760-71.*

55. *Kuehnhardt D, Hannemann M, Schmidt B, Heider U, Possinger K, Eucker J. Therapeutic implication of BAL in patients with neutropenia. Ann Hematol 2009; 88: 1249-56.*
56. *Aoun M, Klastersky J. Respiratory infections in the immunocompromised patient. Int J Antimicrob Agents 1993; 3 Suppl 1:S99-S108.*
57. *Rouby JJ, Martin DLE, Poete P, Nicolas MH, Bodin L, Jarlier V, et al. Nosocomial bronchopneumonia in the critically ill. Histologic and bacteriologic aspects. Am Rev Repir Dis 1992;146:1059-66.*
58. *Avni T, Levy I, Sprecher H, Yahav D, Leibovici L, Paul M. Diagnostic accuracy of PCR alone compared to galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid for diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis: a systematic review. J Clin Microbiol 2012; 50: 3652-8.*
59. *Meduri GU, Kohler G, Headly S, Tolley E, Stentz F, Postlethwaite A.Inflammatory cytokines in the BAL of patients with ARDS. Chest 1995;108:1303-14.*
60. *Visner G, Faro A, Zander DS. Role of Transbronchial Biopsies in Pediatric Lung Diseases. Chest 2004; 126: 273-80.*
61. *Nussbaum E, Zagnoev M. Pediatric Fiberoptic Bronchoscopy With a Laryngeal Mask Airway. Chest 2001; 120:614–6.*
62. *Umutoğlu T, Gedik AH, Bakan M, Topuz U, Daşkaya H, Öztürk E, et al. Tanısal pediatrik videobronkoskoip girişimlerinde havayolu destek manevralarının glottis görüntülemesi üzerine etkileri. Türk Toraks Derneği 17. Yıllık Kongresi, Antalya Poster sunumu.*
63. *Antoniades N, Worsnop C. Topical lidocaine through the bronchoscope reduces cough rate during bronchoscopy. Respirology 2009; 14: 873-6*
64. *Cowl CT, Prakash UB, Kruger BR.The role of anticholinergics in bronchoscopy. A randomized clinical trial. Chest. 2000 Jul;118(1):188-92.*
65. *Chhajed PN, Wallner J, Stolz D, Baty F, Strobel W, Brutsche M,et al. Sedative drug requiements during flexible bronchoscopy. Respiration 2005; 72: 617-21.*
66. *Horn E, Nesbit SA. Pharmacology and pharmacokinetics of sedatives and analgesics. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2004; 14: 247-68.*
67. *Houghton CM, Raghuram A, Sullivan PJ, O'Driscoll R. Pre-medication for bronchoscopy: a randomised double blind trial comparing alfentanil with midazolam. Respir Med 2004; 98: 1102-7.*
68. *Kristensen MS, Milman N, Jarnvig IL. Pulse oximetry at fibre-optic bronchoscopy in local anaesthesia: indication for postbronchoscopy oxygen supplementation? Respir Med 1998; 92: 432-7.*

BÖLÜM 5

Alerji Testleri

Ayşegül Akan

Alerji, spesifik immünolojik bir tetikleyiciye karşı ortaya çıkan hipersensitivite reaksiyonu olarak tanımlanmaktadır (1). Gelişmiş ülkelerde büyük bir sorun olan çocukluk çağı alerjik hastalıklarının önemi, gelişmekte olan ülkeler için de giderek artmaktadır (2). Hızla devam eden teknolojik gelişmelere rağmen klinik öykü alerjik hastalıkların tanısında temel bilgi kaynağı olmaya devam etmektedir. Alerji testleri, ancak klinik bulgular ve öykü ile birlikte değerlendirildiğinde tanıya yardımcı olabilmektedir. Solunum yolu alerjik hastalıklarının tanısı alerjik semptomlar ile pozitif test sonuçlarının birlikte değerlendirilmesiyle mümkün olmaktadır (3). Alerjik olabileceği düşünülen şikâyetlerin tetiklendiği yer (okul, ev, dış ortam), zaman (mevsimsel, günlük değişiklikler), iklim değişiklikleri (yaşanılan şehir, yer değişikliği –deniz kenarı, iç kesimler veya kırsal, kentsel alan) veya hayvan teması (kedi, köpek, kuş vb) ile ilişkisi olup olmadığı dikkatle sorgulanmalıdır. Böylece araştırılacak olan alerjen ve kullanılacak olan alerji testleri doğru bir şekilde belirlenebilir (4).

Alerji testleri alerjik hastalık tanı ve izlemi, alerjenden korunma yöntemlerinin belirlenmesi, spesifik alerjen tedavisinin seçilmesi (ilaç tedavisi veya immünoterapi) ve alerjik hastalık geliştirme riski yüksek olan hastaların erken tanımlanabilmesi amacıyla kullanılmaktadır.[1]

Klinikte kullanılan alerji testleri temel olarak hasta üzerinde uygulanan (*in vivo*) ve hastadan alınan biyolojik örneklerde bakılan (*in vitro*) testler olarak ikiye ayrılmaktadır (4). Bu bölümde *in vivo* testler başlığı altında deri testleri (epidermal ve intradermal), yama testi ve provokasyon testleri (bronşiyal, nazal, oral, konjunktival); *in vitro* testler olarak eozinofil sayımı (periferik kan, nazal ve indüklenmiş balgamda), immünglobulin E (IgE) (total ve serum spesifik IgE) ve bazofil aktivasyon testlerinden bahsedilecektir.

İn vivo Testler

Deri testleri

Deri testi, alerjene özgü IgE'yi saptamada kullanılan tek *in vivo* yöntemdir. Deri testleri Backley tarafından 1865 yılında geliştirilmesinden beri alerjik hastalıkların tanısında birincil tanı yöntemi olarak kullanılmaktadır. Prik test yöntemi 1924'te Lewis ve Grant tarafından tanımlanmıştır. Kullanılan test yöntemleri, materyalleri, alerjen kaynakları ve konsantrasyonları sürekli gelişmekte, ilgili validasyon ve standardizasyonları yapılmaktadır. Hangi yöntem kullanılırsa kullanılsın teste başlamadan önce gerekli önlemler alınmalıdır (**Tablo 1**) (3,5)

Epidermal testler

Prik testleri aeroalerjenlere, besinlere ve ilaçlara karşı ciltte oluşan tip 1 alerjik reaksiyonları ortaya çıkarmak için kullanılır. *European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI)* ve *US Joint Council of Allergy Asthma and Immunology* tarafından IgE-aracılı alerjik hastalıkların tanısında primer tanı yöntemi olarak önerilmektedir (1,6).

Testler sıklıkla ön kolun volar yüzünde yapılır. Küçük çocuklarda sırta da konulabilir. Ancak sırt bölgesinde epidermisin daha hassas olduğu ve yanlış pozitif sonuçlara neden olabileceği unutulmamalıdır. Epidermal testler için alt yaş sınırı bulunmamaktadır, ancak iki yaşından küçük hastalarda sonuçlar yorumlanırken dikkatli olunması önerilmektedir (6).

Tablo 1: Deri testi öncesinde alınması gereken önlemler (3)
• Sistemik reaksiyonlara hızla müdahale edebilecek bir hekim bulunmadan asla test yapılmamalıdır.
• Epinefrin de içerecek şekilde acil müdahale seti hazır bulunmalıdır.
• Test öncesinde alerjik semptomları olan hastada dikkatli olunmalıdır.
• Kullanılacak alerjen içeriğinin uygunluğu, stabilitesi ve konsantrasyonu kontrol edilmelidir.
• Test pozitif ve negatif kontrol solüsyonları içermelidir.
• Hastanın dermografizmi olmadığından emin olunmalıdır.
• Test öncesinde hastanın aldığı tedaviler ve son doz zamanı sorgulanmalıdır (antihistaminikler, trisiklik antidepresanlar, kortikosteroidler vb).
• Test normal cilt bölgesine uygulanmalıdır.
• Reaksiyonlar doğru zamanda değerlendirilmeli ve kaydedilmelidir.

Deri üzerine konan alerjen özütü prik testinde hipodermik iğne veya lanset 45°-60° açı ile, *puncture* testte dik açı ile uygulanır. Prik testte iğne ile epidermis hafifçe kaldırılır (3). Her iki testte de epidermis kanamamalıdır. Her alerjen için ayrı iğne kullanılmalı, iğneler tek kullanımlık olmalıdır (3,7). Test uygulandıktan sonra alerjen solüsyonunun fazlası nazikçe silinmelidir. Yanlış sonuçlara neden olmamak için dikkat edilmesi gereken diğer noktalar şunlardır: Her alerjen arasındaki uzaklık en az 2 cm olmalıdır, test konulurken kanamaya yol açılmamalı, ancak yanlış negatif sonuçlara neden olmamak için epidermis yeterince delinmelidir, alerjen solüsyonları test yüzeyinde birbirine karışmamalıdır (5). Testler konulduktan sonra pozitif kontrol (histamin, 10 mg/ml) ve negatif kontrol konulmalıdır. Alerjen reaksiyonları 15.-20. dakikada zirve pozitifliğe ulaşır ve histamin konulduktan 8-15 dakika sonra okunmalıdır (6). Test sonuçları değerlendirilirken hem eritem hem de endurasyon ölçülmelidir. Sadece endurasyon çapının ölçülmesini yeterli bulan merkezler de bulunmaktadır. Ölçüm yapılırken en geniş eritem/endurasyon çapı ve ona dik olan diğer en büyük çap ölçülür. Bu iki çap toplanıp ikiye bölünerek ortalama endurasyon çapı belirlenir (6). Test reaksiyonunun pozitif olarak değerlendirilebilmesi için negatif kontrolden >3 mm daha büyük endurasyon çapı olmalıdır. Negatif kontroldeki reaksiyon da 3 mm'den daha büyük olmamalıdır. Günümüzde kullanılan pozitif kontrol konsantrasyonlarında (histamin 10 mg/ml) 5-8 mm boyutlarında endurasyon beklenmektedir. Bu reaksiyonun saptanmadığı durumlarda cilt yanıtını bozan nedenler araştırılmalıdır. Bunlar başta H_1 histamin reseptör antagonistleri, topikal kortikosteroidler, trisiklik antidepresanlar, dopamin, klonidin gibi ilaçların test öncesinde kullanılmış olmasıdır. Kronik böbrek yetmezliği, kronik hemodiyaliz, kanser, spinal kord hasarı, periferik sinir hastalıkları (diyabetik nöropati) gibi durumlarda da cildin endurasyon yanıtının azaldığı bildirilmiştir (3). Pozitif test sonuçları alerjik duyarlanmayı göstermekle birlikte, alerjik hastalık tanısı için klinik öykü ile birlikte değerlendirilmelidir (6). Farklı toplumlarda %8-30 oranında asemptomatik duyarlanma olduğu bildirilmiştir (3).

Testte kullanılacak alerjen solüsyonlarının standart konsantrasyonda ve stabil olmasına dikkat edilmelidir. Bazı besinlerin alerjen içeriklerinin stabil olarak korunması zor olduğundan, taze besinler kullanılarak prik-prik yöntemi ile test yapılabilir. Bu yöntemde test iğnesi önce taze besine batırılıp daha sonra hastanın cildine uygulanır (8). Test sırasında kullanılacak alerjenler hastanın yaşı, yaşanılan coğrafi bölgenin özellikleri ve klinik öyküye göre seçilmelidir (1). Epidermal testler genel olarak güvenli testlerdir. Sistemik reaksiyon sıklığı %0.26-0.52 arasında bildirilmiştir. Ölümcül reaksiyon bildirilmemiştir (9,10).

Küçük yaşta test yapılan hastalarda besinler ve ev içi alerjen duyarlanması zamanla polenler ve ev dışı küf alerjenleriyle duyarlanmaya dönüşeceğinden, epidermal testler tekrarlanmalıdır. Prik/*puncture* testin tekrarlanmasını gerektiren diğer du-

rumlar hastanın yeni bir ev hayvanı edinmesi veya yaşanılan bölgenin değişmesi gibi yeni alerjenlere maruziyet ve venom immünoterapisinde tedaviye yanıtı değerlendirmek amacıyla yapılan prik testi titrasyonudur. Bunlar dışında epidermal testlerin tekrarı önerilmemektedir (3).

İntradermal testler

İlk olarak Mantoux tarafından 1908'de tanımlanmıştır. Bu testte 0.05-0.1 ml alerjen tüberkülin enjektörü ile intrakütanöz olarak uygulanır. Enjeksiyon öncesi hava kabarcıkları giderilmelidir. Subepidermal kapiler yatağı zedelememek için dikkatli olunmalıdır, çünkü alerjenin kanla teması yanlış pozitif sonuçlara neden olabilir. İğnenin eğimli uç kısmı cilde bakacak şekilde 45° açıyla cilde girilmeli, ortalama 4 mm çaplı bir kabarcık oluşturmak için 0.03-0.05 ml alerjen cilt altına verilmelidir (3). Negatif kontrol de kullanılmalıdır. Test konulduktan 10-15 dakika sonra okunmalı, hem eritem hem de endurasyon çapı kaydedilmelidir. Test konulan bölgelerin çok yakın olması, enjekte edilen hacmin yüksek olması (>0.1 ml), alerjenin yüksek konsantrasyonda uygulanması, enjektör içinde hava kalması nedeniyle sıçrama reaksiyonuna neden olunması, intrakütanöz kanama oluşması ve çok sayıda testin aynı anda konularak sistemik reaksiyona neden olunması gibi hatalar yanlış pozitif değerlendirmelere yol açabilmektedir (6).

Epidermal testlere göre intradermal testlerin duyarlılığı daha yüksek ancak özgüllüğü daha düşüktür, yani yanlış pozitiflik oranı yüksektir. Bu nedenle tüm alerjenlerle kullanımı uygun değildir. Özellikle polenler ve besinlerde kullanımı pek çok merkezde terk edilmiştir. Ancak arı venomu ve ilaç (penisilinler, heparin, insülin, kas gevşeticiler) alerjileri ve anafilaksisinde tanısal değeri epidermal testlere göre daha yüksektir (6).

Sistemik reaksiyon riski daha yüksek olması nedeniyle hastalar en az 20 dakika hekim gözetiminde bulundurulmalıdır. Anafilaksi riski yüksek olan hastalarda, teste önce epidermal testle başlanıp ardından prik test konsantrasyonunun 100-1000 kat seyreltilmiş konsantrasyonu ile intradermal teste başlamak önerilebilir (6).

Yama Testi

İlk olarak 1896 yılında Jadassohn tarafından tanımlanmıştır. Tip 4 gecikmiş hipersensitivite reaksiyonu olan alerjik kontakt dermatit (AKD) tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir. Bu test yönteminde amaç iritasyon yaratmayacak dozdaki alerjenin duyarlanmaya neden olmayan bir yama sistemi aracılığıyla tip 4 reaksiyon oluşmasını sağlayacak yeterli süre kadar ciltle temasını sağlamaktır (6). Bu tip reaksiyonda, karşılaşmadan yaklaşık 48 saat sonra maksimuma ulaşan egzematöz reaksiyon oluşur. Testler 48. saatte kaldırılır, okuma 48. ve 72. saatlerde yapılır. Ek okumalar 96. saatte hatta 7. günde de yapılabilir (6).

Kronik egzaması olan hastalarda mesleki temas, kişisel bakım ürünleri ve kozmetik ürünlerden şüphelenilen durumlarda AKD ve irritan kontakt dermatit tanısında kullanılır. Atopik egzaması olan hastalarda kullanılan topikal tedavilerin egzematöz reaksiyona yol açma ihtimali göz ardı edilmemeli ve şüphelenildiğinde yama testi uygulanmalıdır (6). Diğer yandan *atopi yama testi,* atopik egzaması olan veya gastrointestinal semptomları bulunan hastalarda besin alerjisinden şüphelenildiğinde kullanılabilir. Ancak bu durumlarda kesin tanı ancak besin provokasyon testi ile konulabilir (1).

Bu test için yama testi üniteleri (*Finn chamber* veya *IQ chamb*er) içine vazelin veya sıvı taşıyıcılar yardımıyla test materyalleri konur. Bu materyaller hastanın cildine temas edecek şekilde sırt bölgesine hipoalerjenik bantlarla sabitlenir. Test skapulalar üzerine veya sırtın orta hattına konmamalıdır. Test 48 saat boyunca cilde temas etmeli ve ıslanmamalıdır. Diğer bir yöntemde de kullanıma hazır bantlar uygulanmaktadır. Bunlardan biri ülkemizde de bulunan ve FDA (*Food and Drug Administration*) tarafından onaylanmış olan TRUE testtir (Thin Layer Rapid Use Epicutaneous Test). Bu test standart konsantrasyonda 34 alerjen içermektedir (6).

Provokasyon Testleri

Nazal provokasyon testi

Klinik kullanımı sınırlı olup daha çok araştırma amacıyla uygulanmaktadır. Kesin tanı konusunda şüphe olduğunda veya tedavi yöntemlerinin etkililiğini değerlendirmede objektif bir yöntemdir. Özellikle yeni tedavi ajanlarının etkililiğini değerlendirmede tercih edilebilmektedir. Test sırasında oluşan subjektif semptomlar veya nazal hava yolu direnci, hapşırık sayısı veya nazal sekresyonlardaki enflamatuar mediatörler kullanılarak objektif bir değerlendirme de yapılabilir. Katı veya sıvı formdaki alerjenler nazal mukozaya kâğıt disk, pipet, enjektör veya spreyle uygulanabilir. Ancak alerjen nazal mukozaya uygulanırken tüm mukozaya eşit dağılması sağlanmalı ve alt solunum yollarına ilerleyerek sistemik semptomlara neden olması engellenmelidir. Bu nedenle, kötü kontrollü astım varlığında, immünoterapi veya deri testi sırasında sistemik alerji öyküsü, oral veya orofaringeal anjiyoödem öyküsü varlığında tercih edilmemelidir (6,11).

Konjunktiva provokasyon testi

Daha çok şüpheli lokalize göz alerjilerinin tanısında faydalı bulunsa da, bazı vakalarda nazal alerjik bulguların ortaya çıkarılmasında da fayda sağlayabileceği düşünülmektedir. Kaşıntı semptomu ile birlikte göz yaşı hacmi, mukus miktarı, palpebral veya bulbar eritem gibi objektif bulgular ile değerlendirilir. Kuru veya sıvı haldeki alerjen için en iyi uygulama yeri alt konjunktival fornikstir (6).

Oral provokasyon testi
Besin ve ilaç alerjisi tanısında hem klinik pratikte hem de araştırma amaçlı kullanılabilen, çok önemli testlerdir. Deri prik testleri ve spesifik IgE testleri besin alerjisi tanısı koymak için tek başlarına yeterli değildir. İlaç alerjileri için ise spesifik IgE testlerinin (deri prik testi ve serum spesifik IgE testleri) değeri çok daha sınırlıdır. Besin ve ilaç alerjisi tanısında dünyaca kabul edilen tek altın standart yöntem provokasyon testidir. Ancak kuvvetli bir destekleyici öykü (özellikle besin/ilaç alımı ile tetiklenen anafilaksi bulguları) ile spesifik IgE varlığında (deri prik testi ve/veya serum spesifik IgE ile) provokasyon testi gerekmeyebilir, hatta uygun acil müdahale ve yoğun bakım koşulları sağlanamıyorsa yapılmaması önerilir. Ne var ki klinik semptomların yetersiz olduğu veya sadece subjektif semptomların (baş ağrısı, mide bulantısı vb) varlığında besin/ilaç alerjisi tanısı ancak oral provokasyon testiyle konabilir. Altın standart yöntem çift kör plasebo kontrollü provokasyon testidir. Bu yöntemde yanlış pozitiflik oranı diğer testler ile karşılaştırıldığında düşüktür. İlaç parenteral yoldan kullanıldığında şikâyet oluşmuşsa provokasyon testi bu yolla yapılmalıdır. İmmünglobülin E aracılı olmayan besin alerjilerinin (atopik dermatit, enterokolit) ve ilaç alerjilerinin (geç gelişen makülopapüler döküntüler) tanısında spesifik IgE testlerinin yararlı olmaması nedeniyle tek tanı yöntemi provokasyon testleridir. Provokasyonu yapılacak olan şüpheli besin/ilaç, reaksiyon oluşturmayacağı bilinen en düşük dozdan başlanarak, 15-30 dakika aralıklarla doz artırılarak verilir. Tüm provokasyon testleri alerji hekimi gözetiminde ve ortaya çıkabilecek reaksiyonlara uygun ve zamanında müdahale edilebilecek ortam sağlandıktan sonra yapılmalıdır (12,13).

Bronş provokasyon testleri
İlgili bölümde bahsedilmiştir.

İn Vitro Testler

Eozinofil Sayımı
Alerjik hastalıkların temel efektör hücrelerinden olmaları nedeniyle eozinofiller, periferik kanda ve ilgili dokularda sıklıkla artmış olarak bulunur.

Periferik kan eozinofil sayımı
Periferik kanda eozinofil sayısının >450/µl veya total lökositlerin >%4 olması eozinofili olarak tanımlanır. Alerjen maruziyeti ile dolaşımdaki eozinofil sayısı artabilir veya bazı enfeksiyonlar ve sistemik kortikosteroid kullanımı ile azalabilir. Alerjik hastalıkların varlığında her zaman eozinofili bulunmayabilir. Aynı şekilde, eozinofili bulunması da her zaman alerjik hastalığı göstermez (**Tablo 2**). Bu nedenle tanısal

Tablo 2: Çocukluk çağında eozinofili ayırıcı tanısı (14)	
Fizyolojik	Prematürite Hiperalimentasyon alan süt çocuğu Ailesel
Enfeksiyonlar	Paraziter (dokuyu invaze eden helmintler: Trişinozis, Strongyloidozis, Pneumosistozis, Filariazis, Sistiserkozis, kütanöz ve viseral larva migrans, ekinokokkozis) Bakteriyel (Brusellozis, Tularemi, Kedi tırmığı hastalığı, Klamidya) Fungal (Histoplazmozis, Blastomikoz, Koksidiomikozis, Alerjik bronkopulmoner aspergillozis) Mikobakteriyel (Tüberküloz, Lepra) Viral (Hepatit A, Hepatit B, Hepatit C, Ebstein-Barr virüsü)
Pulmoner	Alerjik (rinit, astım) Löeffler sendromu Hipersensitivite pnömonisi Eozinofilik pnömoni Pulmoner interstisyel eozinofili
Dermatolojik	Atopik dermatit Pemfigus Dermatitis herpetiformis İnfantil eozinofilik püstüler folikülit Epizodik anjiyoödem ve ürtiker Eozinofilik fasiitis (Schulman sendromu) Eozinofilik sellülit (Well sendromu) Kimura hastalığı
Onkolojik	Neoplazm (akciğer, gastrointestinal) Hodgkin hastalığı, lösemi Miyelofibrozis
İmmünolojik	T hücre immün yetmezlikleri Hiper IgE (Job) sendromu Wiskott Aldrich sendromu Graft versus host hastalığı İlaç alerjisi Post-radyasyon, post-splenektomi
Endokrin	Postadrenalektomi Addison hastalığı Panhipopituitarizm
Kardiyovasküler	Löeffler hastalığı (fibroplastik endokardit) Konjenital kalp hastalığı Hipersensitivite vasküliti
Gastrointestinal	İnek sütü alerjisi Enflamatuar barsak hastalığı Eozinofilik özofajit Eozinofilik gastroenterit

değeri yüksek değildir. Ayrıca ilaç alerjileri ve eozinofilik pnömoni gibi durumlarda periferik kanda eozinofili olmadığı halde ilgili dokularda artmış eozinofil yoğunluğu saptanabilir (14).

Nazal eozinofili
Nazal mukus yaymasında eozinofillerin tüm hücrelere oranının küçük çocuklarda >%4, adölesan ve erişkinlerde ise >%10 olması nazal eozinofili olarak tanımlanır. Periferik kanda eozinofili bulunmasına göre alerjik rinit tanısında daha özgüldür ve diğer rinit nedenlerinden ayırt etmeyi sağlar. Topikal nazal steroidlere yanıtın iyi bir göstergesidir. Ancak tekniğinin zorluğu ve yeterli özgüllük ve duyarlılığa sahip olmaması nedeniyle günümüzde kullanımı terk edilmiştir (14).

Balgamda eozinofili
İlgili bölümde bahsedilmiştir.

İmmünglobulin E (IgE)

Serum total IgE
İmmünglobulin E ilk olarak 1967'de tip 1 hipersensitivite yanıtının humoral göstergesi olarak görev yapan bir immünglobulin olarak tanımlanmıştır. Kanda dört zincirli monomerik protein olarak bulunan IgE, 190 kilo Dalton ağırlığındadır. Serumdaki miktarı genel olarak litre başına kilo birim (kU/L) olarak ifade edilir. Bir ünite 2.42 ng proteine eşittir. Maternal IgE plasentadan geçmez. Fetus intrauterin 11. haftadan itibaren IgE sentezleyebilmektedir. Alerjen uyarısı olmadığı için anne karnında iken fetal IgE'nin düşük olması beklenir. Doğumdan itibaren hayatın ilk yıllarında giderek yükselen IgE, adolesan yıllarında zirve yapar. Daha sonra erişkin yaşlara doğru düşer. Yaşın yanı sıra cinsiyet, ırk, genetik özellikler, alerjik olmayan bazı hastalıklar (**Tablo 3**), sigara ve alerjen maruziyeti IgE artışına yol açabilmektedir (14).

Alerjik hastalıklar içinde serum IgE'yi en çok yükselten atopik dermatittir. Alerjik astımlı hastalardaki düzeyler alerjik riniti olan hastalardan daha yüksek bulunmuştur. Alerjik hastalığı olan hastaların yarısında IgE normal sınırlarda bulunmaktadır. Genel olarak alerjik hastaların ortalama IgE değeri alerjik olmayan hastalara göre daha yüksek olmasına rağmen, IgE değerlerinde belirgin örtüşme olması nedeniyle alerjik hastalıklar için tanısal değeri bulunmamaktadır. Total IgE ölçümünün en önemli olduğu hastalık alerjik bronkopulmoner aspergillozistir. Total IgE'nin >1000 ng/ml (>417 kU/L) olması tanı kriterlerinden biridir. Ayrıca hastalık izleminde tedaviye verilen yanıtın değerlendirilmesi ve alevlenmelerin tespit edilmesi amacıyla da kullanılması önerilmektedir (14).

Tablo 3: Yüksek IgE düzeyi ile ilişkili alerjik olmayan hastalıklar	
Paraziter infestasyonlar	Askariazis, Ekinokokozis, Fasioliazis, Kancalı kurt, Filariazis, Onkosekozis, Paragonimiazis, Şiztozomiazis, Strongiloidozis, Trişinozis, Viseral larva migrans
Enfeksiyonlar	Alerjik bronkopulmoner aspergillozis, Sistemik Kandidiazis, Koksidioidomikozis, Sitomegalovirüs, Ebstein-Barr virüs, Lepra
İmmün yetmezlikler	Hiper IgE (Job) sendromu, Selektif IgA eksikliği, Nezeloff sendromu, Timik hipoplazi (DiGeorge sendromu), Wiskott Aldrich sendromu
Neoplastik hastalıklar	Hodgkin hastalığı, IgE miyelomu
Diğer	Yanıklar, kistik fibrozis, kronik akral dermatit, eritema nodozum (streptokokal enfeksiyon), Guillain-Barre sendromu, primer pulmoner hemosiderozis, ilaç ilişkili intestinal nefrit, Kawasaki hastalığı, karaciğer hastalığı, büllöz pemfigus, infantil poliarteritis nodoza, romatoid artrit

Ölçülen total IgE'nin yaşa göre belirtilen sınırların altında olması hastanın alerjik olmadığını göstermemektedir. Çünkü serum total IgE konsantrasyonunun 20 kU/L üzerinde olması alerjen spesifik IgE oluşturabilmek için yeterlidir. Ayrıca çok yüksek IgE değerlerinin (>2500 kU/L) spesifik IgE testlerinde yanlış pozitif sonuçlara neden olabileceği de unutulmamalıdır (15).

Alerjen spesifik IgE

Alerjen spesifik IgE (as-IgE) testleri, serumda bulunan ve spesifik alerjenleri bağlayabilen IgE moleküllerini saptar. Bu testlerin as-IgE'yi tespit etme özellikleri kullanılan alerjen bileşeninin kalitesine, bu bileşene özgü olan spesifik IgE'yi ölçebilme özelliğine ve IgE olmayan izotipleri bağlamadan kaynaklanan karışma derecesine göre değişmektedir (16). Bu testlerle kalitatif (pozitif veya negatif sonuç), semi kantitatif (klas 0, I, II, III, IV, V, VI) ve kantitatif (kIU/L, kU_A/L veya ng/ml) ölçümler yapılabilmektedir. Son yıllarda kantitatif testler daha çok kullanılmaktadır. Analitik duyarlılığı en yüksek olan (0.1 kU_A/L) üç ticari test sistemi *Food and Drug Administration* [ABD Besin ve İlaç İdaresi] (FDA) tarafından onaylanmıştır ancak her sistem farklı IgE popülasyonlarını ölçtüğünden veya IgE antikor ölçümünde etkililik karşılaştırması yapılamadığından, farklı yöntemlerle ölçülmüş test sonuçlarını karşılaştırmak mümkün olmamaktadır. Sonuç olarak, aynı hastadan aynı alerjen için yapılacak as-IgE ölçümü için farklı yöntemlerle farklı sonuçlar elde edilmektedir. Bu nedenle bu testler alerjik hastanın takibinde kullanılacaksa -özellikle besin alerjisi için- her ölçüm aynı yöntemle yapılmalıdır (17).

Tablo 4: *İn vivo* (deri testi) ile *in vitro* (as-IgE) spesifik IgE ölçüm yöntemlerinin karşılaştırılması (14)

	Deri testi	**Serum alerjen spesifik IgE**
Alerjik reaksiyon riski	Var	Yok
Duyarlılık (relatif)	Yüksek	Düşük
Antihistaminlerden etkilenme	Var	Yok
Kortikosteroidlerden etkilenme	Genellikle yok	Yok
Yaygın dermatit ve dermografizmden etkilenme	Var	Yok
Uygulama kolaylığı, düşük hasta anksiyetesi	Yok	Var
Geniş antijen seçme imkanı	Var	Yok
Hızlı sonuç verme	Var	Yok
Pahalı	Hayır	Evet
Semikantitatif	Hayır	Evet
Antijen labilitesi	Evet	Hayır
Hasta tarafından görülebilir	Evet	Hayır
Uzmanlık gerektirir	Evet	Hayır
Kalite kontrolü yapılabilir	Hayır	Evet

Kullanılan ilk ticari yöntem 1972'de kullanıma giren *radioallergosorbent test*'tir (RAST). Bu yöntemde farklı alerjenler kâğıt diske bağlanmıştır. Sisteme sırasıyla önce hastanın serumu eklenerek serumdaki as-IgE moleküllerinin bağlanması sağlanır, sonra bağlanan as-IgE miktarını ölçmek için radyoizotop ile işaretli anti-IgE molekülleri eklenir. Son yıllarda FDA tarafından onaylanan 3 yöntem şöyledir: HYTEC-288 (Hycor Biomedical, Garden Grove, Kanada), Immulite (Siemens Healthcare Diagnostics, Los Angeles, Kanada) ve ImmunoCAP (Phadia AB, Uppsala, İsveç) (17).

Aslında deri testleri ile as-IgE testleri aynı şeyi ölçmektedir. Alerjen spesifik IgE testleri daha pahalı ve uzun dönemde sonuçlanan testlerdir. Ancak aşağıda belirtilen bazı özel durumlarda deri testlerine tercih edilmektedir:

- Alerjen ile karşılaşma sonrası hayatı tehdit eden reaksiyon öyküsü olması
- Deri testi uygulanacak bölgedeki derinin patolojik durumları (aktif dermatit, dermografizm)
- Şiddetli ani tip alerjik reaksiyon geçirdikten sonraki iki haftalık dönem içinde (bu dönemde tüm mast hücre medyatörlerinin boşalmış olması nedeniyle deri

testleri yanlış negatif sonuç verebilmektedir)
- Deri testi sonuçlarını olumsuz etkileyecek tedavilerin kesilemediği durumlarda (antihistaminikler, trisiklik antidepresanlar)
- Hasta kooperasyonunun sağlanamaması durumunda (mental veya fiziksel sorunlar)

Deri testi ve serum as-IgE testinin özellikleri **Tablo 4**'te karşılaştırmalı olarak verilmiştir.

