

Bölüm 10: Sistemik Hastalıklarda ve Özel Durumlarda Akciğer

Bölüm Editörü: Füsun Şahin

Kök Hücre, Solid Organ Transplantasyonu ve Akciğer <i>Füsun Şahin</i>	H1-H34
Kollajen Doku Hastalıkları ve Akciğer <i>Burcu Arpınar Yiğitbaş</i>	H35-H55
Hematolojik Hastalıklar ve Akciğer <i>Elif Tanrıverdi</i>	H56-H69
Endokrinolojik Hastalıklar ve Akciğer <i>Ayşin Durmaz</i>	H70-H88
Sindirim Sistemi Hastalıkları ve Akciğerler <i>Berat Uslu, Füsun Şahin</i>	H89-H105
Kalp Hastalıkları ve Akciğer <i>Ayşe Feyza Aslan, Füsun Şahin</i>	H106-H133
Böbrek Hastalıkları ve Akciğer <i>Ayşe Feyza Aslan, Füsun Şahin</i>	H134-H157
Nörolojik Hastalıklar ve Akciğer <i>Demet Turan</i>	H158-H182
Gebelik, Jinekolojik Hastalıklar ve Akciğer <i>Elif Yelda Niksarlıoğlu</i>	H183-H194
Yanık Hastalarında Akciğer <i>Celal Satıcı</i>	H195-H202
Akciğer ve Deri <i>Belma Akbaba Bağcı</i>	H203-H234

Kök Hücre, Solid Organ Transplantasyonu ve Akciğer

Füsun Şahin

Kök hücre transplantasyonu (KHT), kan veya ilik kökenli hematopoietik kök hücrelerinin, bir vericiden ilik baskılayıcı kemoterapi almış bir hastaya infüzyonudur. Neoplastik hastalıklar, hematolojik bozukluklar, immünyetmezlik sendromları, konjenital enzim eksiklikleri ve otoimmün hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (1). KHT, özellikle hayatı tehdit edici hematolojik ve solid organ malign tümörlü olan birçok hasta için bilinen tek küratif tedavi yöntemidir. (2). Bu hastalar kronik immünsupresif durumlarından dolayı fırsatçı enfeksiyon, ilaca bağlı pulmoner toksisite ve maligniteler açısından sürekli risk altındadırlar (3,4). İlk yüz günde ortaya çıkan komplikasyonlar erken, daha sonra oluşanlar ise geç komplikasyonlar olarak adlandırılır. KHT sonrası enfeksiyöz ya da enfeksiyon dışı akciğer komplikasyonlarının sıklığı %40-60 civarındadır (5). Enfeksiyöz komplikasyonlar hematopoietik kök hücre (KHT) ve solid organ transplantasyonu (SOT) sonrası gelişen morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biridir (6).

Enfeksiyöz Komplikasyonlar

Etkili profilaksi stratejilerine rağmen alt solunum yolu enfeksiyonları hayatı tehdit edici yaygın bir komplikasyon olmaya devam etmektedir.

Transplantasyon öncesi verilen hazırlık rejimini takiben KHT ve SOT alıcılarının da immün sistem baskılanmaktadır. Hazırlık rejimi sonrasında bütün alıcıların T ve B-lenfositlerinin hızlı kaybı, yaşamları boyunca enfeksiyöz ajanlara, çevresel antiijenlere ve aşılara maruziyet sonrası kazanılan immün hafızanın da kaybı demektir.

Gastrointestinal sistem, cilt ve mukozalar, potansiyel patojenlerin rezervuarı durumuna gelmektedir (1). Fırsatçı enfeksiyon riski patojen mikroorganizmaya maruziyet, konakçının immün sistemi ve patojen mikroorganizmanın virülans özelliklerinin ilişkisi ile belirlenir (7). Transplantasyon alıcılarında belli enfeksiyonlar nakil sonrasında belli dönemlerinde immün sistem defektlerine uygun olarak görülür (1). Transplantasyon alıcılarında bu durum üç faza ayrılır:

1. *Faz*: Transplantasyondan sonraki ilk aydır. KHT alıcıları için ilk aydaki enfeksiyon riski, nötropeni ve gelişen akut graft-versus-host reaksiyonu (GVHR) ve bunun tedavisine bağlı oluşan immunsupresyona bağlıdır. Bu dönemdeki majör konak savunma defektleri, fagositozun bozulması ve mukokütanöz bariyerlerin hasar görmesidir (1). Gram (+) ve gram (-) bakterilerle oluşan nazokomiyal enfeksiyonların yanında, herpes simplex virus (HSV) and Candida türleri baskın olarak görülür. Bu dönemde alıcının ilk ateşinin nedeni bakteriyel bir patojen olmasına rağmen, mikroorganizma veya enfeksiyonun yeri nadiren tanımlanabilir. Bu nedenle nötropeniden çıkıncaya kadar bu enfeksiyonlar genellikle febril nötropeni kılavuzunun önerilerine uygun olarak ampirik tedavi edilmektedir. Nötropenik ateşli hastaların %16'sında bakteriyemi tespit edilirken; bakteriyemisi kanıtlanmamış hastalarda ise ateşin %75'inin nedeninin enfeksiyonlar olduğuna inanılmaktadır (8). SOT alıcıları için ilk aydaki enfeksiyon riski ise immunsupresif tedavinin başlamasının yanısıra daha çok ameliyat ve yoğun bakım şartlarına bağlıdır.

2. *Faz*: Enfeksiyon riski transplantasyonun 1-6. ayları boyunca KHT alıcılarında GVH reaksiyonunu önlemek, SOT alıcılarında ise akut allograft rejeksiyonunu önlemek için yapılan maksimum immunsupresif tedaviyle birlikte artar. Hücre sel immünite yetersizliği belirgindir. Bu dönem fırsatçı organizmaların ortaya çıkmasıyla karakterizedir.

3. *Faz*: Enfeksiyon riskinin transplantasyondan 6 ay sonraki, hastaların çoğunda immunsupresif tedavinin azaltılabildiği dönemde olduğu fazdır. Koruyucu immün yanıt zamanla iyileşerek nakil sonrası yaklaşık 12. ayda normal hale kavuşabilmektedir. Ancak kronik GVHR gerçekleşirse bu yanıt gecikir. Bu fazda enfeksiyonların çoğu toplum kökenli organizmalara, daha az olarak da fırsatçı patojenlere bağlı olarak gelişir.

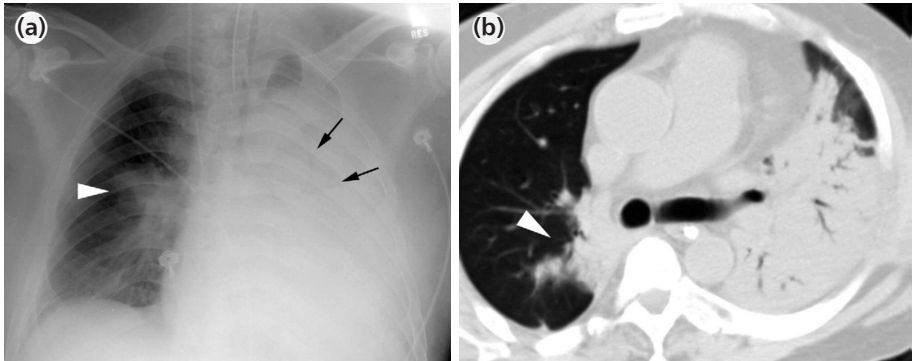
Daha önce yaygın olarak görülen *Pneumocystis jirovecii* (PCP) and cytomegalovirus (CMV) gibi patojenler rutin kullanılan antimikrobiyal profilaksiye bağlı olarak günümüzde daha az görülmektedirler. Bununla birlikte profilaktik antimikrobiyal kullanılması ve nozokomiyal maruziyetler *Stenotrophomonas* türleri, *Mucormycosis* ve ganciclovir-dirençli CMV gibi antimikrobiyallere dirençli patojenlerin ortaya çıkmasına zemin hazırlamışlardır. Ayrıca mikrobiyolojik tanısal tekniklerin iyileşmesiyle birlikte daha önce tanı konulamayan enfeksiyonların tanınması mümkün hale gelmiştir (9).

Akciğer ve kalp nakli alıcılarında akciğer en önemli enfeksiyon bölgesidir ve karaciğer nakli alıcılarında ise en yaygın ikinci bölgedir (10,11). Bronkoskopi tanı koymak için çoğu alıcıda tercih edilen bir prosedürdür. KHT alıcılarında bronkoskopinin tanısız veriminin antimikrobiklerin başlamasından önce ve 24 saat içinde en yüksek olduğu, %42 ile %65 arasında değiştiği bildirilmiştir (12). Benzer şekilde SOT alıcılarında, bronkoskopinin tanısız verimi transplantasyonun ilk 6 ayı içinde gelişen pulmoner opasiteler için yapıldığında en yüksektir ve %30-72 arasında değişmektedir (13).

Bakteriyel Enfeksiyonlar

Bakteriyel pnömoni akciğer naklinin %21-38'inde, karaciğer naklinin %5-34'ünde, kalp naklinin %11-19'unda ve böbrek nakli alıcılarında %4-7 oranında gelişir (14). SOT sonrası alt solunum yolu enfeksiyonlarında en sık saptanan bakteriyel patojenler *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Escherichia*, *Legionella* (**Şekil 1**) (15), *Acinetobacter* ve *Stenotrophomonas* dahil gram negatif organizmalar ve ayrıca *Staphylococcus*, *Corynebacterium* ve *Enterococcus* gibi gram-pozitif bakterilerdir. Anaerobik enfeksiyonlar nadirdir (16).

Günümüzde KHT alıcılarında fırsatçı enfeksiyonlardan korunmada rutin IVIG kullanımı, yerini daha etkili ve daha spesifik profilaksi rejimlerine bırakmıştır. KHT sonrası bakteriyel pnömoni insidansının, transplantasyon sonrası erken dönemde ampirik geniş spektrumlu antibiyotiklerin sık kullanımı nedeniyle tespit edilmesi zor olsa da, bakteriyel pnömoni allojeneik alıcıların %7-11'inde ve otolog alıcıların ise



Şekil 1: Böbrek naklinde *Legionella* pnömonisi. **(a)** Göğüs grafisinde solda hava bronkogramları içeren yoğun konsolidasyon (oklar) ve sağda perihiler infiltrasyon (ok başı) görülmekte. **(b)** Aksiyal BT, sol üst-kismen alt lobları ve sağ alt lobun superior segmentini içeren yoğun konsolidasyonu göstermekte (15).

%5-15'inde bildirilmiştir (17,18). En yaygın bakteriyel patojenler *Escherichia*, *Pseudomonas*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, and *Streptococcus pneumoniae*'dir (17).

Transplantasyon sonrası 100 günlük dönemi kapsayan geç başlangıçlı bakteriyel pnömoni, sıklıkla *K. pneumoniae*, *Pseudomonas*, *S.pneumoniae* ve *Staphylococcus* türlerinden kaynaklanır (19). *Streptococcus pneumoniae*, *P.jirovecii* profilaksisinde kullanılan trimetoprim-sülfametoksazol pnömokokal infeksiyonlara karşı koruma da sağlar. Ancak *S. pneumoniae*'nın bazı suşları bu ilaca dirençli olduğundan KHT alıcılarında *S. pneumoniae* hastalıklarını önlemede pnömokok polisakkarid aşısı da kısıtlı immün yanıt oluşturmaya rağmen yapılması önerilmiştir. Aşının nakil sonrası alıcılara 12. ve 24. aylarda olmak üzere iki kez yapılması tavsiye edilir. *Streptococcus viridans* bakteriyemisi için kemoterapi sonrası oluşan oral mukozit potansiyel bir kaynaktır. Korunmada profilaktik antibiyotik kullanımının etkili olduğunu gösteren veri yoktur. Bu tür kullanımlar sonucu penisilin ve vankomisin dirençli *S. viridans* bildirilmiştir (20). İnvaziv *Haemophilus influenzae* Tip b (Hib) Hib hastalıklarına sahip oldukları bilinen ya da şüphelenilen erişkin ve çocukların, KHT alıcıları ile temasında uygun antibiyotik tedavisine başlanmalıdır. Erişkin alıcılara dört gün boyunca oral 600 mg, 0-1 aylık pediatrik alıcılara 10 mg/kg/gün oral, >1 aylık pediatrik alıcılara ise 20 mg/kg/gün oral (maksimum 600 mg/gün) rifampin profilaksisi başlanması gereklidir. Kronik GVHH olan allojenik alıcılarda kapsüllü mikroorganizmalarla infeksiyon riski artmış olduğundan ve KHT alıcılarının çoğunluğunda nakilden ≥ 4 ay sonra Hib kapsüller polisakkarid antikörlerinin düşük seviyelerde olması nedeniyle Hib konjuge aşısı nakil sonrası 12., 14. ve 24. aylarda önerilmektedir (21). Genel popülasyonda tüberküloz prevalansına bağlı olarak KHT sonrası aktif tüberküloz prevalansının %0.23-0.79 arasında olduğu tahmin edilirken, prevalans SOT alıcılarında %0.5-15 arasında değişmektedir (**Şekil 2**) (22–24). Tüberkülozun başlangıcına kadar



Şekil 2: Göğüs bilgisayarlı tomografisinde, pulmoner arterin kökü ile sol pulmoner venler arasında lokule ve organize *M. tuberculosis*'e bağlı olarak gelişen perikardiyal sıvı toplanması görülmekte (22).

geçen ortalama süre 9 aydır (0.5-13 ay), ancak hastalık nakilden 2 yıl gibi geç bir süre sonra da ortaya çıkabilir. Transplant alıcılarında birinci basamak antitüberküloz tedavisi genellikle izoniazid, pirazinamid ve etambutol içerir (24). Rifampisinden siklosporin, tacrolimus, sirolimus, everolimus ve mycophenolate mofetil de dahil olmak üzere çeşitli immünosupresanların serum konsantrasyonlarında azalma ve allogreft reddi ile sonuçlanan sitokrom P450 izoenzimlerini indükleme özelliğinden dolayı genellikle kaçınılmaktadır. Daha az enzim indüksiyonu yapması nedeniyle, çok gerekli durumlarda rifampisin yerine rifabutin seçilebilir (25).

SOT hastalarında tüberküloz dışındaki mikobakteri infeksiyonları bildirilmiştir. Genellikle bu bakteriler deri, yumuşak doku, kemik ve eklemleri tutar. Mycobacterium fortuitum ve Mycobacterium kansasii en sık izole edilen bakterilerdir. Pnömo-plörezi akciğer transplant hastalarında en sık (%54) görülen klinik tablodur ve bu tablo kalp transplant hastalarında da sık (%26) görülür. Renal transplant hastalarında dissemine hastalık, kutanöz hastalıktan sonra ikinci sıklıkla görülür. Kalp ve akciğer transplant hastalarında ise kutanöz hastalık ve pnömo-plörezi'den sonra 3. sıklıkta dissemine hastalık görülmektedir (26).

Viral Enfeksiyonlar

KHT ve SOT alıcıları iki viral enfeksiyon kategorisine açıktır: fırsatçı virüsler (özellikle herpes virüsleri) ve toplumdan kazanılmış respiratuvar virüsler. Nakil sonrası pulmoner hastalıktan sorumlu fırsatçı virüsler sitomegalovirüs (CMV), herpes simplex virüs (HSV), varicella zoster virüsü (VZV) ve Epstein-Barr virüsü (EBV)'dür.

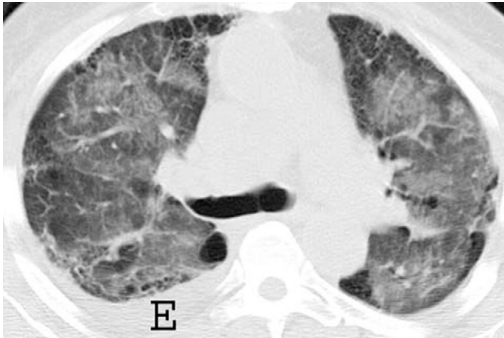
CMV

Tüm SOT alıcılarında en sık görülen viral etken CMV'dir. CMV enfeksiyonu genellikle KHT ve SOT'dan sonraki ilk 3 ay içerisinde gelişir; ancak antiviral profilaksi kullanımı, profilaksi kesilinceye kadar başlangıcını geciktirmiştir. Vakaların en az yarısı 100 günden sonra görülür. Retinit CMV hastalığının geç bulgusudur. Profilaktik veya önleyici tedavi durumunda, CMV pnömonisi görülme sıklığı akciğer nakil alıcıları için %4-32, karaciğer için %0-9.2, kalp için %0.8-6.6 ve böbrek nakli alıcıları için ise %1'den azdır (27). SOT sonrası CMV pnömonisi insidansı %2-6'dır. Semptomatik hastalarda genellikle ateş, halsizlik, artralji, lökopeni, trombositopeni ve transaminazların yükselmesi şeklinde ortaya çıkan ve kendi kendini sınırlayan bir mononükleoz benzeri "CMV sendromu" tablosu oluşur. Asemptomatik hastalarda bile, CMV viremi sırasında akciğerler ve gastrointestinal kanalın tutulumu gösterilebilir. CMV pnömonisi radyolojik olarak buzlu cam şeklinde opasite, konsolidasyon

ve nodüllerle karşımıza çıkabilir (**Şekil 3**) (28). KHT ve SOT alıcılarındaki CMV tanısı ve tedavisine dair güncel kılavuzlar, serum veya bronkoalveolar lavajda (BAL) CMV enfeksiyonunun teşhisi için pp65 antijeninin immunoassay veya kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile gösterilmesini önermektedirler (29). CMV pnömonisinin kesin tanısı ise transbronşiyal veya açık akciğer biyopsisi örneğinde enflamasyonun eşlik ettiği sitomegalik inklüzyon cisimlerinin görülmesi ile olmaktadır (30). CMV pnömonisi tedavisinde diğer CMV hastalıklarından farklı olarak IV gansiklovir tedavisine ek olarak immünglobulin verilir. Transplant alıcılarında CMV hastalığının önlenmesi için kabul edilmiş iki strateji vardır: (1) Tüm risk altındaki post-transplantasyon hastalarına antivirallerin uygulandığı genel profilaksi ve (2) risk altındaki hastaların viral replikasyon için izlendiği ve antivirallerin önceden belirlenmiş bir virüs replikasyonu seviyesinde başlatıldığı koruyucu tedavi (29,31). Şiddetli CMV hastalığının tedavisi için intravenöz (i.v.) gansiklovir önerilir, oral valgansiklovir ise daha az ciddi vak'alarda bir alternatiftir (29). Gansiklovir direncinde seçilecek ajan foskarnet veya sidofovirdir. Sidofovir veya i.v. gansiklovir ve foskarnet kombinasyonu CMV hastalık tedavisinde ikinci seçenektir.