KAYNAKLAR

1. *Eigenmann PA, Atanaskovic-Markovic M, J OBH, et al., Testing children for allergies: why, how, who and when: an updated statement of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Section on Pediatrics and the EAACI-Clemens von Pirquet Foundation. Pediatr Allergy Immunol 2013; 24: 195-209.*
2. *Patel SP, Jarvelin MR, and Little MP, Systematic review of worldwide variations of the prevalence of wheezing symptoms in children. Environ Health 2008; 7: 57.*
3. *Demoly P, Pipet A, Bousquet J. Skin testing in Diagnosis and Management of Respiratory Allergic Diseases. In: Kay AB, Kaplan AP, Bousquet J, Holt PG, eds. Allergy and Allergic Diseases. 2nd ed. Blackwell; 2008. p.1335-45.*
4. *Frew AJ, Kay AB. Principles and Practice of Diagnosis and Treatment of Allergic Disease. In: Kay AB, Kaplan AP, Bousquet J, Holt PG, eds. Allergy and Allergic Diseases. 2nd ed. Blackwell; 2008. p.1321-34.*
5. *Demoly P, Bousquet J, Romano A. In Vivo Methods fot the Study of Allergy. In: Adkinson NF, Bochner BS, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, Simons FER eds. Middleton's Allergy Principles and Practice. 7th ed. Mosby Elsevier; 2009. p.1267-79.*
6. *Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI, et al., Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. Ann Allergy Asthma Immunol 2008; 100: S1-148.*
7. *Kupczyk M, Kuprys I, Gorski P, and Kuna P, Not one lancet for multiple SPT. Allergy 2001; 56: 256-7.*
8. *Dreborg S, Food allergy in pollen-sensitive patients. Ann Allergy 1988; 61: 41-6.*
9. *Codreanu F, Moneret-Vautrin DA, Morisset M, et al., The risk of systemic reactions to skin prick-tests using food allergens: CICBAA data and literature review. Eur Ann Allergy Clin Immunol 2006; 38: 52-4.*
10. *Bordignon V and Burastero SE, Age, gender and reactivity to allergens independently influence skin reactivity to histamine. J Investig Allergol Clin Immunol 2006; 16: 129-35.*
11. *Togias A, Corren J, Wagenmann M. Nasal Provokation Testing. In: Adkinson NF, Bochner BS, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, Simons FER eds. Middleton's Allergy Principles and Practice. 7th ed. Mosby Elsevier; 2009. p.1281-94.*
12. *Wood R. Oral Food Challenge Testing. In: Adkinson NF, Bochner BS, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, Simons FER eds. Middleton's Allergy Principles and Practice. 7th ed. Mosby Elsevier; 2009. p.1309-17.*
13. *Çelik G, Pichler WJ, Adkinson NF. Drug Allergy. In: Adkinson NF, Bochner BS, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, Simons FER eds. Middleton's Allergy Principles and Practice. 7th ed. Mosby Elsevier; 2009. p.1205-26.*
14. *Atkins D, Leung DYM. Diagnosis of Allergic Disease. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF eds. Nelson Textbook of pediatrics. 19th ed. Saunders Elsevier; 2011. p.764-68.*

15. *Stapel SO, Kleine-Tebbe J. Allergy Testing in the LaboraTORY. In: Kay AB, Kaplan AP, Bousquet J, Holt PG, eds. Allergy and Allergic Diseases. 2nd ed. Blackwell; 2008. p.1346-67.*
16. *Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI, et al., The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. J Allergy Clin Immunol 2008; 122: S1-84.*
17. *Sicherer SH and Wood RA, Allergy testing in childhood: using allergen-specific IgE tests. Pediatrics 2012; 129: 193-7.*

BÖLÜM 6

Enflamatuar Biyobelirteçler

H. Haluk Akar
Mehmet Köse

C-reaktif protein (CRP)

CRP ilk 1930 yılında Tillet ve Francis tarafından *S. pneumoniae* pnömonisi olan hastaların serumunda keşfedilmiş ve "C fraksiyon proteini" olarak isimlendirilmiş bir akut faz proteinidir. İlerlemiş enfeksiyon dönemlerinde başlangıca göre daha yüksek olduğu için ilk zamanlarda enfeksiyon biyobelirteci olarak tanımlanmıştır (1). CRP kalsiyum bağımlı ligand bağlayıcı plazma proteinlerinden pentraksin ailesine ait bir protein olup her biri 206 aminoasit içeren beş özdeş polipeptid alt birimden oluşur. Bu alt birimler siklik pentamerik anüler nonkovalent bağlarla bağlıdır (2). Son zamanlarda pentamerik simetri kaybına uğramış daha fazla protrombotik özelliklere sahip monomerik CRP de tanımlanmıştır (3).

CRP, sağlıklı bireylerde oldukça düşük düzeylerde bulunur (<1 mg/dl). Serum düzeyleri enflamasyonun başlamasından 6-8 saat sonra yükselmeye başlar, yaklaşık 48 saat içinde en yüksek değerine ulaşır ve yarılanma ömrü 4-9 saat arasında değişir (4).

Sentezi enflamasyonu takiben interlökin (IL)-6 stimülasyonuyla karaciğerden yapılır, karaciğerden metabolize olur ve 1000 kata kadar artan düzeyleri görülebilir. Karaciğer dışında nöronlar, aterosklerotik plaklar, lenfositler ve yağ hücrelerinde sentezi yapılsa da, buralardan sentezlenen CRP'nin serum düzeylerine etkisi oldukça sınırlıdır.

Şimdiye kadar aşağıda tanımlanmış çeşitli fizyolojik görevleri olmasına rağmen tam olarak anlaşılmış değildir.

1. **Kompleman yolağının aktivasyonu:** CRP çeşitli yapılara bağlanarak (fosfokolinler, lipoproteinler, hasarlı hücre membranları, fosfolipitler, ribonükleoprotein partikülleri, apopitotik hücreler) kompleman yolağını aktifler. Aynı zamanda

mikroorganizmalara da (bakteriler, mantarlar, parazitler ve bitkilerin membran bileşikleri) bağlanarak, dendritik hücrelere yapılan antijen presentasyonunu kolaylaştırır. Yine Faktör H'ye bağlanarak alternatif yolak ve C5 konvertaz üzerinde düzenleyici etki yapabilmektedir.

2. **Antienflamatuar etki:** CRP antienflamatuar etkisini, nötrofil aktivasyonu, adezyonu ve dokulara göçünü engelleyerek, sitokin üretimi ve adezyon moleküllerinin ekspresyonunu azaltarak [örn. interselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1), E ve P selektinler] yapmaktadır. CRP'nin fosfolipazlar ve *platelet-activating factor* (PAF) üzerinde inhibisyon yapma özelliği de vardır.
3. **Proenflamatuar etki:** Yapılan çalışmalarda rekombinant CRP'nin aorta epitel hücreleriyle inkübe edildiğinde IL-8, fibronektin ve plasminojen aktivatör inhibitör 1 (PAI-1) gibi proenflamatuar proteinlerin ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir.
4. **Koagülasyon ve fibrinolizis:** CRP, sepsiste oluşan enflamasyon ile koagülasyon arasında bağlantıyı sağlamaktadır. CRP monositler, endotel hücreleri ve düz kas hücrelerinden doku faktörünün salımına neden olarak, protrombotik sürece katkı sunar ve fibrinolitik sistem üzerinde hasara neden olabilmektedir.
5. **Nitrik Oksit (NO) yolağı:** İnsan CRP'si eksprese edebilen transgenik farelerde femoral arter hasarını takiben lokal ve sistemik NO üretiminin azaldığı gösterilmiştir. Ancak rat çalışmalarında, bunun tersine, CRP inkübasyonunu takiben aort hücrelerinde NO sentezinde artışların olabileceği de bulunmuştur (5).

Serum CRP düzeyleri enflamasyon ve doku hasarını gösteren çeşitli hastalıkların seyri sırasında artabilmektedir (**Tablo 1**). CRP değerleri diurnal ritm göstermez ve yeme-içmeden etkilenmez. Karaciğer yetmezlik durumlarında CRP üretimi etkilenebilse de, diğer patolojiler ve ilaç kullanımından kaynaklanan akut faz protein üretimi etkilemediği sürece CRP düzeylerinde değişiklikler olmaz. Dolayısıyla enflamasyon izleminde CRP düzeylerinin monitörizasyonu önemli bir biyobelirteç olarak karşımıza çıkar. Yine, organik bir hastalığın taranmasında, enfeksiyon ve enflamasyonun tedaviye yanıtının değerlendirmesinde, immün yetmezliklerde araya giren enfeksiyonların saptanmasında CRP düzeylerinden yararlanılabilmektedir (**Tablo 2**) (2). CRP'nin akut enflamasyonda üstlendiği rol tam olarak anlaşılmış olmamakla beraber, mikroorganizmaların fosfolipit bileşenleri ve konağın hasara uğramış hücrelerine bağlanarak bu yapıların makrofajlar tarafından uzaklaştırılmasını sağladığı düşünülmektedir. Diğer akut faz proteinlerine göre akut enflamasyonda daha fazla yükselme eğilimindedir. Yetişkin sepsisinde, özgüllüğü düşük olsa da erken neonatal sepsiste (ilk 24 saat) duyarlılığının yüksek olmasından dolayı oldukça sık kullanılan bir biyobelirteçtir. CRP aynı zamanda cerrahi hastaların postoperatif izlemlerinde de kullanılmaktadır. Enfeksiyon bulgusu olmadığında operasyon sonrası düzeyleri hızlı şekilde normale döner (6).

Tablo 1: CRP'nin klinik kullanım alanları
1) Enflamatuar hastalıklarda aktivitenin değerlendirilmesi
• Juvenil romatoit artrit • Romatoit artrit • Ankilozan spondilit • Reiter hastalığı • Psöriatik artropati • Vaskülitler (Behçet sendromu, Wegener Granulomatozis, Poliarteritis Nodosa, Polimiyaljia Romatika) • Chron hastalığı • Romatizmal ateş • Familyal ateşler (FMF) • Akut pankreatit
2) Enfeksiyon hastalıklarının tanı ve tedavisi
• Bakteriyel endokardit • Neonatal sepsis ve menenjit • Araya giren enfeksiyonlar (SLE ve lösemiler) • Postoperatif komplikasyonlar (enfeksiyon, tromboemboli)
3) Enflamatuar hastalıkların ayırıcı tanısı ve sınıflaması
• SLE ile romatoit artrit • Chron hastalığı ile ülseratif kolit

CRP düzeyleri enfeksiyonun şiddetiyle koreledir. Povoa ve ark. (7) bir çalışmada enfeksiyon durumunda (*cut-off*, 8.7 mg/dL) duyarlılık ve özgüllüğün sırasıyla %93.4 ve %86.1 olduğunu bulmuşlar, tanı kriterine >38.2°C ateşin eklenmesiyle CRP'nin özgüllüğünü %100 olarak hesaplamışlardır. Yine serum CRP düzeyleri ile organ disfonksiyonları, hastane yatış süreleri ve mortalite hızları arasında da korelasyon saptanmıştır. Yatışının 48. saatinde CRP'si düşenlere göre, aynı dönemde CRP'si yükselenlerde belirgin mortalite artışının olduğu bulunmuştur. Bunlara ek olarak bir çalışmada, septik hastalarda yoğun bakım mortalite oranları ile CRP düzeyleri arasında bağlantı bulunduğu ve CRP değeri >40 mg/dL seyreden hastalarda mortalitenin %39 olduğu gözlemlenmiştir (5).

Prokalsitonin (PKT)

PKT 116 aminoasitten oluşan, kalsitonin öncülü bir prohormondur ve başta tiroid bezi C hücreleri olmak üzere, akciğer ile ince barsaktaki nöroendokrin hücrelerden salgılanır (8). Kalsitonin kalsiyum metabolizmasında görevli bir hormondur

Tablo 2: Hastalıklardaki CRP yanıtları

Yüksek CRP yanıtı
1. Enfeksiyonlar • Bakteriyel • Sistemik/ağır fungal enfeksiyonlar • Ağır mikobakteriyel • Ciddi viral enfeksiyonlar 2. Enfeksiyonların alerjik komplikasyonları • Romatizmal ateş • Eritema nodosum 3. Enflamatuar hastalıklar • Romatoid artrit • Juvenil idiyopatik artrit (JIA) • Ankilozan spondilit • Psoriatik artrit • Sistemik vaskülitler • Polimiyaljia romatika • Reiter hastalığı • Crohn hastalığı • Ailesel Akdeniz ateşi 4. Nekrozla seyreden durumlar • Miyokard enfarktüsü • Tümor embolizasyonu • Akut pankreatit 5. Travma • Operasyon • Yanıklar • Kırıklar 6. Maligniteler • Lenfoma • Karsinoma • Sarkoma
Hafif ve orta derecedeki CRP yanıtı
• Sistemik lupus eritematozus • Skleroderma • Dermatomiyozit • Ülseratif kolit • Lösemiler • Graft-versus-host hastalığı

ama PKT'nin kemik metabolizması üzerindeki etkileri bilinmemektedir. Kalsitonin ve PKT sentezi kompleks bir olaydır. Olay öncü bir peptid olan 141 aminoasitlik preprokalsitoninin translokasyonu ile başlamaktadır. Hücre içi proteoliz ile önce 116

aminoasitlik PKT, daha sonra da 32 aminoasitlik kalsitonin üretilir (Şekil 1) (9). Endokrin bezlerden salgılanan hormonlar etkilerini sistemik olarak yaparken, sitokinler çok çeşitli hücrelerde üretilip lokal etki gösterirler. PKT gibi hormokinler ise, hem hormonal etki hem de enflamatuar stimülasyona bağlı sitokin benzeri davranışlar gösterebilirler. Enflamatuar yanıtlar endotosin gibi mikrobiyal toksinlere yanıt olarak direkt ortaya çıkabildiği gibi, hormonal ve hücresel immünite aracılığında [Interlökin-1β (IL-1β), Tümör Nekrozis Faktör-α (TNF-α) ve IL-6] indirekt olarak da ortaya çıkabilmektedir. Karaciğer, böbrek, yağ doku ve kas hücreleri gibi büyük doku kitleleri sepsiste dolaşan PKT'nin en büyük kaynağını oluşturur (10). Viral kaynaklı α-interferon makrofajlardan TNF-α sentezini inhibe eder. Bu nedenle CRP ve diğer akut faz reaktanlarından farklı olarak viral enfeksiyonların seyri sırasında PKT düzeylerinde belirgin artışlar görülmez (11). Dolayısıyla PKT düzeyleri bakteriyel ile viral enfeksiyonların ayrımında önemli olabilmektedir. Bakteriyel ile non-bakteriyel enflamasyonun ayrımında PKT ilk olarak 1993 yılında kullanılmıştır. Son 2 dekatta PKT üzerine yapılan araştırmalar, bakteriyel enfeksiyon ve sepsis tanısında PKT'nin en yararlı biyobelirteçler arasına girmesini sağlamıştır. Bakteri hücre duvarında bulunan sitokin ve endotoksinlerin kalsitonin sentezinin son basamağında blokaj yaparak PKT düzeylerinde artışa neden olduğu öne sürülmektedir. Özellikle bakteriyel enfeksiyonlar gibi sistemik enfeksiyon durumlarında enflamatuar sitokinler ve bakteriyel endotoksinlerin etkisiyle PKT düzeyleri 1000 kata kadar yükselebilmektedir. Serum PKT düzeyleri sağlıklı insanlarda normal şartlarda oldukça düşüktür (<0.05 ng/mL). PKT düzeyleri stimülasyonu takiben 2-4 saat içinde artar ve 6-24 saat içinde maksimuma ulaşır. CRP'den farklı olarak PKT düzeyleri nötropeni, immün yetmezlik ve antienflamatuar ilaç kullanımından (steroid ve non-steroid) etkilenmez. Serum PKT düzeyleri enfeksiyonun şiddeti ve enflamatuar yanıtın yoğunluğuna bağlı olarak değişir. Serum değerlerinde yükselme ve bu değerlerin persiste etmesi, hastalık için kötü prognostik faktördür. Kullanılan tekniğe bağlı olarak kan PKT düzeylerini 19 dakika ile 2.5 saat gibi bir aralıkta tespit etmek mümkündür. Enfeksiyon kontrolünden sonraki 24 saat içinde PKT düzeyleri yarılanır (8). Enfeksiyon dışında çeşitli durumlarda da serum PKT düzeylerinde artışlar görülebilmektedir (**Tablo 3**) (12). CRP'nin aksine PKT düzeyleri, bakteriyel enfeksiyonlar haricinde özellikle sistemik hastalıkların alevlenmeleri ve viral enfeksiyonların seyri sırasında düşük veya hafif yükselmeler gösterir (13). PKT klinikte başlıca dört yerde kullanılır: 1) ağır sepsisli hastalarda mortaliteyi öngörmek için; 2) ataklarla seyreden kronik bronşit, toplum kökenli pnömoni ve sepsisli hastalarda ampirik antibakteriyel tedavinin yönlendirilmesi; 3) klinik değerlendirmeyle birlikte antimikrobiyal tedavinin başarılı olup olmadığının değerlendirmesi; 4) en yaygın kullanım alanı olan antimikrobiyal tedavi ihtiyacına gerek olup olmadığının saptanması. Diğer kullanım alanları arasında ise PKT'nin yükselmediği Still hastalığı, sistemik lupus eritematozus (SLE) ve enflamatu-

Tablo 3: PKT artışı ile giden durumlar
Enfeksiyonlar • Bakteriyel • Parazitik • Fungal • Viral
Neoplasmalar • Nöroendokrin tümörler • Medullar tiroid karsinomu • Küçük hücreli akciğer kanseri • Karsinoid tümör
Enflamasyon • Pankreatit • Yanıklar • Sıcaklık şoku
Travma
Cerrahi Operasyon

ar barsak hastalıkları gibi "Nedeni Bilinmeyen Ateş" (FUO) etiyolojisinin dışlanması yer alır (10).

Enfeksiyon ve sepsis belirteci olarak PKT'nin kullanımında bazı sınırlamalar vardır. Bakteriyel enfeksiyon olmadan da ağır travma durumları, cerrahi operasyonlar ve kardiyojenik şok gibi durumlarda PKT düzeylerinde yükselmeler olabilmektedir. Bu nedenle PKT düzeyleri sepsis ile steril enflamasyonun ayrımında cerrahi hastalara göre daha faydalıdır. Yine yenidoğanda stres, sıcaklık şoku, akut graft-versus-host hastalığı ve granülosit transfüzyon, antilenfosit globülin, antiCD3, sitokinler (IL-2 veya TNF-α) gibi tedavilerin sonucunda, bazı otoimmün hastalıklarda (Kawasaki hastalığı) ve paraneoplastik hastalıklarda PKT düzeylerinde artışlar görülebilmektedir (10).

Sonuç olarak PKT, bakteriyel enfeksiyonların nonenfeksiyöz enflamasyondan ayrılması ve bakteriyel enfeksiyonların şiddetinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır.

Eritrosit Sedimentasyon Hızı

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), enflamatuar aktiviteyi belirlemede sıkça yararlanılan basit ve ucuz bir testtir. Dansitelerinin plazmadan daha fazla olması nedeniyle eritrositler *in vitro* ortamda çökerler. Normal olarak eritrositler, yüzeylerindeki salisilik asidin karboksil gruplarından dolayı negatif yüklü olup birbirlerini iterler ve agrege olmazlar. Ancak birçok plazma proteini pozitif yüklü olduğu için, eritrosit-

lerin itici kuvvetlerini azaltıp agregasyon ve rulo formasyon oluşumunu artırarak plazma içinde çökme hızlarını artırır. Tek aks boyunca agrege olan eritrositler ilk olarak rulo formasyonu meydana getirirler. Sonuçta yüzey alanına göre ağırlıkları artan eritrositlerin plazma içinde çökme hızı da artar. ESH eritrositlerin aglütinasyon ve rulo formasyon yapmasına bağlıdır. Rulo formasyonunu başlıca üç faktör belirler: 1) eritrositlerin özellikleri, 2) plazmanın gerilme kuvveti ve viskozitesi, 3) plazmadaki makromoleküllerin köprü yapma gücü. Fibrinojen yüksek molekül ağırlığı ve iğne şeklindeki yapısıyla en güçlü eritrosit agregatörüdür. Alfa ve gama globülinler yaklaşık olarak fibrinojenin yarısı kadar agregasyon gücüne sahiptir. Albüminin ESH'ye katkısı ise azdır. Yaş ve cinsiyete göre normal sedimentasyon değerleri değişiklikler gösterir. Kadınlar erkeklere göre daha yüksek bir bazal ESH değerine sahip olma eğilimindedir. Bu farkın androjenlerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Yaşa göre normal kabul edilen ESH değerleri (**Tablo 4**) şöyledir:

ESH artışı klinikte üç amaçla kullanılır: 1) Hastalık olup olmadığının anlaşılması, 2) bilinen hastalığın seyrinin izlenmesi, 3) tedaviye yanıtın değerlendirilmesi. ESH'yi etkiyen çeşitli faktörler vardır (**Tablo 5**). Artmış ESH değişik durumlarda ortaya çıkabilmektedir (**Tablo 6**)

ESH bazı kronik hastalıkların (polimiyaljiya romatika, romatoid artrit, temporal arterit, multipl miyelom, septik artrit, osteomyelit) tanısında ve bazı kronik hastalıkların (polimiyaljiya romatika, SLE, kronik enfeksiyonlar, prostat kanseri, Hodgkin hastalığı) izleminde çok değerlidir. Yüksek ESH, polimiyaljiya romatika ve temporal arterit tanı kriterleri arasındadır. Onkolojide yüksek ESH değerleri Hodgkin hastalığı, mide karsinomu, renal hücreli karsinom, kronik lenfositik lösemi, meme kanseri, kolorektal kanserler ve prostat kanseri gibi değişik kanser tiplerinde kötü prognoz işaretidir. Solid tümörlü hastalarda ESH değerinin 100 mm/saatin üzerinde olması genellikle metastaz işareti olarak kabul edilir. Son çalışmalar, ESH'nin ortopedik protez enfeksiyonları, çocuklardaki bakteriyel enfeksiyonlar ve pelvik enflamatuar hastalık gibi bazı özgül enfeksiyonların taranmasında kullanılabilecek bir araç olabileceğini göstermiştir. Ancak çeşitli faktörlerden etkilenmesi, duyarlılık ve özgüllüğünün düşük olması nedeniyle asemptomatik kişilerde tarama amacıyla değil de sadece semptomatik hastalarda tanıyı destekleyici test olarak kullanılır (14,15)

Tablo 4: Yaşa göre normal sedimentasyon değerleri

Yaş	Normal değerler
• 1-12 yaş	• 10-20 mm/saat
• > 12 yaş (erkek)	• < 15 mm/saat
• > 12 yaş (kız)	• < 20 mm/saat
• Puberte sonrası	• Her 5 yıl için 0.85 mm/saat artar

Tablo 5: Eritrosit Sedimentasyon Hızını Etkileyen Faktörler

Artıran faktörler	Azaltan faktörler
• Makrositoz • Hiperkolesterolemi • Fibrinojen artışı • γ-β globülin artışı • Teknik faktörler: – Tüpün sallanması – Yüksek oda sıcaklığı • İlaçlar: – Dekstran – Metil dopa – Metilserjid – Penisilamin – Teofilin – Trifluperidol – Vitamin A – Heparin – Doğum kontrol hapları • Gebelik • Obezite **Etkilemeyenler:** • Vücut sıcaklığı • Son yenen yemek • Non-steroid antienflamatuar ilaçlar	• Polisitemi • Eritrosit anomalileri – Orak hücreli anemi – Sferositoz – Akantositoz – Mikrositoz • Hipofibrinojenemi – Yaygın damar içi pıhtılaşma – Masif hepatik nekroz • Yüksek lökosit sayısı • Teknik faktörler: – Tüpün boyunun kısa olması – Düşük oda sıcaklığı – Kan örneğinin 2 saatten fazla bekletilmesi – Fazla antikoagülan kullanılması • İlaçlar: – Kinin – Salisilatlar – Yüksek doz steroidler • Kaşeksi

Natriüretik Peptitler

Natriüretik peptidler (NP), kardiyovasküler homeostasis ve sıvı hacminin düzenlenmesinde önemli rolleri olan peptidlerdir. NP'ler natriürez ve diüreze katkı sunarlar, aynı zamanda vazodilatatör etkileri de olup kardiyovasküler dokularda antimitojenik etki gösterirler. Artmış NP düzeyleri yoğun bakım ünitelerinde konjestif kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü, septik şok gibi olayların fazla görüldüğü yoğun bakım ünitelerinde kardiyak disfonksiyon ve mortalite için tahmin faktörü olarak tanımlanmıştır. NP'nin iki üyesi olan atriyal natriüretik peptid (ANP) ve beyin natriüretik peptid (BNP), esas olarak volüm yüküyle indüklenen miyokardda oluşan gerilmeye yanıt olarak kalp tarafından salgılanır. ANP, 126 amino asitlik bir prohormon olarak (proANP1-126) atriyal kardiyomiyosit granülleri içinde depolanır. Atriyal duvar gerilmesine yanıt olarak, biyolojik olarak etkin olan C-terminal peptid (ANP99-126) ve N-terminal peptid (NT-proANP1-98) olarak iki parçaya ayrılır. BNP salımı ise sol ventrikülde oluşan gerilme ve diyastol sonu basınç artışıyla kardiyak vent-

Tablo 6: Eritrosit Sedimentasyon Hızını Artıran Hastalıklar

Enflamatuar mekanizmalar	Nonenflamatuar / bilinmeyen mekanizmalar	Enfeksiyonlar
• Hodgkin hastalığı • Lenfoproliferatif hastalıklar • Paraneoplastik sendromlar • Kollajen vasküler hastalıklar • Akut romatizmal ateş ve diğer poststreptokokal durumlar • Miyokard enfaktüsü • Postperikardiyotomi sendromu • Lenfositik tiroidit • Kawasaki hastalığı • Serum hastalığı • Yanıklar • Enflamatuar barsak hastalıkları • Histiyositozlar • Nötrofilik dermatozlar • Benign hiperplastik lenfadenopati	• Obezite • Anemiler • Multipl miyelom • Renal hücreli karsinoma • Glomerülonefritler • Hipotiroidizm • Kronik böbrek yetmezliği • Diyabet ve nefropati	• Bakteriyel ve viral enfeksiyonlar • Enfeksiyöz hepatitler • Kedi tırmığı hastalığı • Tüberküloz • Sekonder sifiliz • Sistemik mantar enfeksiyonları

rikül tarafından düzenlenir. Salgılanmayla beraber öncül molekül (proBNP1–108, NT-proBNP1–76) ve fizyolojik olarak aktif olan 32 amino asitlik C-terminal peptid (BNP77–108) olarak ikiye ayrılır (16). NP'lerin biyolojik aktif formları C-terminal peptidleri olan ANP (ANF99–126) ve BNP'dir (BNP77–108). NP'lerin N-terminal parçaları [ANP (NT-proANF) ve BNP (NT-proBNP)] serumda C-terminal parçaları ile birlikte bulunur. Sağlıklı insanlarda bazal plazma seviyeleri ANP için 5.2 fmol/mL ve BNP içinse 2.5 fmol/mL düzeylerindedir. Kronik konjestif kalp yetmezliği gibi kalpte patolojik değişikliklere neden olan nörohumoral ve hemodinamik değişiklikler serum NP düzeylerinde yükselmelere neden olur. Plazma NP düzeylerinin ölçülmesi kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü, akut koroner sendrom gibi çeşitli kardiyovasküler hastalıklarda yararlı tanısal ve prognostik bir araç haline gelmiştir. Çeşitli çalışmalar göstermiştir ki plasma ANP, BNP düzeyleri sepsis ve septik şoklu hastalarda da artmaktadır. Bazen kardiyak fonksiyonlar normal olsa dahi plazma BNP seviyelerinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca sepsisli hastalarda miyokard

disfonksiyonu olmadan da plazma BNP düzeylerinin CRP ve IL-1β ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır.

Enflamasyon sürecinde hemodinamik ve hormonal değişiklikler çoğunlukla kardiyovasküler bozukluklarla birliktedir. Septik hastalarda kardiyak hasar açısından plazma BNP düzeyleri plazma ANP düzeylerine göre daha iyi tanısal değere sahiptir. Bu nedenle ağır sepsisli hastalarda plazma NT-proBNP mortalite için prediktör olarak kullanılmaktadır (17). ANP ve BNP kardiyak allograft rejeksiyon episodu, sepsis ve deneysel otoimmün miyokardit gibi enflamasyonla ilişkili hastalıklarda farklı düzenlenirken, konjestif kalp yetmezliği, iskemik kalp hastalığı ve hipertansif kalp hastalığı gibi kardiyovasküler hastalıklarda belirli bir koordinasyon halinde regüle edilmektedir. BNP, ANP'ye göre enflamasyondan daha fazla etkilenir, dolayısıyla BNP çeşitli kardiyovasküler hastalıkların tanı ve prognozu için daha iyi bir biyolojik belirteçtir. Kardiyovasküler hastalıklarda, enflamasyon ve hemodinamik değişiklikler çoğunlukla bir arada olup, ANP ve BNP ölçümlerinin hastalarda bireysel olarak değerlendirilmesi gerekir. Hemodinamik bozulmalarda ANP düzeyleri BNP'ye göre daha fazla artarken, enflamasyonun ağırlıklı olduğu durumlarda BNP daha fazla etkilenmekte ve daha çok artmaktadır (17).

Adenozin Deaminaz (ADA)

ADA, adenozin ve 2'-deoksiadenozini geri dönüşümsüz olarak hidrolitik deaminasyona uğratarak sırasıyla inozin ve 2'-deoksiinozin oluşmasını sağlayan pürin metabolizma enzimidir. Deaminasyona uğramış nükleozidlerin metabolizmasıyla hipoksantin oluşur, hipoksantin de ksantin oksidaz tarafından ürik asit ya da hipoksantin-guanin fosforiboziltransferaz etkisiyle pürin kurtarma yolunda mononükleotidlere dönüştürülür. Kalıtsal ADA eksikliği olan hastalar, humoral ve hücresel immünitenin etkilendiği ciddi kombine immün yetmezlik kliniği gösterir. ADA insan dokularında yaygın bir dağılım göstermektedir ve özellikle lenfoid dokularda yüksek miktarlarda bulunur. Özellikle lenfoid hücrelerin farklılaşması ve proliferasyonu başta olmak üzere immün sisteminin maturasyonuna katkı sunar. Bu nedenle, T-hücresi aktivasyonunun nonspesifik bir biyobelirteci olarak kabul edilir. Hücresel bağışıklığın göstergesi olarak, romatoit artrit, SLE ve tüberküloz gibi hastalıklarda ADA enzim aktivitesinin değişebildiği bilinmektedir. Diğer taraftan hücresel bağışıklığın uyarıldığı çeşitli hastalıklarda serum ADA aktivitelerinde artışların olduğu da gösterilmiştir. Lenfosit ve monosit-makrofaj sisteminin serum ADA aktivitesi değişikliklerine katkı yaptığı kabul edilmektedir (18).

ADA'nın ADA-1 ve ADA-2 olarak bilinen iki izoenzimi tanımlanmıştır. ADA-1 hemen hemen tüm hücrelerde bulunur, lenfosit ve monositlerde en yüksek aktiviteye sahiptir. ADA-2 esas olarak monositler ve makrofajlardan orijin alır ve bu hücrelerin intraselüler enfeksiyonlar tarafından stimülasyonuyla ekstraselüler aralığa salınır. Ça-

lışmalarda parapnomonik efüzyonlarda majör izoenzim olarak ADA-1 olarak bulunurken, tüberküloza ait plevral efüzyonlarda ADA aktivitesinin çoğunluğunu ADA-2 izoenziminin oluşturduğu belirlenmiştir. Yüksek ADA aktivitesi yalnızca tüberküloz plevral efüzyonları için spesifik olmayıp parapnomonik efüzyonlar, ampiyemler, romatoid efüzyonlar ve maligniteye bağlı efüzyonlarda da arttığı gösterilmiştir (19).

Plevral olayların yanı sıra artmış serum ADA aktivitesine, hücresel immünitenin uyarıldığı pek çok hastalıkta rastlanılır. Bu hastalıklar arasında tifo, enfeksiyöz mononükleoz, bruselloz, sarkoidoz, karaciğer hastalıkları, akut lösemiler, çeşitli maligniteler, SLE ve Behçet hastalığı gibi otoimmün hastalıkların aktivasyon dönemleri sayılabilir (20).

Nitrik Oksit (NO)

Nitrik oksit (NO) spesifik rolü olmayan bir hava kirleticisidir. Bununla beraber NO'nun fizyolojik ve patolojik süreçlerde oldukça fazla görevi vardır. NO hava yolu epitel ve vasküler endotel hücreler gibi pek çok hücre tarafından üretilir ve enflamatuar hücreler arası etkileşimde görev alır. Sentezi NO sentaz (NOS) tarafından yapılır. Bu enzimin nöral (NOS1), indüklenebilir (iNOS, NOS2) ve endotelyal (NOS3) olmak üzere 3 izoenzimi vardır. Sonuçta bu enzimler çeşitli dokularda L-arginini L-sitrulin ve NO'ya katalize ederler. NOS1 ve NOS3'e yapısal (constitutive-cNOS) izoenzimler denir. Bu izoenzimler (NOS1 ve NOS3), NO üretimi için kalsiyum iyonları tarafından aktive edilirler, nörotransmisyon (NOS1) ve lokal kan akımının düzenlenmesi (NOS3) gibi lokal regülasyonlarda görev alırlar. cNOS tarafından pikomolar gibi oldukça düşük konsantrasyonlarda zaman zaman NO üretimi yapılmasına karşılık iNOS tarafından nanomolar konsantrasyonlarda devamlı NO üretimi yapılmaktadır ve bu da iNOS'nin NO üretimindeki en önemli izoenzim olduğunun göstergesidir. Buna ek olarak, iNOS yapısal olarak eksprese edilmez ancak enflamasyon veya enfeksiyonla indüklenir ve kalsiyum bağımsız NO üretimi yapar (21). NO, oldukça reaktif gaz halinde bulunan bir serbest radikal ve sinyal molekülü olup çok çeşitli fizyolojik ve biyokimyasal süreçlerde görev alır. NO hemen hemen bütün organ sistemleriyle bağlantılıdır ve en önemli görevleri vasküler hemostazisin sağlanması, nörotransmisyon ve konakçı savunmasının düzenlemesiyle çok daha fazla ilişkilidir (**Tablo 7**) (22).

NO'nun enflamasyon üzerinde nasıl bir etki gösterdiği halen tartışmalı bir konudur. NO metabolitlerinin geçici etkilerinin araştırıldığı sepsis ve sistemik enflamasyon hayvan modellerinde NO metabolitlerinde dokularda zaman zaman spesifik birtakım değişiklikler yaptığı gösterilmiştir. İnsanlarda üst ve alt hava yollarında NO üretimi yapılmaktadır. Üretilen bu NO astım, bronşektazi ve üst solunum yolu enfeksiyon durumlarında ekshale nefes havasında artmış şekilde tespit edilebilir. Sulu çözeltilerde NO hızlı şekilde nitrojen oksite dönüşür, böylece influenza benzeri semptomlarla başvuran hastalarda hastalık şiddetini gösteren bir belirteç olarak

Tablo 7: NO'nun görev aldığı sistemler ve etkileri	
Kardiyovasküler	Vazodilatasyon, vasküler tonus ve permeabilite, trombosit agregasyonu
Solunum Sistemi	Bronkodilatasyon, pulmoner vasküler tonus, alveolar permeabilite
Sinir Sistemi	Nöral koruma, nöral toksisite, nörotransmisyon
İmmün Sistem	Doğal immünite, sitotoksisite, süperoksitlerin etkisiz hale getirilmesi, hücresel yaralanmaların önlenmesi
Ürogenital Sistem	Penil ereksiyon, glomerüler filtrasyon, renal sekresyon, renal endotelyal hücre fonksiyonları, renal vazodilatasyon

kullanılabilmektedir. Ekshale NO düzeylerinin influenza, rinovirus ve diğer viral patojenlerin neden olduğu solunum yolu enfeksiyonları için biyobelirteç olarak kullanılabileceğine dair çeşitli veriler vardır. Çalışmalarda, bakteriyel menenjit ile influenza ilişkili ensefalopatili hastalarda kontrollere göre BOS ve NO metabolitlerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Astımlı hastalarda NO'nun hava yolu aşırı duyarlılığı ve enflamasyon üzerinden astım patogenezinde önemli rol oynadığına inanılmaktadır. Bazı çalışmalarda fraksiyone NO düzeylerinin hava yolu enflamasyonunun şiddetini yansıtacak şekilde hastalığın ağırlığıyla korele olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak astımlı hastalarda NO'nun progresyonun ve tedavi yanıtlarının değerlendirilebileceği non-invasif bir biyobelirteç olabileceği gösterilmiştir. NO böbrekte konsantrasyon, üretim yeri ve etki süresine bağlı olarak çeşitli fonksiyonlara sahiptir. Böbrekte NO ile bağlantılı temel sorunlar hipoksiyi takiben oluşan NO bağlantılı endotel hasarı ve mikrosirkülatuar disfonksiyonlardır. Yetişkin post-iskemik akut böbrek hasarı modellerinde idrar NO metaboliti (nitrit, nitrat) konsantrasyonlarının endotel böbrek hasarını gösterecek şekilde düşük olduğu bulunmuştur. Akut böbrek hasarıyla ilişkili olacak şekilde idrar nitrat konsantrasyonunun düşük olduğunun da bulunduğu çalışmalar da vardır. NO'nun, sepsis ve septik şokta mikrosirkülasyonun korunmasında merkezi rolde olduğuna inanılmaktadır. Çalışmalarda septik şokta dekompansasyon durumuna aşırı NO üretiminin neden olabileceği gösterilmiştir. Sepsis, septik şok ve sistemik enflamatuar yanıt sendromunun (SIRS) artan plazma nitrat ve nitrit düzeyleriyle ilişkili olup plazma ve idrar NO metabolitlerinde artışların olduğu ortaya konulmuştur. Yine akut miyokard enfarktüsü gibi iskemik kalp hastalıklarında NO'nun enflamasyon biyobelirteci olarak kullanılabileceğine dair çalışmalar da vardır (22).

Anjiyotensin Konverting Enzim (ACE)

ACE endotel hücreleri tarafından sentezlenen ve kan basıncı regülasyonunda rol oynayan bir enzimdir. İnaktif bir protein olan anjiyotensin I'in anjiyotensin II'ye dö-

nüştürülmesi reaksiyonunu katalizler. ACE bütün vücuttaki endotel hücrelerinde vardır ama özellikle akciğerlerde yüksek miktarda bulunur. Kanda ölçülen ACE aktivitesinin kaynağı akciğerlerdir. ACE en yaygın olarak sarkoidoz hastalığının tanısında kullanılmaktadır; sarkoid granülomların epiteloid hücrelerinde üretilmektedir. Tanı ve prognozda etkinliği tartışmalıdır. Yapılan çalışmalarda yüksek ACE düzeylerinin sarkoidoz tanısında sensitivitesi %57, spesifitesi %90, pozitif prediktif değeri %90 ve negatif prediktif değeri %60 bulunmuştur (23). Dissemine tüberküloz, fungal enfeksiyonlar, hipertiroidi ve Gaucher hastalığı gibi durumlarda da serum ACE düzeylerinin yükseldiği gözlenmiştir (24).

Plevral Sıvı Enflamasyon Biyobelirteçleri

Plevral efüzyonun en sık nedenleri pnömoni, kalp yetmezliği, maligniteler, tüberküloz ve pulmoner embolidir. Klinik pratikte plevral sıvıda pH, protein, glukoz, laktat dehidrogenaz (LDH) analizleriyle doğru tanı konulmaya ve optimal tedavi yapılmaya çalışılır. Bu kriterlerden oldukça sık yararlanılır ama güvenilir *cut-off* değerleri olmadan değişik hasta grupları arasında ayırıcı tanının yapılması her zaman kolay değildir. Çoğu kez enflamatuar süreçleri aydınlatmak için çeşitli testlerin yapılması gerekir. Protein, glukoz ve LDH konsantrasyonları enflamatuar süreçlerin doğasını belirler. Artmış protein düzeyleri serum proteinlerinin vasküler permeabilite artışından kaynaklanan plevral alana geçişini yansıtır. Aksine, artmış LDH konsantrasyonları, serum kaynaklı sızmalardan çok hücresel kaynaklıdır. Plevral sıvı glukoz düzeyleri normal olarak serum düzeylerini yansıtır. Enflamasyon süresince hücre ve bakteriler glukoz tüketimi, laktat ve CO_2 üreterek plevral sıvıda pH'nın düşmesine sebep olurlar (25). Plevral pH ile lokosit sayısı, nötrofil oranları arasındaki negatif ilişkinin yanı sıra plevral glukoz düzeyleri ile pH arasında ortaya çıkan pozitif korelasyon metabolik süreçleri gösterir. Plevral efüzyonlarda biyokimyasal değerlendirmenin ilk basamağı sıvının eksuda veya transuda özelliğinin ortaya konulmasıdır. Transuda özelliğindeki plevral efüzyonlar kalp yetmezliği, siroz gibi nonenflamatuar durumlarda görülürken, eksudatif efüzyonlar daha çok pnömoni, kanser, tüberküloz ve pulmoner embolilerden kaynaklanır. Klinik pratikte transuda ile eksuda ayrımında Light's kriterleri kullanılır (**Tablo 9**). Light's kriterleri yanında eksuda ve transuda ayrımında plevral kolesterol düzeylerinin de önemli olabileceğinin ileri sürüldüğü son zamanlarda yayınlanmış çalışmalar da vardır. Plevral sıvıda >1.2 mmol/L kolesterol değerlerinin ve/veya LDH >200 U/L birlikte eksudanın ortaya konmasında Light's kriterleri kadar doğruluk değerinin olduğu ileri sürülmüştür. Yine son zamanlarda iskemik-modifiye-albüminin de (IMA) transuda tanısının konmasında önemli olduğuna inanılmaktadır. Bunlara ek olarak yine alkalen fosfotaz (ALP), kreatinin kinaz ve ürik asitin de transuda vasfındaki plevral efüzyonlarda daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Ancak bu parametrelerin Light's kriterlerine göre tanı değeri düşüktür. Bazen,

Tablo 9: Plevral efüzyon ayırıcı tanısında kullanılan Light's kriterleri

Plevral sıvı (PS)	PS/serum protein oranı	PS/serum LD oranı	PS LD (U/L)
Transuda	< 0.5	< 0.6	< 2/3 ÜRS
Eksuda	≥ 0.5	≥ 0.6	≥ 2/3 ÜRS

LD – laktat dehidrogenaz; PS – plevral sıvı; ÜRS – Üst referans sınır (serum LD).

özellikle de konjestif kalp yetmezliklerinde transuda niteliğindeki plevral efüzyonlar eksudatif nitelikteki plevral efüzyon kriterlerini karşılar. Serum efüzyon albümin gradient (SEAG) olarak bilinen serum ile plevral sıvı albümin konsantrasyonu arasındaki farkın hesaplanmasıyla ortaya çıkan bu ölçüm, transuda niteliğindeki efüzyonların yanlış sınıflandırmasını önemli ölçüde ortadan kaldırmıştır. SEAG >12 g/L ise efüzyon transuda olarak sınıflandırılır. Son zamanlarda N terminal beyin natriüretik peptidin (NTproBNP) konjestif kalp yetmezliği olan hastaların serum ve plevral sıvılarında daha fazla yükseldiği de gösterilmiştir.

Genel olarak çoğu eksuda >500 x 10^6/L lökosit içerir. Nötrofil hakimiyeti ise plevral etkilenmenin olduğu akut enflamatuar bir süreci gösterir. Plevral nötrofili, pnömoni, pulmoner emboli, viral enfeksiyonlar, gastrointestinal hastalıklar ve tüberküloz plörezilerde görülür. Mononükleer hücre hakimiyetinin olması ise subakut veya kronik bir sürecin işaretidir. Plevral lenfositoz malignite ve tüberküloz plörezilerde görülür. Plevral eozinofili ise (>%10) esas olarak plevral alana kan ve hava kaçağı durumlarında izlenir (örneğin malignite veya pnömotoraks). Eksuda niteliğindeki sıvıların pH'sı 7.30-7.44 arasında değişir. Sistemik asidoz, lokal anesteziklerin plevral alana sızması veya Proteus enfeksiyonlarında lokal alkaloz oluşabilir. pH'nın, <7.200 olması (ve/veya plevral sıvı LDH'nın 3 kez yüksek olması) parapnömonik efüzyonu olan hastalarda sıvının direne edilmesi için endikasyon oluşturur. pH bakılmasının mümkün olmadığı durumlarda plevral sıvıda düşük glukoz konsantrasyonları (< 3.4 mmol/L) komplike parapnömonik efüzyon, malignite veya tüberküloz hastalarında olan bir durumdur. Yine trigliserit ve kolesterolün plevral sıvıda saptanması şilotoraks ve psödoşilotoraks için faydalıdır. Tüberküloza ait plevral efüzyonlarda çalışılan diğer biyobelirteçler arasında interferon-γ (IFN-γ), neopterin, leptin, lizozim, IL-6, IL-1β, IL-8 gibi değişik biyobelirteçler de vardır. Pankreas hastalıkları, pankreas psödokistleri, malignite, karaciğer sirozu, özofagus rüptürlerinde plevral sıvıda amilaz düzeylerinde yükselmeler görülebilir. Artmış plevral sıvı kreatinin konsantrasyonları (plevral sıvı/serum kreatinin oranı > 1) ürotoraks tanısı için yararlıdır (**Tablo 10**) (26).

Tablo 10: Plevral efüzyonlarda biyokimyasal analizler

TRANSUDA (ek testler)	EKSUDA (ek testler)
• SEAG (diüretik tedavisi alan hastalarda) < 12/L • Plevral sıvı kolesterol >1.2 mmol/L • Plevral sıvı NT- proBNP (KKY olan hastalarda) <1500 ng/L • Plevral sıvı IMA <4711 ng/mL	• Hücre sayısı (lökosit >500x106/L, akut enflamasyonda nötrofil hakimiyeti) • PH (<7,3 malignitelerde kısa yaşam süresini düşündürür) • Glukoz (< 3.4 mmol/L, parapnömonik efüzyon, malignite veya tüberküloz) • Trigliserit (>1.2 mmol/L-şilotoraks, < 0.6 mmol/L-psödotoraks) • Kolesterol (<5.2 mmol/L-şilotoraks, > 5.1 mmol/L-psödotoraks) • ADA (>40 U/L-tüberküloz) • Artmış IFN-γ (tanımlanmış bir cut-off değeri yok) • Amilaz (PS/serum oranı >1, pankreas psödokisti, malignite, karaciğer sirozu, özofagus rüptürü) • Kreatinin (PS/serum oranı >1, ürotoraks) • CRP (>53 mg/L, parapnömonik efüzyon)

SEAG, serum efüzyon albümin gradienti; NT-proBNP, N-terminal beyin natriüretik peptid prekürsör; KKY, konjestif kalp yetmezliği; IMA- iskemi-modifiye albümin; ADA, adenosin deaminaz; IFN-γ, interferon-γ; CRP, C-reaktif protein.

Ekshale nefes havası (EBC) enflamatuar biyobelirteçleri

Akciğerlerin başlıca görevi gaz alışverişi solunumsal fonksiyonudur. Akciğerlerin asit-baz dengesinin sağlanması, immünolojik ve metabolik aktiviteler gibi solunum dışı başka görevleri de vardır. Genel olarak solunum yolu hastalıkları üç ana gruba ayrılır: 1) hava yolları hastalıkları, 2) akciğer parankim hastalıkları, 3) pulmoner vasküler hastalıklar. Solunum hastalıklarında tanı ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi anamnez, fizik muayene, solunum fonksiyon testleri ve görüntüleme tekniklerine dayanır. Ayrıca enflamasyonun direkt olarak değerlendirilmesinde bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısının incelenmesi, biyopsi alınması ve indüklenmiş balgam örnekleri de kullanılabilir. Ancak bu işlemler özellikle çocuk hastalarda kuvvetli endikasyon durumlarında yapılır. Bu nedenle araştırmacılar son yıllarda ekshale nefes havası ölçümleri gibi (EBC- exhaled breath condensate) daha non-invazif yöntemlere başvurmaktadırlar (27). EBC'de örnekler soğutulmuş cihazlar aracılığında toplanır. Ekshalasyon sırasında uçucu moleküller ve su buharları hava boşlukları (alveoller), hava yollarından (bronşlar) gaz olarak difüze olur. Daha sonra bu gazlar ekspiratuar hava akımında toplanır. EBC örneklerinin ana bileşenlerini yoğunlaşan su buharı, uçucu moleküller (volatile) (örn. nitrik oksit, karbon monoksit ve hidrokarbonlar) ve uçucu olmayan (nonvolatile) moleküller (örn. üre, glutatyon, lökotrienler, prostanoidler ve sitokinler) oluşturur.

Solunum hastalıklarında EBC örneklerinde genellikle çalışılan parametreler şunlardır:

EBC pH

Hava yolu asidik pH'sı öksürük, hırıltı, nefes darlığı ve apne gibi solunum semptomlarına neden olur. Asidik hava yolu pH'sı obstrüktif akciğer hastalıklarının fizyopatolojisine katkıda bulunur. Bu nedenle pek çok pulmoner hastalığın tanısında hava yolu pH'sının ölçülmesi önemlidir ve yararlı bilgiler sağlar. EBC örneklerinde PH veya hava yolu asidifikasyonunun belirlenmesi oldukça zor ve düşük tekrarlanabilirlik özelliği moleküller olan bir ölçümdür. Ayrıca EBC örneklerinin pH değeri oldukça unstabildir ve EBC en önemli volatil bileşeni olan karbondioksitten etkilenir.

EBC Araşidonik Asit Deriveleri

Araşidonik asit (AA) hücre membran fosfolipitlerindendir. AA, fosfolipaz A2 enziminin aktivasyonuyla serbest kalır; siklooksijenaz, 5-lipoksijenazlar (5-LO) ve sitokrom P450 (CYP) enzimleri tarafından daha ileri metabolize edilebilir. Siklooksijenaz yolağından oluşan prostanoidler, prostaglandinler, prostasiklin (PGI2) ve tromboksanlar olmak üzere 3 grupta toplanır. 5-LO, AA'yı lökotrienlere dönüştürür. CYP epoksijenazlar, AA'yı epoksieikosatrienoik asitlere (EETs) dönüştürür. Hava yollarında önemli miktarda AA ve deriveleri bulunur. 8-izoprostan, LTs ve prostanoidler EBC de ölçülebilmektedir. Oksidatif stres ve solunum yolu enfeksiyonlarında biyobelirteç olarak kullanılabilmektedir.

EBC oksijen, nitrojen reaktif türleri ve redoks-ilişkili moleküller

Reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif nitrojen türleri (RNS) pek çok akciğer hastalığında ilgi çekici bir biyobelirteç olarak çalışılmaktadır. Bunlar arasında en çok çalışılan EBC'nin uçucu bileşenlerinden NO'dur. NO metabolizmasının son ürünleri, nitrit (NO_2^-) ve nitrattır (NO_3^-). EBC'de nitrit ve nitrat ölçümleri yapılabilmektedir. EBC'de ölçülebilen diğer bir uçucu molekül hidrojen peroksittir (H_2O_2). H_2O_2 nötrofiller, eozinofiller, makrofajlar ve epitel hücrelerin dahil olduğu hem enflamatuar hem de yapısal hücrelerden salınmaktadır. EBC, reaktif oksijen, azot türleri veya bunların türevleri solunum yollarında enfeksiyon ve enflamasyonun göstergesi olan biyobelirteç olarak kullanılır. H_2O_2, MDA, RS-NO, 3-NT, NO_2– ve NO_3- düzeyleri astım, KOAH, pulmoner fibrozis ve kistik fibrozis hastalarında, sağlıklılara ve sigara içmeyenlere göre artmıştır.

EBC Protein

Konak savunması, immünitesi ve enflamasyonda görev alan, merkezi rolü olan sitokinler, enflamasyon üzerindeki etkilerine göre proenflamatuar (IL-1β, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, IFN-γ, TNF-α) antienflamatuar sitokinler (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, TGF-β)

ve kemokinler (IL-8, MCP-1, MIP-1ß) olarak sınıflandırılırlar. ELISA kitleri kullanılarak EBC'de sitokinlerin tespit edilmesi mümkündür (28).

KAYNAKLAR

1. *Tillett WS, Francis T. Serologıcal reactıons ın pneumonıa wıth a non-protein somatıc fractıon of pneumococcus. J Exp Med. 1930;52:561-71.*
2. *Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. J Clin Invest. 2003;111:1805-12.*
3. *Molins B, Pena E, Vilahur G, Mendieta C, Slevin M, Badimon L. C-reactive protein isoforms differ in their effects on thrombus growth. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2008;28:2239-46.*
4. *Clyne B, Olshaker JS. The C-reactive protein. J Emerg Med. 1999;17:1019-25.*
5. *Lelubre C, Anselin S, Zouaoui Boudjeltia K, Biston P, Piagnerelli M. Interpretation of C-reactive protein concentrations in critically ill patients. Biomed Res Int. 2013;2013:124021.*
6. *Faix JD. Biomarkers of sepsis. Crit Rev Clin Lab Sci. 2013;50:23-36.*
7. *Povoa P, Coelho L, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, Sabino H. C-reactive protein as a marker of infection in critically ill patients. Clin Microbiol Infect. 2005;11:101-8.*
8. *Mehanic S, Baljic R. The Importance of Serum Procalcitonin in Diagnosis and Treatment of Serious Bacterial Infections and Sepsis. Mater Sociomed. 2013;25:277-281.*
9. *Whicher J, Bienvenu J, Monneret G. Procalcitonin as an acute phase marker. Ann Clin Biochem 2001; 38: 483-93.*
10. *Lee H. Procalcitonin as a biomarker of infectious diseases. Korean J Intern Med. 2013;28:285-91*
11. *Foushee JA, Hope NH, Grace EE. Applying biomarkers to clinical practice: a guide for utilizing procalcitonin assays. J Antimicrob Chemother. 2012;67:2560-9.*
12. *Irwin AD, Carrol ED. Procalcitonin. Arch Dis Child Educ Pract Ed. 2011;96:228-33.*
13. *Hausfater P. Biomarkers and infection in the emergency unit. Med Mal Infect. 2014:S0399-077X(14)00014-6.*
14. *Çam H, Ozkan HÇ. Eritrosit Sedimentasyon Hızı. Türk Pediatri Arşivi 2002;37:194-200*
15. *Aysalar U, Sandıkçı N, Akpınar E, Saatçi E. Eritrosit Sedimetasyon Hızı ve C-Reaktif Protein: Hala değerli mi? Türk Aile Hekimliği Dergisi 2007;11:154-162.*
16. *Brueckmann M, Huhle G, Lang S, Haase KK, Bertsch T, Weiss C, et al. Prognostic value of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with severe sepsis. Circulation 2005;112:527-34.*
17. *Ogawa T, de Bold AJ. Brain natriuretic Peptide production and secretion in inflammation. J Transplant. 2012;2012:962347.*
18. *Bahadır G, Döventaş YE, Turkal R, Koldaş M, Basınoğlu F, Dane B, et al. Serum adenosine deaminase and its isoenzyme activities in pregnancy. J Turk Ger Gynecol Assoc 2011;12:209-13.*
19. *Yurt S, Küçükergin C, Yigitbas BA, Seçkin U, Tigin HC, Ko Ar AE. Diagnostic utility of serum and pleural levels of adenosine deaminase 1-2, and interferon-gamma in the diagnosis of pleural tuberculosis. Multidiscip Respir Med 2014;9:12.*
20. *Ateş Y, Ergün H, Tüzün A, Bağcı S, Kurt İ, İnal A, et al. Ailesel Akdeniz Ateşi olan hastalarda lenfosit alt grupları ve serum adenozin deaminaz düzeyleri. Akademik Gastroenteroloji Dergisi 2005; 4(2): 112-116*
21. *Hahn YS. Measurements of fractional exhaled nitric oxide in pediatric asthma. Korean J Pediatr 2013;56:424-430.*
22. *Mian AI, Aranke M, Bryan NS. Nitric oxide and its metabolites in the critical phase of illness: rapid biomarkers in the making. Open Biochem J 2013;7:24-32.*

23. *Baughman RP, Culver DA, Judson MA. A concise review of pulmonary sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med. 2011;183:573-81*
24. *Lieberman J, Nosal A, Schlessner A, Sastre-Foken A. Serum angiotensinconvertingenzyme for diagnosis and therapeutic evaluation of sarcoidosis.*
25. *Am Rev Respir Dis 1979;120:329–335.*
26. *Utine GE, Ozcelik U, Yalcin E, Dogru D, Kiper N, Aslan A, et al. Childhood parapneumonic effusions: biochemical and inflammatory markers. Chest 2005;128:1436-41.*
27. *Kopcinovic LM, Culej J. Pleural, peritoneal and pericardial effusions - a biochemical approach. Biochem Med (Zagreb) 2014;24:123-37.*
28. *Dodig S, Cepelak I. Exhaled breath condensate--from an analytical point of view. Biochem Med (Zagreb). 2013;23:281-95.*

BÖLÜM 7

Solunum Yolu Enfeksiyonlarında Mikrobiyolojik Tanı

İ. Zafer Ecevit

Solunum yolu enfeksiyonlarında tanı ve tedaviyi etkileyen mikrobiyolojik test sonuçları, doğrudan tanı için alınan örneğin kalitesi ile ilişkilidir. Klinik pratikte ne yazık ki örnek alma yöntemlerinin hekimler tarafından iyi bilinmediği ya da bu işlemler sırasında sıklıkla hata yapıldığı, örneklerin ideal şekilde alınmadığı gözlemlenmektedir. Bu nedenle örnek alma şekli, ideal örnek alma zamanı ve alınan örneklerin saklanması ile laboratuvara nakil yöntemlerinin iyi bilinmesinin gerekliliği göz önünde bulundurularak öncelikle örnek alma yöntemleri anlatılacaktır.

Solunum Yolu Enfeksiyonlarında Tanı İçin Örnek Toplama

Genel Prensipler

Genel olarak her respiratuar patojene göre etkeni tespit etme şansını artırmak için örnek tipi, örnek alma yöntemi, örneklerin transportu ve uygulanacak tanısal işlemler farklılık gösterir. Burada birkaç spesifik respiratuar patojen dışında her respiratuar patojen için ayrı ayrı bu yöntemlere değinilmeyecek, birçok patojenin saptanmasında kullanılan genel yöntem ve prensipler vurgulanacaktır.

Solunum yolu patojenlerinin mikrobiyolojik tanısı için genel prensipler şunlardır:

1. **Örnek alma yeri:** Ayaktan takip edilen ve hastanede yatan hastalarda solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan patojenlerin saptanmasında, örnek alma yerleri farklılık gösterir.[1-5] Bunlar **Tablo 1**'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Ayaktan ve Hastaneye Yatırılarak İzlenen Hastalarda Solunum Yolu Patojenlerinin Saptanması Amacıyla Klinik Örnek Alma Yerleri (1-6,11,12)

Klinik Örnekleme	
Ayaktan İzlenen Hasta	**Yatan Hasta**
I. RESPİRATUAR ÖRNEK Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu – Nazofaringeal ve orofaringeal – Nazofaringeal yıkama/aspirasyon Alt Solunum Yolu – Balgam	**I. RESPİRATUAR ÖRNEK** Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu – Nazofaringeal ve orofaringeal – Nazofaringeal yıkama/aspirasyon Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu – Balgam – Trakeal aspirasyon – Bronkoalveolar lavaj – Bronşiyal yıkama/fırçalama – Transtrakeal aspirasyon – Plevral sıvı
II. NON-RESPİRATUAR ÖRNEK Kan – Serum: Akut dönemde ve başlangıçtan 3-6 hafta sonra (konvelasan dönemde) – Plazma İdrar Dışkı	**II. NON-RESPİRATUAR ÖRNEK** Kan – Serum: Akut dönemde ve başlangıçtan 3-6 hafta sonra (konvelasan dönemde) – Plazma Vücut sıvıları Gastrik lavaj Doku (akciğer vb) İdrar Dışkı

2. **Örnek alma zamanı:** Solunum yolundan alınacak örnekler hastalık seyri sırasında mümkün olduğu kadar erken dönemde ve antibiyotik tedavisi başlanmadan önce alınmalıdır. Birçok virüs ve bakteri enfeksiyonunda etkeni saptama olasılığı, semptomların başlamasından 72 saatten daha uzun bir süre geçtikten ve uygun antibiyotik tedavisi başlanmasından sonra belirgin şekilde azalır. Bu nedenle ideal olan, solunum yollarından örneklemenin semptomların başlamasından sonraki ilk 72 saat içinde yapılmasıdır. İlk 72 saat içinde örnek alınamamış ise, 7. güne kadar örnekleme yapılabilir ancak 7. günden sonra örnek alınmamalıdır.[1-5]
3. **Sürüntü alımında kullanılacak kültür çubuğu:** Çubuk kısmı plastik ve bükülebilir özellikte olan, dakron, rayon veya poliyester-fiber uçlu kültür çubukları kullanılmalıdır. Kalsiyum aljinat ile işlem görmüş pamuk uçlu, çubuk kısmı tahtadan yapılmış olan kültür çubuklarının, bazı virüs ve moleküler testleri (PCR gibi) inhibe edici maddeler içerebildiklerinden viral enfeksiyon tanısında

kullanılması önerilmez.[6-8] Bu tip çubuklar bakteriyel patojenlerin izole edilmesinde kullanılabilir.

4. **Mikrobiyoloji laboratuvarı ile korelasyon:** Rutin kültürler dışında bazı mikroorganizmalar (Bordatella, difteri, gonore, lejionella, arkanobakteri, klamidya, mikoplazma ve virüsler) örnek alımında özel teknikler ve spesifik transport/kültür vasatı gerektirdiğinden, örnek almadan önce mikrobiyoloji laboratuvarı ile temasa geçilmelidir.
5. **Etiketleme:** Alınan örneğin üzerine hasta bilgileri ile birlikte örnek alınma tarihi ve alınma yeri ile şekli açık biçimde yazılmalıdır.
6. **Örnek saklama ve nakli:** Viral çalışma için alınan örnekler hızlı bir şekilde laboratuvara ulaştırılmalıdır. Eğer alınan örnekler 48 saat içinde çalışılmayacak ise 4^0C'de saklanmalı, ıslak buz içinde ya da soğutulmuş jel paketleri içinde nakli sağlanmalıdır.[2,8] Kırk sekiz saat içinde nakli sağlanamayacak veya çalışılamayacak örnekler $\leq$ -70^0C'de saklanmalı ve kuru buz içinde nakli sağlanmalıdır.[8]
7. **Sonuçların değerlendirilmesi:** Test sonuçları, laboratuvara gönderilen örneğin uygun yerden uygun şekilde alınıp alınmadığı, örneğin laboratuvara gönderilirken saklanma ve gönderme işleminin uygun biçimde yapılıp yapılmadığı, patojene spesifik testlerin duyarlılığı ve hastanın almakta olduğu tedaviler akılda bulundurularak yorumlanmalıdır. Ayrıca, bazı patojenlerin üst solunum yolunda kolonize olabileceği (*S. pneumoniae* ve *Haemophilus influenzae* tip b gibi) veya asemptomatik ya da semptomatik enfeksiyona yol açabileceği (rinovirüs, koronavirüs gibi) göz önünde bulundurulmalıdır.[8] Bu nedenle her laboratuvar sonucu, her patojen için ayrı ayrı yorumlanmalıdır.

Solunum Yolu Enfeksiyonlarının Tanısı İçin Örnek Alınması

Solunum yolu enfeksiyonlarının tanısında örnekleme ve örnek alma yöntemleri aşağıda detaylı olarak anlatılmaktadır.

1. **Orofaringeal sürüntü:** Dil basacağı ile dile basarken kültür çubuğu farinks ve her iki tonsil üzerine dairesel hareketle sürülerek örnek alınır. Bu işlem sırasında dil, diş, diş eti ve yanaklara kültür çubuğunun uç kısmının değmemesine dikkat edilmelidir.[8,10]
2. **Nazofaringeal örnek alınması:** Nazofaringeal örnekler özellikle solunum yolu enfeksiyonuna neden olan viral patojenlerin saptanmasında kullanılır.[10] Nazofaringeal örneklerin alınmasında nazofaringeal sürüntü ve nazofaringeal yıkama ve vakum yardımı ile nozofaringeal aspirasyon yöntemleri kullanılır.[6,9,10] Nazofaringeal aspirasyon öncelikli olarak tercih edilen örnek alma yöntemidir.[4,6,8,9] Bu işlemler sırasında örnek alan sağlık personelinin enfekte olmasını

önlemek için, örnek alan kişinin maske, eldiven ve koruyucu gözlük kullanması önerilir.

A) Nazofaringeal Sürüntü

Gerekli malzemeler: - Sürüntü alınırken kullanılacak kültür çubuğu bükülebilir özellikte olmalı, viral enfeksiyon tanısı için nazofaringeal sürüntü alınıyor ise rayon, dakron veya sentetik fiber uçlu steril kültür çubuğu kullanılmalıdır - Steril tüp içinde viral transport vasatı (1-2 ml) (VİRÜS İZOLASYONU İÇİN)

Örnek alma yöntemi (4,6,9):

1) Kültür çubuğu nazofarinkse kolayca girebilecek şekilde, sterilitesi bozulmadan bükülür. 2) Hasta oturur pozisyonda ve başı 70° açı ile arkaya eğik durumda iken kültür çubuğu burun deliğinden sokularak damağa paralel bir şekilde nazikçe posterior farinkse kadar ilerletilir (kültür çubuğunun uç kısmının nazofarinkse ulaşması için burna yerleştirilen kısmın uzunluğu burun deliklerinden kulak deliğine kadar olan mesafe ile aynı olmalıdır). 3) Kültür çubuğu enfekte hücreleri toplamak için nazikçe sürtülür ve birkaç kez kendi etrafında döndürülür, kültür çubuğu çıkarılmadan önce sekresyonları absorbe etmesi için birkaç saniye beklenir. 4) Örneklemenin ideal olması için aynı işlem diğer burun deliğinden tekrarlanır. 5) Kültür çubuğu transport vasatı içine yerleştirilir. Virüs için kültür alınıyorsa, kültür çubuğu 2 ml antibiyotik içermeyen viral transport vasatı içeren steril kap içine konarak, tüpün dışına taşan çubuk kısmı aseptik olarak kesilmeli ya da kırılarak koparılmalı ve tüpün kapağı sıkıca kapatılmalıdır (**Şekil 1**).