HSV

Profilaksi almayan nakil alıcılarının %35-68'inde gelişir. HSV en yaygın olarak nakil sonrası ilk ay boyunca yeniden aktifleşir. Bu nedenle, tüm HSV-seropozitif nakil alıcılarının nakil sonrası, genellikle asiklovir ile en az 4 hafta antiviral profilaksi almaları önerilir. Posttransplant hastalarda HSV pnömonisinin klinik tablosu normal radyografik olan dispneden soulnum yetmezliği ve akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) 'na kadar geniş bir yelpaze gösterir. BAL veya diğer numunelerin doğrudan floresan antikör testi (Direct fluorescent antibody testing) veya gerçek zamanlı PCR testi (real time PCR assay) hızlı bir teşhis sağlar. HSV pnömonisi her 8 saatte bir 10 mg/kg i.v. asiklovir ile tedavi edilmeli ve HSV hastalığı hayatı tehdit ediyorsa, immünosüpres-



Şekil 3: Akciğer nakli sonrası CMV pnömonisi. Aksiyal BT görüntüsünde relatif periferik korunma ve sağda parsiyel plevral efüzyonun (E) olduğu yaygın buzlu cam opasitesi görülmekte (28).

yonda bir azaltma düşünülmelidir (32). Transplant hastalarında nadir görülen bir sorun olmasına rağmen, asiklovir dirençli HSV tedavisi için foscarnet önerilmektedir.

Human Herpesvirüs-6 (HHV-6)

Reaktivasyonu, transplantasyon sonrası ilk 30-40 gün içinde KHT alıcılarının yaklaşık %60'ında görülmektedir. İnterstisyel pnömoni, ensefalit, hepatit ve kemik iliği süpresyonu yapabilir. KHT alıcılarında asiklovir profilaksisine gerek yoktur. Çalışmalarda foscarnet ve gansiklovirin etkili oldukları bulunmuştur (33).

VZV

Tipik olarak solunum semptomlarından önce gelen veziküler döküntü ile başlayan transplant alıcılarında nadir görülen ve genellikle geç pnömoni nedeni olduğu bildirilmiştir. Tüm transplantasyon adaylarının serumlarında anti-VZV IgG bakılmalıdır. KHT sonrası görülen VZV enfeksiyonları sıklıkla kişinin endojen VZV'nin reaktivasyonu sonucunda görülse de, tüm seronegatif alıcılar ve nakil adayları ile immünsüpresif seropozitif alıcılar aktif VZV enfeksiyonuna sahip kişilerle temastan sakınmalıdır. Böyle bir yakın temas sonrasında, ilk dört gün içinde profilaktik varisella zoster immünglobulini verilmesini tavsiye edilmektedir. KHT alıcılarının VZV'ye duyarlı aile bireylerinin ve ziyaretçilerinin transplantasyon yapılma kararı alınır alınmaz aşılama önemlidir. Aşılama, hazırlama rejiminin başlamasından en az dört hafta veya KHT yapılmasından en az altı hafta öncesinde tamamlanmalıdır. Nakil sonrası üçüncü ve altıncı aylar arası VZV enfeksiyonu için en riskli dönemdir. Her 8 saatte bir 10 mg/kg i.v. asiklovir tercih edilen tedavi yöntemidir (1,33).

EBV

KHT alıcılarında görülen "posttransplant lenfoproliferatif hastalık" EBV enfeksiyonunun en önemli sonucudur. Bu hastalığın tedavisinde ilk yapılacak olan immünsüpresif tedavinin azaltılmasıdır, ancak nakil hastalarında bunun uygulanabilmesi çok zordur. Asiklovir, gansiklovir, sidofovir ve foscarnet gibi antiviral ilaçların EBV'ye karşı etkili oldukları bilinmektedir. Buna karşın bu ilaçların KHT alıcılarında görülen EBV enfeksiyonlarındaki etkinliğine dair yeterli veri yoktur. Bir başka tedavi yöntemi ise EBV'ye özgül olan veya olmayan, vericiden alınan T-lenfosit infüzyonudur. Bu tedaviyle viral yükün azaldığı belirtilmiştir ve KHT sonrası görülebilecek EBV lenfoproliferatif hastalığını önlemek amacıyla profilaktik olarak kullanılmıştır. Ayrıca posttransplant lenfoproliferatif hastalığın tedavisinde retuksimab ve anti-interlökin (IL)-6 tedavileri de ümit vericidir (33).

Polyomavirüs

Polyomavirüsler latent olarak vücutta bulunan, immünsüpresyon durumunda reaktif olan virüslerdir. KHT alıcılarında ve renal transplant alıcılarında mortalite ve morbiditeyle ilişkili sendromlara yol açabilirler. Tanı biyopsi ile alınan dokuda immünhistokimyasal analizlerle ya da elektron mikroskobu ile polyomavirüsün tespiti ne dayanır. Spesifik antiviral tedavisi yoktur. Polyomavirüslere etkin olan antiviraller sidofovir, retinoik asit, topoizomeraz inhibitörleri, sitozin arabinozid, interferon, 5'-bromo 2'-deoksiüridin'dir (33).

Toplumdan Kazanılmış Respiratuvar Virüsler (TKRV)

KHT ve SOT sonrası yaygın görülen bir enfeksiyon nedenidir. TKRV'ler, esasen kış aylarında zirveye sahip olan respiratuvar sinsityal virüsü (RSV), influenza, metapneumovirus (MPV) ve parainfluenza serotipleri 1 ve 2'yi ve yıl boyunca mevcut olan parainfluenza serotip 3 ve adenovirüsü içerir. KHT alıcılarında üst solunum yolu TKRV enfeksiyonunun pnömoniye ilerlemesi için risk faktörleri; nakil sonrası erken enfeksiyon, allojeneik KHT, GVHR ve lenfopenidir (34). SOT alıcılarında pnömoni için risk faktörleri iyi tanımlanmamıştır; bununla birlikte, en fazla immün baskılanmış alıcılar ciddi hastalık riski altında gibi görünmektedir. Transplantasyon alıcılarındaki TKRV enfeksiyonları genellikle uzun süreli viral döküntü ile karakterizedir; diğer viral, bakteriyel veya fungal patojenlerle koenfekte olarak komplike olabilir. Doğrudan etkilere ek olarak TKRV enfeksiyonları, akciğer nakli sonrası bronşiyolit obliterans ve akciğer dışı SOT alıcılarında ise eşzamanlı allogreft reddi gibi akut ve kronik reddetilme riskini içeren dolaylı etkilere sahip olabilir (35).

Respiratuvar Sinsityal Virüs (RSV)

KHT sonrası RSV enfeksiyonu insidansı, genel olarak %1-12 arasındadır. RSV'ye bağlı alt solunum yolu enfeksiyonunun gelişmesinde en büyük risk faktörü lenfopenidir (33). Pnömoni gelişiminde mortalite oranları %7-33 arasında değişmektedir. Akciğer transplant alıcılarında RSV insidansı %10-15, mortalite oranı %5-12 iken karaciğer transplant alıcılarında insidansı %4'tür. RSV hastalığı hafif bir üst solunum yolu enfeksiyonundan hayatı tehdit eden pnömoniye kadar değişebilir. Semptomatik hastalarda RSV enfeksiyonunun tanısı için en hassas yöntem, nazal yıkama veya BAL'ın ters (reverse) transkriptaz (RT)-PCR tahlilidir (36). Ribavirin (oral veya i.v. ± inhale ribavirin), KHT alıcılarında RSV pnömonisinin tedavisi için onaylanmıştır ve profilaksi için kullanılan i.v. immünglobulin veya i.v. palivizumab ile kombine edilebilir. SOT alıcılarında ribavirin tedavisi konusunda kontrollü bir çalışma olmamasına rağmen inhale ribavirin, kalp ve akciğer nakli alıcılarında RSV enfeksiyonu için yaygın olarak kullanılır (37).

Influenza

KHT sonrası influenza enfeksiyonu insidansı %1-4 arasındadır. İnfluenza pnömonisinde ölüm oranları %15-28'dir. Akciğer nakli alıcılarında influenza insidansı, hastaların %5'inde alt solunum yollarına progresyon olmasıyla birlikte %3-14'tür (38). Grip enfeksiyonu nazal yıkama, nazofarengeal sürüntü veya BAL'da hızlı antijen tespiti veya RT-PCR yöntemleri ile teşhis edilir. Nakil hastalarının tedavisi sırasında influenza virüsünün uzun süreli bulaştırıcı olması, personele ve diğer hastalara yayılmasını önlemek için enfeksiyon kontrol prosedürlerine yakından uyulmasını zorunlu kılar. Aşılama en etkin korunma yoludur. KHT alıcılarına nakilden en erken altı ay sonra aşılama önerilir ve alıcılar immünsüpresif kaldıkları sürece her yıl aşılanmalıdır. Duyarlı influenza A suşları, antiviral ajanlar amantadin ve rimantadin ile; hem influenza A hem de B suşları, zanamivir ve oseltamivir ile tedavi edilebilir (35). Oseltamivir'e dirençli influenza A suşları tedavi sırasında virüs bulaştırmaya devam eden nakil hastalarında bulunduğundan, bu enfeksiyonların halen araştırılmakta olan ilaçlar ile tedavi edilmesi gerekebilir. CDC (Centers for Disease Control and Prevention) influenzaya bağlı bir salgın durumunda, nakil sonrası ilk altı ay içinde alıcılara amantadin veya rimantadin ile profilaksi önermektedir (33,39).

Parainfluenza (PİV) ve Metapneumovirus (MPV)

Genellikle serotip 3 olan PİV'ün, KHT alıcılarında %0.2-18'ini enfekte ettiği (olguların %12-50 oranında alt solunum yolu tutulumunun olduğu), mortalitesi RSV'den daha az olmasına rağmen KHT sonrası ciddi ve ölümcül enfeksiyona neden olabildiği bildirilmiştir (33-25a). Akciğer nakli alıcılarında parainfluenza enfeksiyonu görülme sıklığı %2-17'dir. MPV'nin KHT alıcılarının %3-7'sini enfekte ettiği (%27 ila %41'ini alt solunum yollarını içeren vakaların oluşturduğu) ve pnömoni olanların %33-40 mortalite oranına sahip olduğu bildirilmektedir. Akciğer nakli alıcılarında MPV enfeksiyonu görülme sıklığı %4-6'dır. Karaciğer ve böbrek nakli sonrası izole MPV vak'aları da bildirilmiştir (40). MPV enfeksiyonu akut allogreft reddini artırıyor gibi görünmektedir. PİV veya MPV enfeksiyonu nazofarengeal sürüntü, nazal yıkama veya BAL'ın RT-PCR yöntemi ile teşhis edilir. Tedavi destekleyici bakımdır; bununla birlikte i.v. veya inhale ribavirin ve/veya i.v. immunoglobulin, kontrollü çalışma olmamasına rağmen alt solunum yolu hastalıklarını tedavi etmek için kullanılmıştır (40).

Adenovirüs

KHT alıcılarında en sık gastroenterit ve hemorajik sistit, en ciddi olarak da pnömoni, ensefalit ve fulminan hepatite neden olmaktadır (33). KHT alıcılarında adenovirüs enfeksiyon insidansı yapılan çalışmalarda %5 ila %20 gibi değişik oranlarda bulun-

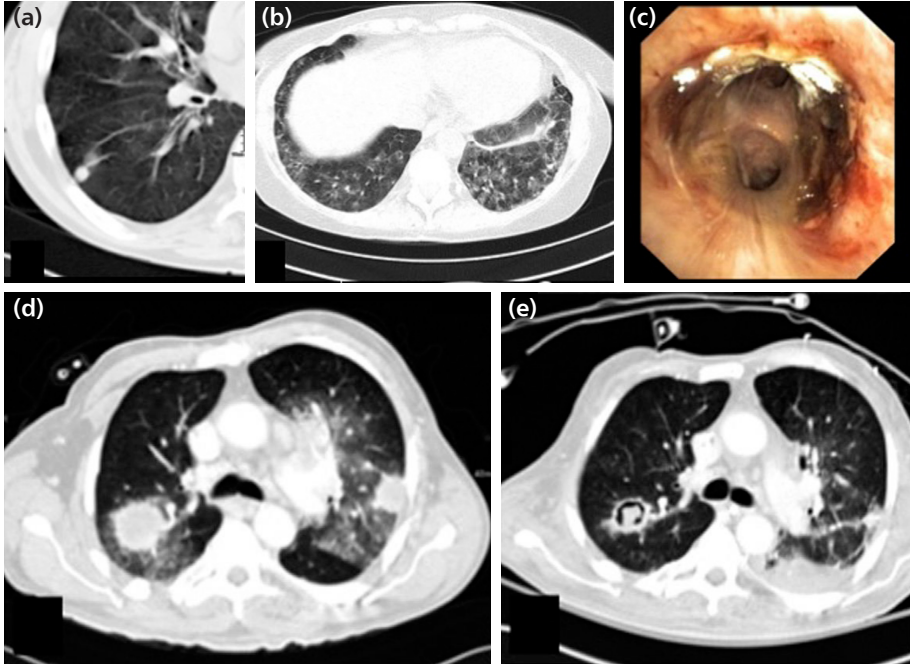
muştur (41). Ciddi enfeksiyon için risk faktörleri genç yaş, allojeneik nakil, hazırlama rejiminde tüm vücut ışınlaması kullanımı ve birden fazla anatomik bölgede adenovirüs izolasyonudur. Kültürle tanı konması zor olup, antijen testleri hızlı ancak güvenilir değildir. PCR'nin ise tanıdaki önemi henüz netleşmemiştir. Tedavide olgu bazında ribavirin, sidofovir, IVIG, adaptif T-hücre immünoterapi uygulanmış ve sidofovir %69 başarılı bulunmuştur (42).

Mantar Enfeksiyonları

Verilere göre SOT alıcılarında 1 yıllık invaziv mantar enfeksiyonu (IFI) insidansı, sıklık sırasına göre, bağırsak nakli (%11), akciğer (%8), karaciğer (%5), kalp (%4), pankreas (%3) ve böbrek (%1)'tir. En yaygın patojenler invaziv kandidiyazis (%53), invaziv aspergilloz (İA) (%19), Cryptococcus (%8), Aspergillus olmayan küfler (%8, Fusarium spp., Scedosporium spp. gibi), endemik mantarlar (%5) ve Zygomycetes (%2)'tir (43). SOT alıcılarında kandida enfeksiyonlarıyla ilişkili ölüm, en yüksek ölüm oranı karaciğer nakli alıcılarında olmak üzere %5-77 arasında değişmektedir. IA için mortalite oranı nakil tipine bağlıdır ve akciğer nakli için %20, kalp ve böbrek nakli için %66 gibi değişik oranlar bildirilmiştir (44). SOT alıcılarında IFI için risk faktörleri arasında çevresel riskler, yüksek doz steroidlerin kullanımı, antilenfosit tedavisi ve viral enfeksiyonlar, özellikle de CMV enfeksiyonu bulunur (45). KHT hastaları için engrafman öncesi nötropeni ve engrafman sonrası GVHR'nun getirdiği risklerden dolayı iki farklı dönemde IA görülme olasılığı mevcuttur. KHT sonrası IA enfeksiyonu insidansı kök hücre kaynağına bağlı olarak %0.08-23 arasında değişmektedir. IA teşhisi konulmasından sonraki 3 aylık ölüm oranı, otolog alıcıların %54-85'i arasında değişmektedir ve geç başlangıçlı enfeksiyonlar ile erken olanlar için farklı değildir (46).

Aspergillus enfeksiyonu posttransplantasyon hastalarında hava yolu kolonizasyonu, trakeobronşit, pulmoner aspergilloz, sinüzit veya yayılmış hastalık şeklinde ortaya çıkabilir. İnvazif pulmoner aspergillozun semptomları arasında dispne, ateş, produktif öksürük, göğüs ağrısı ve hemoptizi yer almakla birlikte, transplant alıcılarının %41'inde solunum semptomları görülmeyebilir. Nötropeni düzeldikten sonra, invazif filamentöz fungal ile enfekte olan allojenik KHT alıcılarının %64'ü nefes darlığı ile başvurur, ancak yalnızca %32'sinde ateş görülür. Genel olarak invazif pulmoner hastalığı olan transplant hastalarında Aspergillus spp. %8-34 oranında balgam ve %45-62 oranında BAL sıvısı kültüründen izole edilir. Ancak solunum yolu kültürlerinde %28-55 arasında yanlış pozitiflik olabilir. Havayolu kolonizasyonu en çok akciğer transplant hastalarında görülür. Radyolojik olarak pulmoner aspergilloz tek veya birden fazla nodüller, kaviteler veya alveolar konsolidasyon şeklinde görülebilir. Hastaların %27-30'unda nodüler infiltrasyonlar mevcuttur. Akciğer transplant

hastalarında ise yama şeklinde konsolidasyon alanları en yaygın radyolojik görünüm olarak bildirilmiştir (46-35). Yüksek rezolüsyonlu BT (HRCT)'de İA'dan şüphelenilmesi için iki önemli görünüm, halo ve air-crescent bulgularıdır (**Şekil 4**) (47). "Halo bulgusu" uzamış nötropeni döneminde İA'nın erken göstergesi olarak saptanan buzlu cam görünümüyle çevrili nodüler lezyondur. Air-crescent bulgusu ise nötropeniden çıktıktan sonra ya da nötropenik olmayan konakta, büyüyen nodüllerin internal nekroz oluşturarak kaviteye dönüştüğü ve hilal şeklinde görüldüğü lezyondur (48). İA tanısı için altın standart, her ne kadar alternatif yaklaşımlar serolojik ve moleküler testleri içerse de uyumlu klinik ve radyografik özelliklerin varlığında kültürle biyopsidir. Tanıda antikor testlerinden indirekt hemaglutinasyon assay (IHA), enzim immünassay (EIA), kompleman fiksasyon test (CF), Western blot, enzim-linked immunofiltrasyon assay (ELIFA), enzim-linked immunosorbent assay (ELISA) yapılmaktadır. KHT alıcıları için serum galaktomannan testi, İA tanısı için sırasıyla %82 ve %86 duyarlılığa ve özgüllüğe sahiptir. Nötropenik olmayan hastalarda duyarlılığı düşük olmakla birlikte galaktomannan antijeninin serumda saptanması, tanıda son yıllarda kullanılmaktadır. Ancak trakeobonşiyal aspergilloz olgularında ise testin hiç-



Şekil 4: (a) İnvaziv aspergillozis (İA): Koin lezyon. (b) Bilateral akciğer transplantasyonu sonrası İA. (c) Bronkoskopide nekrotizan bronşit görünümü. (d) İA: Halo belirtisi. (e) İA: Air-crescent belirtisi (47).

bir olguda tanıya yardımcı olmadığı saptanmıştır. Yine SOT alıcıları için, serum galaktomannan ölçümünün, sırasıyla %22 ve %84 duyarlılık ve özgüllük oranı ile yararı belirsizdir. Serum ile karşılaştırıldığında, BAL daha yüksek özgüllüğe sahiptir. BAL galaktomannan testi %60 ile %82 arasında bir duyarlılığa ve %95'lik bir özgüllüğe sahiptir. Aspergillus DNA'sının tespiti için serum ve BAL'da PCR yöntemleri klinik kullanım için henüz standartlaştırılmamıştır, ancak yayınlanan çalışmalar, kantitatif RT-PCR kullanılan BAL analizinin %6-77 duyarlılığa ve %90-100 özgüllüğe sahip olduğunu göstermektedir Tanıda çalışmaların devam ettiği bir diğer test ise serum 1,3-Beta-D-Glukan testidir (46,49). KHT alıcılarında en iyi tedavi yöntemi aspergillozdan korunmadır. Proflaktik ilaç kullanımı önerilmemektedir. Aspergilloz tedavisinde amfoterisin B, itraconazol, vorikonazol, posakonazol ve ekinokandinler etkili antifungal ajanlardır (1).

IFI tedavisinde genel olarak, iki yönlü bir yaklaşım önerilmektedir: (1) immüno-süpresyon seviyesinin mümkün olduğu kadar azaltılması ve (2) uygun bir antifungal ajan kullanılması. Klinik olarak ilgili tüm azol antimikrobiallerinin sitokrom P450 izoenzim aktivitesini değişik derecelerde inhibe ettiği, nörotoksisite ve/veya nefrotoksisiteye yol açabilecek siklosporin, takrolimus, sirolimus ve everolimus konsantrasyonlarının artmasıyla sonuçlandığını bilmek önemlidir (50). Vorikonazol İA tedavisi için amfoterisin ile karşılaştırıldığında üstün etkinliği ve hayatta kalma yararına dayanarak tercih edilen ajandır. Bununla birlikte, vorikonazol sirolimus alan hastalarda kontrendikedir. Lipozomal Amfoterisin B, azol intoleransı olan hastalarda bir alternatiftir. Ekinokandinler (caspofungin, micafungin, anidulafungin) İA tedavisi için başka bir seçenektir ve takrolimus seviyelerini düşürebilseler de ilaç etkileşimleri için düşük potansiyele sahiptir. Nötropenik hastalarda invaziv pulmoner aspergillozisin cerrahi rezeksiyonu uygun bir seçenektir. İnhaler lipozomal amfoterisin B, Aspergillus trakeobronşiti tedavisinde kullanılabilir (51).

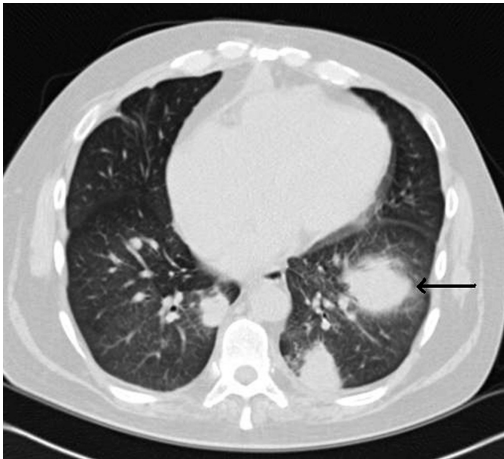
IFI etkenlerinden biri de kandidadır. Ancak flukonazol ile proflaktik tedavi hastalık insidansını azaltmıştır. İnvaziv kandidiyaz (İK)'da hastanın gastrointestinal sisteminde kolonize olan endojen kandida türlerinin yayılımı söz konusudur. İnvaziv kandida enfeksiyonlarının büyük bir kısmı transplantasyondan sonra birinci ayda ortaya çıkmakla birlikte transplantasyondan sonra birkaç hafta veya ay içinde ortaya çıkabilir. Kandida enfeksiyonlarının teşhisinde kültür altın standarttır. Tedavide inhaler ve sistemik antifungal ajanların kombine bir şekilde kullanımı önerilmektedir. Ekinokandinler ve lipozomal amfoterisin B kandida enfeksiyonlarının ampirik tedavisi için birinci basamak ajanlardır. Flukonazol tedavisi hafif-orta hastalıkta, nötropenik olmayan düşük riskli hastalarda kullanılabilir (1,44).

Mukormikozis de önemli bir IFI etkeni olarak ortaya çıkmıştır. Mukormikozise bağlı IFI'ler, KHT ve SOT alıcılarında %8 ve %2 oranında, en sık olarak vak'aların yarı-

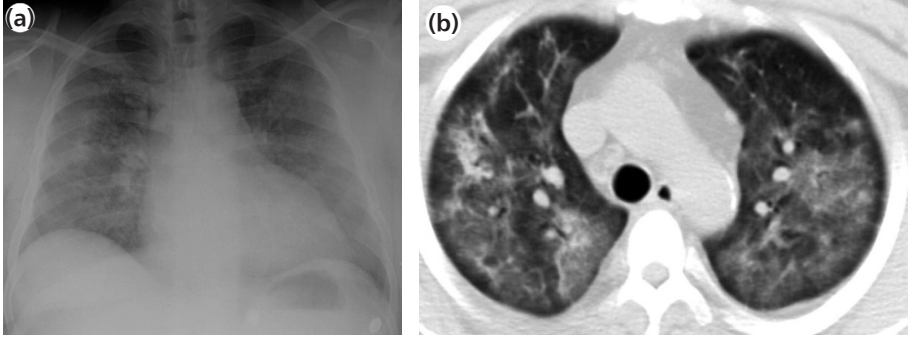
sından fazlasında pulmoner tutulumla birlikte geç komplikasyon olarak (nakil sonrası >3 ay) ortaya çıkar (**Şekil 5**) (52). SOT alıcıları arasındaki toplam mortalite oranları %38-48 iken, KHT alıcılarında mortalite en az %75'tir. Birinci basamak tedavi, en az 6 ila 8 hafta boyunca lipozomal amfoterisin B ve erken geniş cerrahi debridmandır. İlk basamak tedaviye dirençli olan olgularda lipozomal amfoterisin ve ekinokandin kombinasyonu düşünülebilir (53).

Pneumocystis jirovecii (önceki adıyla *Pneumocystis carinii*) ilk tanımlandığında protozoon olarak kabul edilmiş, sonra yapılan ultrasrütürel çalışmalar sonucu mantarlara benzer olduğu kanıtlanmıştır. KHT ve SOT sonrası potansiyel olarak yaşamı tehdit edici bir enfeksiyon olmaya devam etmekte olup, profilaksi yokluğunda alıcıların %5-15'inde gelişmekte ve %18'inde mortaliteye neden olmaktadır. Enfeksiyon riski, nakil sonrası ilk 6 ay boyunca en fazladır ve akciğer nakli alıcıları dışındaki bütün hastalarda 1 yıl sonra önemli ölçüde azalır. Transplantasyon merkezlerinin çoğu, PJP profilaksisi için haftada üç kez 2x1 fort tablet şeklinde düşük doz trimetoprim-sulfametoksazol (TMP/SMX) kullanır (1). Klinik tablo progresif dispne, öksürük, ateş ve hipoksemiye içerebilir. Göğüs radyografileri tipik olarak perihiler, interstisyel veya alveoler opasiteler, nodüller, kistik lezyonlar veya pnömotoraks dahil iki taraflı anormallikler gösterir (**Şekil 6**).

Pneumocystis jirovecii pnömonisi (PJP) tanısı, indüklenmiş balgam, BAL sıvısı veya dokularda *Pneumocystis* organizmalarının morfolojik tanımlaması ile doğrulanır. PJP için birinci basamak tedavi, kortikosteroidlerle birlikte yüksek doz (20 mg/kg/gün) TMP-SMZ'dür. Trimetoprim, sitokrom P450 aktivitesini indükler ve serum siklosporin konsantrasyonlarının azalmasına yol açabilir. Diğer seçenekler ise pentamidin (4 mg/kg IV veya 600 mg/gün aerosol şeklinde), primakin + klindamisin veya



Şekil 5: Kalp transplant alıcısında sol alt lobda *Aspergillus fumigatus* ve *Mucor* enfeksiyonuna bağlı nodüler infiltratlar (52).



Şekil 6: Renal nakil hastasında pneumocystis jirovecii pnömonisi. **(a)** Göğüs grafisinde tüm akciğer bölgelerinde yaygın olarak artmış granüler dansite izlenmekte. **(b)** Aksiyal BT görüntüsünde, her iki akciğerde buzlu cam opasitelerinin ağırlıklı olduğu dağınık, fokal konsolidasyon alanları görülmekte (28).

atovaquan süspansiyonudur. Bir ekinokandin türevi olan kaspofunginin P. jirovecii'nin kist formuna etkilidir (1,54).

Blastomikoz veya histoplazmoz gibi endemik mantar enfeksiyonları (EFI'ler), SCT ve SOT alıcılarının %1'inden azında gelişir. Nakilden EFI başlangıcına kadar geçen ortalama süre 10 aydır (2-192 ay), ancak vak'aların %20'sinde nakil sonrası 5 veya daha fazla yılda teşhis konmuştur. Akciğerler, EFI olgularının %83'e varan bir oranla bildirilen en yaygın enfeksiyon bölgesidir. Posttransplant hastalarında, blastomikoz veya histoplazmoz hastalığının sırasıyla %25-36 ve %0-11 ölüm oranı vardır. Profilaksi döneminde posttransplant coccidioidomycosis görülme sıklığı %3'ten azdır, ancak yayılma ve ölüm oranları sırasıyla %30 ve %29 gibi yüksektir. Coccidioides serolojisi, posttransplant alıcılarda düşük duyarlılığından dolayı belirsiz bir fayda sağlar (55).

Enfeksiyon Dışı Komplikasyonlar

Bu komplikasyonlar, hazırlık rejimlerinde kullanılan ya da immünosupresif tedaviyle ilişkili kemoradyasyon tedavisinin pulmoner toksisitelerine bağlanabilir. İlaçlar, postoperatif cerrahi komplikasyonlar, allogreft reddi veya GVHR'na bağlı akciğer hasarı veya akciğeri etkileyen maligniteler nedeniyle postoperatif en sık görülen komplikasyonlardır. KHT'de kullanılan bazı kemoterapi rejimleri, pulmoner toksisite ile ilişkilidir. Tek bir ajan olarak veya solid tümör ve hematolojik maligniteler için yapılan otolog KHT'den önce kombinasyon halinde kullanılan karmustin (veya biskloroetilnitrosoüre, BCNU), %4-59'luk bir sıklıkta akut başlangıçlı pnömoni ile ilişkilidir. BCNU'ya bağlı pulmoner toksisitenin mekanizması tam olarak açıklanmamıştır. Ancak oksidatif

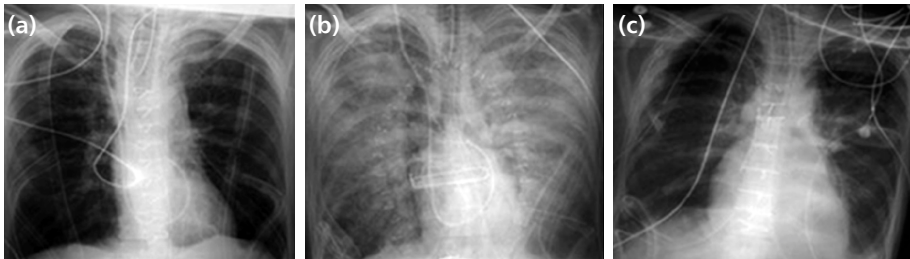
stres, glutasyon disfonksiyonu ve immün aracılıklı akciğer hasarı içerdiği düşünülmektedir (56). Siklofosamid, total vücut radyasyonu veya olog ve allojenik KHT için hazırlık rejimlerindeki diğer kemoterapi ajanları ile birlikte kombinasyon halinde kullanılan başka bir ajandır. Artan reaktif oksijen türlerinin oluşması ve glutasyon depolarının tükenmesi ile ilgili olduğu düşünülen pulmoner toksisite ile ilişkilidir (57).

Erken Komplikasyonlar

Akut Solunum Yetmezliği

Postoperatif solunum yetmezliği transplantasyon literatüründe erken ölüm nedeni olarak iyi tanımlanmıştır. Karaciğer transplantasyonundan sonra, postoperatif solunum yetmezliği insidansının %4 ile %42 arasında olduğu bildirilmektedir. Retrospektif bir çalışmada postoperatif solunum yetmezliğinin nedenleri pnömoni (%56), pulmoner ödem (%17), akut akciğer hasarı (ALI)/ARDS (%17) ve nörolojik fonksiyon bozukluğu (%8) olduğu tespit edilmiştir. Transplantasyon sonrası erken dönemde non-kardiyojenik pulmoner ödem için en yaygın risk faktörleri reperfüzyon sendromu, transfüzyonla ilişkili akut akciğer hasarı, sepsis, pnömoni, gastrik aspirasyon ve akut allogreft reddidir (58). Böbrek ve kalp nakli sonrası, perioperatif solunum yetmezliği daha az görülür. Bir çalışmada, 178 böbrek nakli alıcısının %4'ünde perioperatif solunum yetmezliği tespit edilmiştir. Benzer şekilde, kalp nakli de düşük solunum yetmezliği riskine sahiptir. Akciğer transplantasyonundan sonra, postoperatif erken dönemde solunum yetmezliği en sık enfeksiyonların veya primer greft disfonksiyonunun (PGD) sonucudur.

Akciğer transplantasyonu sonrası 72 saat içinde ortaya çıkan PGD, ciddi bir iske mi/reperfüzyon hasarıdır (**Şekil 7**) (59). Tüm akciğer nakli alıcılarında insidans %10-



Şekil 7: Klinik olarak (a) 1. günde görülen PGD (primer greft disfonksiyonu) ile korelasyon gösteren, (b) 3. günde belirgin bir kötüleşme ve (c) 8. günde belirgin bir iyileşme saptanan hastanın PA Akciğer grafileri. Ancak PGD, bir dışlama teşhisidir ve pulmoner ödem, hemoraji gibi diğer etiyolojilerin bu tanı konmadan önce ekarte edilmesi gerekir (59).

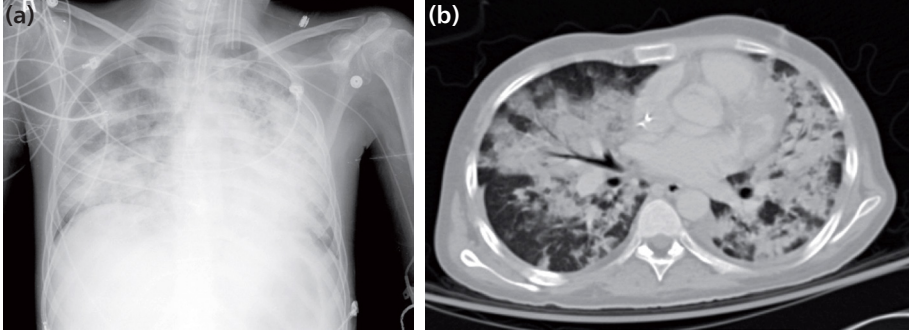
30'udur. Tedavi, öncelikle düşük basınçlı ventilasyon stratejileri ve aşırı sıvı uygulamasından kaçınılması da dahil olmak üzere destekleyici bakımdır (60).

Karaciğer nakli sonrası portopulmoner hipertansiyon, posttransplant mortalite ile ilişkilidir. Prostatiklin'in pulmoner hipertansiyonun posttransplant tedavisinde başarılı olduğu bildirilmiştir. Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu, ağır hepatopulmoner sendromda karaciğer nakli sonrası refrakter hipoksemi için ve portopulmoner hipertansiyonda bir kurtarma tedavisi olarak kullanılabilir (61).

İdiyopatik Pnömoni Sendromu (IPS)

IPS aktif alt solunum yolu enfeksiyonu, kardiyak fonksiyon bozukluğu, akut böbrek yetmezliği veya iyatrojenik sıvı yüklenmesi olmadan KHT'den sonra (%12'sinde) görülen yaygın alveoler hasar olarak tanımlanmaktadır. İmmünolojik hücre aracı yaralanma, enflamatuar sitokinler ve gizli akciğer enfeksiyonları gibi çeşitli nedenlerden kaynaklandığı düşünülmektedir (1,62). Klinik ve radyoloji bulgular özgül olmayıp infeksiyöz pnömoniden farklı değildir. Hastalar ateş, nefes darlığı, hipoksi ve radyolojik infiltratlar ile başvurur. Radyolojik bulgular ince retiküler opasiteler, interlobüler septalarda kalınlaşma, küçük ya da büyük nodüller; akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS)'nin radyolojik özelliği olan bilateral difüz alveoler opasiteler, ayrıca barotravma komplikasyonu olan pnömomediastinum ve pnömotoraks bildirilmiştir. Tanısında uyumlu tablo varlığında bronkoalveoler lavaj (BALve akciğer biyopsisi ile enfeksiyonun ekarte edilmesi önemlidir (63). IPS'nin mevcut standart tedavi stratejileri arasında geniş spektrumlu antibiyotikler, i.v. kortikosteroidler, akciğer koruyucu mekanik ventilasyon ile destekleyici bakım ve solunum yetmezliği olanlar için venovenöz ultrafiltrasyon vardır (64).

Diffüz Alveoler Hemoraji: Klinik bir spektrum olarak IPS, akciğer fonksiyon bozukluğunun birkaç tanımlayıcı şeklini kapsar. Bunlardan biri, akut pulmoner hemoraji veya hemorajik alveolit olarak da bilinen diffüz alveoler hemoraji (DAH)'dir. Genellikle KHT alıcılarında transplantasyon sonrası ikinci-üçüncü hafta içinde (5-40. günler arasında) görülür (**Şekil 8**) (65). Yaşın 40'ın üzerinde olması, solid tümör varlığı, total vücut ışınlanması almış olmak, ilaç toksisitesi ve akciğerlere nötrofil akışı risk faktörleri arasındadır. Oluşumunda akciğerlere nötrofil akışının neden olduğu inflamasyonun önemli rol oynadığı düşünülmektedir. DAH ateşli veya ateşli olmayan ilerleyici dispne, öksürük ve hipoksemi ile karakterizedir. KHT hastalarında ortalama DAH insidansı %5-12'dir (66). DAH tanısı, BAL sıvısının giderek daha kanlı görünmesine dayanmaktadır. DAH tedavisi agresif yapılır. Trombosit sayısını korumak veya 100.000 ve üzerine çıkarmak için trombosit desteği ve yüksek doz sistemik kortikosteroidler (2 mg/kg/gün ila 1 g/m²/gün) verilir. Amino-



Şekil 8: (a, b) Kök hücre transplantasyonu (KHT) sonrası oluşan diffüz alveoler hemoraji (DAH)'li bir hastada bilateral diffüz alveoler infiltratlar gösteren göğüs radyografisi ve toraks BT görüntüsü (65).

kaproik asit veya rekombinant faktör VII ilavesi, sonuçları daha da iyileştirebilir. Bu müdahalelere rağmen, DAH kaynaklı mortalite %60-100 arasında değişmekte olup, ölüm genellikle multiorgan yetmezliğine bağlı olarak 3 hafta içinde gerçekleşir (67).