B) Nazofaringeal Yıkama İle Örnek Alınması

Bu 5 yaşından küçük çocuklarda sık kullanılan ve viral çalışma için tercih edilen örnek alma yöntemidir. Nazofaringeal yıkama ile örnekler, enjektör ya da steril lastik burun aspiratörü kullanılarak alınır.[4-6,8-10]

B.1). Enjektör yöntemi ile nazofaringeal yıkama:

Gerekli malzemeler:

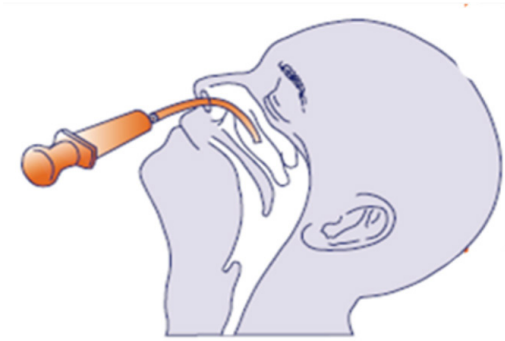
- Steril enjektör (5 ml'lik)
- Steril kateter veya nazogastrik tüp 8F
- Steril serum fizyolojik (SF)
- Steril virüs transport vasatı
- Steril tüp veya kapaklı şişe

Örnek alma yöntemi:

1. Enjektör 1-3 ml serum fizyolojik ile doldurulur, kateter enjektörün ucuna takılır.

Şekil 1: Nazofaringeal süruntü yöntemiyle kültür alınması

2. Hasta oturur pozisyonda ve başı 70^0 açı ile arkaya eğik durumda iken burun deliğinden posterior nazofarinkse kadar kateter yerleştirilir (kateterin nazofarinkse ulaşması için burna yerleştirilen kateterin uzunluğu burun deliklerinden kulak deliğine kadar olan mesafe ile aynı olmalıdır).
3. Enjektör içindeki serum fizyolojik hızla burun boşluğuna enjekte edilir ve yine hızlı bir şekilde enjektörün pistonuyla geri çekilir.
4. Kateter nazikçe kendi etrafında döndürülerek ve yavaşça dışarı doğru çekilerek nazofaringeal sekresyonlar aspire edilmeye devam edilir.
5. İdeal bir örnekleme için aynı işlem diğer burun deliğinden tekrarlanır.
6. Aspire edilen sekresyonlar steril tüp içindeki viral transport vasatı içine konulur (**Şekil 2**).



Şekil 2: Enjektör yöntemi ile nazofaringeal örnek alınması

B.2). Lastik aspiratör yöntemi ile nazofaringeal yıkama:
Gerekli malzemeler:

- Steril lastik burun aspiratörü
- Steril serum fizyolojik
- Steril virüs transport vasatı
- Steril tüp veya kapaklı şişe

Örnek alma yöntemi:

1. Çocuğun yaşına uygun tek kullanımlık steril kauçuk aspiratör 3-5 ml SF ile doldurulur.
2. Hasta oturur pozisyonda ve başı 70^0 açı ile arkaya eğik durumda iken lastik aspiratörün uç kısmı burun deliğini kapatıncaya kadar burun içine yerleştirilir.
3. Lastik aspiratörü tek bir kez sıkıştırılarak içindeki SF burna boşaltılır boşaltılmaz hızlı bir şekilde el gevşetilir ve burun içine boşaltılan SF'nin lastik aspiratör içine tekrar çekilmesi sağlanır.
4. Alınan örnek viral transport vasatı içeren steril kap içine boşaltılır.
5. İdeal bir örnekleme için aynı işlem diğer burun deliğinden tekrarlanır. Her iki burun deliğinden alınan örnekler aynı transport kabı içine konularak laboratuvara gönderilir (**Şekil 3**).

C. Nazofaringeal aspirasyon
Aspirasyon yolu ile nazofaringeal örnek alımı vakum yardımıyla yapılır. Gerekli malzemeler:

- Steril kateter
- Aspiratör/vakum
- Mukus toplayıcı özel kap (Luken tüpü)
- Steril viral transport vasatı - Steril tüp veya kapaklı şişe

Şekil 3: Lastik burun aspiratörü kullanılarak nazofaringeal yıkama örneği alınması

Örnek alma yöntemi:

1. Mukus toplayıcı özel kap (Luken tüpü), aspiratör ve çocuğun yaşına uygun katetere bağlanır; bu işlem sırasında kateterin sterilitesini bozmamak için kateter ambalajından tamamen çıkarılmaz.
2. Aspiratörün emme basıncı **Tablo 2**'de gösterildiği gibi çocuğun yaşına uygun şekilde ayarlanır.
3. Hasta oturur pozisyonda ve başı 70° açı ile arkaya eğik durumda iken, aspiratörü çalıştırmadan kateter burun deliğinden posterior nazofarinkse ulaşıncaya kadar ilerletilir (kateterin nazofarinkse ulaşması için burna yerleştirilen kateterin uzunluğu burun deliklerinden kulak deliğine kadar olan mesafe ile aynı olmalıdır).
4. Kateter yerleştirildikten sonra aspiratör çalıştırılır, rotasyonel hareketle kateter yavaşça geriye doğru çekilerek burundan çıkarılır (kateter nazofarinkste 10 saniyeden uzun süre tutulmamalıdır).
5. Toplanılan sekresyonun aspiratöre gitmesini önlemek için bu işlem sırasında mukus toplama kabı dik pozisyonda tutulur.
6. Kateter 2 ml viral transport vasatı ile yıkanır (yeterli örnek alınamamış ise).
7. Yeni bir kateter ile aynı işlem diğer burun deliğinden tekrarlanır.
8. Mukus toplama kabı, aspiratör ve kateterden ayrılır ve örnek viral transport vasatı bulunan steril kaba boşaltılıp laboratuvara gönderilir (**Şekil 4**).

Balgam, trakeal aspirasyon, bronkoalveolar lavaj (BAL), plevral sıvı:
Balgam dışındaki diğer örnekleme yöntemleri hastanede yatan ağır hastalara uygulanır.[4-6,11]

İdeal örnekleme zamanı: Bu örnekler hastalığın seyri sırasında herhangi bir zamanda, en ideali antibiyotik tedavisi başlanmadan önce alınmalıdır.

Tablo 2: Aspiratör/Vakum kullanılarak nazofaringeal aspirasyon yoluyla örnek alınmasında yaşa göre kullanılacak kateter ölçüsü ve emme basıncı (4-6,8,9)

Hasta Yaşı	Kateter	Aspiratörün Emme Basıncı
Prematüre	6 F	80-100 mmHg
İnfant	6 F	80-100 mmHg
Okul öncesi	8 F	100-120 mmHg
Okul çağındaki çocuk	8 F	100-120 mmHg
Adolesan/Erişkin	8 F	120-150 mmHg

Şekil 4: Aspiratör/Vakum kullanılarak nazofaringeal aspirasyon yoluyla örnek alınması

Pulmoner Tüberküloz Hastalığının Tanısı İçin Örnek Toplama Yöntemleri
Pulmoner TB tanısı örnekleme yöntemleri "Çocuklarda tüberküloz tanı yöntemleri" adı altında ayrı bir bölümde anlatılmıştır.

Alt Solunum Yolu Enfeksiyonlarında Mikrobiyolojik Tanı

Bu bölümde tanıya göre en sık etken olan mikrobiyolojik ajanlar, tanısal testler ve tanı için ideal örnekler tablolar halinde gösterilmiştir.

Bronşiyolit
Çocukluk yaş grubunda trakeobronşiyal ağacı tutan bronşiyolit ve trakeobronşiyolitin en sık etkeni virüslerdir, daha az sıklıkta etken olan bakteriler *B. pertussis, M. pneumoniae* ve *C. pneumoniae*'dir. Etiyolojik ajana göre ideal örnekler ve tanısal testler **Tablo 3**'te gösterilmiştir.

Tablo 3: Bronşiyolitin etiyolojik ajanlara göre mikrobiyolojik tanısında kullanılan tanı testleri (4-6,13)

Etken Mikroorganizma	Tanısal Testler	Tanı için İdeal Örnek
Bakteri *Bordetella pertussis*	Bordetella kültürü/ NAAT	Nazofaringeal süruntü
Chlamydophila pneumoniae	NAAT Seroloji (IgM ve IgG)	Nazofaringeal süruntü, balgam 5 ml serum
Mycoplasma pneumoniae	NAAT	Boğaz süruntüsü, nazofaringeal süruntü veya aspirasyon, balgam
Virüs* İnfluenza Adenovirüs Parainfluenza Respiratuar sinsityal virüs Human metapnömovirüs Rinovirüs Koronavirüs	Hepsi için NAAT, virüs kültürü, hızlı antijen testleri	Nazal aspirasyon ya da yıkama, nazofaringeal süruntü, aspirasyon, yıkama, boğaz süruntüsü

** Virüs için alınan materyaller laboratuvara buz içinde gönderilmelidir. NAAT: Nükleik asit amplifikasyon testi*

Toplumda Kazanılmış Pnömoni

Toplumda kazanılmış pnömoni tanısı spesifik semptomların varlığı ve radyolojik bulgular ile kolaydır. **Tablo 4** ve **5**'te toplumda kazanılmış pnömonilerde en sık etken olan ajanların saptanmasında uygulanabilecek testler ve ideal örnekler gösterilmiştir. Bu enfeksiyonlarda etiyolojik ajanın saptanması antimikrobiyal tedavinin düzenlenmesinde yararlı olduğu için önem taşır.

Hastanede Kazanılmış Pnömoni ve Ventilatör İlişkili Pnömoni

Hastanede kazanılmış pnömoniler ve ventilatör ilişkili pnömoniler genellikle çok ilaca dirençli gram negatif bakteriler, daha az sıklıkta da nazokomiyal olarak bulaşan virüs ve fungal ajanlar ile oluşur (**Tablo 6**). Pnömoniye neden olan mikroorganizmanın saptanmasında başlangıçta endotrakeal aspirasyon ve balgam örneğinin Gram boyaması ve semikantitatif kültürü yararlıdır. Endotrakeal aspirasyon yaymasında enflamatuar hücre bulunmayışı ve kültürün negatif olmasının negatif prediktif değeri oldukça yüksektir.[4-6] Endotrakeal aspirasyon kültürlerinde enfeksiyon etkeninin yanı sıra kolonize olan diğer bakteriler de üreyebileceğinden, antibiyotik seçiminde

Tablo 4: Toplumda kazanılmış pnömonilerde bakteri ve funguslara yönelik etiyolojik tanısal testler (4-6,12,14)

Etken Mikroorganizma	Tanısal Testler	Tanı için İdeal Örnek
Haemophilus influenzae	Gram boyama, Kültür	Balgam, bronkoskopik örnek
Mycoplasma pneumoniae	– NAAT – Seroloji	– Boğaz veya nazofaringeal sürüntü, balgam, BAL – Serum
Staphylococcus aureus	Gram boyama, kültür	Balgam, bronkoskopik örnek
Streptococcus pneumoniae	– Gram boyama, kültür – İdrarda antijen tayini	– Balgam, bronkoskopik örnek – İdrar
Enterobacteria spp.	Gram boyama, kültür	Balgam, bronkoskopik örnek
Chlamydophila pneumoniae	– NAAT – Seroloji	Nazofaringeal sürüntü, balgam, bronşiyal örnek
Miks anaerobik bakteri *(Aspirasyon pnömonisi)*	Gram boyama, aerobik ve anaerobik kültür	Bronkoskopik örnek, plevral sıvı
Pseudomonas aeruginosa	Gram boyama, kültür	Balgam, bronkoskopik örnek
Legionella spp.	– İdrarda antijen – L.pneumophila serogrup1 selektif kültür – NAAT	– İdrar – Balgam, bronkoskopik örnek – Balgam, bronkoskopik örnek
Mycobacterium tuberculosis ve nontüberküloz mikobakteri	– ARB için yayma – Kültür – NAAT	– Balgam, bronkoskopik örnek
Histoplasma capsulatum	– Kalkoflor-potasyum hidroksid veya diğer fungal boyamalar – Mantar kültürü – Histoloji – Antijen testleri – Serumda antikor tayini	– Balgam, bronkoskopik örnek, doku – Balgam, bronkoskopik örnek, doku – Doku – Serum, idrar, plevral sıvı – Serum
Blastomyces dermatitis	– Kalkoflor-potasyum hidroksid veya diğer fungal boyamalar – Mantar kültürü – Histoloji – Antijen testleri – Serumda antikor tayini	– Balgam, bronkoskopik örnek, doku – Balgam, bronkoskopik örnek, doku – Doku – Serum, idrar, plevral sıvı – Serum

Tablo 4: Devamı

Etken Mikroorganizma	Tanısal Testler	Tanı için İdeal Örnek
Coccidioides immitis/ posadasii	– Kalkoflor-potasyum hidroksid veya diğer fungal boyamalar – Mantar kültürü – Histoloji – Serumda IgM ve IgG antikor tayini	– Plevral sıvı, plevral biyopsi – Serum

BAL; Bronkoalveoler lavaj, ARB: Asit rezistan basil

Tablo 5: Toplumda kazanılmış pnömonilerde viral etiyolojiye yönelik tanısal testler (2-7,9)

Etken Mikroorganizma	Tanısal Testler	Tanı için İdeal Örnek
İnfluenza A, B	Hızlı antijen testi* DFA** Virüs kültürü NAAT	Nazal aspirasyon veya yıkama, nazofaringeal sürüntü veya yıkama Boğaz sürüntüsü, bronkoskopi ile alınan örnekler
Parainfluenza virüs 1-4	DFA Virüs kültürü NAAT	
Adenovirüs	DFA Virüs kültürü NAAT	
Respiratuar sinsityal virüs (RSV)	Hızlı antijen testi* DFA Virüs kültürü NAAT	
Human metapnömovirüs	DFA NAAT	
Koronavirüs	NAAT	
Rinovirüs	Virüs kültürü NAAT	
Enterovirüs	Virüs kültürü NAAT	

** Solunum yolu virüsleri için hızlı antijen testlerinin sensitivitesi çok düşüktür, spesifiteleri ise kullanılan testlere göre değişiklik gösterir. Bu testte alınan örnek kalitesi çok önemlidir. Hızlı antijen testleri yalnızca tarama testi olarak kullanılmalıdır. Negatif testler başka bir yöntemle değerlendirilmelidir.*
*** DFA: direkt floresan antikor testi*

Tablo 6: Hastanede kazanılmış pnömoni ve ventilatör ilişkili pnömonilerde etiyolojik ajanlara yönelik tanısal testler (3-6,9,11,14,15)

Etken Mikroorganizma	Tanısal Testler	Tanı için İdeal Örnek
Staphylococcus aureus *Klebsiella pneumoniae* *Enterobacter spp.* *Serratia marcescens* *Escherichia coli* *Pseudomonas aeruginosa* *Acinetobacter spp.* *Stenotrophomonas maltophilia* *Haemophilus influenzae*	Bu ajanların hepsi için: – Kan kültürü – Gram boyama – Aerobik ve anaerobik kültürler (kantitatif veya semikantitatif)	– Kan kültürleri – Balgam – Endotrakeal aspirasyon materyali, BAL, bronkoskopik örnekler, akciğer dokusu
Streptococcus pneumoniae	Yukarıdaki testlere ek olarak idrarda antijen testi	İdrar
Legionella spp.	– Kültür – NAAT – İdrarda antijen testi (yalnız L. pneumophila serogrup 1 için)	– Balgam, endotrakeal aspirasyon materyali, BAL, bronkoskopik örnekler, akciğer dokusu – İdrar
Miks anaeroblar (aspirasyon pnömonisi)	– Gram boyama – Kültür	– Bronşiyal fırçalama ile alınan örnek, akciğer dokusu
Aspergillus spp	– Kalkoflor-potasyum hidroksid veya diğer mantar boyamaları – Mantar kültürü – Histoloji – Galaktomannan (1-3) β-D-glukan	– Endotrakeal aspirasyon – BAL, bronkoskopik örnek – Akciğer dokusu – Serum, BAL
İnfluenza A, B virüs, parainfluenza, adenovirüs, respiratuar sinsityal virüs	Hızlı antijen testi, virüs kültürü, NAAT	– Nazal aspirasyon veya yıkama, nazofaringeal süruntü veya yıkama – Boğaz süruntüsü, bronkoskopi ile alınan örnekler, endotrakeal aspirasyon materyali

dikkatli olunması gerekir. Endotrakeal aspirasyon veya bronkoskopik olarak alınan alt solunum yolu sekresyonlarının kantitatif kültüründe, mililitrede üreyen mikroorganizma sayısının eşik değerinin üstünde olması pnömoni için tanı koydurucu kabul edilir. Bu eşik değerler alınan örneğe göre değişiklik gösterir, antibiyotik tedavisi almayan hastada endotrakeal aspirasyon için eşik değer 10^6 CFU/mL, bronkoalveoler lavaj için 10^4 CFU/mL'dir.[4-6,11]

Kistik Fibrozisli Hastalarda Pnömoni

Kistik fibrozisi olan hastalarda sıklıkla akciğer enfeksiyonuna neden olan mikroorganizmalar **Tablo 7**'de gösterilmiştir. Çocukluk çağının erken dönemlerinde, kistik fibrozisli çocuklarda akciğer enfeksiyonuna neden olan mikroorganizmalar (*S. pneumoniae, H. influenzae, S. aureus* gibi), kistik fibrozisi olmayan çocuklardaki etkenler ile benzerlik gösterir. İlerleyen dönemlerde ve adolesanlarda ise, akciğerde ortaya çıkan yapısal değişikliklere ve hipoksi ile kolayca mukoid koloni formuna dönüşerek biyofilm oluşturan *Pseudomonas aeruginosa* en önemli patojen olarak karşımıza çıkar.[6,16]

Bu hastalarda karşılaşılan diğer önemli patojen *Burkolderia cepacia complex*'tir.[16] *B. cepacia complex*'in kültürde üretilmesi ve mukoid *P. aeruginosa* kolonilerinin ayırt edilmesi özel mikrobiyolojik yöntemler gerektirdiğinden, bu hastalardan kültür gönderilirken laboratuvarın bilgilendirilmesi ve teknik olarak yeterli olmayan laboratuvarların sonuçları değerlendirilirken bu özelliğin akılda bulundurulması gerekir. *S. maltophilia* ve *Achromobacter xylosoxidans'a* genellikle nazokomiyal patojen olarak hastanede yatan hastalarda rastlanılmaktadır.

Erişkin yaşa ulaşmış hastalarda nontüberküloz mikobakterilerle oluşan enfeksiyon sıklığında artma gözlenir. Bu nedenle 15 yaşından büyük hastalarda enfeksiyon etiyolojisine yönelik olarak rutin kültürlerin yanı sıra mikobakteri için de kültür yapılmalıdır.

Kistik fibrozisli hastalarda özellikle en sık akciğer enfeksiyonuna neden olan fungus ise *Aspergillus fumigatus*'tur ve genellikle alerjik bronkopulmoner hastalık şeklinde kendini gösterir.[15,16]

İmmün Yetmezliği veya İmmün Sistemi Baskılanmış Olan Hastalarda Akciğer Enfeksiyonları

İmmün yetmezliği olan hastalarda (primer veya sekonder immün yetmezlik) toplumda ve hastanede kazanılmış pnömoni etkenlerine ek olarak sık karşılaşılan diğer etkenler ve tanı yöntemleri **Tablo 8**'de gösterilmiştir.

Bu hastalarda kesin etiyolojik tanı için bronkoskopi, bronkoalveoler lavaj, transbronşiyal veya transtorasik biyopsi gerekebilir. Histolojik inceleme yapılırsa kültür, NAAT ile birlikte değerlendirilmelidir.

Tablo 7: Kistik fibrozisli hastalarda akciğer enfeksiyonlarının laboratuvar tanısı (4,15-18)

Etken Mikroorganizma	Tanısal Testler	Tanı için İdeal Örnek
Haemophilus influenzae *Streptococcus pneumoniae* *Staphylococcus aureus* *Stenotrophomonas maltophilia* *Enterik basiller* *Pseudomonas aeruginosa* *Achromobacter spp.*	Kültür	Ekspektore balgam, boğaz sürüntüsü, diğer solunum yolu örnekleri
Burkholderia cepacia complex	Kültür; Burkholderia cepacia selektif agar kullanılmalıdır	
Glukoz fermente etmeyen gram negatifler *Burholderia gladioli* *Ralstonia spp.* *Cupriavidus spp.* *Pandorea spp.*	Kültür	
Mycobacterium avium complex *Mycobacterium abscessus*	Mikobakteri kültürü	Ekspektore balgam, bronkoskopik örnekler, diğer solunum yolu örnekleri
Aspergillus spp. *Scedosporium spp.* *Trichosporon*	Kalkoflor-potasyum hidroksid veya diğer mantar boyamaları Mantar kültürü	
İnfluenza A, B Parainfluenza Adenovirüs RSV Rinovirüs Koronavirüs Human metapnömovirüs	Hızlı antijen testi DFA Virüs kültürü NAAT	Nazal aspirasyon, nazal yıkama, nazofaringeal sürüntü veya yıkama, boğaz sürüntüsü, bronkoskopik örnekler

Tablo 8: İmmün yetmezliği olan hastalarda pnömoninin laboratuvar tanısı (3-6,13,15)

Etken Mikroorganizma	Tanısal Testler	Tanı için İdeal Örnek
Listeria monocytogenes *Salmonella (nontifoidal)* *Elizabethkingae meningoseptica*	– Gram boyama – Kültür	– Balgam – Bronkoskopik örnek
Nocardia, Actinomycetes	– Gram boyama – Modifiye ARB boyaması – Kültür	– Balgam – Bronkoskopik örnek – Akciğer dokusu
Rhodococcus	– Gram boyama – Kültür	– Balgam – Bronkoskopik örnek
Sitomegalovirüs	– Antijen testi ile birlikte shell vial kültür – Sitolojik analiz ve doku histolojisi tanı ile ilgili yorumda yardımcı olabilir – NAAT – Kantitatif antijenemi	– Balgam – Bronkoskopik örnek – Akciğer dokusu – Plazma, BAL
Herpes simpleks *virüs*	– Antijen testi ile birlikte kültür – Sitolojik analiz ve doku histolojisi tanı ile ilgili yorumda yardımcı olabilir – NAAT	– Balgam – Bronkoskopik örnek – Akciğer dokusu
M. tuberculosis *M. avium intracellulare complex* *M. kansasii* *M. xenopi* *M. haemophilum* *M. abscessus*	– ARB boyaması – ARB kültürü – NAAT – Histoloji	– Balgam – Bronkoskopik örnek – Akciğer dokusu
Pneumocystis jiroveci	– DFA – NAAT – Sitolojik boyama – Doku boyaması	– Balgam – Bronkoskopik örnek – Akciğer dokusu

Tablo 8: Devamı

Etken Mikroorganizma	Tanısal Testler	Tanı için İdeal Örnek
Cryptococcus neoformans	– Kalkoflor-potasyum hidroksid veya diğer mantar boyamaları – Mantar kültürü – Kriptokkal antijen testi – Doku boyaması	– Balgam – Bronkoskopik örnek – Serum – Akciğer dokusu
Aspergillus spp.	– Kalkoflor-potasyum hidroksid veya diğer mantar boyamaları – Mantar kültürü – Histoloji – Galaktomannan (1-3) β-D-glukan	– Balgam – Bronkoskopik örnek – Akciğer dokusu – Serum
Fusarium spp.	– Kalkoflor-potasyum hidroksid veya diğer mantar boyamaları – Mantar kültürü – Histoloji – Fungal kan kültürü	– Balgam – Bronkoskopik örnek – Akciğer dokusu – Kan
Mucor, Rhizopus gibi zygomycetes'ler	– Kalkoflor-potasyum hidroksid veya diğer mantar boyamaları – Mantar kültürü	– Balgam – Bronkoskopik örnek – Akciğer dokusu
Histoplasma capsulatum	– Kalkoflor-potasyum hidroksid veya diğer mantar boyamaları – Mantar kültürü – Fungal kan kültürü – Antijen testi – Seroloji (kompleman fiksasyon)	– Balgam – Bronkoskopik örnek – Akciğer dokusu – Kan – Serum, idrar, BAL, plevral sıvı – Serum
Coccidioides immitis/ posadasii	– Kalkoflor-potasyum hidroksid veya diğer mantar boyamaları – Mantar kültürü – Fungal kan kültürü – Serumda IgM, IgG antikor tayini	– Balgam – Balgam, bronkoskopik örnek, akciğer dokusu – Serum

KAYNAKLAR

1. *Sharp SE, Robinson A, Saubolle M, Santa Cruz M, Carroll K, Baselski V, eds. Cumitech 7B: lower respiratory tract infections. Washington, DC: ASM Press, 2004.*
2. *She RC, Taggart EW, Ruegner R, Hymas WC, Bender JM, Weir P, et al. Identifying respiratory viruses in nasal mucus from children. Pediatr Infect Dis J 2010; 29:970–2.*
3. *Bhat N, O'Brien KL, Karron RA, Driscoll AJ, Murdoch DR; Pneumonia Methods Working Group, et al. Use and evaluation of molecular diagnostics for pneumonia etiology studies. Clin Infect Dis 2012; 54(Suppl 2):S153–9.*
4. *Murdoch DR, O'Brien KL, Driscoll A, Karron RA, Bhat N; Pneumonia Methods Working Group; PERCH Core Team. et al. Laboratory methods for determining pneumonia etiology in children. Clin Infect Dis 2012;54(Suppl 2):S146–53.*
5. *Hammitt LL, Murdoch DR, Scott AG, Driscoll A, Karron RA, Levine OS, et al;the Pneumonia Methods Working Group. Specimen Collection for the Diagnosis of Pediatric Pneumonia Clinical Infectious Diseases 2012;54(S2):S132–9*
6. *ASM Press, Manual of Clinical Microbiology, 10th edition. Volume 1. James Versalovic, editor. 2011*
7. *Pierce VM, Elkan M, Leet M, McGowan KL, Hodinka RL. Comparison of the Idaho Technology FilmArray system to real-time PCR fordetection of respiratory pathogens in children. J Clin Microbiol 2012; 50:3.*
8. *Walsh P, Overmyer CL, Pham K, Michaelsom S, Gofman L,DeSalvia L, et al. Comparison of respiratory virus detection rates for infants and toddlers by use of flocked swabs, saline aspirates, and saline aspirates mixed in universal transport medium for room temperature storage and shipping. J. Clin. Microbiol 2008; 46:2374–2376.*
9. *Ginocchio CC, McAdam AJ. Current Best Practices for Respiratory Virus Testing. J Clin Microbiol 2011; 49:44-48.*
10. *Abu-Diab A, Azzeh M, Ghneim R, Ghneim R, Zoughbi M, Turkuman S, et al. Comparison between pernasal flocked swabs and nasopharyngeal aspirates for detection of common respiratory viruses in samples from children. J Clin Microbiol.2008; 46:2414–2417.*
11. *Sachdev A, Chugh K, Sethi M, Gupta D, Wattal C, Menon G. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia in children in resource-limited setting: a comparative study of bronchoscopic and nonbronchoscopic methods. Pediatr Crit Care Med 2010; 11:258–66.*
12. *Lynch T, Bialy L, Kellner JD, Osmnond MH, Klassen TP, et al. A systematic review on the diagnosis of pediatric bacterial pneumonia: when gold is bronze. PLoS One 2010; 5:e11989.*
13. *Carroll KC, ed. Etiology, epidemiology, and diagnosis of lower respiratory tract infections in immunocompromised patients. Washington, DC: ASM Press, 2008.*
14. *CLSI. Laboratory Detection & Identification of Mycobacteria; Approved Guidelines. CLSI document M48-A. Wayne, PA: Clinical & Laboratory Standards Institute; 2008.*
15. *Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, et al. Treatment of aspergillosis:clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2008.; 46:327–60.64–71.*
16. *Lipuma JJ. The changing microbial epidemiology in cystic fibrosis. Clin Microbiol Rev 2010; 23: 299–323.*
17. *Hickey PW, Sutton DA, Fothergill AW, Rinaldi MG, Wickes BL, Schmidt HJ, et al. Trichosporon mycotoxinivorans, a novel respiratory pathogen in patients with cystic fibrosis. J Clin Microbiol 2009; 47:3091–3097.*
18. *Al-Saleh S, Dell SD, Grasemann H, yau YC, Waters V, Martin S, et al. Sputum induction in routine clinical care of children with cystic fibrosis. J Pediatr 2010; 157:1006–11. e1.*

BÖLÜM 8

Uyku Testleri

Ayşe Tana Aslan

Çocuklarda da erişkinde olduğu gibi Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS), uykuda normal solunum örüntüsünü bozan, uzamış kısmi üst solunum yolu obstrüksiyonu ve/veya aralıklı tam obstrüksiyonu tanımlar. OUAS yenidoğan döneminden adolesan yaş grubuna kadar tüm çocukluk yaş gruplarında görülebilmektedir. Çocuklarda tonsil ve adenoid büyümeleri OUAS'nin en sık ratlanılan nedenleridir. Polisomnografi (PSG) testi OUAS tanısında altın standarttır.

Çocukluk çağı PSG endikasyonları:

- Açıklanamayan büyüme geriliği
- Polisitemi
- Uykuda kötüleşen laringomalaziler
- Alveolar hipoventilasyon şüphesi
- Adenotonsillektomi sonrası izlem
- Bronkomalazi, kistik fibrozis
- Doğumsal baş-boyun anomalileri

Çocukluk çağında OUAS için majör risk faktörleri adenotonsillar hipertrofi, obesite, nöromüsküler hastalık ve kranifasiyal anomalilerdir. Diğer risk faktörleri ise laringomalazi, metabolik ve genetik hastalıklar, faringeal flap cerrahisi, orak hücreli anemi ve beyin kökünde yapısal malformasyonlardır. Bu durumlarda PSG testi yapılmalıdır (1,2).

Polisomnografi testi

PSG çocuklar için düzenlemeler yapılmış bir odada gece uyku boyunca alınan kayıtlardır.

Çeşitli elektrot ve problar ile uyku boyunca şu kayıtlar alınır: İki ya da daha çok kanalı olan elektroensefalografi (EEG), göz hareketlerini izlemek için iki kanallı elektrookülografi (EOG) ve submental kas aktivitesini değerlendirmek için en az bir kanallı elektromiyografi (EMG), göğüs ve karın hareketleri, nazal hava akımı, oksijen satürasyonu, CO_2 basınç ölçümü, horlama kaydı, özofageal basınç dalgalanmaları kaydedilir. PSG testi sırasında uyku 30 saniyelik epoklara bölünerek EEG değerlendirilir ve uykunun 1, 2, 3 ve REM olarak evrelendirilmesi yapılır. Uyku evre tanımlamaları ile evrelerin total uyku süresi içindeki yüzdeleri yaşla değişmekte ve bazı uyku evrelerinin tipik EEG görünümleri ancak birinci yaşın sonlarına doğru görülebilmektedir. EOG kayıtları hem uyanıklık hem de REM dönemini değerlendirmeye yarar. EMG kayıtları da uyku ile uyanıklık ayrımı için değerlidir. Nazal akım, göğüs ve abdomen kayıtları, apne varlığının yanı sıra apnenin obstrüktif, santral ya da miks apne olup olmadığını gösterir. Oksijen satürasyonları gece boyunca kaydedilir. Çocuklarda normal oksijen satürasyonları %92'nin üstündeki değerlerdir. Solunumsal olaylarla ilişkisiz desatürasyonlar pulse oksimetrenin doğru ölçmemesi ya da hastanın pozisyon değişikliği ile de ilişkili olabilir. Hastanın uyumadan önceki bazal oksijen satürasyonu kaydedilir. Apnelere eşlik eden desatürasyonlar görülebilir. Çocuklarda OUAS'de apne olmaksızın parsiyel hava yolu obstrüksiyonu ve obstrüktif hipoventilasyon gözlenebileceğinden CO_2 basınç ölçümlerinin yapılması önerilmektedir. Bacak hareketleri ve horlama da kaydedilir.

PSG çocuğun normal uyku saatlerine uygun olmalı, sedasyon uygulanmamalıdır. Tetkik sırasında ebeveynlerden biri çocukla kalmalı ve işlem çocuğa da anlatılmalıdır. Elektrot ve probların olası temassızlığına dikkat edilmelidir. Çocuğun evde kullandığı yastık, battaniye, oyuncak, emzik ve biberon çocuğun yanında olmalıdır.