Peri-graft Solunum Sıkıntısı Sendromu (PERDS): IPS'nin başka bir klinik alt grubudur. Tanımlamaya göre PERDS 5 gün içinde gelişir ve allojeneik KHT sonrası IPS vakalarının %33'ünü oluşturur. KHT sonrası PERDS'nin klinik prezentasyonu IPS'nin diğer alt gruplarına benzese de, akciğer disfonksiyonu kortikosteroidlere karşı daha duyarlıdır ve prognoz daha iyidir (68).

Gecikmiş Pulmoner Toksikite Sendromu (DPTS): Bu da IPS spektrumuna girer. Yüksek doz kemoterapi ve meme kanseri için olog KHT sonrasında gözlenen hafif-orta şiddette bir akciğer hasarını ifade eder. Bu sendrom daha sonraki bir zamanda ortaya çıkar, genellikle kortikosteroid tedavisine duyarlıdır ve daha iyi bir prognoza sahiptir. BCNU, siklofosamid ve sisplatin içeren rejimlerle kemoterapi alan olog KHT alıcılarında DPTS insidansı %29-64'tür. Ortalama başlangıç süresi 45 gündür (21-149 gün) ve kortikosteroidlerle (1 mg/kg/gün) tedavi, olguların %92'sine kadar başarı sağlar (69).

Venöz Tromboembolik Hastalık

Venöz tromboembolizm (VTE), özellikle akciğer nakli alıcılarında, SOT'un az bilinen bir komplikasyonudur. Bir otopsi serisinde, 126 akciğer ve kalp-akciğer nakli alıcısının 34'ünde (%27) pulmoner emboli teşhisi konulmuştur. Karşılaştırıldığında pulmoner emboli, akciğer nakli alıcılarının %5-7'sinde antemortem olarak tanı almıştır ve bu yetersiz teşhis konulduğunu göstermektedir. Böbrek nakli hastalarında

VTE insidansı %0.6-25 arasında değişmektedir; ileri böbrek yetmezliği, akut CMV enfeksiyonu ve siklosporin kullanımı ile ilişkilidir. Karaciğer nakli hastalarında ise pulmoner emboli insidansı genel olarak %1'dir (70–72).

KHT hastaları, VTE gelişme riski altındadır. KHT alıcılarının incelendiği retrospektif bir çalışmada, görülme sıklığı transplantasyonun ilk 180 günü içinde semptomatik VTE insidansı, %4.6 olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada KHT'ye kabul edildikten sonraki kateter ile ilişkili olmayan alt ekstremite DVT'sinin gelişmesine kadar geçen ortalama süre 63 ve pulmoner emboli için 66 gün olarak bulunmuştur. KHT hastalarında tromboprolifaksinin güvenliği ve etkinliği kesin değildir. Tanısı konulmuş VTE için verilen antikoagülan tedaviye, kanama komplikasyonlarını azaltmak için trombosit sayısını $50 \times 10^9/L$ ya da daha yüksek seviyede tutan bir trombosit transfüzyonu da eşlik etmelidir (73).

Akciğer Ödemi

KHT sonrası erken komplikasyonlardan biri olup, ikinci-üçüncü hafta içinde ortaya çıkar. Oluşumunda kapiller hidrostatik basınç artışı, pulmoner kapiller geçirgenliğin artması ya da her iki mekanizmanın birlikteliği söz konusudur. Kemoterapötik ve immünsüpresif ilaçların neden olduğu kardiyak veya renal fonksiyon bozuklukları da akciğer ödemi oluşumunda etkilidir. Kardiyojenik akciğer ödemi oluşumunda ilaç ve parenteral beslenme uygulanması veya hazırlama rejiminin toksisitesinin azaltılması amacıyla fazla miktarda sıvı verilmesidir. Nonkardiyojenik akciğer ödemi oluşumunda ise siklofosfamid, total vücut ışınlanması içeren hazırlama rejimleri ve septik olaylar pulmoner kapiller geçirgenliğin artışı rol oynar (74).

SOT sonrası akciğer ödemi nedenleri yapılan transplantasyona göre değişir. Karaciğer nakli alıcılarında ciddi pulmoner ödem, nakil sonrası erken dönemde nadirdir. Akut pulmoner ödem nedenleri olarak intraoperatif olarak uygulanan büyük miktarlarda sıvı ve kan ürünleri nedeniyle akut aşırı yüklenme ve postoperatif akut böbrek hasarı ve ciddi akut sol ventrikül fonksiyon bozukluğu sayılabilir. Böbrek nakli alıcılarında pulmoner ödem, nakil sonrası solunum yetmezliğinin ana nedenidir ve erken greft disfonksiyonu veya greft akut reddinden kaynaklanır. Akciğer nakli alıcılarında pulmoner ödem, primer greft disfonksiyonunun (PGD) bir parçası olarak ortaya çıkan bir akut non-kardiyojenik pulmoner ödem türüdür (PGD daha önce reperfüzyon pulmoner ödemi olarak biliniyordu). PGD ciddi hipoksemi, akciğer ödemi ve tanımlanabilir bir nedeni olmayan diffüz pulmoner opasiteler ile karakterizedir ve 72 saat içinde gelişebilir. Diffüz alveoler hasar mevcuttur. PGD ayrıca kronik akciğer nakli reddinin gelişimi için bir risk faktörüdür. Temel tedavi stratejisi destekleyici bakımdır. Tedavi, ARDS'de kullanılan tedaviye benzer. Akciğer koruyucu ventilasyonu ve optimal sıvı tedavisini içeren konvansiyonel destekleyici

tedaviye ek olarak, inhale nitrik oksit ve ekstrakorporeal membran oksijenasyonu da kullanılabilir (61).

Plevral Efüzyonlar

Perioperatif plevral efüzyonlar karaciğer nakli alıcılarının %40-100'ünde bulunur ve tipik olarak postoperatif erken dönemlerde ortaya çıkar. Plevral efüzyonlar öncelikle sağda veya bilateraldir, ancak nadiren yalnızca sol taraftadır. Genellikle transudatif, steril ve primer kardiyovasküler hastalıklarla ilgisi yoktur. Kalp nakli sonrası plevral efüzyon gelişimine katkıda bulunan faktörler lenfatik bozulma, konjestif kalp yetmezliği ve cerrahi sonrası kanamayı içerir. Renal transplant alıcılarında, plevral efüzyonlar en çok aşırı yüklenme sonucu ortaya çıkar (75). KHT sonrası plevral efüzyon nedenleri ise sıvı yüklenmesi, enfeksiyonlar, yüksek doz kemoterapi, iatrojenik, malignite nüksü, plevra tutulumu ile giden sekonder maligniteler ya da posttransplant lenfoproliferatif hastalıktır (74).

Diyafragmatik Disfonksiyon

Diyafragma disfonksiyonu, büyük olasılıkla hipotermi veya cerrahi sırasında mekanik hasardan kaynaklanan frenik sinirin yaralanması nedeniyle gelişebilir. Diyafragma fonksiyon bozukluğu insidansı kalp veya kalp-akciğer nakli sonrası %12-43 ve akciğer nakli sonrası %7-30 olarak bildirilmiştir. Karaciğer nakli alıcıları arasında bildirilen diyafragmatik felç insidansı %38-44 arasında değişmektedir ve suprahepatik vena kava klemplenmesi sırasında sağ frenik sinir ezilmesine bağlanmaktadır. Bazı hastalarda frenik sinir iletimi ve diyafragma fonksiyonunun tam iyileşmesinin 9 ay kadar zaman aldığı belirtilmiştir. Diyafragma disfonksiyonu, karaciğer, kalp-akciğer ve sadece akciğer transplant alıcılarıyla frenik sinir hasarı olmayan alıcılar karşılaştırıldığında önemli ölçüde artmış ventilatör süresi ile ilişkili bulunmuştur (76,77).

Diyafragmatik Herni

Transplantasyondan önce yerleştirilen kalıcı sol ventrikül destek cihazları (LVDC) bulunan kalp nakli hastalarında diyafragma hernileri bildirilmiştir. Kalp nakli sırasında, LVDC çıkarılır ve sol hemidiyaframdaki kusur onarılır. Bununla birlikte anterior defektin onarımı rutin olarak yapılmaz, çünkü orta hat skarının kusuru doğal olarak kapatacağı düşünülür. Diyafragma hernisi olan hastalar asemptomatik olabilir, bulantı ve karın ağrısı gibi gastrointestinal semptomlar yaşayabilir veya kolonik inkarseryasyon (boğulma) ile ortaya çıkabilir. Tanısı, göğüs ve oral kontrast verilerek çekilen karın bilgisayarlı tomografisi ile kesin olarak konur. Asemptomatik olgularda bile inkarseryasyon riski nedeniyle cerrahi onarım endikedir (78).

Mediastinal Amfizem

KHT alıcılarında interstisyel pnömonitisin komplikasyonu olarak gelişen, bazen de interstisyel pnömoni ortaya çıkmadan görülen nadir bir durumdur (74).

Geç Komplikasyonlar

İlaca Bağlı Pulmoner Toksikite

İmmünsüpresif tedavilerle birlikte transplantasyon sonrası ilaca bağlı akciğer hastalıkları bildirilmiştir.

İndüksiyon immünosüpresif tedavi olarak kullanılan monoklonal antikolar SOT sonrası nadiren pulmoner toksisite ile ilişkilidir. Muromanab-CD3 (OKT3) infüzyonu, hücre lizisine girmeden önce T hücrelerinin geçici bir aktivasyonundan kaynaklandığı düşünülen bir sitokin salınımı sendromu oluşturabilir. Bu sendromun klinik belirtileri ateş, titreme, baş ağrısı, bulantı, dispne, miyalji ve hipotansiyondur. Pulmoner ödem ve intraallogreft trombozu ile sonuçlanabilir. IL-2 resptör antagonisti olan baziliksımab, infüzyonun 48 saati içerisinde ciddi kardiyojenik olmayan pulmoner ödem ile bağlantılıdır (79,80).

Alemtuzumab DAH ile ilişkilidir. Renal transplantasyon için immünsüpresif rejimin bir parçası olarak rituksımabın kullanımının, uygulama saatleri içerisinde ARDS ve DAH'nin geliştiği bir sitokin salınım sendromu ile sonuçlandığı bildirilmiştir. Rituksımab kortikosteroidlerle veya yapılan tedavinin kesilmesinden sonra tamamen düzelen interstisyel pnömoni ve kriptojenik organize pnömoni gibi akciğer hasarına neden olur (81,82).

Karaciğer, böbrek ve kemik iliği nakli sonrası verilen i.v. ve oral siklosporinin, ilaç kesildiğinde düzelen bir non-kardiyojenik pulmoner ödem ve ARDS'ye neden olduğu bildirilmiştir. Reaksiyonun psödoallerjik (idiyosenkratik) olduğu düşünülmektedir.

Rapamisin (mTOR) inhibitörlerinin, sirolimus ve everolimusun memelideki hedefi, immünosupresyonun uzun süre devamının ve indüksiyonun sağlanması için gerekli olan T ve B lenfosit proliferasyonunu inhibe etmek için rapamisin-FK-bağlayıcı protein-12'ye bağlanır.

Kullanıma girdiğinden beri literatürde sayısız sirolimusa bağlı interstisyel pnömoni vak'ası bildirilmiştir. Bu komplikasyon başlangıçta yüksek dozların (12-20 ng/mL) kullanımıyla ilişkili olmasına rağmen, daha sonraki yayınlar şu anda terapötik aralıkta kullanılandan daha düşük dozların kullanıldığı hastalarda da meydana geldiğini belgelemiştir. Bildirilen pnömonitis insidansı, SOT alıcılarında %11'i kadarında (%2-15) arasında değişmektedir. Sirolimus tedavisi alan olguların %47'sinde tedaviden sonraki 6 ay içerisinde ve alıcıların %65'inde 12 ay içinde pulmoner tok-

sisite gelişmiştir. Klinik olarak öksürük (%96), yorgunluk (%83), ateş (%67), dispne (%33) ve hemoptizi (%8) görülür. Fizik muayenede hipoksemi (%50) ve inspiratuvar raller (%50) saptanır. BT taramasındaki bulgular yamalı iki taraflı asimetrik periferik konsolidasyonları (organize pnömoni benzeri patern) (%79), retiküler ve buzlu cam opasitelerini (%17) ve lobar konsolidasyonu (%4) içerir (**Şekil 9**) (59). BAL'ın, vak'aların %92'sine kadar lenfositik veya eozinofilik alveolit gösterdiği bildirilmiştir (83). Baskın histolojik paternler pnömoni, pulmoner hemoraji, yaygın alveoler hasar ve az sayıda olguda pulmoner alveoler proteinozistir. Kortikosteroid içeren veya içermeyen (1 mg/kg/ gün) ilaç tedavisinin kesilmesi, 2 ila 4 ay içinde semptomların tamamen düzelmesi ile tedavinin temelini oluşturur. Daha az ciddi vakalar serum seviyelerinin yakından izlenerek sirolimus dozundaki azalma ile yönetilebilir; ancak, bu yaklaşımla tekrarların olduğu bildirilmiştir (84). Sirolimus'un ayrıca güçlü bir anti-fibroproliferatif ajan olduğu düşünülmektedir ve akciğer naklinden sonra yüksek oranda bronşiyal anastomoz ayrışmasına yol açan ciddi yara iyileşmesi komplikasyonları ile ilişkili bulunmuştur. Sonuç olarak, sirolimus uygulamasına nakilden sonraki 3 aya kadar veya bronş yara iyileşmesi tamamlanmadan başlanmaz (85).

Bir sirolimus türevi olan everolimus, SOT alıcılarında (örneğin kalp naklinde %3.3) sirolimus ile bildirilenlere benzer klinik, radyografik ve histolojik özelliklere sahip pulmoner toksisite (interstiyel pnömoni ve yaygın alveoler hemoraji) bildirilmiştir (86).

Obliteratif Bronşiyolit ve Kriptojenik Organize Pnömoni

Allojeneik KHT alıcılarında, geç başlangıçlı non-enfeksiyöz pulmoner komplikasyonlar %13-26 arasında bildirilmiştir. Ayrıca bu komplikasyonlardan bronşiolitis obliterans sendromu (BOS) olarak da adlandırılan obliteratif bronşiyolit ve daha önce bronşiolitis obliterans organize pnömoni (BOOP) olarak adlandırılan kriptojenik organize pnömoni (KOP), GVHD ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. BOS'un özelliği, terminal bronşiyollerde progresif çepçevre fibrozun neden olduğu sabit hava akımı obstrüksiyonunun gelişmesidir (87).



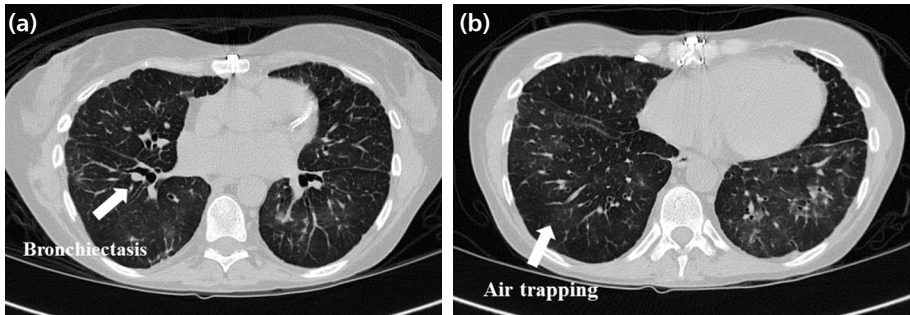
Şekil 9:

Sirolimus ya da everolimus kaynaklı akciğer hasarı göstergesi olabilecek bilateral hava boşluğu hastalığını gösteren toraks BT görüntüsü (59).

KHT sonrası BOS tanımını standartlaştırmak amacıyla Ulusal Sağlık Enstitüleri Kronik GVHD konsensüs projesi (National Institutes of Health Chronic GVHR consensus project) 2005'te BOS'u beş özellik ile tanımlayan tanı ölçütlerini yayınlamıştır: (1) 1. saniyedeki zorlu ekspirasyon hacmi (FEV1)'nin beklenenin %75'inden az olması; (2) FEV1/zorlu vital kapasite (FVC) oranının 0,7'den az olması; (3) Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (HRCT)'de hava hapsi, küçük hava yolu kalınlaşması ya da bronşektazi bulguları veya beklenenin %120'sinden fazla rezidüel volüm (RV) olması veya restriktif bronşiolitin patolojik olarak doğrulanması; (4) Solunum yolu enfeksiyonu olmaması; ve (5) En az bir başka organda kronik GVHR'nun klinik belirtisi (**Şekil 10**) (59,88).

KHT sonrası hava akımı obstrüksiyonu tedavisi için ileriye dönük bir çalışma bulunmamaktadır. BOS'un varsayılan immunpatogenezi göre, immünsüpresif tedavi, tedavinin temeli olmaya devam etmektedir. BOS tedavisine klinik yaklaşım, 12 ila 24 ay gibi uzun bir süre yüksek doz sistemik kortikosteroidlerin verilmesi olmuştur. Bununla birlikte, tedaviye verilen sınırlı yanıt ve yüksek doz sistemik kortikosteroid tedavisi ile ilişkili önemli morbiditeler göz önüne alındığında, KHT'den sonra BOS için yapılan küçük klinik çalışmalarda bir miktar etkinlik göstermiş olan inhale kortikosteroidler, azitromisin ve bir lökotrien inhibitörü olan montelukast kullanımı da dahil olmak üzere ek yaklaşımlar denenmiştir. BOS için yeni ortaya çıkan diğer tedaviler arasında TNF- α blokerleri olan infliksimab ve imatinib, ekstrakorporeal fotoferez ve statinler bulunmaktadır. Agresif tedaviye rağmen, KHT sonrası BOS'un genel sağkalım oranı 2 yılda %44, 5 yılda %13'tür (89,90).

KHT sonrası KOP nadir, geç başlangıçlı non-enfeksiyöz bir komplikasyondur. Hastalar yaygın olarak ateş (%61), nefes darlığı (%45) ve non-produktif öksürük (%43) ile başvururlar. KHT alıcılarında yapılan bir çalışmada BT bulguları ola-



Şekil 10: Akciğer nakli alıcısında bronşektaziye (a) ve hava hapsini (b) ortaya çıkaran, klinik bir tanı olan bronşiolitis obliterans sendromunu düşündüren toraks BT görüntüleri. (Solunum fonksiyon testi, hava akımı obstrüksiyonunu doğrulamıştır) (59).

rak buzlu cam opasiteleri (%94), konsolidasyon (%50) ve üst lob predominantı gösteren lineer opasiteler (%50) bildirilmiştir. KOP tanısı ile ilişkili pulmoner fizyolojik değişiklikler olarak ise predominant olarak yeni ortaya çıkan restriktif (%43) ve diffüzyon kapasitesi anormallikleri (%64) ve daha az oranda yeni oluşan obstrüktif patern (%11) rapor edilmiştir (91). Bronkoskopi ve BAL, alt solunum yolu enfeksiyonunu ekarte etmek ve KOP tanısını koymak için tavsiye edilir. BAL, düşük CD4/CD8 oranı ve lenfositoz (>%20 lenfositler) ile karakterizedir. Bronşiyolit obliteransın aksine, atipik özellik gösteren olgularda VATS gerekebilse de KOP genellikle bronkoskopik biyopsi ile teşhis edilebilir. Histolojik özellikleri (1) respiratuvar bronşiyollerin, alveoler kanalların ve peribronşiyoler keselerin polipoid granülasyon dokusu ile yamalı şekilde dolması; (2) alveolar septanın genişlemesi ve mononükleer hücrelerle infiltrasyonu ve (3) alveollerde köpüklü makrofajların birikmesidir (92).

KHT sonrası KOP için standart tedavi, doz ve süresi ampirik olarak belirlenen kortikosteroid tedavisidir. Tedavide 0.75 ila 1.5 mg/kg/gün prednizon dozları, toplam 24 haftalık bir süre boyunca kademeli olarak azaltılır (93). Bununla birlikte, iatrojenik komplikasyon riskini sınırlamak için günümüzdeki tedavi önerisi, 4 hafta boyunca 0.75 mg/kg/gün prednizon ile başlanması ve muhtemelen bir makrolid kullanımıyla birlikte toplam 12 hafta boyunca azaltılmasıdır. KHT alıcılarında KOP prognozu genellikle %57'sinde iyileşme, %21'inde stabil hastalık ve %22'sinde kortikosteroidlere rağmen ilerlemiş hastalık, %16'sında solunum yetmezliği nedeniyle ölüm şeklindedir. Hastaların %75'inden fazlası kortikosteroidin azaltılması sırasında ya da tedaviyi bıraktıktan sonra nüks eder ve tipik olarak kortikosteroid tedavisinin yeniden başlatılması veya dozunun artırılmasına cevap verir (94).

Pulmoner Venoz-Oklüziv Hastalık (PVOH)

KHT'den sonra, nakilden sonraki 3 ila 4 ay içinde sinsi yorgunluk ve efor dispnesi ile ortaya çıkan nadir, geç başlangıçlı bir komplikasyondur. Fizik muayenede tipik olarak pulmoner hipertansiyon ile uyumlu hipoksemi ve istirahat taşikardisi saptanır. Sağ kalp kateterizasyonu ile normal pulmoner kapiller wedge basıncı ile yüksek pulmoner arter basıncı saptanır. Pulmoner hipertansiyonun etyolojisi olarak pulmoner emboliyi dışlamak için anjiyografi kullanılır. PVOH tanısı Pulmoner hipertansiyon, pulmoner ödemin radyografik bulguları ve normal pulmoner arter oklüzyon basıncı triadı ile güçlü bir şekilde desteklenir. Bununla birlikte akciğer biyopsisinde görülen yaygın intimal proliferasyon ve pulmoner venüllerin fibrozisi teşhisi doğrudur. Tedavide yüksek doz kortikosteroidler (metilprednizolon 2 mg/kg/gün) kullanılır, ancak KHT sonrası genel olarak PVOH prognozu kötüdür (95).

Pulmoner Sitolitik Trombüs (PST)

Özellikle allojeneik KHT alıcılarında ve hemen hemen her zaman çocuklarda görülen pulmoner vaskülatürü içeren diğer bir non-enfeksiyöz pulmoner komplikasyondur. PST insidansının nakilden ortalama 3 ay sonra olan bir başlangıçla %1.2-4 arasında değiştiği bildirilmiştir. Klinik bulgular arasında ateş, öksürük ve solunum sıkıntısı vardır. BT bulguları küçük periferik nodüllerden difüz opasitelere kadar uzanır. Tanıda akciğer biyopsisi gerekir. Biyopsi distal pulmoner damarlarda vasküler tıkanmalar, lökosit infiltrasyonu, endotelial bozulma ve komşu dokunun enfarktüsü ile karakterizedir (96). PST tedavisi, sistemik kortikosteroidlerin (prednisone 1-2 mg/kg/gün), pulmoner semptomlar iyileşene kadar (tipik olarak 2 hafta içinde) verilmesi ve ardından 2 ila 4 hafta boyunca azaltılması ile oluşur. Akut ve kronik GVHD ile güçlü ilişki, ayrıca kortikosteroid tedavisine yanıt, PST'nin allereaktif bir akciğer hasarı olduğunu göstermektedir. PST'nin prognozu iyidir ve buna bağlı ölüm bildirilmemiştir (97).

Pulmoner Metastatik Kalsifikasyonlar

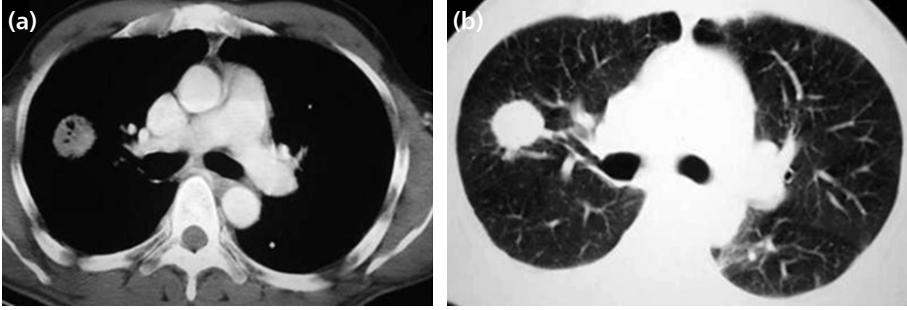
Kalsiyum tuzlarının baskın olarak alveoler epitel bazal membranlarda birikmesi ile karakterizedir. Bu birikime kalsiyum ve fosfat metabolizması ve paratiroid hormon salgılanmasındaki değişiklikler neden olur. Pulmoner metastatik kalsifikasyon, kronik böbrek yetmezliğinin iyi bilinen bir komplikasyonudur ve böbrek nakli alıcılarında da değişik oranlarda görülür. Metastatik pulmoner kalsifikasyon gelişimi ayrıca karaciğer nakli alıcılarında da bildirilmiştir (98). Metastatik pulmoner kalsifikasyonun böbrek nakli sonrası davranışı değişkendir. Her ne kadar önceden var olan kalsifikasyonun iyileşmesi veya çözünürlüğü bildirilmiş olsa da, normal olarak işleyen bir renal allograft ve normal veya normale yakın kalsiyum ve fosfat seviyelerine rağmen metastatik pulmoner kalsifikasyon anlaşılabilir şekilde gelişebilir veya ilerleyebilir. Fazla miktarlarda sitrat içeren kan ürünlerinin uygulanması ile plazma sitrat konsantrasyonlarında ortaya çıkan artışın, paratiroid hormonunun salınımına neden olacak şekilde metabolik alkaloz ve kalsiyum şelasyonuna yol açabileceği, bunun sonucunda oluşan hiperparatiroidizmin olası bir mekanizma olabileceği belirtilmiştir. Lezyonlar tipik olarak, özellikle HRCT'de saptanan daha çok üst lobları tutan, tek taraflı veya diffüz olabilen, çapları 3-10 mm. olan nodüler opasitelerdir. BT'de kalsifikasyon vakaların yaklaşık %60'ında gösterilmiştir. Teknesyum 99 metilen difosfonat ile radyonüklid görüntüleme, metastatik pulmoner kalsifikasyonun erken tespiti için en hassas tekniktir ve BT taramaları ile kalsifikasyon gösterilemediğinde özellikle yararlıdır (99). Hastalar asemptomatik olabilir, ancak bazen solunum fonksiyon testinde restriktif bir patern ve diffüzyon kapasitesinde anormallikle birlikte dispneye neden olabilir. Solunum yetmezliği

derecesi, makroskopik kalsifikasyon derecesi ile zayıf korelasyon gösterir. Çünkü geniş kalsifikasyona sahip hastalar asemptomatik olabilir, ince kalsifikasyon veya normal göğüs radyografileri olanlar ciddi solunum yetmezliği yaşayabilir. Pulmoner metastatik kalsifikasyonun klinik önemi, bu durumu transplant alıcısındaki pulmoner enfeksiyonlardan veya maligniteden ayırt etmektir. Radyolojik görüntüleme ile tanı konulmadığı durumlarda, transbronşiyal veya açık akciğer biyopsisi gerekebilir (100).

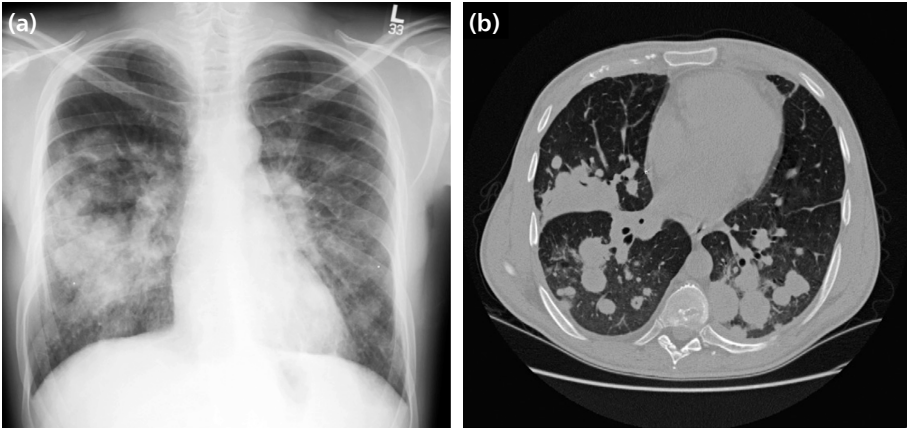
Sekonder Maligniteler

Organ nakli, malignite gelişme riskinin artmasıyla ilişkilidir. Malignite için risk faktörleri arasında uzun süreli immün baskılayıcı tedavi, onkojenik virüslerle enfeksiyon, transplant alıcılarının progressif olarak yaşlanması, transplantasyon sonrası daha uzun süre hayatta kalma ve daha az yaygın olarak da donör dokusundan iletilen malign hücreler bulunur. Akciğeri etkileyen transplantasyon ilişkili maligniteler non-Hodgkin lenfoma, bronkojenik karsinom, posttransplantasyon lenfoproliferatif bozukluk ve Kaposi sarkomu (KS)'dur. Geniş popülasyon bazlı 175.732 SOT alıcısında yapılan bir çalışmada, transplant alıcılarında non-Hodgkin lenfoma insidansının, genel popülasyona kıyasla 7.5 kat daha yüksek olduğu; benzer şekilde, akciğer kanseri insidansının genel popülasyona kıyasla böbrek nakli alıcılarında akciğerde 6 kat, kalpte 2.6 kat, karaciğerde 1.9 kat ve böbrek nakli alıcılarında 1.4 kat arttığı bildirilmiştir (101). Önceden hepatosellüler karsinom öyküsü olan karaciğer nakli alıcılarında en sık görülen rekürrens bölgesi akciğerdir. Nüks tipik olarak transplantasyon sonrası 2 yıl içinde gerçekleşir ve radyografik olarak tek veya çoklu nodüller olarak görülür. Yüksek alfa fetoprotein seviyesi tanıda önemlidir.

Post-transplant Lenfoproliferatif Bozukluk (PTLB), immünoşüpresif tedavi ile birlikte gelişebilecek, heterojen bir grup değişmiş B-hücresi monoklonal ve poliklonal proliferasyon bozukluklarından oluşan nadir fakat ciddi bir komplikasyondur. SOT sonrası erişkinlerde PTLB insidansı çalışmalara göre değişmekle birlikte, akciğer (%4-10), kalp-akciğer (%2-6) ve kalp (%1-6) alıcılarında karaciğer (%1-3) ve böbrek (%1-2) alıcılarına göre daha yüksektir. Posttransplant lenfoproliferatif hastalığın akciğerdeki görünümü genellikle nonspesifiktir. En sık değişik boyutlarda, kavitasyon içermeyen nodüller görülür, tek kitle lezyonu da bildirilmiştir (**Şekil 11** ve **12**) (59,102). PTLB'nun gelişimi için risk faktörleri SOT sonrası transplantasyon sırasındaki yaş, immünoşüpresyon derecesi, OKT3 veya antilenfosit globülin kullanımı, akut rejeksiyon epizot sayısı, transplantasyon öncesi EBV'ye seronegatiflik (özellikle bir EBV-seropozitif donör ile) ve CMV veya hepatit C enfeksiyonudur (103,104).



Şekil 11: (a, b) Bilateral ardışık akciğer nakli sonrası bir hastada yeni bir nodül olarak ortaya çıkan "Posttransplant Lenfoproliferatif Bozukluk (PTLB)" (59).



Şekil 12: (a) İki taraflı akciğer transplantasyonu olan bir hastanın göğüs radyografisi, PTLB'ye bağlı nodüller hava boşluğu opasiteleri. (b) Aynı hastanın aksiyal toraks bilgisayarlı tomografisi, focal konsolidasyon alanı ile birlikte bilateral nodüller görülmekte (102).

Allojeneik KHT'dan sonra, PTLB nadir görülen fakat ciddi bir komplikasyondur. KHT sonrası erken başlangıçlı PTLB için risk faktörleri arasında HLA ile ilişkili veya ilişkisiz donör kök hücre kaynağı, donör iliğinin T hücresi depleasyonu ve akut GVHR profilaksisi ve tedavisi için antitimosit globulin ya da anti-CD3 monoklonal antikorunun kullanımı vardır. Geç başlangıçlı PTLB için tanımlanan tek risk faktörü kronik yaygın GVHR'dır. İki risk faktörü olan hastalarda PTLB insidansı %8'e, üç veya daha fazla risk faktörü olanlarda %22'ye yükselmiştir. Allojeneik KHT sonrası PTLB ile pulmoner tutulum olguların %18'inde bildirilmiştir. Uzun vadede genel sağkalım, SOT alıcılarıyla karşılaştırıldığında (%55) KHT alıcılarında daha düşük (%35) ve hematolojik maligniteler nedeniyle nakil yapılan hastalar için ise en kötü olarak belirtilmiştir (105).

Kaposi sarkomu (KS) SOT alıcılarında immünosupresyon ile ilişkili yumuşak doku malignitesidir. Bir çalışmada, 234.127 alıcı arasında KS insidansı, transplantasyondan sonraki ortalama 1.5 yıllık zamanda 8.8/100.000 olarak bildirilmiştir. KS, esas olarak önceden var olan insan herpes virüsü-8 enfeksiyonu olan nakil alıcılarında gelişir. Organ naklinden sonraki KS vakalarının yüzde yirmisi, akciğerler dahil viseral tutulumuna sahiptir (106).

Sekonder Pulmoner Alveoler Proteinozis

Pulmoner alveolar proteinoz, periyodik asit-Schiff boyası pozitif amorf materyalin pulmoner alveoler alanda birikimi ile karakterize bir hastalıktır. Sürfaktan proteinlerinin azalmış klirensi, pulmoner alveoler proteinozun ana nedenlerinden biri olarak kabul edilir. Son kanıtlar GM-CSF'nin pulmoner alveoler proteinoz gelişiminde rol oynadığını göstermektedir. KHT'yi takiben oluşmuş az sayıda pulmoner alveoler proteinoz bildirimi vardır. Hastalarda yaygın alveoler pulmoner infiltratlarla akut solunum yetmezliği gelişir. KHT'yi takiben pulmoner alveoler proteinoz prognozu genel olarak kötüdür. Sık BAL ve aerosolize rekombinant GM-CSF uygulaması gibi hastalığı iyileştirmek için yapılan müdahalelerin bu hastalardaki rolleri bilinmemektedir (107).

Sarkoidoz

KHT'yi takiben sarkoidoz düşündüren non-kazeifiye granülomları tanımlayan çok az bildiri vardır. Bunların bazıları sarkoidozun donör kök hücrelerinden allojeneik KHT alıcılarına olası geçişini önermektedir. Başka bir bildiride ise donörde bilinen bir sarkoidoz öyküsü bulunmayan KHT'yi takip eden 4 sarkoidoz hastası (3 otolog ve 1 allojeneik KHT) tanımlanmıştır. Sarkoidoz, kök hücre naklini takiben KHT sonrası ortalama 25 ayda (3-120 ay arasında) gelişmiştir. Bu reaksiyon, yaygın antijeneik tetikleyicilere karşı anormal bir immünolojik konak tepkisi nedeniyle olabilir. KHT'yi takiben olası sarkoidoz insidansındaki artış raporları, mediastinal lenfadenopati veya pulmoner infiltratlar geliştiren KHT alıcılarından analsal biyopsilerin önemini vurgulamaktadır. KHT sonrası sarkoidozlu semptomatik hastalar kortikosteroidlere iyi yanıt verir ve bu hastaların prognozları iyidir (108,109).

KAYNAKLAR

1. *Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients: Recommendations of CDC, the Infectious Diseases Society of America, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2000; 6: 659-734.*

2. Majhail NS, Murphy EA, Denzen EM, Ferguson SS, Anasetti C, Bracey A, et al. The National Marrow Donor Program's Symposium on Hematopoietic Cell Transplantation in 2020: a health care resource and infrastructure assessment. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012; 18: 172-82.
3. Jochelson M, Tarbell NJ, Freedman AS, Rabinowe SN, Takvorian T, Soiffer R, et al. Acute and chronic pulmonary complications following autologous bone marrow transplantation in non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 1990; 6: 329-31.
4. Cooke KR, Krenger W, Hill G, Martin TR, Kobzik L, Brewer J, et al. Host reactive donor T cells are associated with lung after experimental allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 1998; 92: 2571-80.
5. Soubani AO, Miller KB, Hassoun PM. Pulmonary complications of bone marrow transplantation. *Chest* 1996; 109: 1066-77.
6. Kotloff RM, Ahya VN, Crawford SW. Pulmonary complications of solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 22-48.
7. Wingard JR. Opportunistic infections after blood and marrow transplantation. *Transpl Infect Dis* 1999; 1: 3-20.
8. Woo PCY, Wong SSY, Lum PNL, Hui W, Yuen K. Cell-wall-deficient bacteria and culture-negative febrile episodes in bone-marrow-transplant recipients. *Lancet* 2001; 357: 675-9.
9. Fishman JA, Issa NC. Infection in organ transplantation: risk factors and evolving patterns of infection (Review). *Infect Dis Clin North Am* 2010; 24: 273-83.
10. Kramer MR, Marshall SE, Starnes VA, Gamberg P, Amitai Z, Theodore J. Infectious complications in heart-lung transplantation. Analysis of 200 episodes. *Arch Intern Med* 1993; 153: 2010-6.
11. Levesque E, Hoti E, Azoulay D, Honore I, Guignard B, Vibert E, et al. Pulmonary complications after elective liver transplantation-incidence, risk factors, and outcome. *Transplantation* 2012; 94: 532-8.
12. Shannon VR, Andersson BS, Lei X, Champlin RE, Kontoyiannis DP. Utility of early versus late fiberoptic bronchoscopy in the evaluation of new pulmonary infiltrates following hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45: 647-55.
13. Starobin D, Fink G, Shitrit D, Izbicki G, Bendayan D, Bakal I, et al. The role of fiberoptic bronchoscopy evaluating transplant recipients with suspected pulmonary infections: analysis of 168 cases in a multi-organ transplantation center. *Transplant Proc* 2003; 35: 659-60.
14. Hoyo I, Linares L, Cervera C, Almela M, Marcos MA, Sanclemente G, et al. Epidemiology of pneumonia in kidney transplantation. *Transplant Proc* 2010; 42: 2938-40.
15. Poghosyan T, Ackerman SJ, Ravenel JG. Infectious complications of solid organ transplantation. *Semin Roentgenol* 2007; 42: 11-22.
16. Bonatti H, Pruett TL, Brandacher G, Hagspiel KD, Housseini AM, Sifri CD, et al. Pneumonia in solid organ recipients: spectrum of pathogens in 217 episodes. *Transplant Proc* 2009; 41: 371-4.
17. Aguilar-Guisado M, Jimenez-Jambrina M, Espigado I, Rovira M, Martino R, Oriol A, et al. Pneumonia in allogeneic stem cell transplantation recipients: a multicenter prospective study. *Clin Transplant* 2011; 25: E629-E38.
18. Afessa B, Abdulai RM, Kremers WK, Hogan WJ, Litzow MR, Peters SG. Risk factors and outcome of pulmonary complications after autologous hematopoietic stem cell transplant. *Chest* 2012; 141: 442-50.
19. Chen CS, Boeckh M, Seidel K, Clark JG, Kansu E, Madtes DK, et al. Incidence, risk factors and mortality from pneumonia developing late after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003; 32: 515-22.