Solunumsal olaylar olmaksızın desatürasyonun söz konusu olduğu hastalarda altta yatan akciğer hastalığı, hipoventilasyon ve anormal Hb (orak hücreli anemi) açısından araştırılmalıdır. Hipoventilasyonda oksijen desatürasyonlarının yanı sıra CO_2 yükselmeleri de gözlenir.

PSG ile obstrüktif apneler, hipopne ya da obstrüktif hipoventilasyon periyotları kaydedilir. Çocukluk çağı OUAS'de apne-hipopne periyotları daha çok REM döneminde gözlenir (3,4).

Obstrüktif Apne

En az iki solunum siklusu süresince hava akımının ya da nazal basıncın %90 veya daha fazla azalması ve göğüs-abdominal eforda artış olarak tanımlanır.

Santral Apne

Nazal hava akımının ve abdominal ile göğüs hareketinin olmaması, bu olayın en az 20 saniye ya da en az iki solunum siklusu boyunca sürmesi ve *arousal (EEG dalgaları*

ile gösterilen kısa süreli uyanıklık), uyanma ya da en az %3-4'lük desatürasyona neden olmasıdır. REM döneminde sık görülür. Prader-Willi sendromu ya da Arnold-Chiari malformasyonları gibi altta yatan santral hastalıklarda oluşabilir.

Mikst Apne

Mikst apne ise, hava akımı süresi ve amplitüdü bakımından obstrüktif apne kriteri ile aynıdır. İnspiratuar efor başlangıçta gözlenmez ama apnenin sonlanmasından önce gözlenir. Başka bir deyişle apne santral komponenti ile başlayıp obstrüktif komponent ile sonlanır.

Hipopne

Hava akımında en az %50'lik bir düşme olması ve bu düşüklüğün olayın %90'ından fazlasında devam etmesi olarak tanımlanır. En az iki solunum siklusu boyunca devam etmeli ve *arousal*, uyanıklık ya da en az %3-4'lük desatürasyon gözlenmelidir.

Hipoventilasyon

Total uyku zamanının %25'ten fazlasında transkutanöz ya da end-tidal olarak ölçülen CO_2 düzeyinin 50 mmHg'nin üzerinde olması olarak tanımlanır.

Solunum İlişkili *Arousal*

En az iki solunum siklusu süresince horlama, gürültülü solunum, CO_2 yükselmesi ya da solunum işinin arttığının gözlenmesi şu durumlardan en az birinin varlığında solunum eforu ilişkili *arousal* olarak nitelendirilir: Nazal basınç ölçümünde %50'den az azalma ve/veya özofageal basınç eğrisinde inspiratuar efor süresince sapma gözlenir.

Çocuklarda uyku latansı (yatağa yatma ile uyuma arasındaki süre) 25 dakikanın altındadır. Çocuk kısa süre önce uyudu ise uyku latansı uzayabilmektedir.

Çocuklarda normal uyku etkinliği (*efficiency*) (uyuma süresinin yatakta kalma süresine oranı) %89'dan fazladır.

Bacak hareketleri PLM (periodic limb movement) açısından değerlendirilir. Bir ya da iki bacakta biyokalibrasyon sırasında yapılan amplitüdün en az dörtte biri kadar hareketin 0.5-5 saniye sürmesi, bacak hareketleri arasında 5-90 saniye aralık bulunması ve bu şekilde 4 bacak hareketi olması PLM olarak değerlendirilir. PLM *arousal* ve solunumsal olaylar ile ilişkili olmamalıdır. Toplam PLM sayısı uyku saatine bölündüğünde PLM indeksi elde edilir. Beş ve üzerindeki indeks anormal kabul edilir.

En az 3 saniye süren uyanıklığı en az 10 saniyelik devamlı uyku dönemi takip ediyorsa uyanıklık dönemi *arousal* olarak skorlanır. Çocuklarda normal *Arousal* indeksi (saat başına düşen *arousal* sayısı) 8.8-9.5'tir (3,4).

Çocuklarda da OUAS tanısı ve hastalığın ciddiyeti apne-hipopne indeksi (AHİ) ile belirlenir; AHİ bir saatlik uyku başına düşen apne ve hipopne sayısıdır. Tüm apne ve hipopnelerin saat olarak uyku süresine bölünmesiyle elde edilir.

AHİ <1 =Normal;

AHİ 1-4 Hafif OUAS;

AHİ 5-10 Orta OUAS;

AHİ >10 Ciddi OUAS olarak değerlendirilir (4-6).

Alternatif Tanı Yöntemleri

Öykü, fizik muayene ve anketler tanıda yol göstericidir. OUAS'li birçok çocuk horlar ama horlama sıklığı erişkinlerden daha azdır. Ayrıca horlama sesinin yüksekliği de apne derecesini göstermez. Ebeveynler apne ve uyku bölünmeleri, huzursuz uyku, terleme, enürezis, gündüz aşırı uykululuk hali ve dikkat bozukluğu-hiperaktivite dahil olmak üzere davranış ve öğrenme problemleri bakımından sorgulanır (1).

Fizik muayene uyanıkken normal olabilir. Tonsil ve adenoid büyümeleri, ağız solunumu, uyanıklıkta fark edilen burun tıkanıklığı, adenoidal yüz ile hiponazal konuşma gibi tonsil ve adenoid büyümeleri ile ilişkili nonspesifik bulgular olabilir. Komplikasyon gelişmiş hastalarda sistemik hipertansiyon, pulmoner hipertansiyonlu hastalarda ikinci kalp sesinin pulmoner komponentinin artması görülebilir. OUAS'li çocuklar obes olabileceği gibi, bazı çocuklarda büyüme geriliği gözlenebilir. Yine fizik muayenede saptanan nörolojik ve kraniofasiyal anomaliler de tanıda yardımcı olabilir. Öykü ve fizik muayene OUAS'li hastalarda ileri tetkik ve tedavi yaklaşımlarını belirlemek açısından önemlidir. Ancak adenoid ve tonsil büyüklüğü ile OUAS varlığı arasında ilişki gösterilememiştir (7). Bu durum, hem adenotonsiller hipertrofinin tek başına OUAS'ye neden olmaması hem de nöromüsküler tonüsün etkili olmasından kaynaklanmaktadır.

OUAS'nin değerlendirildiği anket formlarıyla tanı konulması bir diğer yöntem olmakla birlikte, yararlılığı kısıtlı bulunmuştur (1).

Tüm gece pulse oksimetre ile oksijen satürasyon takibi düşük maliyeti, cihazın taşınabilirliği ve uygulama kolaylığı nedeniyle cazip bir yöntemdir. Obstrüktif apne ve hipopneler desatürasyona neden olmaktadır. Çocuklarda obstrüktif apne tipik olarak 20-30 dakikalık periyodlarla gelen ve gecede 3-7 kez olan REM dönemlerinde görülür. Bununla birlikte çocuklarda obstrüktif olaylar sıklıkla belirgin desatürasyona neden olmaz. Dolayısıyla pulse oksimetre ölçümleri apne ve hipopneler için her zaman belirleyici olmamaktadır (3). Hareket artefaktları yanlış desatürasyon ölçümlerine yol açabilmektedir. Tüm oksimetreler birkaç saniyede bir ortalama SaO_2 kaydı yapmaktadır. Bu durum çocukluk çağı OUAS'nin önemli bir özelliği olan kısa süreli desatürasyonların gözden kaçmasına neden olabilir (8).

Bu dezavantajlarına rağmen tüm gece pulse oksimetre kaydı, kolay uygulanılabilirliği ve uygun maliyeti nedeniyle ilk basamak test olarak kullanılabilir. Ayrıca en düşük oksijen satürasyonlarının %80'in altına düştüğü hastalardaki postoperatif dönemde reentübasyon gibi majör solunum yolu girişimlerinin gerekli olabileceği bildirilmiştir. Böyle çocuklarda adenotonsillektomi operasyonlarının yeterli ekipmana sahip merkezlerde yapılması planlanmalıdır. Pulse oksimetre kayıtlarının yorumlanması hastanın klinik durumu ile birlikte ele alınmalıdır. OUAS ile uyumlu klinik bulguları ve adenotonsiller hipertrofisi bulunan bir hastada pozitif pulse oksimetre sonucu OUAS lehine yorumlanabilir. Ancak uykuda solunum bozukluklarının birden fazla hastalığı içeren bir yelpaze olduğu düşünüldüğünde, pulse oksimetre kayıtlarının bir ön değerlendirme olarak kabul edilmesi daha akla yakın görünmektedir (9).

Gündüz uyku kestirmelerinin değerlendirildiği "nap" çalışmaları, gündüz aşırı uykululuk halinin sık gözlenen bir bulgu olması nedeniyle erişkinlerde yapılabilmektedir. Ancak çocukluk çağındaki hastalarda, hem gündüz aşırı uykululuk halinin sık rastlanan bir bulgu olmaması hem de çocukluk çağı apne ve hipoksi dönemlerinin gündüz uykusunda pek rastlanılmayan REM dönemlerinde ortaya çıkması nedeniyle tercih edilmemektedir. Tüm gece polisomnografisi ile gündüz bir saatlik "nap" çalışması karşılaştırıldığında, "nap" çalışmasının OUAS tanısındaki duyarlılığı düşük bulunmuştur. Bununla birlikte pozitif "nap" çalışmasının OUAS'li hastalarda tonsillektomi endikasyonunu belirlemek için yeterli olduğu düşünülmektedir (10).

Horlama sesleri, sonografik olarak kaydedilerek, tek başına ya da pulse oksimetre gibi bir diğer yöntemle birlikte değerlendirilebilmektedir. Ancak sonografik kayıtlarla santral apneler obstrüktif apnelerden ayırt edilememektedir. Erişkinlerde sonografi kayıtlarının pulse oksimetre ile birlikte değerlendirilmesi önerilmekle birlikte, bu yöntem çocukluk çağında yaygın kullanım alanı bulamamıştır (11).

Uyku sırasında evlerde çekilen video kayıtları, bir skorlama sistemi ile değerlendirilebilmektedir. Bir çalışmada gürültülü solunum, hareketler, uyanma epizodları, apne ve göğüs hareketlerinin değerlendirildiği 30 dakikalık evde uyku kaydı OUAS tanısında yüksek spesifitede bulunmuştur. Ancak uykunun sadece bir kısmı ile ilgili bilgi vermesi ve bütün gece uykusunu yansıtmaması nedeniyle genellikle tercih edilmemektedir. Tüm gece uyku kayıtlarının pulse oksimetre kayıtları ile birlikte değerlendirilmesi hareket *arousal*'ları, uyku pozisyonu ve oksijenizasyon ile ilgili bilgi sağlamakta ama solunum eforu ve Aİ, AHİ hakkında bilgi vermemektedir (12).

Üst solunum yollarının endoskopi, radyografi, bilgisayarlı tomografi ya da manyetik rezonans incelemeleri gibi görüntüleme yöntemleriyle değerlendirilmesi, genişlemiş adenoidlerin ve daralmış üst solunum yollarının görülmesini sağlar. Ekokardiyografi ile de sağ, sol ya da biventriküler hipertrofi görülebilir (1).

Son yıllarda gece boyunca evde yapılan poligrafik değerlendirmeler yaygınlaşmıştır. Poligrafiyle gece boyunca nazal hava akımı, göğüs ile abdominal hareketler ve

oksijen satürasyonları kaydedilir. Bu kayıtlar apneleri ve eşlik edebilecek desatürasyonları göstermenin yanı sıra OUAS konusunda fikir verebilmektedir. Uyku-uyanıklık ve uyku evreleri ile diğer PSG parametrelerini içermemesi nedeniyle OUAS tanısında tarama testi olarak kullanılmaktadır. Evde uygulanabilirliği ve PSG'ye göre ucuz olması nedeniyle son yıllarda önemi gittikçe artmaktadır.

KAYNAKLAR

1. *Aurora RN, Zak RS, Karippot A et al. Practice Parameters for the Respiratory Indications for Polysomnography in Children. Sleep. 2011; 34: 379–388.*
2. *American Academy of Pediatrics. Clinical Practice Guideline: Diagnosis and Management of Childhood Obstructive Sleep Apnea Syndrome. Pediatrics 2002; 109:704-712.*
3. *Esteller E, Santos P, Segarra F, Estivill E, Lopez R, Matiñó E, Ademà JM. Clinical and polysomnographic correlation in sleep-related breathing disorders in children. Acta Otorrinolaringol Esp. 2013;64:108-114.*
4. *Respiratory rules for children. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. American Academy of Sleep Medicine, Darien, IL, 2015, pg 31-34.*
5. *Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, Gozal D, Halbower AC, Jones J, Schechter MS, Ward SD, Sheldon SH, Shiffman RN, Lehmann C, Spruyt K; American Academy of Pediatrics. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. Pediatrics. 2012 Sep;130:714-55.*
6. *Nixon GM, Brouillette RT. Sleep 8: paediatric obstructive sleep apnoea. Thorax 2005 ;60:511-6.*
7. *Laurikainen E, Erkinjuntti M, Alihanka J, Rikalainen H, Suonpää. Radiological parameters of the bony nasopharynx and the adenotonsillar size compared with sleep apnea episodes in children. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 1987;12:303-10.*
8. *Brouillette RT, Lavergne J, Leimanis A, Nixon GM, Ladan S, McGregor CD. Differences in pulse oximetry technology can affect detection of sleep-disorderd breathing in children. Anesth Analg 2002;94:47-53.*
9. *Rosen GM, Muckle RP, Mahowald MW, Goding GS, Ullevig C. Postoperative respiratory compromise in children with obstructive sleep apnea syndrome: can it be anticipated? Pediatrics 1994;93:784-8.*
10. *Saeed MM, Keens TG, Stabile MW, Bolokowicz J, Davidson Ward SL. Should children with suspected obstructive sleep apnea syndrome and normal nap sleep studies have overnight sleep studies? Chest 2000;118:360-5.*
11. *White JE, Smithson AJ, Close PR, Drinnan MJ, Prichard AJ, Gibson GJ. The use of sound recording and oxygen saturation in screening snorers for obstructive sleep apnoea. Clin Otolaryngol Allied Sci 1994;19:218-21.*
12. *Sivan Y, Kornecki A, Schonfeld T. Screening obstructive sleep apnoea syndrome by home videotape recording in children. Eur Respir J 1996;9:2127-31.*

BÖLÜM 9a

Ter Testi

Güzin Cinel

Ter testi kistik fibrozis (KF) hastalığına tanı koymak için uygulanan bir testtir. Kistik fibrozis vakalarının büyük kısmında tanı, terde klor konsantrasyonunun ölçümüyle konmaktadır. Terde sodyum miktarı da ölçülebilmektedir ama terdeki yüksek sodyum konsantrasyonu KF olan ile olmayan hastaları her zaman ayıramayabileceği için tanıda daha çok terde klor konsantrasyonu ölçümü kullanılmaktadır. Ancak şüpheli durumlarda terde her iki elektrolite de eşzamanlı olarak bakılmalıdır, çünkü terde klor/sodyum oranının 1'den büyük olması KF ile uyumludur (1). Klora duyarlı elektrodlarla direkt kondüktivite ölçümü ve "paper-patch" indikatör sistemleri gibi alternatif ter testi yöntemleri, yüksek oranda yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlar elde verdiklerinden, KF kesin tanısı için kullanılmaları önerilmemektedir (2-4).

Ter testi mutlaka standart yöntemlerle ve deneyimli personel tarafından, *"National Committee for Clinical Laboratory Standards" kılavuzlarına* uygun olarak yapılmalıdır (2).

Ter testi 3 aşamadan oluşur:

1. Terin stimülasyonu
2. Terin toplanması
3. Analiz

Sonuçları tanı koymak için kabul edilen tek işlem, kantitatif pilokarpin iyontoforez yöntemiyle yapılan ter testidir. Bu testte terin toplanması, Gibson Cooke yöntemiyle ya da *Macroduct* ter toplama yöntemiyle yapılmaktadır. Her iki yöntemde de ön kola 1.5-5 mV'luk elektrik akımı verilerek pilokarpin iyontoforez yöntemi ile ter stimüle edilir. Terin stimülasyonu baş, alın, gövde ve inflame, kanlı veya seröz drenaj olan bölgelerden yapılmamalıdır (1). Kabul edilebilen minimum hacim (*Wescor*

Macroduct Coil® sistemi için 15 µl) veya ağırlıkta (Gibson Cooke yöntemi için 75 mg) ter, ortalama terleme hızı 1 g/m^2/dakika olması sağlanacak şekilde 30 dakikalık bir sürede toplanmalıdır (2).

Terin toplanması ve analizinde en sık uygulanan iki yöntem şunlardır:

Gibson Cooke yöntemi

Bu yöntem 1959'da Gibson ve Cooke tarafından tanımlanmıştır ve birtakım modifikasyonlar yapılarak günümüzde halen KF tanısında en güvenilir test olarak kullanılmaktadır (5). Bu yöntemde pilokarpin ile ıslatılmış ped ön kola yerleştirilir ve üzerine 3 mA'lık akım 5 dakika süreyle uygulanarak ter salgılanması stimüle edilir. Daha sonra bu alan üzerine 4 cm x 4 cm'lik, tartılmış bir ped yerleştirilerek üzeri parafilm ile kapatılır. Terin toplanması için 30 dakika beklendikten sonra ped tartılır. Bu yöntemde, analiz için en az 75 mg ter toplanması gerekmektedir. Toplanan terde titrasyon ile klor konsantrasyonu belirlenir. Terde klor miktarının 40 mEq/L'den düşük olması normaldir ve KF olma olasılığı çok düşüktür; terde 60 mEq/L'den yüksek klor konsantrasyonu KF tanısını desteklemekle birlikte sonuç hastanın yaşı ve klinik bulguları ile değerlendirilmelidir (1,6,7). 40 ile 60 mEq/L arasındaki bir ara değer KF tanısını düşündürür ama tanı koydurucu değildir (7). Kantitatif pilokarpin iyontoforez yöntemi (QPIT) ile KF tanısı konulması için KF fenotipi ile uyumlu bir veya daha fazla klinik bulguları veya KF'li kardeşi olan hastanın iki farklı zamandaki terde klor konsantrasyonu ölçümünün 60 mEq/L'den yüksek olması gereklidir (6).

Gibson Cooke yöntemini uygulamak eğitimli, deneyimli, teknik bilgisi iyi olan teknisyenler gerektirir, çünkü ter örneğinin toplanması ve analizi için birçok basamak içerir ve uygulaması kolay değildir. Bu işlemde, özellikle rutin olarak ter testi yapmayan laboratuvarlar söz konusu olduğunda volümetrik, gravimetrik, yoğunluk ve buharlaşma hatası riskleri vardır (8). Buharlaşmayı önlemek için toplayıcı pedin dikkatli yerleştirilmesi, kimyasal dengelerin kullanılması, geniş aralıkta değişen miktarlarda ter içeren seyreltik örneklerde hesaplamalar yapılması gerektiğinden, ter toplanması için yeni yöntemler geliştirilmiştir (9).

Macroduct/Nanoduct Coil Sistemi

Macroduct/Nanoduct coil sistemi günümüzde sık kullanılan ve uluslararası kabul gören bir yöntemdir (10). Bu yöntemde iyontoforetik stimülasyon için ön kol deiyonize suyla yıkanıp kurulandıktan sonra, pilokarpin içeren diskleri taşıyan iki elektrod ön kola yerleştirilir. Pilokarpin içeren diskler 2.8 cm çapında, %96 su içinde %0.5

pilokarpin nitrat içeren solid agar jelden oluşur. Bu elektrodlara 5 dakika süreyle maksimum 1.5 mA'lık akım verilir. Ter toplama aşamasında deri temizlenip kurulandıktan sonra pozitif elektrodun olduğu bölgeye bir kolektör yerleştirilir. Macroduct kolektör tek kullanımlık, konkav bir plastik disktir; ortasında 0.025 inç'lik bir deliği bulunan, iç çapı 0.64 mm, total kapasitesi yaklaşık 85 mikrolitre olan spiral bir plastik tüpü vardır. Ter bu delikten ilerleyerek plastik tüp içinde birikir; böylelikle ölü boşluk veya buharlaşma riski ortadan kalkar. Konkav disk yüzeyinde, terdeki elektrolitlerle etkileşmeyen, plastik tüp içindeki terin görülmesini sağlayan 10 nmol, mavi, suda çözünen boya vardır. Ter toplama sırasında herhangi bir zamanda ne kadar ter toplandığı buradan görülebilir. Otuz dakikalık toplama boyunca ortalama 50-60 mikrolitre ter toplanabilir ki bu miktar aynı örnekte klor titrasyonu ve kondüktivite (iletkenlik) ölçümü için yeterlidir.

Terde Kondüktivite Ölçümü

Kondüktivite ölçümü, KF laboratuvar tanısı için basit ve ekonomik bir yöntemdir; ter örneğinin elektriksel iletkenliğini ölçer. 6-10 mikrolitre ter örneğinde iletkenlik ölçülebilir. Kondüktivite mmol/L olarak belirlenir ve bu birim, aynı sıcaklıktaki aynı ter örneği ile aynı iletkenliğe sahip sodyum klorür solüsyonunun molar konsantrasyonunu temsil eder (11).

Barben ve arkadaşlarının (10) yaptığı bir çalışmada, daha önceden KF olduğu bilinen 21 hasta ve değişik pulmoner semptomlar nedeniyle veya KF ekartasyonu için kliniğe başvuran 85 kişilik kontrol grubunda makrodukt-toplama sistemiyle terde klor konsantrasyonu ve osmolalite ölçülmüştür. Her iki ölçüm için minimum 30 mikrolitre (yaklaşık 30 mg) ter gerekmiştir. Terde klor konsantrasyonu 60 mmol/L'nin ve osmolalitesi 200 mmol/kg'ın üzerinde olanlara KF tanısı konmuş, terde klor konsantrasyonu 40 mmol/L'nin ve osmolalitesi 170 mmol/kg'ın altında olanlar normal kabul edilmiştir. Aynı gün aynı hastada diğer koldan terde kondüktivite ölçümü de yapılmıştır. Ortalama kondüktivite değerleri sağlıklı bireylerde 36±1.0 mmol/L; KF'li bireylerde 115±2.8 mmol/L bulunmuştur. Her iki testin de yapıldığı 94 hastada yeni ter testi KF'li hastaların hepsini tanımlamış ve onların sağlıklı bireylerden ayrılmasını sağlamıştır. Bu testin duyarlılığı ve özgüllüğü %100 bulunmuştur. Yeni test ile daha az miktarda terle, daha kısa sürede ölçüm yapılabilmiştir. Test yapılanlar ve aileler sorgulandığında da, sonuç daha çabuk verildiğinden %97'si ölçüm için yeni testi tercih ettiklerini belirtmişlerdir. Bu testi geliştirenlerce önerilen *cut-off* değeri olarak 80 mmol/L kullanıldığında yanlış pozitif veya negatif sonuç bulunmamıştır ve bu, yeni ter testi sisteminin hızlı tarama testine ek olarak tanısal bir test olarak da kullanılabileceğini göstermiştir.

Hammond ve arkadaşlarınca (9) yapılan bir başka çalışmada, 10 yıllık bir sürede 1090 hastada *macro-collection* sistemi ile kondüktivite ölçümü kantitatif iyontofo-

rez yöntemi ile karşılaştırılmış ve *macro-collection* sistemi ve Sweat-Check analyzer ile ölçülen kondüktivitenin KF'li olan ile olmayan hastaları tanısal olarak ayırt etmede terde klor konsantrasyonu kadar etkili olduğu gösterilmiştir.

Bu konudaki en geniş çalışma Lezana ve ark. (8) tarafından yapılmış ve 10 yıllık bir sürede 3834 hastada *Sweat-Check analyzer* kullanılmış ve KF'li hastalarda (n=294) medyan kondüktivite 111 mmol/L (82-148), sağlıklı bireylerde ise 36 mmol/L (12-89) bulunmuştur. KF tanısı için hesaplanmış en iyi *cut-off* değeri olarak ≥90 mmol/L belirlenmiştir (sensitivite %99.7; spesifite %100). KF tanısının dışlanması için en iyi *cut-off* değerin ise <75 mmol/L olduğu anlaşılmıştır.

Hacettepe Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada KF'li 59 hasta, ter testi yüksekliği olan 10 hasta ve kontrol grubundaki KF olmayan 69 hastaya eşzamanlı olarak bir kollarından standart Gibson-Cooke tekniği ile terde Cl^- konsantrasyonu, diğer kollarından *Macroduct® coil sistemi* ile terde kondüktivite ölçümü uygulanmış, kondüktivite ölçümünün KF olan ile KF olmayan hastaları ayırt etmede başarılı olduğu gösterilmiştir (12).Kondüktivite ölçümü ile KF tanısını koymak için en iyi *cut-off* değer 90 mmol/L, KF tanısının dışlanması için en iyi *cut-off* değer ise 70 mmol/L olarak belirlenmiştir.

Ter testi sonuçları değerlendirilirken, bazen yanlış pozitif ya da yanlış negatif sonuçlar elde edilebileceği akıldan çıkarılmamalıdır. Terdeki elektrolit miktarı ter stimülasyonu için kullanılan yönteme, ter salgılanma hızına, hastanın tuz alımına, beslenme veya hidrasyon durumuna göre değişebilmektedir. Ayrıca uygun olmayan yöntemler, yetersiz ter toplanması ve teknik hatalar (derinin tuzlu materyalle kontamine olması, ter toplamadan önce hastanın cildinin kurulanmaması, ter toplama sırasında terin buharlaşması, toplanmış terin transportu, tartılması, dilüsyonu sırasında hatalar gibi) yanlış sonuçlara yol açabilmektedir (1).

Terde klor miktarının 60 mEq/L'den fazla olması KF tanısını düşündürmektedir; ancak sonuç hastanın yaşı ve klinik bulguları ile birlikte değerlendirilmelidir. Sağlıklı bebeklerde doğumdan sonra ilk 24-48 saatte terdeki elektrolit değerleri geçici olarak yükselebilir. Bu nedenle, ilk iki günden sonra ter testi mutlaka tekrar edilmelidir. Ayrıca ilk bir ayda bebeklerden, özellikle prematürelerden ter toplanması zor olabilmektedir. Yine, bazı veriler üç aylıktan küçük bebeklerde 40 mEq/L'den yüksek değerlerin kuvvetle KF'yi düşündürdüğünü ileri sürmektedir. Terde klor konsantrasyonunun 160 mEq/L'nin üzerinde olması fizyolojik olarak mümkün değildir ve bu sonuç ter toplanması veya analizinde hata olduğunu gösterdiğinden test tekrarlanmalıdır (1).

İngiltere'de "*The Specialist Advisory Group for Paediatric Investigations of the UK National External Quality Assurance Schemes (NEQAS)*" tarafından kanıta dayalı bir kılavuz geliştirilmiştir (7). Bu kılavuz deneğin uygunluğunu, terin stimülasyonu ve toplanması için uygulanan yöntemleri, laboratuvar testlerinin kalite kontrolünü,

sonuçların değerlendirilmesini, test için gerekliliklerin belirlenmesini ve sağlık personelinin eğitimini kapsar. Bu kılavuzda yer alan bazı anahtar noktalar şunlardır:

- Testin neden ve nasıl yapılacağının anlatılması ve yazılı onam formu alınması önemlidir (Kanıt C).
- Ter testi 2 haftadan büyük, 3 kg'dan ağır, hidrasyonu normal ve belirgin sistemik hastalığı olmayan bebeklere uygulanabilir (Kanıt C). Term bebeklerde ilk 7 günde, özellikle ilk 48 saatte, terde sodyum ve klor yüksek olabilir (seviye III kanıt).
- Ödemli olan veya sistemik steroid alan hastalarda ter testi ertelenmelidir (Kanıt C).
- Güvenlik nedenleri ile açık sistemlerle oksijen alan hastalara ter testi uygulanmamalıdır (Kanıt C).
- Terin stimülasyonu, toplanması, saklanması ve analizi cihazın yazılı standart prosedürlerine uygun olarak yapılmalıdır (Kanıt B veya C). Tüm analitik işlemler kalite kontrolü ve eksternal kalite sigortası ile desteklenmelidir. Bu, testin güvenliğini ve performansını sağlayacaktır.
- Ter, 30 dakikadan daha uzun, 20 dakikadan daha kısa zamanda toplanmamalıdır (Kanıt B).
- Ter stimülasyonu ve toplanması için standart olmayan hibrid yöntemlere başvurulmamalıdır (Kanıt B).
- Yılda en az 50 test, kişi başına en az 10 toplama işlemi yapan merkezler ter analizi yapabilirler (Kanıt C).
- Ter toplanması tam olarak eğitilmiş personelce yapılmalıdır ve test koşulları için gerekli sorumluluk tam olarak anlaşılmalıdır (Kanıt C).
- Toplama süresi boyunca ortalama hız olarak ölçülen ter sekresyonu hızı 1 g/m^2/dakikadan az olmamalıdır (m^2 ter toplanan alandan hesaplanır). Bu hızın altında toplandığında ter analiz edilmemelidir. Yetersiz toplanan ter biriktirilmemelidir (Kanıt B). Bu hız vakaların büyük çoğunluğunda sağlanabilir (seviye IV kanıt). UK laboratuvar verilerinde, bu hızın altındaki toplamlar analiz edildiğinde ara klor değerlerinde artış saptanmıştır (seviye III kanıt). Bu da terde yüksek elektrolit konsantrasyonu ile sonuçlanan suboptimal terlemenin oluştuğunu ya da buharlaşma veya sızıntı ile ter kaybı olduğunu düşündürür.
- Ter testi raporu toplanan ter ağırlığını/hacmini ve kabul edilebilir minimum değeri içermelidir (Kanıt C).
- En iyi ayırıcı ter klorudur ve her zaman analizlerde yer almalıdır (Kanıt B).
- 40 mmol/L'den düşük klor konsantrasyonu normaldir ve KF olasılığı düşüktür. 60 mmol/L'den yüksek bir sonuç tanıyı destekler. Ara değer KF tanısını düşündürür; ancak tanısal değildir (Kanıt B).
- Terde kondüktivite ölçümüne tanı için güvenilmeden önce ileri araştırma gereklidir. Karara bağlamak için terde klor konsantrasyonu da ölçülmelidir. 60

mmol/L'nin (NaCl ekivalanı) altındaki kondüktivite değerleri KF tanısından uzaklaştırır; 90 mmol/L'nin üzerindeki değerler KF tanısını destekler (Kanıt B).

- Terde sodyum, klor sonucu olmadan yorumlanmamalıdır. Ter potasyumu ve osmolalitesi ölçümleri tavsiye edilmez (Kanıt B).
- Gen mutasyon analizi, özellikle hafif veya atipik fenotipi olan, ter klor konsantrasyon değerleri arada kalan hastalarda yararlı bir tanısal test olabilir (Kanıt B).

KF'den başka terde klor konsantrasyonunu yükselten birçok durum vardır ve ter testini değerlendirirken bu durumlar da akılda tutulmalıdır (**Tablo 1**) (1). İdeal olarak

Tablo 1: Kistik fibrozis dışında terde elektrolit miktarını yükselten durumlar
Adrenal yetmezlik (tedavi edilmemiş)
Anoreksiya nervoza
Atopik dermatit
Otonomik disfonksiyon
Çölyak hastalığı
Ektodermal displazi
Egzersiz (özellikle sıcak havada)
Familyal kolestaz (Byler hastalığı)
Fukosidoz
Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği
Glikojen depo hastalığı tip 1
Hipogamaglobülinemi
Ailevi hipoparatiroidizm
Hipotiroidizm (tedavi edilmemiş)
Kleinfelter sendromu
Mauriac sendromu
Mukopolisakkaridozis tip 1
Malnütrisyon
Nefrojenik diabetes insipitus
Nefroz
Uzun süreli prostaglandin E1 infüzyonu
Protein kalori malnütrisyonu
Psödohipoaldosteronizm
Psikososyal büyüme geriliği

ter testi, hastalar klinik olarak stabilken, iyi hidrate olmuşken, akut bir hastalıkları yokken ve mineralokortikoid almazken uygulanmalıdır.[1]

KF tanısında tek bir ter testi yüksekliği tanı koymada yeterli olmaz; bütün yüksek ter testleri mutlaka tekrar edilmelidir. Yine bütün sınırdaki ter testi sonuçları (40-60 mmol/L) tekrar edilmelidir. Ayrıca izlemlerinde KF ile uyumlu bulgular göstermeyen hastalarda da terde klor konsantrasyonu yeniden ölçülmelidir.