20. 20-Alcaide F, Linares JA, Pallares R, Carratala J, Benítez MA, Gudiol F, et al. *In vitro* activities of 22 β -lactam antibiotics against penicillin-resistant and penicillin-susceptible viridans group streptococci isolated from blood. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 2243-7.
21. 21-Avigan D, Pirofski LA, Lazarus HM. Vaccination against infectious disease following hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2001; 7: 171-83.
22. 22-Boedefeld RL, Eby J, Boedefeld WM, Stanley D, Lau CL, Kern JA, et al. Fatal *Mycobacterium tuberculosis* Infection in a Lung Transplant Recipient. *J Heart Lung Transplant* 2008; 27: 1176-8.
23. 23-De la Camara R, Martino R, Granados E, Rodriguez-Salvanés FJ, Rovira M, Cabrera R, et al. Tuberculosis after hematopoietic stem cell transplantation: incidence, clinical characteristics and outcome. Spanish Group on Infectious Complications in Hematopoietic Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26: 291-8.
24. 24-Munoz P, Rodriguez C, Bouza E. *Mycobacterium tuberculosis* infection in recipients of solid organ transplants (Review). *Clin Infect Dis* 2005; 40: 581-7.
25. 25-Baciewicz AM, Chrisman CR, Finch CK, Self TH. Update on rifampin and rifabutin drug interactions (Review). *Am J Med Sci* 2008; 335: 126-36.
26. 26-Doucette K, Fishman JA. Nontuberculous mycobacterial infection in hematopoietic stem cell and solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1428-39.
27. 27-Soghikian MV, Valentine VG, Berry GJ, Patel HR, Robbins RC, Theodore J. Impact of ganciclovir prophylaxis on heart lung and lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1996; 15: 881-7.
28. 28-Poghosyan T, Ackerman SJ, Ravenel JG. Infectious complications of solid organ transplantation. *Semin Roentgenol* 2007; 42: 11-22.
29. 29-Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Asberg A, Chou S, Snyderman DR, et al. International consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid organ transplantation. Transplantation Society International CMV Consensus Group. *Transplantation* 2010; 89: 779-95.
30. 30-de Maar EF, Verschuuren EAM, Harmsen MC, The TH, van Son WJ. Pulmonary involvement during cytomegalovirus infection in immunosuppressed patients. *Transpl Infect Dis* 2003; 5: 112-20.
31. 31-Hodson EM, Ladhani M, Webster AC, Strippoli GF, Craig JC. Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; CD003774.
32. 32-Zuckerman R, Wald A. AST Infectious Diseases Community of Practice. Herpes simplex virus infections in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9: S104-S7.
33. 33-Ljungman P. Prevention and treatment of viral infections in stem cell transplant recipients. *Br J Haematol* 2002; 118: 44-57.
34. 34-Renaud C, Campbell AP. Changing epidemiology of respiratory viral infections in hematopoietic cell transplant recipients and solid organ transplant recipients (Review). *Curr Opin Inf Dis* 2011; 24: 333-43.
35. 35-Ison MG. Respiratory viral infections in transplant recipients (Review). *Antivir Ther* 2007; 12: 627-38.
36. 36-Falsey AR, Formica MA, Walsh EE. Diagnosis of respiratory syncytial virus infection: comparison of reverse transcription-PCR to viral culture and serology in adults with respiratory illness. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 817-820.
37. 37-Liu V, Dhillon GS, Weill D. A multi-drug regimen for respiratory syncytial virus and parainfluenza virus infections in adult lung and heart-lung transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2010;

- 12: 38-44.
38. 38-Razonable RR, Eid AJ. *Viral infections in transplant recipients (Review)*. *Minerva Med* 2009; 100: 479-501.
 39. 39-Centers for Disease Control (CDC). *Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients: Recommendations of CDC, the Infectious Diseases Society of America, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation*. *MMWR* 2000; 49: 1-125.
 40. 40-Weinberg A, Lyu DM, Li S, Marquesen J, Zamora MR. *Incidence and morbidity of human metapneumovirus and other community-acquired respiratory viruses in lung transplant recipients*. *Transpl Infect Dis* 2010; 12: 330-5.
 41. 41-Flomenberg P, Babbitt J, Drobyski WR, Ash RC, Carrigan DR, Sedmak GV, et al. *Increasing incidence of adenovirus disease in bone marrow transplant recipients*. *J Infect Dis* 1994; 169: 775-81.
 42. 42-Ljungman P, Ribaud P, Eyrich M, Matthes-Martin S, Einsele H, Bleakley M, et al. *Cidofovir for adenovirus infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a survey by the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation*. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31: 481-6.
 43. 43-Pappas PG, Alexander BD, Andes DR, Hadley S, Kauffman CA, Freifeld A, et al. *Invasive fungal infections among organ transplant recipients: results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET)*. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 1101-11.
 44. 44-Gabardi S, Kubiak DW, Chandraker AK, Tullius SG. *Invasive fungal infections and antifungal therapies in solid organ transplant recipients (Review)*. *Transpl Int* 2007; 20: 993-1015.
 45. 45-Morgan J, Wannemuehler KA, Marr KA, Hadley S, Kontoyiannis DP, Walsh TJ, et al. *Incidence of invasive aspergillosis following hematopoietic stem cell and solid organ transplantation: interim results of a prospective multicenter surveillance program*. *Med Mycol* 2005; 43: S49-S58.
 46. 46-Singh N, Paterson DL. *Aspergillus infections in transplant recipients (Review)*. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18: 44-69.
 47. 47-Geltner C, Lass-Flörl C. *Invasive pulmonary Aspergillosis in organ transplants--Focus on lung transplants*. *Respir Investig* 2016; 54: 76-84.
 48. 48-Martino R, Subira M. *Invasive fungal infections in hematology: New trends*. *Ann Hematol* 2002; 81: 233-43.
 49. 49-Wengenack NL, Binnicker MJ. *Fungal molecular diagnostics (Review)*. *Clin Chest Med* 2009; 30: 391-408.
 50. 50-Billaud EM, Antoine C, Berge M, Abboud I, Lefeuvre S, Benammar M, et al. *Management of metabolic cytochrome P450 3A4 drug-drug interaction between everolimus and azole antifungals in a renal transplant patient*. *Clin Drug Investig* 2009; 29: 481-6.
 51. 51-Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, et al. *Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis*. *N Engl J Med* 2002; 347: 408-15.
 52. 52-Webb BJ, Blair JE, Kusne S, Scott RL, Steidley DE, Arabia FA, et al. *Concurrent pulmonary Aspergillus fumigatus and mucor infection in a cardiac transplant recipient: a case report*. *Transplant Proc* 2013; 45: 792-7.
 53. 53-Lanternier F, Sun HY, Ribaud P, Singh N, Kontoyiannis DP, Lortholary O. *Mucormycosis in organ and stem cell transplant recipients (Review)*. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 1629-163.
 54. 54-Hauser PM, Bille J, Lass-Flörl C, Geltner C, Feldmesser M, Levi M, et al. *Multicenter, prospective clinical evaluation of respiratory samples from subjects at risk for Pneumocystis jirovecii*

- infection by use of a commercial real-time PCR assay. J Clin Microbiol* 2011; 49: 1872-8.
55. 55-Grim SA, Proia L, Miller R, Alhyraba M, Costas-Chavarri A, Oberholzer J, et al. A multicenter study of histoplasmosis and blastomycosis after solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis* 2012; 14: 17-23.
 56. 56-Lane AA, Armand P, Feng Y, Neuberg DS, Abramson JS, Brown JR, et al. Risk factors for development of pneumonitis after high-dose chemotherapy with cyclophosphamide, BCNU and etoposide followed by autologous stem cell transplant. *Leuk Lymphoma* 2012; 53: 1130-6.
 57. 57-Gupta S, Mahipal A. Fatal pulmonary toxicity after a single dose of cyclophosphamide. *Pharmacotherapy* 2007; 27: 616-8.
 58. 58-Huang CT, Lin HC, Chang SC, Lee WC. Pre-operative risk factors predict post-operative respiratory failure after liver transplantation. *Plos One* 2011; 6: e22689.
 59. 59-Tejwani V, Panchabhai TS, Kotloff RM, Mehta AC. Complications of Lung Transplantation: A Roentgenographic Perspective. *Chest* 2016; 149: 1535-45.
 60. 60-Whitson BA, Prekker ME, Herrington CS, Whelan TP, Radosevich DM, Hertz MI, et al. Primary graft dysfunction and long-term pulmonary function after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26: 1004-11.
 61. 61-Zeyneloğlu P. Respiratory complications after solid-organ transplantation. *Exp Clin Transplant* 2015; 13: 115-25.
 62. 62-Panoskaltis-Mortari A, Griese M, Madtes DK, Madtes DK, Belperio JA, Haddad IY, et al. An official American Thoracic Society research statement: noninfectious lung injury after hematopoietic stem cell transplantation: idiopathic pneumonia syndrome (Review). *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 1262-79.
 63. 63-Crawford SW. Idiopathic pneumonia syndrome and respiratory failure after marrow transplantation. *Semin Respir Crit Care Med* 1996; 17: 401-7.
 64. 64-Fukuda T, Hackman RC, Guthrie KA, Sandmaier BM, Boeckh M, Maris MB, et al. Risks and outcomes of idiopathic pneumonia syndrome after nonmyeloablative and conventional conditioning regimens for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2003; 102: 2777-85.
 65. 65-Soubani AO, Pandya CM. The spectrum of noninfectious pulmonary complications following hematopoietic stem cell transplantation. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2010; 3: 143-57.
 66. 66-Majhail NS, Parks K, DeFor TE, Weisdorf DJ. Diffuse alveolar hemorrhage and infection-associated alveolar hemorrhage following hematopoietic stem cell transplantation: related and high-risk clinical syndromes. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12: 1038-46.
 67. 67-Lewis ID, DeFor T, Weisdorf DJ. Increasing incidence of diffuse alveolar hemorrhage following allogeneic bone marrow transplantation: cryptic etiology and uncertain therapy. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26: 539-43.
 68. 68-Gorak E, Geller N, Srinivasan R, Espinoza-Delgado I, Donohue T, Barrett AJ, et al. Engraftment syndrome after nonmyeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: incidence and effects on survival. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005; 11: 542-50.
 69. 69-Wilczynski SW, Erasmus JJ, Petros WP, Vredenburgh JJ, Folz RJ. Delayed pulmonary toxicity syndrome following high-dose chemotherapy and bone marrow transplantation for breast cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 565-73.
 70. 70-Burns KE, Iacono A. Pulmonary embolism on postmortem examination: an under-recognized complication in lung-transplant recipients? *Transplantation* 2004; 77: 692-8.
 71. 71-Poli D, Zanazzi M, Antonucci E, Marcucci R, Rosati A, Bertoni E, et al. High rate of recurrence in renal transplant recipients after a first episode of venous thromboembolism. *Transplantation* 2005; 80: 789-93.

72. 72-Cherian TP, Chiu K, Gunson B, Bramhall SR, Mayer D, Mirza DF, et al. Pulmonary thromboembolism in liver transplantation: a retrospective review of the first 25 years (Review). *Transpl Int* 2010; 23: 1113-9.
73. 73-Gerber DE, Segal JB, Levy MY, Kane J, Jones RJ, Streiff MB. The incidence of and risk factors for venous thromboembolism (VTE) and bleeding among 1514 patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: implications for VTE prevention. *Blood* 2008; 112: 504-10.
74. 74-Khurshid I, Anderson LC. Noninfectious pulmonary complications after bone marrow transplantation. *Postgrad Med J* 2002; 78: 257-62.
75. 75-Judson MA, Sahn SA. The Pleural space and organ transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1153-65.
76. 76-Ferdinande P, Bruyninckx F, Van Raemdonck D, Daenen W, Verleden G; Leuven Lung Transplant Group. Phrenic nerve dysfunction after heart-lung and lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23: 105-9.
77. 77-Gurakar A, Hassanein T, Van Thiel DH. Right diaphragmatic paralysis following orthotopic liver transplantation. *J Okla State Med Assoc* 1995; 88: 149-53.
78. 78-Chatterjee S, Williams NN, Ohara ML, Twomey C, Morris JB, Acker MA. Diaphragmatic hernias associated with ventricular assist devices and heart transplantation. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 2111-4.
79. 79-van den Hoogen MW, Hilbrands LB. Use of monoclonal antibodies in renal transplantation (Review). *Immunotherapy* 2011; 3: 871-80.
80. 80-Dolan N, Waldron M, O'Connell M, Eustace N, Carson K, Awan A. Basiliximab induced non-cardiogenic pulmonary edema in two pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 2261-5.
81. 81-Sachdeva A, Matuschak GM. Diffuse alveolar hemorrhage following alemtuzumab. *Chest* 2008; 133: 1476-8.
82. 82-Liote H, Liote F, Seroussi B, Mayaud C, Cadranet J. Rituximab-induced lung disease: a systematic literature review (Review). *Eur Resp J* 2010; 35: 681-7.
83. 83-Champion L, Stern M, Israel-Biet D, Mamzer-Bruneel MF, Peraldi MN, Kreis H, et al. Brief communication: sirolimus-associated pneumonitis: 24 cases in renal transplant recipients. *Ann Intern Med* 2006; 144: 505-9.
84. 84-Kirby S, Satoskar A, Brodsky S, Pope-Harman A, Nunley D, Hitchcock C, et al. Histological spectrum of pulmonary manifestations in kidney transplant recipients on sirolimus inclusive immunosuppressive regimens. *Diagn Pathol* 2012; 7: 25.
85. 85-King-Biggs MB, Dunitz JM, Park SJ, Kay Savik S, Hertz MI. Airway anastomotic dehiscence associated with use of sirolimus immediately after lung transplantation. *Transplantation* 2003; 75: 1437-43.
86. 86-Exposito V, de Prada JA, Gomez-Roman JJ, González-Vilchez F, Llano-Cardenal M, García-Camarero T, et al. Everolimus-related pulmonary toxicity in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2008; 27: 797-800.
87. 87-Solh M, Arat M, Cao Q, Majhail NS, Weisdorf D. Late-onset noninfectious pulmonary complications in adult allogeneic hematopoietic cell transplant recipients. *Transplantation* 2011; 91: 798-803.
88. 88-Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005; 11: 945-56.
89. 89-Dudek AZ, Mahaseth H, Defor TE, Weisdorf DJ. Bronchiolitis obliterans in chronic graft-ver-

- sus-host disease: analysis of risk factors and treatment outcomes. Biol Blood Marrow Transplant* 2003; 9: 657-66.
90. 90-Lee SJ, Flowers MED. Recognizing and managing chronic graft-versus-host disease. In: Gewirtz AM, Muchmore EA, Burns LJ, editors. *Hematology 2008: American Society of Hematology Education program book*. Washington, DC: American Society of Hematology; 2008. p. 134-41.
 91. 91-Freudenberger TD, Madtes DK, Curtis JR, Cummings P, Storer BE, Hackman RC. Association between acute and chronic graft-versus-host disease and bronchiolitis obliterans organizing pneumonia in recipients of hematopoietic stem cell transplants. *Blood* 2003; 102: 3822-8.
 92. 92-Dina R, Sheppard MN. The histological diagnosis of clinically documented cases of cryptogenic organizing pneumonia: diagnostic features in transbronchial biopsies. *Histopathology* 1993; 23: 541-5.
 93. 93-Lohr RH, Boland BJ, Douglas WW, Dockrell DH, Colby TV, Swensen SJ, et al. Organizing pneumonia. Features and prognosis of cryptogenic, secondary, and focal variants. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1323-9.
 94. 94-Cottin V, Cordier JF. Cryptogenic organizing pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med* 2012; 33: 462-75.
 95. 95-Mukai M, Kondo M, Bohgaki T, Notoya A, Kohno M. Pulmonary veno-occlusive disease following allogeneic peripheral blood stem cell transplantation for chronic myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2003; 123: 1.
 96. 96-Gulbahce HE, Pambuccian SE, Jessurun J, Woodard P, Steiner ME, Manivel JC, et al. Pulmonary nodular lesions in bone marrow transplant recipients: impact of histologic diagnosis on patient management and prognosis. *Am J Clin Pathol* 2004; 121: 205-10.
 97. 97-Smith AR, Gulbahce E, Burke MJ, Cao Q, Macmillan ML, Tolar J, et al. Lower leukemia relapse in pediatric patients with pulmonary cytolytic thrombi following allogeneic transplant. *Bone Marrow Transplant* 2011; 46: 368-71.
 98. 98-Libson E, Wechsler RJ, Steiner RM. Pulmonary calcinosis following orthotopic liver transplantation. *J Thorac Imaging* 1993; 8: 305-8.
 99. 99-Belem LC, Zanetti G, Souza AS Jr, Hochhegger B, Guimarães MD, Nobre LF, et al. Metastatic pulmonary calcification: state-of-the-art review focused on imaging findings. *Respir Med* 2014; 108: 668-76.
 100. 100-Morris-Espin M, Lacassagne L, Didier A, Voigt JJ, Cisterne JM, Giron J, et al. Metastatic pulmonary calcification after renal transplantation. *Eur Resp J* 1997; 10: 1925-7.
 101. 101-Sampaio MS, Cho YW, Qazi Y, Bunnapradist S, Hutchinson IV, Shah T. Posttransplant malignancies in solid organ adult recipients: an analysis of the U.S. National Transplant Database. *Transplantation* 2012; 94: 990-8.
 102. 102-Robbins HY, Arcasoy SM. Malignancies Following Lung Transplantation. *Clin Chest Med* 2011; 343-55.
 103. 103-Paranjothi S, Yusef RD, Kraus MD, Lynch JP, Patterson GA, Trulock EP. Lymphoproliferative disease after lung transplantation: comparison of presentation and outcome of early and late cases. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 1054-63.
 104. 104-Blaes AH, Morrison VA. Post-transplant lymphoproliferative disorders following solid-organ transplantation (Review). *Expert Rev Hematol* 2010; 3: 35-44.
 105. 105-Curtis RE, Travis LB, Rowlings PA, Socié G, Kingma DW, Banks PM, et al. Risk of lymphoproliferative disorders after bone marrow transplantation: a multi-institutional study. *Blood* 1999; 94: 2208-16.
 106. 106-Mbulaiteye SM, Engels EA. Kaposi's sarcoma risk among transplantrecipients in the United

States (1993-2003). *Int J Cancer* 2006; 119: 2685-91.