KAYNAKLAR

1. *Doğru D. Kistik fibroziste tanı. Katkı Pediatri Dergisi 2002;23:209-17.*
2. *National Committee for Clinical Laboratory Standards. Sweat testing: sample collection and quantitative analysis-approved guideline [Document C34-A]. Wayne (PA): The Committee; 1994.*
3. *Denning CR, Huang NN, Cuasay LR, Shwachman H, Tocci P, Warwick WJ, Gibson LE. Cooperative study comparing three methods of performing sweat tests to diagnose cystic fibrosis. Pediatrics 1980;66:752-7.*
4. *LeGrys VA. Sweat testing for the diagnosis of cystic fibrosis: practical considerations. J Pediatr. 1996;129:892-7.*
5. *Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. Pediatrics 1959;23:545-9.*
6. *Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. J Pediatr. 1998;132:589-95.*
7. *Baumer JH.Evidence based guidelines for the performance of the sweat test for the investigation of cystic fibrosis in the UK. Arch Dis Child. 2003;88:1126-7.*
8. *Lezana JL, Vargas MH, Karam-Bechara J, Aldana RS, Furuya MEY. Sweat conductivity and choride titration for cystic fibrosis diagnosis in 3834 subjects. J Cyst Fibros. 2003;2: 1-7.*
9. *Hammond KB, Nelson L, Gibson LE. Clinical evaluation of the macroduct sweat collection system and conductivity analyzer in the diagnosis of cystic fibrosis. J Pediatr. 1994; 124:255-60.*
10. *Barben J, Ammann RA, Metlagel A, Schoeni MH. Conductivity determined by a new sweat analyzer compared with chloride concentrations for the diagnosis of cystic fibrosis. J Pediatr. 2005;146:183-8.*
11. *Sweat Check Conductivity Analyzer product sheet by Wescor*
12. *Cinel G, Doğru D, Yalçın E, Özçelik U, Gürcan N, Kiper N. Sweat conductivity test: can it replace chloride titration for cystic fibrosis diagnosis? Turk J Pediatr. 2012;54:576-82.*

BÖLÜM 9b

Nazal Potansiyel Fark Ölçümü

Güzin Cinel

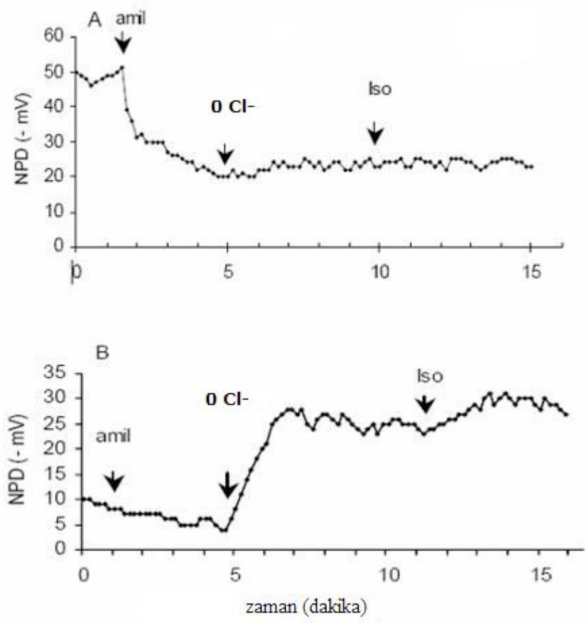
Kistik fibrozis tanısı için kullanılan bir diğer tanı yöntemi de nazal potansiyel fark (NPD) ölçümüdür. Nazal epiteli de içeren solunum yolu epiteli, sodyum ve klor gibi iyonların transportu ile hava yolu yüzeyindeki sıvının kompozisyonunu düzenler. İyonların bu aktif transportu transepitelyal bir fark yaratır ve bu potansiyel fark (PD) *in vivo* olarak nazal epitelde ölçülebilir.

KF'li hastaların solunum yolu epitelindeki iyon transportu anomalileri normal epitel ile karşılaştırıldığında farklı bir nazal PD oluşturur (**Şekil 1**).[1,2]

Nazal potansiyel fark ölçümünde üç bulgu KF'nin ayırt edilmesini sağlar.[3]

1. Daha yüksek bazal PD vardır; relatif olarak Cl'ye geçirgen olmayan bir bariyerden artmış Na transportunu yansıtır.
2. Na kanal inhibitörü amilorid ile nazal perfüzyondan sonra daha fazla PD inhibisyonu olur; hızlandırılmış Na transportunun inhibisyonunu yansıtır.
3. Nazal epitelyal yüzeyin bir beta adrenerjik agonisti olan isoproterenol ve klor içermeyen bir solüsyon (0 Cl) ile birlikte perfüzyonuna PD yanıtı hiç olmaz ya da çok az olur; KFTR-ilişkili Cl sekresyonunun olmadığını gösterir.

Bazı çalışmalarda elde edilen bulgulara göre, KF olmayan bireylerde bazal NPD -20±10 mV iken KF'li hastalarda -45±10 mV'tur. Amilorid perfüzyonu ile PD'deki fark KF olmayanlarda 11±6 mV, KF'li hastalarda 30±15 mV'tur. Klor içermeyen solüsyon ve isoproterenole kümülatif yanıt KF olmayanlarda -19±11 mV iken KF'li hastalarda yanıt yoktur veya minimal derecededir ve bu durum KF tanısı konulmasında en sensitif ve spesifik kriterdir.[4] Hacettepe Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada, KF tanısı olan 40 hastada NPD -39.21±1.74 mV ve kontrol grubunda NPD -18.24±1.48 mV bulunmuştur.[5]



Şekil 1: KF'li (A) ve normal (B) bireylerde NPD kayıtları.

Günümüzde sadece bazı merkezlerde uygulanabilen bu test, KF düşünülen, yenidoğan dahil her yaş grubundaki hastaya yapılabilir. Ancak nazal poliplerin varlığı veya nazal mukozanın bütünlüğünün bozulması ve enflamasyon gibi durumlar biyoelektrik özellikleri bozarak yanlış negatif sonuçlara yol açabilir.[3,6]

Nazal potansiyel fark ölçümünün KF tanısında önemli bir yeri vardır; ayrıca bu test ile atipik bulguları olan hastalar da ayırt edilebilmektedir.[3,4,6] Terde klor konsantrasyonları normal veya sınırda olan veya iki KF mutasyonu gösterilemeyen hastalarda iki ayrı günde ölçülen nazal potansiyel farkın anormal olması KFTR disfonksiyonunun bir kanıtıdır.

NPD ölçümünü klinik tanısal bir test olarak kurmayı planlayan laboratuvarların referans değerlerini belirlemek ve tekniğe yeterli özeni sağlamak için KF'li ve tanımlanmış mutasyonları olan hastalarda, normal bireylerde ve hastalıklı kontrol grubunda yeterli sayıda çalışma yapması gerekir.[3]

KAYNAKLAR

1. *Knowles MR, Paradiso AM, Boucher RC. In vivo nasal potential difference: techniques and protocols for assessing efficacy of gene transfer in cystic fibrosis. Hum Gene Ther. 1995;6:445-55.*

2. *Knowles MR, Gatzy J, Boucher R. Relative ion permeability of normal and cystic fibrosis nasal epithelium. J Clin Invest. 1986;71:1410-8.*
3. *Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. J Pediatr. 1998;132:589-95.Ergönül Z, Balkancı ZD, Yılmaz G, Kiper N, Yalçın E, Doğru D, Özçelik U, Göçmen A. Using computer based data acquisition and analysis system for nasal potential difference measurement in cystic fibrosis. The Turkish Journal of Pediatrics 2004;46:339-43.*
4. *Schuler D, Sermet-Gaudelus I, Wilschanski M, Ballmann M, Dechaux M, Edelman A, Hug M, Leal T, Lebacq J, Lebecque P, Lenoir G, Stanke F, Wallemacq P, Tummler B, Knowles MR. Basic protocol for transepithelial nasal potential difference measurements. J Cyst Fibros. 2004;3:151-5.*
5. *Ergönül Z, Balkancı ZD, Yılmaz G, Kiper N, Yalçın E, Doğru D, Özçelik U, Göçmen A. Using computer based data acquisition and analysis system for nasal potential difference measurement in cystic fibrosis. The Turkish Journal of Pediatrics 2004;46:339-43.*
6. *Doğru D. Kistik fibroziste tanı. Katkı Pediatri Dergisi 2002;23:209-17.*

BÖLÜM 10

Çocuklarda Tüberküloz Tanı Yöntemleri

İ. Zafer Ecevit

Dünya genelinde tüberküloz (TB) hastalık yükünün önemli bir kısmını çocukluk çağındaki tüberküloz vakalarının oluşturmasına karşın çocukluk çağında tüberküloz tanısı, hastalığın posibasiler olması ve balgam örneği alınmasındaki güçlük nedeniyle zordur.

Tüberküloz hastalığının tanısı aşağıdaki 5 öğeden oluşur (1-4):

1. Tıbbi öykü
2. Fizik muayene
3. *M. tuberculosis* enfeksiyonu için testler
4. Akciğer grafisi
5. Klinik örneklerin bakteriyolojik olarak incelenmesi

Bu bölümde TB hastalığı ile ilgili tanı yöntemlerinden bahsedilecektir.

M. tuberculosis Enfeksiyonu İçin Testler

M. tuberculosis enfeksiyonu tanısında kullanılan 2 test,

- Tüberkülin deri testi (TDT) ve
- İnterferon-gamma salınım testidir (IGST).

Bunlar *M. tuberculosis* ile enfekte olan kişilerin enfekte olmayanlardan ayırt edilmesinde yardımcı olan testlerdir. Bu testler genel olarak latent TB tanısında kulla-

nılmakta ise de, latent TB tanısı için "altın standart testler" değildir. Tek başına bu testlerin pozitifliği söz konusu kişide TB hastalığı olduğunu göstermez. Aynı şekilde negatif olması da TB hastalığını ekarte ettirmez. TB hastalığı tanısı hiçbir zaman tek başına bu testlerle konulamaz, ancak klinik ve radyolojik bulguları TB ile uyumlu olan hastalarda tanıya yardımcı olarak kullanılırlar. Bu nedenle TB'den şüphe edilen hastalarda bu testlerin sonucu beklenilmeden, aynı anda diğer tanısal yöntemlere de başvurulması gerekir (1-4).

Tüberküloz Tanısında Tüberkülin Deri Testi (TDT)

M. tuberculosis ile enfekte kişilerin belirlenmesinde en yaygın kullanılan test TDT'dir. Tüberkülin deri testi, mikroorganizmanın kültür filtratından elde edilen ve "tüberkülin" olarak adlandırılan antijenik komponentlere karşı (PPD: Purified Protein Derivative), *M. tuberculosis* enfeksiyonu olanların geçikmiş tipte hipersensitivite reaksiyonu vermesi esasına dayanan bir testtir (1-4). TDT'de daha önce *M. tuberculosis* ile karşılaşmış (enfekte) kişilerde duyarlı hale gelmiş olan T lenfositler, tüberkülin uygulanan bölgeye yerleşerek lenfokin salımına, sonuç olarak da lokal vazodilatasyon, ödem, fibrin birikimi ve enflamasyona neden olurlar. TDT enfeksiyon alındıktan 2-8 hafta sonra pozitifleşir.

TDT (PPD) Uygulaması ve Okunması

Tüberkülin testinde standart olarak Mantoux yöntemi uygulanır. Bu yöntemde 5 tüberkülin ünitesi (TU) PPD içeren 0.1 ml PPD solüsyonu, tercihen ön kol iç (volar) yüzüne veya ön kol dorsal yüzüne, lezyonsuz, kılsız ve venlerden uzak bir bölgeye, intradermal olarak enjekte edilir. Enjeksiyon işlemi için 1 ml'lik 27-G iğnesi olan tek kullanımlık tüberkülin veya insülin enjektörü kullanılmalıdır. Doğru intradermal enjeksiyon için enjeksiyon sırasında iğnenin kesik ucunun yukarıya gelecek şekilde tutulmasına dikkat edilmelidir. Enjeksiyon doğru şekilde yapıldığında deride 6-10 mm çapında kabarıklık oluşması gerekir.

TDT'nin Değerlendirilmesi

Tüberküline reaksiyon enjeksiyondan 5-6 saat sonra başlar ve 48 - 72 saatte maksimum düzeye ulaşır. Bu nedenle testin değerlendirilmesi (veya okunması) eğitimli sağlık personeli tarafından enjeksiyondan 48 - 72 saat sonra yapılmalıdır. Eğer hasta enjeksiyondan 72 saat sonra değerlendirme için gelmemiş ise tüberkülin testi tekrarlanmalıdır (1,2). Bazı hastalar hızlı bir şekilde hipersensitivite reaksiyonu gösterebilir ve bu reaksiyon 24 saat içinde kaybolabilir; bu durum gecikmiş hipersensitivite reaksiyonu olarak değerlendirilmemelidir. Tüberkülin testine reaksiyon enjeksiyon yerinde endürasyon oluşmasıdır. Bu nedenle değerlendirmede yalnızca endürasyon ölçülür, eritemli alan ölçülmez. Endürasyon ışık altında ve palpasyonla değerlendirilebilirse de, bu şekilde okuma hatalarına sık rastlanılmaktadır. Okuma hatalarını

en aza indiren yöntem Sokal tarafından tanımlanmış olan "tükenmez kalem" yöntemidir.[5] Bu yöntemde tükenmez kalem kullanılarak her iki taraftan ön kolun uzun aksına paralel veya transfer olarak dışarıdan endürasyona doğru çok bastırılmadan deri tükenmez kalemle çizilir; kalemin ucunun takıldığı nokta endürasyon sınırı olarak belirlenir (1,2,5). İdeal olarak TDT okunması negatif veya pozitif şeklinde değil, rakamsal milimetre olarak belirtilmelidir. Endürasyon olmaması negatif olarak değil "0 mm" olarak rapor edilmelidir.

TDT'nin Yorumlanması

TDT, milimetre olarak ölçülen endürasyon ve hastadaki risk faktörlerine göre 5 mm, 10 mm, 15 mm ve üzerinde olması göz önünde bulundurularak, pozitif olarak değerlendirilir (**Tablo 1**). Negatif TDT latent TB enfeksiyonu veya tüberküloz hastalığını

Tablo 1: TDT'nin yorumlanması* (1-4)

TDT'nin > 5 mm olmasının pozitif kabul edildiği durumlar
- HIV pozitif hastalar
- Organ nakli yapılmış olanlar
- Bilinen veya şüpheli açık TB hastası ile yakın teması olan çocuklar
- Tüberküloz hastalığından şüphe edilen çocuklar:
  - Akciğer grafisi aktif veya geçirilmiş TB hastalığı ile uyumlu olanlar
  - Tüberküloz hastalığı ile uyumlu klinik bulguları olanlar
- İmmünosuprese hastalar veya immünosupresif tedavi** almakta olanlar
- Yakın zamanda enfeksiyöz TB hastası ile temas öyküsü olanlar
- Akciğer grafisinde iyileşmiş TB ile uyumlu fibrotik değişiklikleri olan hastalar
- Daha önceden TB hastalığı tanısı almış olanlar

TDT'nin > 10 mm olmasının pozitif kabul edildiği durumlar
- 4 yaşından küçük çocuklar
- Hodgkin hastalığı, lenfoma, diabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği, malnütrisyon varlığı
- TB prevalansı yüksek bölgede/ülkede doğan çocuklar
- HIV enfekte erişkinler, evsizler, uyuşturucu kullananlar, bakım evlerinde yaşayanlar ile sık teması olan çocuklar
- Yüksek prevalansı olan bölgelere seyahat edenler
- İntravenöz uyuşturucu kullananlar
- Mikobakteri ile çalışan laboratuvar personeli

TDT'nin > 15 mm olmasının pozitif kabul edildiği durumlar
- Herhangi bir risk faktörü olmayan 4 yaşındakiler ve daha büyükler

** BCG aşısı yapılmış olanlarda da aynı kriterler geçerlidir*
***İmmünosupresif tedavilere kortikosteroid ve TNF-α antagonisti kullanımı da dahildir. Kortikosteroid kullanımının immünosupresif olarak kabul edilmesi için, günde 2 mg/kg veya daha yüksek dozda ya da vücut ağırlığı 10 kg'dan fazla olan çocuklar için 20 mg/gün ve üzerinde prednizon veya eşdeğerde diğer bir kortikosteroidin en az 14 gün veya daha uzun süreli kullanımı gereklidir.*

ekarte ettirmez. Kültür pozitif tüberkülozu olan ve immünosuprese olmayan çocukların %10-40'ı başlangıçta TDT'ye reaksiyon vermeyebilir.

TDT testi pozitif olanların radyolojik ve klinik olarak değerlendirilmesi gerekir. Semptomatik kişilerde TDT pozitifliği kuvvetle TB hastalığından şüphe ettirir. Semptomatik olmayan ve akciğer grafisinde TB ile uyumlu bulgu saptanmayan kişilerde TDT pozitifliği latent TB enfeksiyonu bulgusu olarak değerlendirilir (1-4).

Çocuklarda TDT Uygulama Endikasyonları (1-4)

- Kesin ya da şüpheli TB hastası ile temas öyküsü
- TB ile uyumlu klinik veya radyolojik bulguların varlığı
- TB enfeksiyonunun endemik olduğu ülkelerden gelenler/göç edenler ya da bu ülkelere seyahat etmiş olanlar (son 5 yıl içinde)
- HIV enfeksiyonu olanlar (bu hastalara yıllık olarak TDT yapılmalıdır)
- Latent TB enfeksiyonunun TB hastalığına ilerleme riski olan durumlar:
  - Diabetes mellitus
  - Kronik böbrek yetmezliği
  - Malnütrisyon
  - Konjenital ya da kazanılmış immün yetmezlik
  - İmmünosupresif tedavi alacak olanlar (uzun süreli/yüksek doz steroid, tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-α) antagonisti)
  - Organ nakli yapılacak hastalar
- Aile fertlerinden birinde TDT pozitifliği saptanması durumunda diğer aile bireylerine TDT yapılmalıdır

TDT, TB tanısında değerli bir test olmasına karşın deri testindeki reaksiyon bazı faktörlerden etkilenebilmekte, yanlış pozitif veya negatif sonuç (**Tablo 2**) verebilmektedir.

TDT ile Aşı Etkileşimi

BCG, kızamık, kızamıkçık, kabakulak, sarı humma, suçiçeği, oral tifo aşısı ve oral polio aşısı gibi canlı aşılar TDT ile etkileşerek yanlış negatif sonuç oluşmasına neden olabilirler (1-3). İnaktif aşıların TDT'yi etkilediğini gösteren herhangi bir kanıt yoktur. Genel kural olarak canlı aşılar ile TDT aynı anda uygulanabilir. Canlı aşı yapılmış olanlarda TDT 4-6 hafta geçtikten sonra uygulanmalıdır.

BCG Aşısı Yapılmış Olanlarda TDT Yorumu

Genel kural olarak, bilinen TB hastası ile teması olan ya da TB hastalığı için yüksek riske sahip olup daha önce BCG aşısı yapılmış olanlarda TDT'nin yorumlanması, BCG aşısı yapılmamış olanlar ile aynıdır. BCG aşısı yapılmış olanlarda TDT pozitifliğinin aşıya mı yoksa *M. tuberculosis* enfeksiyonuna mı bağlı olduğunun ayırımı zordur.

Tablo 2: Tüberkülin deri testine yalancı pozitif veya negatif yanıta neden olan faktörler (1-4)

Reaksiyon Tipi	Olası Nedenler
Yanlış pozitif	• Nontüberküloz mikobakteri enfeksiyonu • BCG aşısı yapılmış olması • Yanlış TDT uygulaması • Yanlış okuma
Yanlış negatif	• Anerji • Küçük yaş (6 aylıktan küçük) • İleri yaş • Kötü beslenme • İmmünosupresyon • Yakın zamanda TB enfeksiyonu geçirmiş olmak (temastan sonra ilk 8 hafta içinde) • Yaygın TB hastalığı • Canlı-virüs aşıları (aşağıdaki açıklamaya bakınız) • Son 6 hafta içinde kızamık aşısı yapılmış olması • Renal yetmezlik/hastalık • Eşlik eden viral, bakteriyel, fungal enfeksiyonlar • Lenfoid hastalıklar • Serum protein düşüklüğü • Yanlış TDT uygulaması • PPD solüsyonunun uygun olmayan şartlarda saklanması • Stres (cerrahi, yanık vb)

BCG aşısından sonra TDT'ye reaksiyon aşı yapılanların hepsinde görülmez, reaksiyon görülenlerde ise bu reaksiyon (endürasyon büyüklüğü) aşılama yaşı, aşıda kullanılan suş, aşılama sayısı, immünolojik durum ile beslenme durumu, aşılamadan sonra geçen zaman ve TDT sıklığına göre değişiklik gösterir. İnterferon gamma salınım testi BCG aşısı ile çapraz reaksiyon göstermediğinden TDT pozitif latent TB düşünülen 4 yaşından büyük hastaların ayrımında bu testin kullanılması tercih edilir (1-4).

İnterferon Gamma Salgı Testi Testi (IGST)

IGST, TDT gibi bir deri testi olmayıp kan testidir ve prensip olarak *M. tuberculosis*'e özgü ESAT-6, CFP-10 veya TB7.7 antijeni ile inkübe edilen T hücrelerin interferon gamma (IFN-γ) salgılaması esasına dayanır (6-10). Bu testlerin en önemli avantajı TDT'de olduğu gibi hastanın test sonucunu okumak için tekrar gelmesine gerek olmaması ve *M. tuberculosis* antijenine daha spesifik olmalarıdır. Bu nedenle BCG aşısı yapılmış olanlarda TDT'de olduğu gibi yalancı pozitiflik görülmez. IGST'nin en önemli dezavantajı ise maliyetinin yüksek olmasıdır. Kültür pozitif tedavi edilmemiş tüberkülozu olan çocuklarda TB enfeksiyonunu göstermede IGST ve TDT sensitivitesi benzerdir.

Ancak IGST'de kullanılan antijenler BCG ve *M. avium* kompleks'te bulunmadığından, IGST spesifitesi TDT'den yüksektir (5-9). Beş yaşından küçük çocuklarda IGST ile ilgili yeterli veri olmadığından, IGST'nin 5 yaş ve üzerindeki çocuklarda kullanılması önerilmektedir (9). Ancak kuvvetle TB hastalığından şüphe ediliyor ise 4 yaş ve daha küçük çocuklarda da kullanılabilir. Dünya Sağlık Örgütü IGST'nin düşük ve orta gelir düzeyli ülkelerde TDT yerine kullanılmasını önermemektedir (4). IGST'nin negatif prediktif değeri tam olarak bilinmemekle birlikte, TDT pozitif olan asemptomatik bir çocukta IGST'nin negatif olması o çocukta latent TB enfeksiyonu olasılığını uzaklaştırır. TDT ve IGST'nin karşılaştırmalı özellikleri **Tablo 3**'te gösterilmiştir.

Ticari olarak üç IGST mevcuttur. Bunlar QuantiFERON-TB Gold testi (QFT-G); QuantiFERON-TB Gold in Tube (QFT-GIT) ile T-SPOT TB testidir ve bu testler sırasıyla 2005, 2007 ve 2008 yıllarında kullanıma girmiştir.

QuantiFERON-Gold ve QuantiFERON-TB Gold in Tube testi spesifik *M. tuberculosis* antijeni ile inkübe edilen T-hücrelerin salgıladığı IFN-γ miktarını ELİSA yöntemi ile kantitatif olarak ölçer. Bu testte heparinli tüpe alınan kan örneği 16-24 saat süreyle spesifik *M. tuberculosis* antijeni ile inkübe edilir: eğer hasta *M. tuberculosis* ile enfekte ise kan hücrelerinin antijeni tanıması IFN-γ salımına neden olur. *M. tuberculosis* için TDT'ye göre daha spesifiktir fakat aynı sensitiviteye sahiptir.

T-SPOT TB testi diğerinden farklı olarak doğrudan IFN-γ miktarını değil, spesifik *M. tuberculosis* antijenine yanıt olarak IFN-γ salgılayan T-hücre sayısını ELISPOT (Enzyme-Linked Immunospot Assay) yöntemi ile gösterir. Sensitivite ve spesifitesi QuantiFERON Gold testi ile aynıdır.

IGST Yorumu

IGST sonucu pozitif, negatif veya *intermediate* (ne pozitif ne de negatif) olarak rapor edilir (**Tablo 4**). TDT'de olduğu gibi IGST de tek başına latent TB enfeksiyonu ile aktif TB hastalığını ayırt ettirmez. Aktif TB hastalığı tanısında TDT gibi yardımcı test olarak kullanılabilir. Diğer taraftan pozitif IGST, pozitif TDT'de olduğu gibi yalnızca enfeksiyonu gösterir ve hiçbir zaman TB hastalığını doğrulayıcı bir test olarak kullanılmaz (4,6-10). Aynı şekilde negatif IGST de negatif TDT'de olduğu gibi TB tanısını dışlamaz. IGST'de karşılaşılan önemli bir problem, özellikle küçük çocuklarda ve immünosuprese hastalarda *intermediate* sonuca sık rastlanılmasıdır.[7]

M. tuberculosis İçin Bakteriyolojik İnceleme

TB hastalığının bakteriyolojik tanısında klinik örneklerin incelenmesi tanının doğrulanması açısından çok önemlidir. TB için bakteriyolojik inceleme 5 temel kısımdan oluşur (1,2,4,11,12):

Tablo 3: TDT ve IGST'nin karşılaştırmalı özellikleri (6-10)

	TDT	**Tüpte QuantiFERON-TB Gold Testi (QFT-G veya QFT-GIT)**	**T-SPOT TB Testi**
Test prensibi	PPD'ye karşı gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonu	Spesifik *M. tuberculosis* antijenine karşı salgılanan IFN-γ miktarı	Spesifik *M. tuberculosis* antijenine karşı IFN-γ salgılayan T-hücre sayısı
Ne gereklidir?	2 vizit Deneyimli personel, doğru uygulama ve ölçüm	1 vizit 3 ml kan (heparinli tüpe)	1 vizit 2, 4 veya 8 ml kan (testte kullanılan tüp büyüklüğüne göre)
Sensitivite	Genel olarak: %89-95 Çocuklarda: ~%90	Genel olarak: %70-83 Çocuklarda: ~%90	Genel olarak: %90-91 Çocuklarda: ~%90
Spesifite	Genel olarak: %85-86	Genel olarak: ~%90	
Kullanılan antijen	PPD (birçok antijen içerir)	ESAT-6, CFP-10 (QFT-GIT de TB 7.7)	
BCG ile çapraz reaksiyon	Var	Yok	
Non-TB mikobakteri ile çapraz reaksiyon	Var	*M. kansasii* *M. marinum* *M. szulgai* ile verebilir	
Boster Fenomen	Var	Yok	
Tek başına latent TB ile aktif TB hastalığını ayırt ettirici özellik	Yok	Yok	
Uygulama yaşı	Tüm yaş grupları	≥5 yaş	
Test maliyeti	Düşük	Yüksek	

1. Örnek toplanması ve hazırlanması
2. Aside dirençli basil (ARB) varlığının mikroskopik olarak araştırılması
3. Kültür ve identifikasyon
4. Klinik örneklerden nükleik asit amplifikasyonu (NAA) ile *M. tuberculosis'*in direkt tespiti
5. Anti-tüberküloz ilaç duyarlılık testleri

Tablo 4: QuantiFERON-TB Gold Testi Yorumu (6-10)

Sonuç	Yorum
Pozitif	*M. tuberculosis* enfeksiyonunu destekler
Negatif	*M. tuberculosis* enfeksiyonu tanısını desteklemez, Ancak, – Hastada TB belirti ve bulguları varsa veya – *M. tuberculosis* ile enfekte olduktan sonra TB hastalığı gelişme riski yüksek olan hastalarda tanı negatif sonuç ile dışlanamaz
İntermediate	Yorum yapmak için yeterli değildir. Bu durumda seçenekler şunlardır: – Testin tekrarlanması – TDT yapılması veya – Başka ek test yapılması gereklidir.

Örnek Toplanması ve Hazırlanması

Tüberküloz hastalığının doğru bakteriyoloik tanısında başlangıç noktası uygun örnek toplanması ve bu örneklerin uygun şartlarda laboratuvara naklinin sağlanmasıdır. Tüberkülozun bakteriyolojik tanısı için yeterli laboratuvarlarda bile iyi örnekleme yapılmamış ise bakterinin izole edilmesi ya da tanısal testlerde pozitif sonuç oranı çok düşüktür. Bu nedenle tanı için uygun şekilde örnek toplanması, tüberkülozun bakteriyolojik tanısında en önemli adımdır. Bakteriyolojik tanıda kullanılabilecek örnekler aşağıda sıralanmaktadır (1,2,4,12-14):

Pulmoner TB'de:

- Balgam
- Gastrik aspirasyon materyali (açlık mide sıvısı)
- Balgam indüksiyonu
- Bronkoskopik örnekler (yıkama, fırçalama, biyopsi)
- Akciğer biyopsi materyali

Ekstrapulmoner TB'de (anatomik lokalizasyonuna göre, pulmoner TB ile birlikte ya da olmadan):

- İdrar
- Kan
- Abse materyali
- Beyin omurilik sıvısı
- Biyopsi materyali
- Plevral sıvı ve diğer vücut sıvıları

- Sinovyal sıvı
- Kemik iliği
- Doku biyopsileri

Pulmoner tüberküloz tanısı için en uygun örnek balgam veya küçük çocuklarda açlık mide sıvısıdır (1-4). Aşağıda belirtilen dört örnek toplama yöntemi pulmoner TB hastalığı tanısında kullanılabilir:

Pulmoner TB Hastalığının Tanısı İçin Balgam Örneği Toplanması

Pulmoner TB tanısı için dört tip örnek toplama yöntemi vardır (1-4,13,14):

- Öksürterek balgam örneği alınması
- İndüklenerek balgam örneği alınması
- Bronkoskopik örnek alımı (yıkama, fırçalama, biyopsi)
- Gastrik aspirasyon

Balgam örneği alınması küçük çocuklarda uygun bir yöntem olmamakla birlikte, büyük çocuk ve adolesan yaş grubunda uygulanabilir bir yöntem olduğundan kısaca değinilecektir.

Balgam Örneği Alma Endikasyonlar (1-4,13,14)

1. TB'nin başlangıç tanısını koymak
2. Hastanın bulaştırıcılığını takip etmek
3. Tedavi etkinliğini değerlendirmek
   1. *TB tanısı için:* Tüberküloz tedavisine başlanmadan önce, en az birisi erken sabah örneği olmak üzere, 8-24 saat aralıklarla en az 3 balgam örneği alınmalıdır. Balgam örneği ideal olarak antimikrobiyal ilaç başlanmadan önce alınmalıdır. Balgam örneği alınırken önce hasta ağzını suyla çalkalamalı ve daha sonra derin öksürükle çıkardığı balgamı steril bir kap içine koymalıdır.
   2. *Bulaştırıcılığı takip ve hastayı izolasyondan çıkarmak için:* Eğer başlangıç balgam veya gastrik aspirasyon yayması pozitif ise, tedavi almakta olan hastanın en az ardı sıra alınan 3 yayma negatif oluncaya kadar izolasyonuna devam edilmelidir.
   3. *Tedavi etkinliğini değerlendirme (Monitörizasyon):* Başlangıçta kültür pozitif hastalarda kültür sonucu negatifleşinceye kadar ayda en az bir kez balgam veya gastrik aspirasyon kültürü alınmalıdır.

Balgam Örneği Alınırken Dikkat Edilmesi Gereken Durumlar (1-4,14,15)

- En iyi balgam örneği akciğerlerden çıkarılan örnek olduğundan, balgam örneği alınırken burun ve boğazdan çıkarılan mukus, tükürük veya nazal sekresyonların alınmamasına dikkat edilmelidir.

- Test sonucunu etkilediğinden, balgam örneği içinde besin maddeleri bulunmamalıdır.
- Yeterli kalite ve hacimde örnek alınmasına dikkat edilmelidir. En iyi sonuç için alınan balgam örneği pürülan/mukoid özellikte ve 1-5 ml hacimde olmalıdır.

Tüberküloz için balgam örneği alınırken çevredekilere bulaşmanın önlenmesine çok dikkat edilmesi gerekir, aşağıda belirtilen önlemler bulaşmanın önlenmesinde çok önemlidir (1-4,14)

- Hasta öksürürken ağzını kapatmalıdır.
- Laboratuvarda kesinlikle balgam örneği alınmamalıdır.
- Balgam örneği sıkı hava yolu izolasyonu olan odada (negatif basınçlı oda) veya açık havada alınmalıdır.
- Örnek almaya yardımcı olan ve aynı odada bulunanlara hava yolu izolasyon önlemlerinin uygulanması ve bu kişilerin N-95 respiratör tip maske kullanmaları gerekir. Bu işlem TB şüphesi bulunan hastalara yapılan bronkoskopi sırasında da uygulanmalıdır.
- Balgam örneği alınması sırasında yardımcı olan kişiler –varsa– kesinlikle hastanın önünde durmamalıdır.
- TB şüpheli hastalardan alınan örnekler sızıntı yapmayan steril, tek kullanımlık kaplar içinde ve kapağı sızıntı yapmayacak şekilde iyi kapatılmış olarak, 1 saat içinde laboratuvara ulaştırılmalıdır. Örnek toplamada 50 ml'lik steril, polipropilen santrifüj tüpünün kullanılması tercih edilir.