107. 107-Tomonari A, Shirafuji N, Iseki T, Ooi J, Nagayama H, Masunaga A, et al. Acquired pulmonary alveolar proteinosis after umbilical cord blood transplantation for acute myeloid leukemia. *Am J Hematol* 2002; 70: 154-7.
108. 108-Bhagat R, Rizzieri DA, Vredenburgh JJ, Chao NJ, Folz RJ. Pulmonary sarcoidosis following stem cell transplantation: is it more than a chance occurrence? *Chest* 2004; 126: 642-4.
109. 109-Heyll A, Meckenstock G, Aul C, Söhngen D, Borchard F, Hadding U, et al. Possible transmission of sarcoidosis via allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1994; 14: 161-4.

Kollajen Doku Hastalıkları ve Akciğer

Burcu Arpınar Yiğitbaş

Kollajen doku hastalıklarının (KDH) plöropulmoner tutulumu sıklıkla birliktelik göstermekte olup solunum yolundaki tüm yapılar etkilenebilmekte; önemli morbidite ve mortaliteye yol açmaktadır. Solunum kasları, plevra, hava yolları ve akciğer parankim yapılarının tutulumu sıklıkla izlenmektedir (1).

Bu hastaların hem tutulan yapılara bağlı hem kullanılan immun supresif ilaçlara bağlı olarak infeksiyon riskleri artmıştır, örn. toplum kökenli pnömoni, immun supresif hastalarda görülen pnömoniler, anti TNF kullanımına bağlı özellikle mikobakteri infeksiyonları gibi. Bir diğer önemli nokta ise sitotoksik ilaçların özellikle de metotreksat ve altın tuzlarının interstisyel bozukluklara yol açmasıdır (2). Bu durum KDH'nin tutulumuna bağlı olarak izlenen interstisyel görünüme çok benzer olup iki durumunun ayırıcı tanısını zorlaştıracaktır.

Bu hastalıkların tanısında önemli bir durum da özellikle IPF'nin son zamanlarda giderek artan oranlarda KDH belirteçlerinin pozitif izlenmesidir. Bu durumun yeni gelişen bir KDH mi yoksa seropozitif IPF mi olduğu konusu kafa karıştırıcıdır (3).

Plöropulmoner komplikasyonların insidansı değişkenlik göstermektedir. Pre-mortem çalışmalarda interstisyel akciğer hastalığı (İAH) %60 oranında saptanırken skleroderma hastalarında postmortem çalışmalarda İAH %100 oranında bildirilmiştir. Bu bulgunun aksine ankilozan spondilitte İAH sık rastlanılan bir bulgu değildir. Genel olarak KDH'da İAH insidansı artmakta olup görüntüleme tekniklerindeki gelişmelerle hem semptomatik hem de asemptomatik hastaların normal olarak saptanan PA akciğer grafilerine rağmen İAH saptanabilmektedir (1).

Sık görülen KDH ve sık tutulan solunum yolu elemanları **Tablo 1**'de gösterilmektedir.

Konnektif doku hastalıkları ile ilişkili solunum sistemi tutulumları genelde KDH tanısından sonra tanı alır. Bu hastalıklar radyolojik, fizyolojik ve histopatolojik benzer özellikler taşımaları sebebiyle solunum sistemi tutulumlarının tanısı göğüs hastalıklarının; romatoloji, radyoloji ve patoloji birimleri ile multidisipliner yaklaşımlarla konulabilir.

Dispne ve öksürük en sık görülen ancak tanıda hiç katkısı olmayan semptomlardır. Klinisyen KDH'nın akciğer dışı belirtilerini de aramalıdır (5). Ayrıntılı bir anamnez

Tablo 1: Sık görülen KDH ve sık görülen solunum sistemi tutulumları (4)

Tutumum	SLE	RA	SS	PM-DM	MCTD	AS	SJÖGREN
Solunum Kas Disfonksiyonu	++	+	-	++	+	-	-
Aspirasyon Pnömonisi	-	-	+++	+++	++	-	++
Primer Pulmoner Hipertansiyon	++	+	++++	+	+	-	-
Vaskülit	++	++	-	+	+	-	-
İAH	++	+++	++++	+++	++	+	+++
Kapillarit + DAH	++	+	+	+	+	-	-
DAHe	++	-	-	-	+	-	-
DAHa	++	-	-	++	+	-	-
NSIP	++	+++	+++	+++	+++	-	+
LIP	+	++	+	-	-	-	+++
UIP	++	+++	++	++	++	+	+
Balpeteği akciğer	+	++	++++	+++	++	+	+
BOOP	+	+++	+	+++	++	-	+
Bronşiolit	+	++	+	-	+	-	+
Obliteratif bronşiolit	-	++	-	-	-	-	+
Plevral effüzyon	++	+++	+	-	++	-	+
Parankimal nodüller	-	++	-	-	-	-	+

SLE: Sistemik Lupus Eritematozus; RA: Romatoid Artrit; SS: Sistemik Skleroz; PM-DM: Polimiyozit – Dermatomyozit; MCTD: Miks konnektif doku hastalığı; AS: Ankilozan Spondilit; SJÖGREN: Sjögren Sendromu; DAHe: Diffüz Alveoler Hemoraji; DAHa: Diffüz Alveoler Hasar; NSIP: Nonspesifik interstisyel pnömoni; LIP: Lenfositik interstisyel pnömoni; UIP: Usual interstisyel pnömoni; BOOP: Bronşiolitis obliterans organize pnömoni.

*Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders, Fifth Edition. Apple Books.'dan modifiye edilmiştir.

ve fizik muayene sonrası solunum sistemi tutulumunun belirlenmesi için solunum fonksiyon testleri ve görüntüleme yöntemi olarak da en sıklıkla yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) kullanılmaktadır (6,7).

KDH tanısında günümüze kadar gelen süreçte serolojik biyobelirteçlerden de faydalanılmıştır. İmmun disfonksiyon ve otoantikör üretimi KDH'nın klinik olarak ortaya çıkışından önce başlar ancak otoantikörlerin standart hasta yönetiminde yeri henüz net olarak belirli değildir. Otoantikörlerin hiçbirisi hastalığa özgü olmayıp tanıda yardımcı olarak rol oynamaktadırlar (**Tablo 2**).

Kanıtlanmış KDH varlığında akciğer cerrahi biyopsinin yeri tartışmalıdır. Prognostik bilgiler edinilebilir ancak hastalığın yönetilmesindeki yeri belirsizdir. KDH tanısında belirsizlik durumunda diğer İAH'dan ayırımının yapılmasında cerrahi biopsiden faydalanılabilir. Cerrahi biyopsi altın standart olarak kabul edilmiş olup bronkoskopik kriyo biyopsi, konvansiyonel transbronşiyal biyopsiye oranla daha büyük biopsi örnekleri sağlayarak tanı oranını artırır. Bronkoalveoler lavaj diagnostik ya da spesifik olmayıp enfeksiyon ya da hemoraji gibi diğer olası tanıların ekarte edilmesinde kullanılır (8,9).

Skleroderma (Sistemik Skleroz)

Skleroderma tanısı, tanı kriterlerinden majör kriterin bulunması veya 2 ya da daha fazla minör kriterin saptanması ile konur (**Tablo 3**). Deride izlenen değişiklikler yüz veya boyunda olabileceği gibi tüm gövdede de görülebilir. Sınırlı hastalık yüzü kapsayan ancak gövde ve ekstremiteleri tutmayan hastalık olarak tanımlanırken, diffüz hastalık vücudun herhangi bir yerinde görülebilir (10).

Bir grup ilacın akciğer tutulumu ile birlikte skleroderma benzeri bir hastalığa yol açtığı bilinmektedir. Bu ilaçlar arasında D-penisilamin, triptofan, bleomisin, pentazosin ve daha sıklıkla erkeklerde görülmek üzere endüstriyel kimyasal maddeler vinil klorid, benzen, toluen ve trikloretilen yer almaktadır (12). Silika maruziyetinin de sistemik skleroz riskini arttırdığı, silikozis tanılı hastalarda bu riskin daha yüksek olduğu belirtilmiştir (13).

Sklerodermanın akciğer tutulumu İAH (en sık görülen), pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH), plevral effüzyon, restriktif bronşiolit, solunum kas zayıflığı ve aspirasyon pnömonisini (özofajial disfonksiyona bağlı olarak) içerir (14). Son yıllarda sklerodermadan ölüm sebebi renal krizden çok İAH ve PAH bağlıdır (15) (**Şekil 1**).

Solunum fonksiyon testi bulguları toraksın diffüz kutanöz sklerozuna veya solunum kas zayıflığına bağlı olarak restriktif paterni göstermektedir. Amfizem yokluğunda DLCO/FVC oranının düşük saptanması olası bir pulmoner hipertansiyonu

Tablo 2: KDH'da Otoantikörler (10)

KDH	Otoantikör	Hedef	
Sistemik Skleroz (SS)	Antisentromer	Sentromer proteinler (CENP A-F)	Tüm SS içinde %20-40 PAH'lı sınırlı kutanöz SS içinde %70-80
	Scl-70	DNA topoizomerez 1	Tüm SS içinde %28-70 Diffüz kutanöz hastalık ve İAH birlikteliğinde >%30
	PM-Scl	–	Skleroderma-myozit overlap sendromları
	Antinükleoler	RNA polimeraz-1	%8-20, 10 yıllık survi en kötü olan grup, renal krizde
	Ku	DNA bağlayıcı protein	Skleroderma-myozit overlap sendromları
RA	Romatoid faktör	IgG	Seropozitif hastalık pılmoner nodüllerle ilişkili
	ANA	–	–
	Histon	Histon proteinleri	%5 romatoid vaskülitte
SLE	dsDNA	dsDNA	%50-75, nefrit ile ilişkili %90-95
	ANA	–	%20/60
	Ro/La	RNA transkripsiyon faktörü	İlaca bağlı lupusta >%90, primer SLE'de %20-30
	Histon	Histon proteinleri	Beyaz ırkta %10, Afrika-Amerikalı ve Çinlilerde %30
	Sm	–	
	Lupus antikoagülanı	Fosfolipid	%20-30
MCTD	U1-RNP	Küçük nükleer proteinler	Myosit overlap sendromları (%10)
	U2-RNP	–	Myozit, SLE, SS
DM/PM	Jo-1	Histidil tRNA sentetaz	İnflamatuvar myopatilerde %20-30, diffüz fibrotik akciğer hastalığında %50-100

Tablo 2: KDH'da Otoantikörler (10) (devamı)

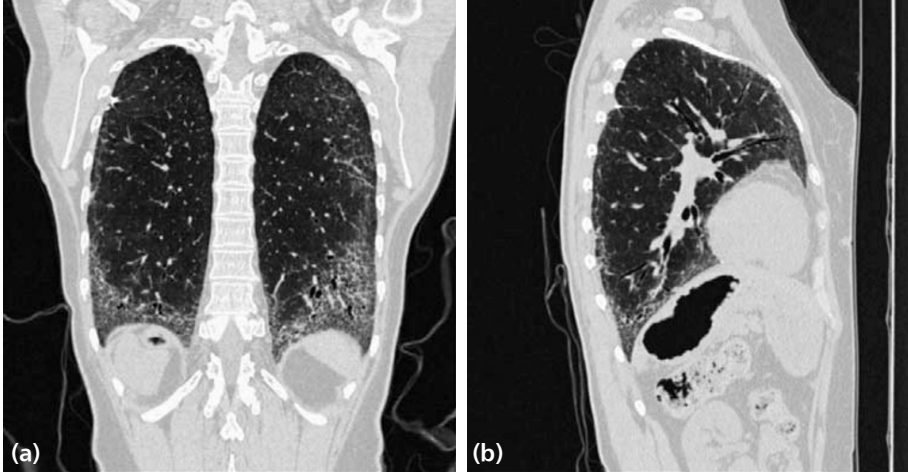
KDH	Otoantikör	Hedef	
	PL-7	Treonil tRNA Sentetaz	<%3 antisentetaz sendromu
	PL-12	Alanil tRNA Sentetaz	<%3 antisentetaz sendromu
	EJ	Glisin tRNA Sentetaz	<%2 antisentetaz sendromu
	OJ	İzolösin tRNA Sentetaz	<%2 antisentetaz sendromu
	Mi-2	Nükleer protein	DM'de <%8, klasik DM akut başlangıcı ile ilişkili
	Ku	Nükleer protein	Myozit-KDH overlap sendromlarıyla ilişkili
Antifosfolipid Sendromu	Antikardiyolipin Lupus Antikoagülanı	Membran fosfolipidleri	Klinik bulguların varlığına göre tanı konur
Relapsing Polikondrit	Antikartilaj Antikollojen	Kartilaj Kollojen	
Sjögren Sendromu	Ro (SS-A)	RNA transkripsiyon faktörleri	Primer sjögrende % 40-50 (SLE'de %25-30)
	La (SS-B)		Sjögrende % 50, (SLE'de %10)

KDH: Konnektif Doku Hastalıkları; RA: Romatoid artrit; SLE: Sistemik Lupus Eritematozus; MCTD: Miks konnektif doku hastalığı; DM/PM: Dermatomyozit/ Polimiyozit; tRNA: Transfer RNA.

Tablo 3: Skleroderma tanı kriterleri (11)

Majör
Ellerdeki derinin kalınlaşması
Minör
Sklerodaktili
Dijital 'pitting' skar ya da pulpa atrofisi
Bibaziller pulmoner fibrozis

belirleyebilir. YRBT'de saptanan bulgular çoğunlukla NSIP paternini göstermekte olup daha az sıklıkta UIP paterni de görülebilir. Bu iki patolojinin dışında pulmoner arter genişlemesi ve özofajial dilatasyon izlenebilir (**Tablo 4**). Skleroderma tanılı hastada YRBT'de NSIP veya UIP saptandığında histopatolojik inceleme önerilmemekte



Şekil 1: (a, b) Progresif pulmoner fibrozis saptanan sklerodermalı hastanın toraks BT koronal ve sagittal rekonstrüksiyon görüntüleri (16).

ancak ilaç toksisitesi veya infeksiyon şüphesinde, YRBT'de atipik ve şüpheli bulgular varlığında akciğer biopsisi önerilmektedir. Skleroderma ilişkili akciğer tutulumunun mortalite belirleyicileri yaş, FVC, DLCO, YRBT'de fibrozis ağırlığı, BAL'da nötrofili ve pulmoner hipertansiyon saptanmasıdır (17).

Serolojik testlerde antinükleer antikorlar sklerodermalı hastaların %90 ıla 100'ünde pozitif saptanır. 3 majör otoantikordan anti-sentromer sınırlı kutanöz hastalık olan vakaların %57'sinde, anti-topoizomeraz (Scl-70), diffüz hastalık saptananların %40'ında ve PM-Scl polimiyozit ile birliktelik gösteren vakaların küçük bir kısmında pozitif saptanır. İnterstiyel pulmoner fibroz Scl-70 otoantikör pozitifliği ile ilişkilidir.

Tedavide kullanılan mikofenolat mofetil veya siklofosamid hastaların en çok fayda gördüğü ilaçlardır. 12 aylık bir çalışmada oral siklofosamid, plasebo ile karşılaştırılmış; siklofosamid tedavisi lehine FVC düşüş hızında azalma, semptomlarda ve fiz-

Tablo 4: Sklerodermanın Akciğer Tutulumları (10)

İnterstiyel Pulmoner Fibrozis
Organize Pnömoni
İzole Pulmoner Vasküler Hastalık
Aspirasyon Pnömonisi (Özofajial dismotiliteye bağlı)
Göğüs Duvarı Kısıtlılığı

yolojik değerlerde düzelme saptanmıştır (18). Sonraki dönemlerde yapılan diğer bir çalışmada mikofenolat mofetilin de benzer faydalar sağladığı bununla birlikte daha az ilaç ilişkili toksisiteye yol açtığı gösterilmiştir (19). Prednizon kullanımı renal kriz ile ilişkili olması nedeniyle sınırlandırılmıştır. Antifibrotik tedaviler (pirfenidon, nintedanib), biyolojik hedefe yönelik tedaviler (rituximab, tokilizumab ve fresolizumab) ve otolog kök hücre transplantasyonu tedaviler ile ilgili çalışmalar devam etmekte olup skleroderma ilişkili akciğer tutulumundaki yerleri henüz belirsizdir.

Romatoid Artrit (RA)

Romatoid artrit en sık görülen tutulumu İAH şeklindedir. RA'in tedavisinde son yıllardaki olumlu gelişmelere rağmen RA ilişkili İAH prevalansında düşüş saptanmamıştır.

Orta yaşlı erkeklerde, en az 25 paket-yıl sigara anamnezi olan RF veya anti-CCP pozitifliği olup eklem dışı bulguları saptanan ve HLA- antijen D ilişkili çift paylaşımlı epitop pozitifliği saptanan hastalar RA ilişkili İAH için risk altındadır (20).

Amerikan romatoloji derneğinin revize edilmiş tanı kriterlerinden en az dördünün minimum 6 haftadır sürüyor olması tanı için gerekmektedir (**Tablo 5**).

RA akciğer tutulumu çok sayıda olup **Tablo 6'**da listelenmiştir.

İnterstiyel pulmoner fibroz, NSIP ya da UIP şeklinde görülebilir (**Şekil 2**). İleriki dönemlerde fibrozis bulguları daha dominant olup kistik değişiklikler ve bal peteği görünümleri izlenebilir.