Öksürterek Balgam Örneği Alınması (1-4,13)

Hastaya, öksürerek akciğerinden çıkaracağı balgamın tanı için iyi bir örnek olduğu anlatıldıktan sonra, hastanın öksürerek balgamını çıkarması sağlanmalıdır. İdeal örnekleme şu şekilde yapılmalıdır:

1. Hastanın ağzı suyla çalkalatılarak besin artıklarının ve diğer partiküllerin uzaklaştırılması sağlanır.
2. Hasta 2-3 defa derin nefes alır ve her nefes almadan sonra kuvvetle ekspiryum yapar.
3. Derin bir öksürük ile balgam çıkarır.
4. Balgam doğrudan doğruya kap içine konulur ve kapağı sıkıca kapatılır. Bu işlem sırasında kabın dışına balgam bulaştırılmamalıdır.
5. Örnek alımından sonra eller iyice yıkanır.

İndüksiyon ile Balgam Örneği Alınması

Öksürerek balgam çıkaramayan hastalarda uygulanır. İndüksiyonla balgam örneği

alınması küçük çocuklarda ve infantlarda güçtür. Büyük çocuklarda uygulanabilir (2-4,12,13).

- Bu işlemde önce ıslak bir diş fırçasıyla yanak mukozası, diş etleri ve dil nazikçe fırçalandıktan sonra ağız suyla çalkalanır.
- Ultrasonik nebulizer kullanılarak hastaya 20-30 ml ılık steril hipertonik sodyum solüsyonu (%3-%5) inhale ettirilir, ardından öksürtülerek balgam örneği alınır.
- Bu şekilde alınan örnekler sulu olup tükürüğe benzerlik gösterdiğinden, laboratuvarda uygun olmayan örnek olarak kabul edilerek atılmaması için, indüklenerek alınmış balgam örneği olduğu belirtilmelidir.

Bronkoskopik Örnek Alımı

TB tanısında bronkoskopi asla balgam toplama yerine kullanılmamalıdır (1,2,12). Ancak ilave bir tanısal yöntem olarak yararlanılabilir. Tanının şüpheli olduğu durumlarda bronkoskopi, en az 3 balgam/gastrik aspirasyon sıvısı yaymasında direkt ARB (aside rezistan bakteri) negatifliği saptanarak hastanın nonenfeksiyöz olduğu saptanıncaya kadar geciktirilmelidir. Bronkoskopi ile bronşiyal yıkama, fırçalama ve biyopsi materyali tanı için kullanılabilir. TB şüphesi olan hastaya bronkoskopi yapılırken sağlık personeli bulaşmadan korunmak için N95 respirator kullanmalı ve bronkoskopi odası hava yolu izolasyonuna uygun olmalıdır.

Gastrik Aspirasyon (Açlık Mide Suyu):

Küçük çocukların çoğu balgam çıkarmayı beceremediği için, çocukluk çağında TB hastalığı tanısında gastrik aspirasyon sıvısı sık kullanılır. Klinik olarak tüberkülozdan şüphe edilen çocuklarda gastrik aspirasyon materyalinden kültür pozitifliği oranı yaklaşık %10-50 arasındadır. Gastrik aspirasyonda en yüksek pozitiflik oranı küçük bebeklerde ve genellikle ilk gastrik aspirasyon örneğinde saptanmaktadır.

İdeal olanı gastrik aspirasyonun, en az 6 saat uyumuş çocuklarda sabah uykudan uyandıktan sonra, aç karnına yapılmasıdır. Gastrik aspirasyon için hastanın hastanede yatırılması gerekmez, ayaktan takip edilen hastalarda da bu işlem yapılabilir. Tanı için gastrik aspirasyon örneği alınacak ise, günde bir kez olmak üzere birbirini takip eden 3 günde 3 örnek alınmalıdır (1-4,13,14).

Gastrik Aspirasyon İçin Hastanın Hazırlanması

1. Gastrik aspirasyon yapılacak hasta, midenin boşalmasını önlemek için gece yarısından sonra ağızdan bir şey almamalıdır.
2. Hastaya en az 6 saatlik uyku sonrası uyandıktan sonra, herhangi bir şey yiyip içmeden önce, burnundan nazogastrik (NG) tüp yerleştirilir. Bu işlemde burun ile mide arasındaki mesafe ölçülerek kateter bu uzunlukta yerleştirilmelidir. Mümkün olduğu kadar büyük ölçüde NG tüp kullanılmalı (minimum 10F), NG

tüpün pilordan öteye geçmemesine dikkat edilmelidir. Aspirasyon sırasında kullanılacak ideal enjektör en az 30 ml'dir.

Gastrik Sıvının Alınması

- NG tüp yerleştirildikten sonra 30-60 ml gastrik sıvı aspire edilir. Eğer 10 ml'den az mukus aspire edildiyse 20-30 ml steril su (steril distile su olabilir) NG tüple mideye gönderilir ve hızla geri çekilir.
- TB basilinin canlılığını yitirmesine neden olacağından gastrik aspirasyonda kesinlikle serum fizyolojik kullanılmaz (1,14).
- Aspire edilen gastrik sıvı bikarbonat içeren özel gastrik aspirasyon tüpüne konulur, kapağı sıkıca kapatıldıktan sonra hızlı bir şekilde, zaman kaybetmeden mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilir. Eğer bikarbonat içeren özel gastrik aspirasyon tüpü temin edilemiyorsa, alınan gastrik sıvı, steril bir tüp (en az 50 ml'lik kapaklı plastik santrifüj tüpü) içine konularak hızlı bir şekilde laboratuvara ulaştırılır. Alınan örnek bir saatten kısa sürede oda sıcaklığında laboratuvara ulaştırılmalıdır. Bu şekilde gönderilen gastrik sıvının laboratuvarda yarım saat içinde bikarbonat ile işlemden geçirilerek mide asidinin nötralize edilmesi gerekir (1,14).

Diğer Yöntemler

Nazofaringeal aspirasyon kültürü: Nazal kanül öksürük refleksini uyardığından, nazofaringeal aspirasyon ile alınan örneklerden kültür ve ARB aranmasında Peru'lu çocuklarda %30 pozitif sonuç elde edilmiştir ama sonraki çalışmalarda kültür pozitifliği çok düşük olduğu saptandığından bu uygulama önerilmemektedir (15,16).

Dışkı kültürü: Küçük çocuklar balgamı yuttuğundan TB için dışkı kültürü yapılması solunum yolu sekresyonlarının indirekt analizi olarak düşünülmüştür ancak bu yöntemin duyarlı olmadığı anlaşılmıştır.[3]

String Test (İp Testi): Orijinal olarak giardiazis tanısı için geliştirilmiş bir testtir. Bu testte hastalara, içinde katlanmış naylon iplik bulunan ve mide asidiyle eriyen bir jelatin kapsül yutturulur. Yutulduktan 4 saat sonra ip ağızdan geri çekilerek mikobakteri için kültür yapılır. Bu test HIV enfekte erişkinlerde TB tanısında indüksiyon ile balgam örneği alınmasından daha iyi sonuç vermektedir ama çocuklarda yeterli derecede çalışılmamıştır (1,3,17).

Ekstrapulmoner TB İçin Örnek Alınması

Ekstrapulmoner TB tanısında lokalizasyona göre değişik örnekler (idrar, plevral sıvı, beyin omurilik sıvısı gibi) alınabilir. **Tablo 5**'te bu örneklerin alınma özellikleri gös-

terilmektedir. Histolojik inceleme için formalin içine alınan örneklerin kültüre uygun olmadığı özellikle akılda bulundurulmalıdır.

Örnekler Laboratuvara Gönderilirken Dikkat Edilmesi Gerekenler
Örneklerin kaplarının üzerine
- Örneğin alınma tarihi ve saati
- Ne örneği olduğu
- Hasta bilgileri (yaş, cinsiyet, kayıt numarası)
- Takip ve tedavi eden bölüm
- Ne istendiği (kültür, ARB aranması vb)
- Gönderen hekimin adı okunur şekilde yazılmalıdır
- Örnekler oda sıcaklığında, bir saatten kısa sürede laboratuvara ulaştırılmalıdır.

ARB Varlığının Mikroskopik Olarak Araştırılması
Mikroskopik Olarak ARB Aranması
Mikroskopik olarak ARB aranmasının amacı klinik örnekler ve kültürlerde aside dirençli basilin saptanmasıdır. Mikroskopik olarak hem canlı hem de canlılığını yitirmiş basiller ARB boyaması ile görülür. Bütün mikobakteriler aside dirençli olduğundan mikroskopik olarak *M. tuberculosis* ile diğer tipler ayırt edilemez. Erişkinlerde ve çocuklarda balgam örneklerinin ARB için sensitivitesi %34 ile %80 arasında değişir. Gastrik aspirasyon sıvısı alınan küçük çocukların ise <%20'sinden azında mikroskopik incelemede ARB saptanmaktadır (1-4,11,16,21).

Balgam ve diğer respiratuar örnekler ile gastrik aspirasyon sıvısı yaymasında mikroskopik olarak ARB aranması TB tanısında standart test olarak kullanılır (1-4). Boyanmış yaymalarda ARB aranmasında sonuçlar, takipteki yayma sonuçları ile karşılaştırılabilmeleri için, aşağıda belirtildiği şekilde standardize edilmiş olarak raporlanır. Yaymaların mikroskopik incelenmesinde ARB, genellikle basil sayısı mililitrede 5000 ile 10,000 olduğunda görülmektedir (1-4,15).Yaymalarda görülen ARB, *M. tuberculosis* dışındaki diğer aside dirençli bakterilere de bağlı olabileceğinden (Nokardiya gibi), yaymanın ARB için pozitif olması kesin TB'yi değil yalnızca TB olasılığını gösterir. Diğer taraftan yaymanın ARB negatif olması ile de TB tanısı dışlanamaz. Mikroskopide saptanan ARB'nin *M. tuberculosis* veya diğer non-tüberküloz mikobakteriler olduğunun ayırımı da yapılamaz (1-4).

Mikroskopik olarak ARB aranmasında direkt mikroskop veya floresan mikroskop kullanılabilir. Buna göre kullanılan boyama farklılık gösterir. Direkt mikroskopla ARB aranacak ise Kinyoun veya Ziehl-Neelsen boyaması, floresan mikroskop kullanılacak ise florokrom boyamalar; auramin-O veya auramin-rodamin boyaması kullanılır. Ziehl-Neelsen boyaması yaymalardan direkt ARB aranmasında kullanılması dışında, pozitif kültürlerde ARB varlığının doğrulanması için de kullanılmaktadır (1-4).

Tablo 5: Ekstrapulmoner TB tanısında örnekleme (1-4,12,14,17-20)

Örnek	Önerilen alınma zamanı	Volüm	Örnek alma sıklığı	Transport	MTBC* için önerilme
İdrar	Sabah ilk idrar örneği (orta idrar örneği veya kateter ile alınan idrar)	Minimum 10-15 ml, 40 ml kadar örnek tercih edilir	Günde bir örnek olmak üzere 3 gün	1 saat içinde laboratuvara ulaştırılamayacaksa buzdolabında saklanmalıdır	Evet
Dışkı	Öneri yok	Minimum volüm 1 gram	Öneri yok	1 saat içinde laboratuvara ulaştırılamayacaksa buzdolabında saklanmalıdır (dondurulmamalıdır)	AIDS'li hastalarda dissemine mycobacterium avium complex (MAC) tanısı için kullanılabilir
Beyin Omurilik Sıvısı (BOS)	Yok	Minimum 2-3 ml; optimum 10 ml	Öneri yok	Örnek alındıktan sonra hızla laboratuvara ulaştırılmalı, buzdolabında saklanmamalıdır	Kültür sensitivitesi düşüktür
Plevral, peritoneal, perikardiyal, sinovyal sıvılar	Yok	Minimum 10 ml, optimal olarak 10-15 ml	Öneri yok	Laboratuvara ulaşması gecikecekse buzdolabında saklanmalıdır	Evet
Dokular ve Lenf nodu	Yok	Doku örneği alınır alınmaz 2-3 ml steril SF ilave edilmelidir	Öneri yok	En kısa zamanda oda sıcaklığında laboratuvara ulaştırılmalıdır, (formalin, fiksatif veya prezervatif kullanılmamalıdır)	Evet

Kan	Yok	Minimum 5 ml, 10 ml tercih edilir. EDTA'lı tüpe konulmamalıdır, heparin veya normal steril tüp içine alınmalıdır	Öneri yok	Oda sıcaklığında laboratuvara ulaştırılmalıdır, buzdolabında saklanmamalı veya dondurulmamalıdır	Başlıca AIDS'li hastalarda dissemine mycobacterium avium complex (MAC) tanısında kullanılır

MTBC: *Mycobacterium tuberculosis complex

Auramin–O boyamada basil parlak sarı floresan verir, zemin siyahtır; auramin-rodamin boyamada basil sarı-kırmızı floresan verir, zemin siyahtır. Florokrom boyamalar Ziehl-Neelsen boyamaya göre daha sensitiftir. Bunun başlıca nedeni basilin parlak renkte görülmesi nedeniyle daha kolay fark edilmesi ve floresan mikroskopta küçük büyütme kullanılması nedeniyle daha geniş bir alanın taranmasıdır (1-4).

Ziehl-Neelsen yöntemiyle boyamada ARB kırmızı renkte görülür, zemin mavidir (**Şekil 1**).

Yaymada ARB pozitifliği, 1000x büyütmedeki ARB sayısına göre 1 ile 4 pozitif arasındaki değerler ile rapor edilir. Rakam büyüdükçe hastanın daha fazla bulaştırıcı olduğunu gösterir. Bu değerlerin yorumlanması ve ne anlama geldiği **Tablo 6**'da gösterilmiştir.

TB Tanısında Kültür

TB tanısında bütün örneklerden ARB ve NAA test sonucuna bakılmaksızın TB kültürü yapılmalıdır.

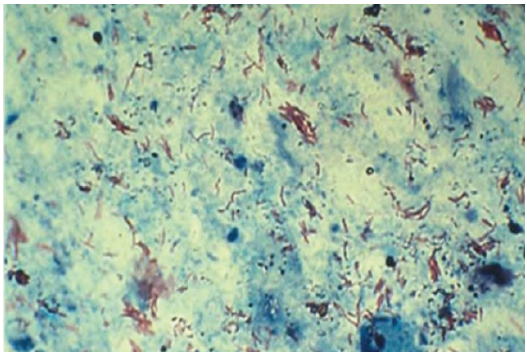
TB tanısında kültür için sıvı (likit) veya katı (solid) besiyerleri kullanılabilir. Sıvı besiyerlerine ekimin en önemli avantajı kültürlerin daha kısa sürede sonuçlanmasıdır.

Kültürlerde *M. tuberculosis* izole edilmesi tanıyı doğrular ancak negatif kültür sonucu TB hastalığı tanısını ekarte ettirmez; klinik belirti ve bulgular ile TB hastalığı tanısı konulan bazı hastalarda, özellikle de çocukluk çağında kültürlerin negatif olabileceği akılda tutulmalıdır.

Sıvı (Likid) Kültür (MGIT:Mycobacteria growth indicator tube):

Sıvı kültürlerin temel amacı *M. tuberculosis'*in sıvı kültür ortamında (MGIT) üremesini kolaylaştırarak pozitif örneklerin hızla tanınmasını sağlamaktır. Değişik sıvı kültür sistemlerinde (BACTEC, MGIT, VersaTREK, MBBACT gibi) 4-14 günde üreme saptanır (3,17,19,22,23).

BACTEC MGIT 960 sıvı kültür sisteminde üreme



Şekil 1: Ziehl-Neelsen boyamada ARB

Tablo 6: ARB için yayma sınıflaması ve yorumu (1)

Yayma sonucu (1000x büyütme ile; objektif 100x, oküler 10x olarak)	Yorum	Bulaştırıcılık
4+ (>9 basil/bir mikroskop alanında)	Kuvvetli pozitif	Çok bulaşıcı
3+ (1-9 basil/bir alanda)	Kuvvetli pozitif	Çok bulaşıcı
2+ (1-9 basil/10 alanda)	Orta derecede pozitif	Bulaşıcı
1+ (1-9 basil/100 alanda)	Orta derecede pozitif	Bulaşıcı
+/- (1-2/300 alanda)	Zayıf pozitif/Şüpheli	Bulaşıcı
ARB görülmüyor	Negatif	Muhtemelen bulaşıcı değil

sinyali alınıncaya kadar geçen zamana göre bakteri yükü semikantitatif olarak hesaplanabilir. Sıvı kültür sistemleri içerdikleri zenginleştirilmiş besi ortamında mikobakterinin hızla çoğalmasını sağlarken, örneği kontamine etmiş olan diğer bakterilerin üremesini inhibe edici antibiyotik kokteyli içerirler. Bu sistemlerde prensip olarak mikobakteri varlığının saptanması, üreme sırasında tüp içinde oksijenin azalmasına bağlı olarak tüp içeriğinde bulunan floresanın belirginleşmesinin UV ışığı ve kompleks bilgisayar algoritimleri kullanılarak otomatik olarak saptanmasına dayanır.[1-4]

Solid Kültür, Lowenstein Jensen (LJ) Besiyeri

Çeşitli solid kültür ortamları arasında, hazırlanmasının kolay ve ucuz olması ve üreyen mikroorganizmanın karakteristik koloni morfolojisi göstermesi nedeniyle, en sık kullanılanı LJ besiyeridir. Gerekli işlemlerden geçirilen örnekler (dekontaminasyon, konsantrasyon gibi) LJ besiyerine ekilir. Solid kültürlerde 3-6 haftada üreme saptanır (1,2).

Sıvı veya katı besiyerinde üreme saptandıktan sonra ikinci aşama üreyen bakterinin tipinin belirlenmesidir. Bu işlem için nükleik asit amplifikasyon testi kullanılırsa 2-4 saatte, biyokimyasal testler kullanılırsa 6-12 haftada sonuç alınır (3,18).

Tedaviye Başlandıktan Sonra Takip Kültürleri
Başlangıçta kültür pozitifliği olan hastalarda, TB tedavisine başlandıktan sonra hastanın bulaştırıcılığını ve tedaviye yanıtını değerlendirmek için takip kültürleri yapılmalıdır. Bu kültürler aylık olarak peş peşe alınan 2 kültür negatif çıkıncaya kadar tekrarlanmalıdır. Pozitif kültürlerin tedavi almakta olan hastada negatifleşmesi, tedaviye yanıtın en objektif bulgusudur (1,2).

Klinik Örneklerden Nükleik Asit Amplifikasyon Testi (NAAT) ile *M. tuberculosis*'in Direkt Tespiti

Nükleik Asit Amplifikasyon Testi (NAAT)
NAAT genellikle kültür ve mikroskopi negatif örneklerde TB saptanmasında ya da kültürde üreyen *M. tuberculosis*'in atipik mikobakterilerden ayırt edilmesi ile tiplendirilmesinde ve antitüberküloz ilaçlara dirence neden olan genetik mutasyonların saptanmasında kullanılmaktadır (3,12,17,18).

Klinik örneklerde bulunan bakterinin DNA veya RNA segmentini amplifiye ederek *M. tuberculosis*'in direkt olarak kültür yapmadan saptanmasını sağlayan bir testtir. Kan, balgam, gastrik aspirasyon sıvısı, idrar, beyin omurilik sıvısı, plevral sıvı ve diğer vücut sıvıları ile doku örneklerinden çalışılabilir. Değişik nükleik asit amplifikasyon testleri vardır. Bu testlerin çoğunda mikobakteriyel IS6110 DNA saptanır (3,12,17,18).

NAAT'nin avantajları: TB hastalığına daha erken tanı konularak tedavinin erken dönemde başlamasını sağlaması, sonuç olarak hastaların prognozunda iyileşme ve hızlı tanı sayesinde solunum yolu izolasyonu ve koruyucu önlemlerin erken alınmasını sağlayarak bulaşmanın azaltılmasına yardımcı olması, Nükleik Asit Amplifikasyon testinin en önemli avantajını oluşturmaktadır. En önemli dezavantajı ise yüksek maliyet, özel ekipman gerektirmesi ve ancak iyi standardize edilmiş laboratuvarlarda deneyimli kişiler tarafından yapılabilmesidir (3,12,17,18).

NAAT Yorumu (3,12,17,18)
- Eğer NAAT pozitifliği ile birlikte yaymada ARB pozitif ise, hastanın TB olduğu kabul edilerek tedaviye başlanmalıdır.
- NAAT negatif, ama yaymada ARB pozitif ise, hasta nontüberküloz mikobakteri enfeksiyonu yönünden değerlendirilmelidir.
- Klinik olarak TB hastalığı şüphesi orta veya yüksek derecede ise, tek bir negatif NAA test sonucu TB hastalığını dışlamada kullanılmamalıdır.

– Prensip olarak bu test, yaymada ARB aranması, kültür veya klinik değerlendirme ile tanı için karar verme yerine kullanılmaz.

Antitüberküloz İlaç Duyarlılık Testi

TB tedavisinde uygun anti-TB ilacın seçilerek hastaların etkili şekilde tedavisinin yapılması ve direnç gelişiminin önlenmesi için, bütün hastalardan başlangıçta izole edilen *M.tuberculosis* izolatlarının birinci basamak anti-TB ilaçlar olan streptomisin, izoniazid, rifampisin, etambutol ve pirazinamid duyarlılığı belirlenmelidir. Duyarlılık sonucuna göre de klinisyenlerin, hastalarının tedavisi için uygun olan ilaçları seçmesi gerekir. Anti tüberküloz ilaç duyarlılık testi için en çok MIGT 960 sistemi kullanılır. İlaç duyarlılık testleri, en az 3 ay süreyle uygun tedavi almasına karşın tedaviye yanıtı olmayan ve kültür pozitifliği devam eden hastalarda tekrarlanmalıdır.

İkinci seçenek olan anti-tüberküloz ilaçların (florokinolonlar; gatifloksasin, levofloksasin, moksifloksasin, ofloksasin ve enjektabl ilaçlar; amikasin, kapreomisin, kanamisin) duyarlılık testleri referans laboratuvarında yapılmalıdır.

Aşağıdaki durumların varlığında ikinci seçenek anti-TB ilaçlara duyarlılık testi yapılması gerekir:

– Daha önce TB tedavisi almış olan hastalar
– Birinci seçenek ilaçlara direnci olan hastalar
– En az 3 ay tedaviden sonra kültür pozitifliği devam edenler
– Tedavi ile klinik iyileşme gözlenmeyen hastalar
– Anti-TB ilaçlara dirençli hasta ile temas öyküsü olan hastalar

Anti-TB ilaç direnç tipleri **Tablo 7**'de gösterilmektedir.

Tablo 7: Tüberküloz ilaçlarına direnç tipleri

Direnç tipi	Tanımlama
Tek ilaca direnç (Mono-resistant)	Tek bir anti-TB ilaca direnç olması
Poli-direnç (Poly-resistant)	İzoniazid ve rifampisin dışındaki diğer anti-TB ilaçlardan en az ikisine direnç olması
Multi-direnç (MDR TB; Multidrug resistant)	Rifampisin ve izoniazidin ikisine birden direnç olması
İleri derecede ilaç direnci (Extensively drug-resistant; XDR TB)	Rifampisin ve izoniazide direnç ile birlikte florokinolonlardan birine direnç ve üç enjektabl ikinci seçenek ilaçtan (amikasin, kanamisin, kapreomisin) en az birine direnç olması

Anti-TB İlaç Direncinin Moleküler Testlerle Gösterilmesi

TB ilaçlarına direnç, moleküler yöntemlerle bakterinin DNA sekansında dirence neden olan spesifik mutasyonların gösterilmesi ile de saptanabilir. Anti-TB ilaç direnci ile ilgili mutasyonları saptamada kullanılan değişik testler vardır (25). Bunlardan biri olan *Line-probe assay*'de ilaç direncine neden olan gen bölgesi polimeraz zincir reaksiyonu ile (PCR) amplifiye edildikten sonra, bu bölgeye spesifik prob ile bağlanıp bağlanmadığına bakılarak mutasyon saptanır.[24] PCR amplifikasyonun sonrası DNA sekans analizi ile mutasyon saptanması diğer bir yöntemdir. Real-time PCR de mutasyon analizinde kullanılmaktadır.

İlaç direnci ile ilişkili bütün mutasyonlar bilinmediğinden, moleküler testlerde mutasyon saptanmaması tek başına ilaç direnci olmadığını göstermeyebilir. Bu nedenle böyle durumlarda yorum yapılırken klasik duyarlılık testi sonuçları da göz önünde bulundurulmalıdır.

İlaç Direncinin Moleküler Testlerle Gösterilme Endikasyonları (24)

Aşağıdaki durumların varlığında ilaç direncini saptamada moleküler testler kullanılmalıdır

- Birinci seçenek ilaçlara duyarlılık testi yapılmış ve rifampisine direnç saptanmış ise
- Birinci seçenek olarak kullanılması gereken ilaçların kullanımı için kontrendikasyon var ise (rifampisin alerjisi gibi)
- Rifampisin direnci ve MDR-TB için yüksek risk var ise (daha önce tedavi almış hastalar, MDR-TB'li hastalar ile temas öyküsü olması, yüksek riskli ülkede doğmuş olmak gibi)
- Duyarlı kişilere hastalığı bulaştırma riski olanlar (kreş ve bakımevinde çalışanlar, hemşireler gibi)

Xpert MTB/RIF Assay

İki saatten kısa bir sürede aynı anda hem TB varlığını hem de rifampisin direncini saptayan, hızlı ve otomatize edilmiş bir nükleik asit amplifikasyon testidir (25,26).

TB tanısında yayma mikroskopisinden çok daha sensitiftir. Solid LJ kültürü ile aynı sensitiviteye sahip olmasına karşın, solid kültürlerde çoğu zaman 12 haftaya kadar beklenilmesinin gerekli olmasına karşılık Xpert MTB/RIF assay'ın kısa sürede sonuç vermesi en önemli avantajını oluşturur. Yayma mikroskopisinden farklı olarak non-tüberküloz mikobakterileri göstermez (25,26).

Pulmoner TB İçin Xpert MTB/RIF Assay Kullanım Önerileri

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), MDR-TB'den şüphe edilen erişkin ve çocuk hastalarda veya HIV ile enfekte ve TB düşünülen hastalarda konvansiyonel mikroskopi yerine

bir balgam ya da gastrik aspirasyon örneğinden Xpert MTB/RIF assay yapılmasını önermektedir. Bu test MDR-TB'den şüphe edilmeyen pulmoner TB tanısında da başlangıç testi olarak kullanılabilir (25,26).

Pulmoner TB'den şüphe edilen çocuklarda, bir Xpert MTB/RIF assay sonucu negatif ise diğer örneklerde assay tekrarlanmalı ve TB şüphesi kuvvetli ise Xpert MTB/RIF assay sonucu negatif olsa bile tedavi uygulanmalıdır. Xpert MTB/RIF assay tedavideki hastaların takibinde kullanılmaz (25).

Ekstrapulmoner TB Tanısında Xpert MTB/RIF Assay Kullanımı ile İlgili Öneriler
DSÖ, TB menenjitten şüphe edilen hastalarda başlangıç tanı testi olarak Xpert MTB/RIF assay kullanılmasını önermektedir. Menenjit dışındaki diğer ekstrapulmoner TB tanısında spesifik doku örnekleri (lenf nodu ve diğer dokular) ile kullanılabilir (25).

TB Tanısında Diğer Testler

Adenozin Deaminaz (ADA)
ADA purin metabolizmasında adenozin ve deoksiadenozinin inozin ve deoksiinozine dönüşümünü katalize eden bir enzimdir. Ekstrapulmoner TB tanısında ADA ölçümü yararlı olabilir (27,28). Plevral sıvıda ADA düzeyinin >70 IU/L bulunması TB'ye bağlı plevral efüzyonu kuvvetle destekler; buna karşılık ADA <40 IU/L olması TB tanısından uzaklaştırır. ADA'nın sensitivite ve spesifitesi değişkenlik gösterebilmektedir. TB plörezisi olan hastalarla yapılan 63 çalışmanın metaanalizinde ADA ölçümünün sensitivitesi 0.92 (%95 CI 0.90-0.93) ve spesifitesi 0.90 (%95 CI 0.89-0.91) bulunmuştur (27,28).

Hastalık prevalansının düşük olduğu gelişmiş ülkelerde pozitif prediktif değeri düşük (%15) iken negatif prediktif değeri yüksektir. Buna karşılık prevalansın yüksek olduğu ülkelerde bu değerler tersinedir.

ADA'nın yalnızca TB'de artmayıp plevral sıvıda lenfosit infiltrasyonunun arttığı durumlarda; romatoid artrit, bronkoalveoler karsinom, mezoteliyoma, mikoplazma ve klamidya pnömonileri, psittakozis, enfeksiyöz mononükleozis, brusellozis, ailevi Akdeniz ateşi, histoplazmozis, koksidiodomikozis, lejyonella, kriptokokkozis ve ampiyemde de yüksek bulunabileceği akılda tutulmalıdır.

ADA'nın ADA1 ve ADA2 olmak üzere iki izoenzimi vardır; TB'ye bağlı plevral efüzyonda ADA artışından başlıca ADA2 izoenzimi sorumludur. Bu nedenle yüksek ADA düzeyi ile birlikte ADA1/total ADA oranının <0.45 bulunması plevral efüzyonun yüksek olasılıkla TB'ye bağlı olduğu izlenimini verir (28).

Seroloji
Mikobakterinin dış hücre duvarında bulunan 17.5-kD glikoprotein komponenti olan lipoarabinomannan (LAM) idrarla atılır (29). Bu bakteri ürününün idrarda saptan-

ması ile aktif TB ile latent TB ayrımının yapılabileceği düşünülerek ELISA yöntemi ile idrarda lipoaraminomannan ölçüm testi geliştirilmiştir. Erişkinlerde sensitivitesi %44 ile 67 arasında değişen bu testin çocuklarda kullanımı ile ilgili henüz yeterli veri yoktur (29,30).

E-Nose Testi (Gas Sensor Array Electronic Nose):
Kültür ve balgam örneklerinde farklı mikobakteri türlerinin saptanmasını sağlar. Bu assay 14 farklı koku sensörü kullanarak tür ayrımı yapmaktadır. Erişkinlerde TB ve non-TB hastaların balgamları ile yapılan çalışmada sensitivitesi %68, spesifitesi %69 bulunmuştur. Çocukluk çağında kullanımı ile ilgili çalışma yoktur (31).

KAYNAKLAR

1. *American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. Am J Respir Crit Care Med. 2000;161:1376 –1395.*
2. *American Academy of Pediatrics. In: Pickering LK, Baker CI, Kimberlin DW, Long SS, eds Red Book 2012 Report of the committee on infectious diseases. Elk Grove Village, IL, American Academy of Pediatrics; 2012.*
3. *Shingadia D. The diagnosis of tuberculosis. Pediatr Infect Dis J 2012;31: 302–305.*
4. *WHO. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children 2nd ed. Geneva 2014.*
5. *Sokal, J. E. Measurement of delayed skin-test responses. N. Engl.J. Med. 1975; 293:501–502.*
6. *Bergamini B, Losi M, Vaienti F, D'Amico R, Meccugni B, de Giovanni D, et al. Performance of commercial blood tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection in children and adolescents. Pediatrics. 2009;123:e419–e424.*
7. *Haustein T, Ridout D, Hartley JC, Thaker U, Shingaida D, Klein HJ, et al. The likelihood of an indeterminate test result from a whole-blood interferon gamma release assay for the diagnosis of mycobacterium tuberculosis infection in children correlates with age and immune status. Pediatr Infect Dis. 2009;28:669–673.*
8. *Ling D, Zwerling A, Steingart K, Pai M. Immune-based diagnostics for TB in children: what is the evidence? Paediatr Respir Rev. 2011; 12:9 –15.*
9. *Diel R, Loddenkemper R, Nienhaus A. Evidence-based comparison of commercial interferon-gamma release assays for detecting active TB: a meta-analysis. Chest. 2010;137:952–968.*
10. *Updated guidelines for using interferon gamma release assays to detect Mycobacterium tuberculosis infection. MMWR 2010; 59 (RR-5).*
11. *Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for Preventing the Transmission of Mycobacterium tuberculosis in Health-Care Settings, MMWR. 2005:54, RR-17.*
12. *Oberhelman RA, Soto-Castellares G, Gilman RH, Caviedes L, Castillo ME, Kolevic L,et al. Diagnostic approaches for paediatric tuberculosis by use of different specimen types, culture methods, and PCR: a prospective case-control study. Lancet Infect Dis 2010; 10:612–20.*
13. *Zar HJ, Hanslo D, Apolles P, Swingler G, Hussey G. Induced sputum versus gastric lavage for microbiologic confirmation of pulmonary tuberculosis in infants and young children: a prospective study. Lancet 2005. 365:130.*
14. *Francis J. Curry National Tuberculosis Center. Pediatric Tuberculosis: A Guide to the Gastric Aspirate Procedure. 2006.*
15. *Franchi L, Cama R, Gilman R, Montenegro-James S, Sheen P. Detection of Mycobacterium tuberculosis in nasopharyngeal aspirate samples in children. Lancet. 1998;352:1681–1682.*

16. *Strumpf I, Tsang A, Syre J. Re-evaluation of sputum staining for the diagnosis of pulmonar tuberculosis. Am Rev Respir Dis. 1979;119:599–602.*
17. *Nahid P, Pai M, Hopewell PC. Advances in the Diagnosis and Treatment of Tuberculosis. Proc Am Thorac Soc 2006; 3:103–110.*
18. *Updated guidelines for the use of nucleic acid amplification tests in the diagnosis of tuberculosis. MMWR 2009; 58: 7– 10.*
19. *Gopi A, Madhavan SM, SharmaSK, Sahn SA. Diagnosis and Treatment of Tuberculous Pleural Effusion in 2006. Chest 2007;131:880-889.*
20. *Light RW. Tuberculous pleural effusions. In: Light RW, ed. Pleural diseases. Philadelphia, PA: Williams and Wilkins,2001.*
21. *Al-Aghbari N, Al-Sonboli N, Yassin MA, Coulter JB, Atef Z, Al-Eryani A, et al. Multiple sampling in one day to optimize smear microscopy in children with tuberculosis in Yemen. PLoS One. 2009;4:e5140.*
22. *Oberhelman R, Soto-Castellares G, Caviedes L, Castillo ME,Kissinger P, Moore DA,et al. Improved recovery of Mycobacterium tuberculosis from children using the microscopic observation drug susceptibility method. Pediatrics.2006;118:e100–e106.*
23. *Cruciani M, Scarparo C, Malena M, Bosco O, Serpelloni G, Mengoli C. Meta-analysis of BACTEC MGIT 960 and BACTEC 460 TB, with or without solid media, for detection of mycobacteria. J Clin Microbiol. 2004;42:2321–2325.*
24. *Molecular line probe assays for rapid screening of patients at risk of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB). Geneva: World Health Organization;2008.*
25. *Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF system for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. Policy Update. Geneva, World Health Organization, 2013.*
26. *Bates M, O'Grady J, Maeurer M, Tembo J, Chilukutu L, Chabala C, et al. Assessment of the Xpert MTB/RIF assay for diagnosis of tuberculosis with gastric lavage aspirates in children in sub-Saharan Africa: a prospective descriptive study.Lancet Infectious Diseases, 2013, 13(1):36-42.*
27. *Q. L. Liang, H. Z. Shi, K. Wang, S. M. Qin, and X. J. Qin, Diagnostic accuracy of adenosine deaminase in tuberculous pleurisy: a meta-analysis. Respiratory Medicine. 2008;102:744–754.*
28. *Galborini RL. Adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusion: is it really an ideal test; a word of caution. Chest. 2005; 127:417–418.*
29. *Mutetwa R, Boehme C, Dimairo M, Bandason T, Munyati SS, Mangwanya D, et al. Diagnostic accuracy of commercial urinary lipoarabinomannan detection in African tuberculosis suspects and patients. Int J Tuberc Lung Dis.2009;13:1253–1259.*
30. *Lawn S, Edwards D, Kranzer K, Vogt M, Bekker LG, Wood R. Urine lipoarabinomannan assay for tuberculosis screening before antiretroviral therapy, diagnostic yield and association with immune reconstitution disease. AIDS. 2009;23:1875.*
31. *Kolk A, Hoelscher M, Maboko L, Jung J, Kuijper S, Cauchi M, et al. Electronic-nose technology using sputum samples in diagnosis of patients with tuberculosis. J Clin Microbiol. 2010;48:4235– 4238.*

BÖLÜM 11

Akciğer Temizleme İndeksi *(Lung Clearance Index, LCI)*

Sevgi Pekcan

Büyük hava yollarında obstrüksiyonun söz konusu olduğu hastalıklarda, ekspiratuar akımın ve volümün değerlendirilmesinde genellikle spirometri kullanılmaktadır. Ancak spirometri küçük hava yolları total solunum yolu direncinin küçük bir kısmını oluşturduğundan kistik fibrozisin (KF) erken evresi, erken kronik obstrüktif akciğer hastalıkları veya hafif astım gibi periferik hava yolu hastalıklarının erken evresinde sıklıkla normal sonuç verir. Hastalık ilerleyene kadar patoloji görülmez. Bu nedenle periferik hava yollarındaki ve küçük hava yollarındaki değişimin gösterilmesi ancak akciğer temizleme indeksi *(lung clearance index:* LCI) ile mümkün olmaktadır. Akciğer Temizleme İndeksi ilk olarak 1952 yılında Becklake (1) tarafından tariflenmiş ve 23 normal sağlıklı erişkin ile 27 amfizamatöz kişide bakılmış ve bu yöntemle hasta sayısının arttığı görülmüştür.

Küçük hava yollarındaki değişiklikler farklı paralel hava yollarının homojen olmayan ventilasyonuna (ventilasyon inhomojenitesi) yol açar. Küçük hava yolları iki mm çaptan küçük hava yollarıdır; toplamda büyük alan işgal ederler ve hem ortalama akım hızları hem de toplam dirençleri düşüktür. Erişkinlerde toplam hava yolu direncinin %10'undan azını oluştururlar. LCI bu bölgedeki patolojilerin saptanmasında yararlanılan hassas bir yöntemdir.

Ventilasyonun inhomojenitesi tidal nefes boyunca solunan oda havasının çoklu nefes yıkama testi (MBW) kullanılarak eser gazın akciğerlerden temizlenmesi ile belirlenebilmektedir. LCI periferik solunum yolu hastalıklarının spesifik belirteci olarak kullanılabilir. Akciğerde iyi ve kötü ventile olan akciğer bölgeleri arasındaki spesifik ventilasyon farklarını yansıtır (ventilasyon inhomojenitesi) (2). Ventilasyon inhomojenitesinin bir indeksi olan LCI, sakin soluk alıp vermenin sonundaki inert gazın

konsantrasyonunu 1/40'ına düşürmek için gerekli kümülatif ekspire edilen hacmin FRC'ye bölünmesi ile hesaplanır ve solunan inert gazın konsantrasyonunun başlangıç konsantrasyonunu 1/40 oranında düşüren akciğer tidal nefes sayısıdır. LCI, kümülatif ekspiratuar volüm/FRC ile hesaplanır. FRC = Σ (VTexp x FC_N2)n ve LCI = V_{CE} / FRC formülle hesaplanmaktadır (3,4).

Ventilasyon inhomojenitesinde akciğerden inert gazın temizlenmesi azalacağından LCI artar. Ölçüm, çoklu nefes yıkama ve tekli nefes yıkama yöntemiyle yapılır. İnert gaz olarak %100 oksijen kullanılarak nitrojen (N_2) ve ayrıca alınan ve atılamayan argon, helyum (He), metan ve %4 sülfür heksaflorür (SF_6) kullanılır. On beş kilogramın üstünde genellikle %100 oksijen kullanılarak çoklu nefes yıkama yöntemi uygulanmasına karşılık, 15 kilogramın altında %100 oksijen vermek hipokarbiye neden olacağından %4 sülfür heksaflorur (SF_6) ile LCI yapmak daha uygundur.

Avantajları

Zorlu solunum manevraları gerektirmediği için her yaşta kullanılabilir. Özellikle çocuklarda da uygulanabilir olması en önemli avantajını oluşturmaktadır (2,4-5). Tidal volümle yapılabilmekte olması nedeniyle pratik bir uygulamadır. Ventilasyon inhomojenitesini değerlendirmede spirometreden daha duyarlı bir yöntemdir. Altı yaş üzerinde yaşa, cinsiyete ve boya bağlı değişiklik göstermemektedir.

Hem distal hava yolu ile küçük hava yollarını hem de ventilasyonu değerlendirmemizi sağlamaktadır. Ancak LCI perfüzyonu değerlendirmemize yardımcı olmaz. Distal hava yolu ve küçük hava yollarının ölçümünde LCI ölçümü sırasında ek olarak hastalarda aynı anda Sacin ve Scond ölçümü ile yapılır. Scond iletken hava yolu ventilasyon inhomojenitesini yani daha çok distal hava yolu, Sacin ise küçük hava yolu ventilasyon inhomojenitesini göstermektedir. Sacin özellikle astımda, kronik obstrüktif akciğer hastalığının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (6). Kötü kontrollü astımda Scond ve Sacin artmaktadır (2,3,7).

Uygulama

Uygulama aşağıdaki aşamalar şeklinde yapılır.

- Uygulamadan 15 dakika önce KF hastalarında ventolin verilmektedir.
- İnfantlarda uyku boyunca veya sedatize yatar pozisyonda yapılır.
- Daha büyük çocuklarda ve erişkinlerde oturur pozisyonda yapılır.
- Uygun silikon maskeler kullanılır, daha büyük çocuklar ağızlıkla nefes alıp verir.
- Düzenli soluk paternini sağlamak için çocuk video izlerken uygulanır.
- Hastanın burnu mandalla kapatılır ve ağızlıkla nefes alıp vermesi sağlanır.
- Kaçak olduğunda sonlandırılır.
- Güvenli ölçüm için nabız oksimetri takılabilir.
- Hasta bu sırada normal nefes alıp verir.

- LCI manevrası inert gazın normal tidal solunum boyunca solunması ile başlatılır.
- İnert gazın inspiratuar ve ekspiratuar konsantrasyonları arasındaki deviasyon yıkama sonunda relatif %2'den az olduğunda manevranın doğru yapıldığı anlaşılır. Bu sırada nitrojen (N_2) sabittir, oksijen de azalıp artar. Buraya kadar olan dönem, yıkama periyodu olarak kabul edilir.
- Hasta önce normal tidal nefes alıp verir ve rahat nefes alıp verdiği üç ya da beş tidal nefes görüldükten sonra hastaya %100 oksijen verilir.
- Bu sırada hasta yine tidal nefes almaya devam eder ve N2 azalmaya başlarken oksijen hızla yükselir. Bu dönem ise *wash-out* periyodunu oluşturur.
- Bu sırada uygulamayı yapan kişi aletin ekranını izler.
- Ekranda N_2 %2.5 olduğunda ve başlangıç konsantrasyonunun 1/40'ına düştüğü görüldükten sonra hasta en az üç nefes daha alır.
- Sonrasında işlem sonlandırılır.
- Nitrojenin 1/40'a düştükten sonra tekrar yükselmesi durumunda kaçak olduğu düşünülür. Bu nedenle başlangıç konsantrasyonunun 1/40'ına düştüğü görüldükten sonra 3 tidal nefes daha gözlenmesi önemlidir. Böylece inert gazın sakin soluk alıp vermenin sonundaki konsantrasyonunun başlangıç konsantrasyonunun %40'ının altına düştüğü üçten fazla ardışık solunuma bakılır.
- İşlem sırasında hastanın yutkunmaması gerekir ve kaçak olduğunda işlem sonlandırılır.
- Her hastada 3 kez tekrarlanarak ortalama değer hesaplanır.
- Her işlem arasında en az 5 dakika beklenmesi testin güvenilirliği açısından önemlidir.
- Her ölçüm yaklaşık 3-5 dakika sürer ve toplam işlem 15-30 dakikada tamamlanır.
- Üç kez yapılan tekrar işleminde varyasyon katsayısının %10'un altında olması amaçlanır. Bu indeksin doğruluğu fonksiyonel rezidüel kapasitenin doğru hesaplanmasına bağlıdır. Sonuçta bu bilgiler bilgisayar ortamında hesaplanıp FRC ve LCI belirlenir. (2,4-5) (**Resim 1, 2, 3**).
- LCI, infantlarda supin pozisyonda yatarak yapıldığı tekniklerde ölü boşluk arttığından hafif yüksek olarak ölçülmüştür (4,8).

Son zamanlarda LCI 1/20 tekrarlanabilir, sensitif ve LCI 1/40'tan daha kısa bir test olarak gündeme gelmiştir ama uygulanabilir olması için daha fazla klinik çalışma gerekmektedir (9).

Dezavantajları

Normal spirometriden daha uzun sürer, normal veya hafif hasta çocukta 5 dakika sürer, 3 kez tekrarlandığında yaklaşık 15 dakika geçmektedir. Uygulama için iyi bir

ağızlık ve maske gerekir. Çocuğun işlem sırasında yutkunmaması gerekir çünkü işlem sırasında kaçak olmaması gereklidir.

LCI'nın yükselmesindeki neden lokal solunum yolunda lümenin birikmiş sekresyonla obstrüksiyonu, mukozal solunum yolu enflamasyonuna bağlı obstrüksiyon, lokal yeniden biçimlenme/fibrozis ve destrüksiyondur. Mukus tıkacı, enflamasyon, solunum yolunun yapısal hasarına bağlı solunum yolu daralmalarında da ventilasyon inhomojenitesi görülebilir. (2-3,5).

Uygulama Alanları

Hava yolu fonksiyon bozukluklarının daha erken tanınması, geri dönüşümsüz yapısal solunum yolu değişikliklerinin önlenmesi, solunum yolu hastalıklarının daha stabil dönemde saptanabilmesi açısından önemlidir.

LCI, KF'de tedavinin değerlendirilmesinde, genetik tedavinin izleminde, alevlenmede, erken evredeki daha az vakada ise astım, prematürenin kronik akciğer hastalığı, primer siliyer diskinezi (PSD), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), nöromüsküler hastalıklar ve konjenital hava yolu anomalilerinde çalışılmıştır (2-3).

Hafif KF'nin değerlendirilmesinde iyi bir parametre olduğu gösterilmiştir. Ancak ağır hastalıkta SFT'den daha duyarlı değildir. En küçüğü 10 hafta, ortalama yaşları 41 hafta olan KF'li 39 çocuk aynı yaş grubunda sağlıklı çocuklarla karşılaştırıldığında KF grubunda LCI'nın daha yüksek olduğu bulunmuştur (10). Yaşları 3-18 arasında olan 43 KF'li hastada yapılan bir çalışmada LCI'nın yükselmiş olduğu belirlenmiştir (11). Schaedel ve arkadaşlarının (12) çalışmasında ise, *Pseudomonas aeruginosa* ile enfekte okul öncesi KF'li çocuklarda yüksek bulunmuştur. İsveç kohort çalışmasında ise, 6-20 yaşlar arasındaki 143 KF'li çocukta spirometri, spesifik hava yolu direnci, pletismografi ile FRC, *Pseudomonas aeruginosa* ile enfeksiyon durumu ve LCI bakıldığında, LCI erken dönemde yüksek bulunmuş ve LCI yüksek olanların yarısından fazlasında aynı anda bakılan FEV_1'in normal değerlerde olduğu gözlenmiştir; FEV_1'in stabil olmasına rağmen LCI artmaya devam etmiştir (13). Kraemer ve arkadaşlarının çalışmasında ise, LCI KF'li hasta grubunda ABPA'da daha da yüksek bulunmuş, kronik, intermitant *Pseudomonas aeruginosa* kolonizasyonun ayırt edilmesinde daha duyarlı olduğu gözlemlenmiştir (14). Ellemunter ve arkadaşlarının (15) çalışmasında, 34 KF'li hastada spirometri, LCI ve başlangıç ile 12 ay sonra çekilen torakal tomografiler değerlendirildiğinde, LCI, CT'de anormal dansitometri ve budanmış ağaç görünümü olan hastalarda yüksek bulunurken, radyolojideki aynı bulgular FEV_1 ile ilişkili bulunmamıştır. Bu nedenle akciğerdeki hasarın izlenmesinde radyasyon yükünden çocukları korumada LCI'nın önemli olduğu düşünülmüştür. Kent ve arkadaşlarının (16) çalışmasında, sekresyon ve enflamasyona bağlı obstrüksiyon olan akut KF alevlenmesinde tedaviye yanıt verdiği ve tedavi sonunda küçük hava yollarındaki obstrüksiyon

düzeldiğinden akut alevlenme döneminde yüksek olan LCI'nın tedavi sonrasında düzeldiği belirlenmiştir. Anormal LCI'nın HRCT skorları ile kuvvetli korelasyonu gösterdiği anlaşılmıştır. Ancak, LCI ile bronşiyal kalınlaşma, mukus tıkacı ve bronşektazi ile kuvvetli korelasyon göstermesine karşılık hava hapsi ile korelasyonu daha zayıf bulunmuştur. LCI'nın enfeksiyon başlangıcı, enfeksiyon tipi, BAL'da enflamasyon ölçümü, kan gazı analizi, eksale nitrik oksit fraksiyonu, kapnografik parametreler ve semptom skoru ile de korelasyonu gösterilmiştir (5,16,17). Yine KF'de, kistik fibrozis trans membran regülatör protein miktarının artırılmasında sınıf 3 mutasyonda kullanılan ivakaftor tedavisinden birkaç hafta sonra hastanın ter testi ve LCI azalmakta, FEV_1 değerleri ise aynı dönemde daha az değişmektedir (18).

Astımlı ve KF'li hastalarda yapılmış bir çalışmada, astımda da LCI yüksek bulunmuş ve inhaler bronkodilatör ile LCI'nın düştüğü görülmüştür (19). Multitriger vizing ile epizodik vizingli ve vizingi olmayan çocuklarda yapılan karşılaştırmada LCI, hem multitriger vizingde yüksek bulunmuş hem de LCI'nın vizingin o andaki durumundan bağımsız olarak yüksek olduğu anlaşılmıştır (20). Macleod ve arkadaşları (21), iyi kontrollü astımlı çocuklarda sağlıklı kontrollere göre LCI'yı yüksek bulmuşlar, aynı zamanda hastaların stabil ve yeterli koruyucu tedavi almalarına, FEV_1'lerinin normal olmasına rağmen LCI'nın düzelmeyip kontrole göre yüksek seyrettiğini görmüşlerdir. LCI'nın FEV_1 normal iken spirometri ile gösterilemeyen bronkodilatör tedaviye yanıt vermeyen rezidüel hava yolu hastalığının varlığını göstermede kullanılabileceği düşünülmüştür.

Kee K ve arkadaşlarının (22) kronik kalp yetmezliği olan hastalarda yaptığı bir çalışmada bu hastalarda periferik akciğer fibrozisi, küçük hava yollarında daralma ve distorsiyon saptanmış ve bu hastalarda LCI: 9.6-1.2 ve Scond 0.029-0.014 kontrol grubundan (LCI: 8.6-1.4 Scon: 0.006-0.016) yüksek bulunmuş, Sacin'de anlamlı fark saptanmamıştır. Bu bulgular hasta 45 dakika sırtüstü yatıp pulmoner konjesyon daha arttığında daha da belirginleşmiştir.

Rowan ve arkadaşlarının (23) bronşektazili hastalarda LCI ile spirometri ve tomografiyi karşılaştırdıkları çalışmalarında, LCI'nın yüksek olmasına karşılık hastaların %38'inde FEV_1 normal bulunmuş ve tomografilerinde patoloji bulunan hastalarda LCI yüksekken FEV_1 normal çıkmıştır. Irving ve arkadaşları (24) da, PSD'li ve KF dışı bronşektazili hastalarda LCI ile radyolojik bulgulardan hava hapsi ve hava yolu kalınlaşmasının korele olduğunu görmüşlerdir.

Akciğer temizleme indeksi periferik ve küçük hava yollarının değerlendirilmesinde yeni uygulanmaya başlanan bir yöntemdir. Her yaşta kullanılabilmesi ve herhangi bir solunum manevrası gerektirmemesi nedeniyle periferik hava yolları hastalıklarının saptanmasında, izlenmesinde ve tedavi etkililiğinin değerlendirilmesinde zaman içinde daha yaygın kullanılacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. *Margaret R. Becklake. A New Index of the Intrapulmonary Mixture of Inspired Air. Thorax 1952;7: 111-6.*
2. *Horsley A. Lung clearance index in the assessment of airways disease. Respir Med 2009; 1036:793-9.*
3. *Fuchs SI, Gappa M. Lung clearance index: clinical and research applications in children. Paediatric Respiratory Reviews 2011; 12: 264-70.*
4. *Schmalisch G, Proquitté H, Roehr CC, Wauer RR. The effect of changing ventilator settings on indices of ventilation inhomogeneity in small ventilated lungs. BMC Pulm Med 2006;18;6-20.*
5. *Kent L, Reix P, Innes JA, Zielen S, Le Bourgeois M, Braggion C, et al; European Cystic Fibrosis Society Clinical Trial Network (ECFS-CTN) Standardisation Committee. Lung clearance index: evidence for use in clinical trials in cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2014;132:123-38.*
6. *Liu B, Zhou Q, He B. The application of multiple breath nitrogen washout in chronic obstructive pulmonary disease. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi 2015;387:492-6.*
7. *Farah CS, Keulers LA, Hardaker KM, Peters MJ, Berend N, Postma DS, et al. Association between peripheral airway function and neutrophilic inflammation in asthma. Respirology 2015;20:975-81.*
8. *Neumann RP, Pillow JJ, Thamrin C, Frey U, Schulzke SM. Influence of respiratory dead space on lung clearance index in preterm infants. Respir Physiol Neurobiol 2016; 223:43-8*
9. *Hannon D, Bradley JM, Bradbury I, Bell N, Elborn JS, O'Neill K. Shortened Lung Clearance Index is a repeatable and sensitive test in children and adults with cystic fibrosis. BMJ Open Respir Res 2014 21;1: e000031.*
10. *Lum S, Gustafsson P, Ljungberg H, Hülskamp G, Bush A, Carr SB, et al; London Cystic Fibrosis Collaboration. Early detection of cystic fibrosis lung disease: multiple-breath washout versus raised volume tests. Thorax 2007;62:341-7.*
11. *Gustafsson PM, Aurora P, Lindblad A. Evaluation of ventilation maldistribution as an early indicator of lung disease in children with cystic fibrosis. Eur Respir J 2003;22:972-9.*
12. *Schaedel C, de Monestrol I, Hjelte L, Johannesson M, Kornfält R, Lindblad A, et al. Predictors of deterioration of lung function in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2002;33:483-91.*
13. *Kraemer R, Blum A, Schibler A, Ammann RA, Gallati S. Ventilation inhomogeneities in relation to standard lung function in patients with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2005;171:371-8.*
14. *Kraemer R, Deloséa N, Ballinari P, Gallati S, Crameri R. Effect of allergic bronchopulmonary aspergillosis on lung function in children with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2006;174:1211-20.*
15. *Ellemunter H, Fuchs SI, Unsinn KM, Freund MC, Waltner-Romen M, Steinkamp G, et al. Sensitivity of Lung Clearance Index and chest computed tomography in early CF lung disease. Respir Med 2010;104:1834-42.*
16. *Horsley AR, Gustafsson PM, Macleod KA, Saunders C, Greening AP, Porteous DJ, et al. Lung clearance index is a sensitive, repeatable and practical measure of airways disease in adults with cystic fibrosis. Thorax 2008;63:135-40.*
17. *Hatziagorou E, Avramidou V, Kirvassilis F, Tsanakas J. Use of lung clearance index to assess the response to intravenous treatment in cystic fibrosis. Hippokratia 2015;19:47-52.*
18. *Lenherr N, Lurà M, Trachsel D, Latzin P, Hammer J. Ivacaftor in a young boy with the rare gating mutation S549R--use of lung clearance index to track progress: a case report. BMC Pulm Med 2015;15:123-5.*
19. *Gustafsson PM. Peripheral airway involvement in CF and asthma compared by inert gas washout. Pediatr Pulmonol 2007;42:168-76.*
20. *Sonnappa S, Bastardo CM, Wade A, Saglani S, McKenzie SA, Bush A, et al. Symptom-pattern phenotype and pulmonary function in preschool wheezers. J Allergy Clin Immunol 2010;126:519-26.*

21. *Macleod KA, Horsley AR, Bell NJ, Greening AP, Innes JA, Cunningham S. Ventilation heterogeneity in children with well controlled asthma with normal spirometry indicates residual airways disease. Thorax 2009;64:33-7.*
22. *Kee K, Stuart-Andrews C, Nilsen K, Wrobel JP, Thompson BR, Naughton MT. Ventilation heterogeneity is increased in patients with chronic heart failure. Physiol Rep 2015;3: pii: e12590.*
23. *Rowan SA, Bradley M, Ian Bradbury I, Lawson J, Lynch T, Gustafsson P, et al. Lung Clearance Index Is a Repeatable and Sensitive Indicator of Radiological Changes in Bronchiectasis. Am J Respir Crit Care Med 2014;189:586-592.*
24. *Irving SJ, Davies JC, Alton EWF, Bush A. Lung Clearance Index in Primary Ciliary Dyskinesia and Bronchiectasis. Am J Respir Crit Care Med. 2014;189:1147-8.*

Dizin

A

Acinetobacter spp., 106
Achromobacter spp., 108
Actinomycetes, 109
Adenovirüs, 103, 105, 106, 108
Adenozin deaminaz (ADA), 86, 147
Akciğer grafisi, 26, 27, 29, 32, 34, 38, 52, 53, 57, 128, 130, 131
Akciğer temizleme indeksi (*Lung Clearance Index*, LCI), 150-154
Akut pankreatit, 79, 80
Alerji, 34, 59, 60, 65-74, 80, 107, 146
Alveolo-arteriyel oksijen gradiyenti, 20
Anjiyografi, 26, 33-35
Anjiyotensin konverting enzim (ACE), 88, 89
Ankilozan spondilit, 79, 80
Apne hipopne-indeksi (AHİ), 115, 116
Aside dirençli basil (ARB), 104, 105, 109, 138-140, 142-145
Arousal, 113, 114, 116
Arteriyel kan gazı, 17-19
Aspergillus spp., 106, 108, 110
Aspirasyon pnömonisi, 104, 106
Astım, 4, 5, 9-13, 15, 22, 38, 52, 55, 69, 71, 72, 87, 88, 92, 150, 151, 153, 154
Atelektazi, 4, 6, 12, 32, 38, 46-48

B

Bronkoalveolar lavaj (BAL), 41, 44-46, 49-51, 55, 61, 91, 101, 104-106, 109, 110
BCG, 130-134
Bilgisayarlı tomografi (BT), 26-29, 32-35, 53, 116
Blastomyces dermatitis, 104
Bordetella pertussis, 103
Bronkoalveolar lavaj (BAL), 37, 41, 44-46, 48-51, 55, 61, 91, 96, 101, 104-106, 109, 110, 154
Bronkoskopi, 33, 37-50, 54-61, 104-110, 135-138
Bronş provokasyon testleri, 12, 13, 15, 70
Bronşiyal fırçalama, 51, 106
Bronşiyolit, 102, 103
Burholderia gladioli, 108
Burkholderia cepacia complex, 108

C

Chlamydophila pneumoniae, 103, 104
Chron hastalığı, 79
CO, 11, 12
Coccidioides immitis/posadasii, 105, 110
C-reaktif protein (CRP), 77-81, 86, 91
Cryptococcus neoformans, 110
Cupriavidus spp., 108

D

Difüzyon kapasitesi, 1, 11, 12
DLCO, 9, 11, 12

E

Egzersiz testi, 15
Ekshale nefes havası (EBC), 87, 91-93
Eksuda, 89-91
Elektrokoter, 41, 42, 45, 54
Elizabethkingae meningoseptica, 109

Endobronşiyal biyopsi, 52
E-Nose testi, 148
Enterik basiller, 108
Enterobacter spp., 104, 106
Enterovirüs, 105
Eozinofili, 70-72, 90
Epidermal testler, 66-68
Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), 82-85
Escherichia coli, 106

F

Familyal ateşler (FMF), 79
FEF_{25-75}, 3, 5, 6-10
FEV_1, 3, 5, 6, 9, 13-15, 46, 57, 153, 154
Fiberoptik bronkoskopi, 44, 45, 56, 58
Floroskopi, 26, 32, 53
FOB, 46-48, 51, 56, 57, 59
Fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC), 1, 9-11, 46, 151-153
Fusarium spp., 110

G

Gibson Cooke, 118, 119, 121

H

Haemophilus influenzae, 104, 106, 108
Hava yolu direnci, 10, 69, 150, 153
Herpes simpleks virüs, 109
Hipopne, 113-115
Hipoventilasyon, 55, 112-114
Histoplasma capsulatum, 104, 110
Human metapnömovirüs, 103, 105, 108

I-İ

İmmünglobulin E(İgE), 70, 72
İnterferon-gamma salınım testi (IGST), 128, 132-134
İmmün yetmezlik, 107
Influenza A, B, 105, 108
İnfluenza A, B virüs, 106
İnfluenza, 103
İnterferon gamma, 132
İntradermal testler, 68

Juvenil romatoit artirit, 79

K

Kistik fibrozis (KF), 4, 12, 13, 41, 52, 73, 92, 107, 108, 112, 118-123, 125, 126, 150, 151, 153, 154
Klebsiella pneumoniae, 106
Kompleman
yolağı, 77
fiksasyon, 110
Konjunktiva provokasyon testi, 69
Koronavirüs, 97, 103, 105, 108
Kriyoterapi, 54

L

LAZER (Light amplification by stimulated emmission of radiiation), 41, 42, 45, 49, 54-56
Legionella spp., 104, 106
Listeria monocytogenes, 109
Lowenstein Jensen (LJ), 143, 146

M

M. Abscessus, 109
M. avium intracellulare complex, 109
M. haemophilum, 109
M. kansasii, 109, 134
M. marinum, 134
M. szulgai, 134
M. tuberculosis, 109, 128, 129, 131-135, 140, 142, 144
M. xenopi, 109
Macroduct/nanoduct, 119
Metabolik alkaloz, 19, 20, 22-24
Metakolin provokasyonu, 13
Mikst apne, 114
Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), 26, 28, 30, 32, 34, 35
Mucor, 110
Mycobacterium abscessus, 108

Mycobacterium avium complex, 108, 141, 142
Mycobacterium tuberculosis ve nontüberküloz mikobakteri, 104
Mycoplasma pneumoniae, 103, 104

N

N_2, 151, 152
Natriüretik peptidler (NP), 84, 85
Nazal potansiyel fark, 125, 126
Nazal provokasyon testi, 69
Nitrik oksit (NO), 78, 87, 88, 91, 92, 154
Nocardia, 109
Nükleik asit amplifikasyon testi (NAAT), 103-109, 144, 146

O

Obstrüktif apne, 113-116
Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS), 22, 112, 113, 115-117
Oral provokasyon testi, 70

P

Pandorea spp., 108
Parainfluenza virüs, 105
Parainfluenza, 103, 106, 108
Plevral efüzyon, 23, 27, 32, 39, 45, 87, 89-91, 147
Pneumocystis jiroveci, 109
Pnömoni, 4, 6, 22, 23, 38-40, 45, 50, 51, 53, 59, 72, 77, 81, 89-91, 103-107, 109, 147
PPD (purified protein derivative), 129, 132, 134
Prik test, 66-68, 70
Prokalsitonin (PKT), 79-82
Pseudomonas aeruginosa, 104, 106-108, 153
Polisomnografi (PSG), 112, 113, 117
Psödoşilotoraks, 90
Psöriatik artropati, 79

Q

QuantiFERON-TB Gold test, (QFT-G/QFT-GIT), 133-135

R

Ralstonia spp., 108
Reiter hastalığı, 79, 80
Respiratuar alkaloz, 22, 23
Respiratuar asidoz, 17, 22-24
Respiratuar sinsityal virüs (RSV), 103, 105, 106, 108
Rhizopus, 110
Rhodococcu, 109
Rijit bronkoskopi, 38, 42, 48-50, 55, 56
Rinovirüs, 88, 97, 103, 105, 108
Romatizmal ateş, 79, 80
Romatoit artirit, 79, 86
Rezidüel hacim (RV), 3, 4, 9-11

S-Ş

Salmonella (nontifoidal), 109
Santral apne, 113, 118,
Scedosporium spp., 108
Serratia marcescens, 106
Şilotoraks, 90, 91
Sitomegalovirus, 73, 109
Solunum fonksiyon testleri (SFT), 1, 2, 9, 13, 15, 90, 154
Spirometre, 1-3, 13, 151
Spirometrik testler, 1, 2, 5, 10
Staphylococcus aureus, 104, 106, 108
Stenotrophomonas maltophilia, 106, 108
Streptococcus pneumoniae, 104, 106, 108

T

Ter testi, 118-124, 154
Total akciğer kapasitesi (TLC), 1, 3, 4, 9-12
Transbronşiyal akciğer biyopsisi (TBAB), 49, 53
Transtrakeal/transbronşiyal iğne aspirasyonu (TBİA), 53
Transuda, 89-91

Trichosporon, 108
Tüberkülin deri testi (TDT), 128-135
Tüberküloz (TB), 40, 45, 46, 52, 61, 71, 85-87, 89-91, 102, 104, 128-132, 134-140, 145, 146

U
Ultrasonografi, 28, 30, 32

V
Vaskülitler, 79, 80
Behçet sendromu, 79
Wegener granulomatozis, 79
poliarteritis nodosa, 79
polimialjia romatika, 79
Vital kapasite, 3-5, 10

X
Xpert MTB/RIF, 146, 147

Y
Yama testi, 65, 68, 69

Z
Zorlu vital kapasite (FVC), 3-910

TÜSAD
Türkiye
Solunum
Araştırmaları
Derneği

> ISBN: 978-605-66161-2-9
> www.solunum.org.tr