En sık semptom eforla dispne olup sistemik hastalığa bağlı mobilite azlığına bağlanabilir ve maskelenebilir. İleriki dönemlerde klasik IPF bulguları radyolojik ola-

Tablo 5: RA tanı Kriterleri (10)

Sabah katılığı (en az 1 saat süren)
3 veya daha fazla eklemi içeren Artrit (yumuşak dokuda şişlik veya sıvı gelişimi) (PIP, MCP, el bileği, dirsek, diz, bilek, MTP eklemleri)
El eklemlerinin artrit (en 1 el bileğinde şişlik, MCP veya PIP eklem tutulumu)
Simetrik artrit (vücudun her iki tarafında aynı eklemlerde simultane artrit gelişimi)
Romatoid nodüller
Serum RF pozitifliği
Radyolojik olarak elde veya bilekte tipik RA değişiklikleri
<i>PIP: Proksimal interfalangeal; MCP: Metakarpofalangeal; MTP: Metatarsofalangeal.</i>

Tablo 6: RA Akciğer Tutulumları (21)

İPF
Organize pnömoni
Obliteratif Bronşiolit
Foliküler Bronşiolit
Bronşektazi
Vaskülit
Nodüller
Plevral hastalık
Lenfositik interstisyel pnömoni
İlaçlarla indüklenmiş akciğer tutulumu

rak yerleştikten sonra basal raller, takipne, siyanoz ve sağ kalp yetmezliği tablosu yerleşir. Çomak parmak diğer KDH'dan daha sık olarak izlenmektedir. Ciddi progresif hastalık sık yatışlara ve kötü prognoza sahip olup 5 yıllık survi %50'den azdır. Klinik kötüleşmenin güçlü belirteci DLCO değerinin başvuruda %55'ten az olmasıdır.

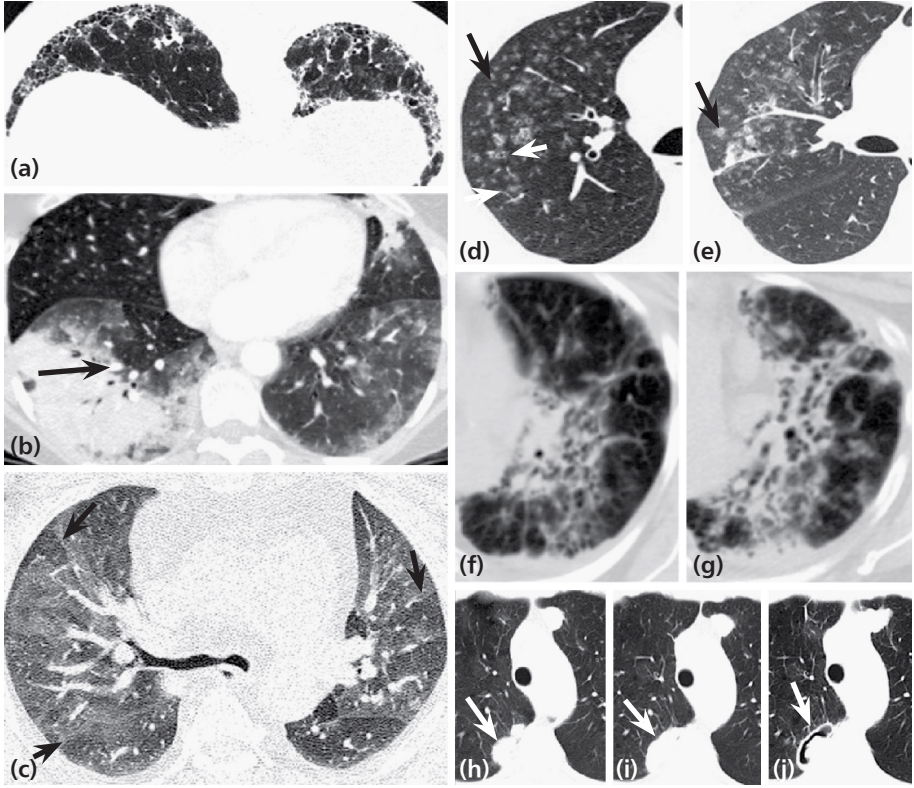
Organize pnömoni genelde iyi prognozludur, diğer KDH'dan daha sık görülme-ktedir, solunum fonksiyon testinde restriktif patern izlenir ve kortikosteroidlere iyi yanıt verir.

Bronşiolitis obliterans (BO) ve restriktif bronşiolit, bronş duvarının granülasyon dokusu tarafından destrükte olması ile karakterizedir. BO gelişimi ve penisilamin kullanımının agresif RA açısından belirteç olduğu görüşü son yıllarda belirmiştir (22). BO ve altın tedavisi arasında bir ilişki önerilmişse de henüz geçerlilik kazanmamıştır.

Bronşektazi de diğer KDH'na oranla RA'de daha sık görülmektedir. Çoğunlukla klinik olarak sessiz gidişli, balgamın çok az ya da hiç olmadığı, stabil gidişli bir durumdur.

Romatoid nodüller tek ya da multiple olabilir, vücudun diğer yerlerinde de saptanan nodüllerle ilişkilidir. Genelde pulmoner nodüller sistemik hastalığın öncüsüdür. Nodüller genellikle iyi sınırlı, santralinde nekroz içeren nodüllerdir. Nodüldeki kavite hemoptiziye, subplevral nodüllerin rüptürü sonucu ise pnömotoraksa yol açabilir. Nodüllerin kömür işçisi pnömononyozu ile olan birlikteliği ise Kaplan Sendromu olarak adlandırılır. İmmünojenik aktivite artışına bağlı olarak inhale edilen kömür tozuna gelişen hipersensitivite reaksiyonu olarak düşünülmektedir.

Plevral hastalık postmortem %50'ye varan oranda izlense de hastaların ancak %20 kadarı plöretik ağrı anamnezi verirler. Plevral effüzyon %5'ten az hastada sap-



Şekil 2: RA akciğer tutulumu Toraks BT görüntüleri (10). **(a)** UIP paterni, İPF ile uyumlu basal subpleval retikülasyon, distorsiyon, balpeteği görünümü mevcut **(b)**, Organize Pnömoni Bilateral periferik konsolidasyonlar, (oklar) **(c)**, Bronchiolitis obliterans. Yaygın, multifokal, bilateral düşük atenüasyonlu bölgeler (oklar) küçük havayolu obstrüksiyonunu yansıtır **(d)** ve **(e)**, sağ üst lobda sentrilobüler buzlu cam nodüllerin proesyonu, bazıları kaviteasyon göstermektedir. **(f)** ve **(g)**, Bronşektazi sol üst lobda. **(h-j)**, Romatoid nodülün 1 yıl içinde progresyonuve kavite gelişimi (oklar).

tanır, genelde erkeklerde ve asemptomatiktir. Sıvı eksuda vafında, lenfosit baskınlığı olan ve düşük glukoz değerine sahip bir sıvıdır. Plevral effüzyonda RF, serum değerini yansıtır, tanısal değeri düşüktür.

İlaçların indüklediği akciğer komplikasyonları genelde metotrexate'a (Mtx) bağlı olarak ortaya çıkan, Mtx pnömonitis olarak adlandırılan ve öksürük, dispne, ateş, yaygın raller ve PA grafide fokal ya da diffüz pulmoner opasitelerle karakterize bir durumdur. Bulguların nonspesifik olması nedeniyle progresif akciğer hastalığından ayırt edilmelidir (23). Histolojik bulgular da nonspesifik olup lenfositik infiltrasyonun

baskın olarak saptanması Mtx pnömonitis olasılığını arttırmaktadır. Saptandığında Mtx'ın kesilmesi ve kortikosteroid tedavisinin erken dönemde başlanması hasarın geri dönüşümünü sağlayabilir. Sülfasalazin, altın tedavisi ve penisilaminin de pulmoner toksisite yaptıkları rapor edilmiştir. Çoğunlukla ilacın kesilmesi ve kortikosteroid tedavisinin başlanmasıyla regresyon sağlanabilir.

RA ilişkili İAH tedavisi immunsupresif tedavi ile birlikte veya tek başına kortikosteroid tedavi olarak önerilmektedir, tedaviye cevap konusunda belirlenmiş standart bir yaklaşım yoktur. Yeni biyolojik ajanlardan rituximab en sık çalışılan ajan olup sonuçlar çelişkilidir. Anti fibrotik tedaviler ise umut verici görünmektedir. Organize pnömoni ve Mtx pnömonitisi tedaviye iyi yanıt verir. Foliküler bronşiolit ve LIP'de tedaviye cevap ve regresyon hayli değişkendir. BO'da genelde regresyon izlenmez.

Sistemik Lupus Eritematozus (SLE)

Konnektif doku hastalıklarından biri olan SLE'nin tanısı 1982 Amerikan Romatoloji derneğinin revize tanı kriterlerinden en az 4'ünün saptanmasıyla konur (**Tablo 7**).

SLE'nin akciğer tutulumu yaygın olup en sık olarak plörezi saptanmaktadır. En çok korkulan, mortal seyreden klinik durum ise akut akciğer hasarı ile karakterize olan Lupus pnömonitisidir. SLE'nin akciğer tutulumları ise **Tablo 8**'de gösterilmektedir.

Tablo 7: SLE tanı kriterleri (10)

Malar raş
Diskoid raş
Fotosensitivite deride raş
Oral veya nazofarengal ülserasyon
2 veya daha fazla eklemi kapsayan eroziv olmayan artrit
Serozit (plörit veya perikardit)
Renal Bozukluk (persistan proteinüri veya sellüler idrar sedimenti)
Nörolojik Bozukluk (açıklanamayan senkop veya psikoz)
Hematolojik Bozukluk (hemolitik anemi, lökopeni, lenfopeni veya trombositopeni)
İmmunolojik Bozukluk (pozitif LE hücresi, antiDNA antikoru, antiSm antikoru, yanlış pozitif sifiliz serolojisi)
ANA düzeyi yüksekliği

Tablo 8: SLE Akciğer Tutulumları (10)

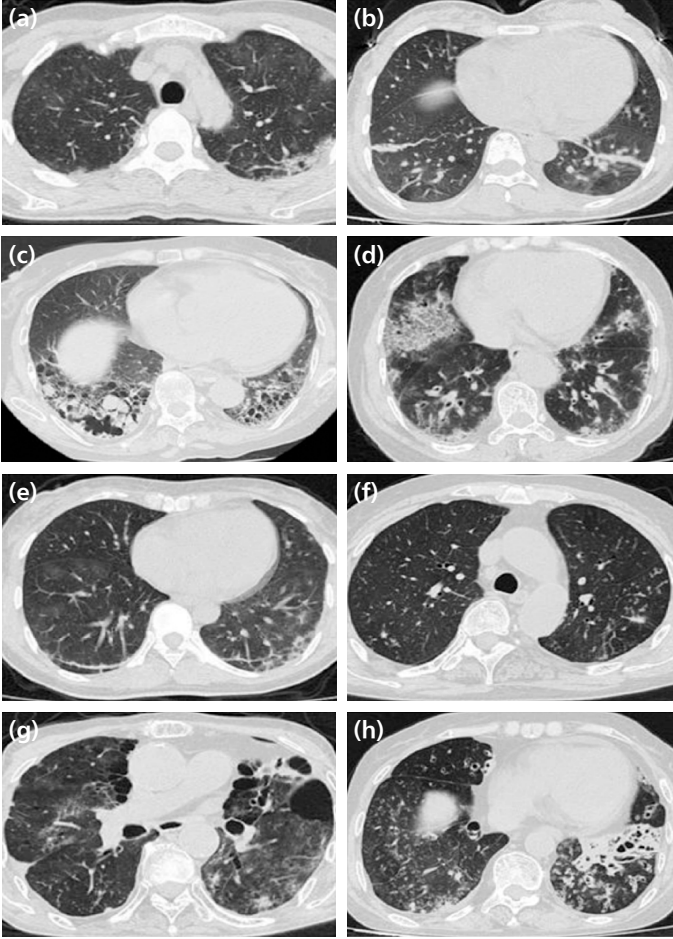
Akut Lupus Pnömonitisi
İPF
Pulmoner Vaskülit
Diffüz Alveoler Hemoraji
Pulmoner Hipertansiyon
Küçülen Akciğer Sendromu
Antifosfolipid Antikor Sendromu
Organize Pnömoni
Plevral Hastalık

Akut lupus pnömonitisi akut başlangıçlı olup bilateral infiltrasyonlarla karakterize, patolojisinde DNA-antiDNA antikor immun komplekslerinin izlendiği klinik bir durumdur. Solunum yetmezliğine hızlıca ilerler. Diffüz alveoler hemoraji (DAH) gelişebilir, tedavide KS kullanılmaktadır. DAH bu durumun yanısıra antifosfolipid sendromunda da gelişebilir tedavisinde KS ile birlikte immunsupresifler, IV immunglobulinler, plazmaferez ve rituximab da kullanılmaktadır (24) (**Şekil 3**).

Plevral hastalık SLE'nin en sık akciğer tutulumudur. Postmortem plevral anomaliler %50-100'e kadar görülebilmektedir. Çoğunlukla asemptomatiktir. Plevral sıvı genelde seröanjenez ve eksuda vasfındadır. Başlangıç safhasında nötrofil hakimiyetindeyken sıvı kronikleştikçe lenfositik hal alır. Patolojisi nonspesifik olup, plevral sıvıda LE hücrelerinin saptanması teknik güçlükler içerir, sıvıda ANA titresinin ölçümü ise yaygın değildir.

Küçülen akciğer sendromu nadir görülen dispne ile karakterize sıklıkla da plörezinin eşlik ettiği bir klinik antitedir. YRBT'de normal akciğer parankimi saptanıp SFT'de FVC ve DLCO'da düşüklük saptanan ancak pulmoner hipertansiyon saptanmayan dispneik hastalarda şüphelenilmelidir. Akciğer çevresinde inflamasyondan şüphe duyulur ise tedavisi, ağrı dominant bulgu ise ağrı tedavisi gerekmektedir (25).

Pulmoner hipertansiyon SLE'de son yıllarda giderek artan oranda saptanmaktadır. Önceleri vaskülite bağlı olarak düşünülürken çoğu vakada vazokonstriksiyona bağlı olduğu anlaşılmıştır. Bazı vakalarda ise tromboemboliler etyolojide yer almaktadır. Özellikle antifosfolipid antikor pozitifliği olan vakalarda tromboemboli yüksek prevalansata saptanmaktadır (26).



Şekil 3: SLE’de akciğer interstisyel tutulum (27). **(a)** Buzlu cam opasitesi, **(b)** Lineer opasite, **(c)** Bal peteği görünümü, **(d)** Retiküler görünüm, **(e)** Subplevral çizgi, **(f)** İnterlobuler septa kalınlaşması, **(g)** Amfizem, **(h)** Bronşektazi.

Sjögren Sendromu

Sjögren sendromu lakrimal, tükürük, konjonktival ve farengal muşköz bezlerin lenfositik infiltrasyonu ile karakterize otoimmün bozukluktur. Ana bulgular keratokonjonktivitis sikka (kuru göz) ve ksero stomidir (kuru ağız). Tipik olarak 40 yaş üstü bayanlarda görülür nadir olarak tek başına (Primer Sjögren sendromu) çoğunlukla da diğer KDH ile birlikte (Sekonder sjögren sendromu). Çok çeşitli tanı kriterleri bulunmakla birlikte en çok kabul gören kuru göz semptomlarının bulunduğu hasta-

larda destekleyici bulguların (pozitif Schirmer testi, tipik histolojik tükrük bezi biopsisi, Ro (SS-A) veya La (SS-B) antikor pozitifliği veya azalmış tükrük) olması ile konur.

Pulmoner tutulum sık olup NSIP, UIP ve LIP görülebilir ve progresif olabilir. Öksürük, dispne semptomları bulunan hastalarda, oskültasyonda raller duyulur, Pa grafi de retiküler ya da nodüler opasiteler saptanır, SFT'de restriktif patern mevcuttur. Erkek ve smoker hastalar İAH gelişimi açısından risk altında olup bayan hastalarda primer sjögren sendromu predominansı ve artmış mortalite riski söz konusudur (28, 29). Lenfositik interstisyel infiltrasyon zamanla lenfositik interstisyel pnömoni, psödolenfoma (lenfoid folikül formunda yaygın pulmoner lenfositik infiltrasyon şeklinde) veya pulmoner lenfoma halini alabilir (**Şekil 4**).

İAH tek balına KS tedavisi veya immunsupresif tedavilerle kombine olarak verildiğinde regresyon sağlanabilir. Rituximab tedavisine de iyi yanıt veren olgular bildirilmiştir. Psödolenfoma KS tedavisine yanıt verir hatta spontan regresyon bile görülebilir ancak bazı hastalarda lenfomaya progrese olduğu da saptanmıştır (30).

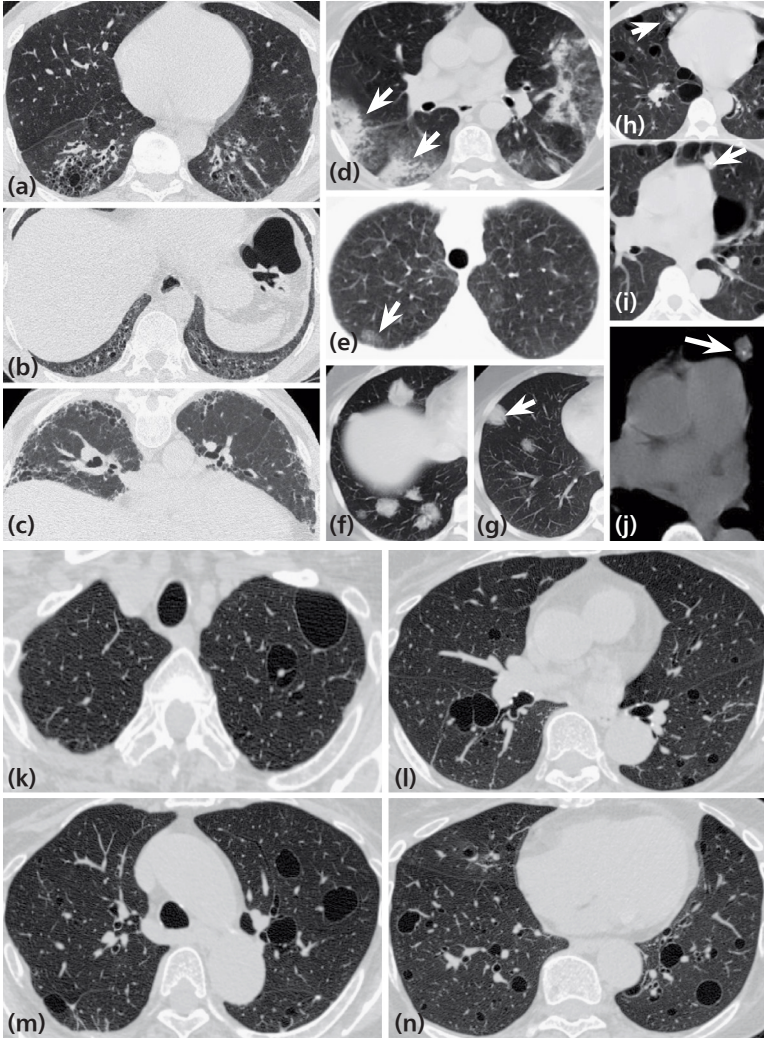
Polimiyozit/Dermatomyozit (PM/DM)

PM/DM kriterleri **Tablo 8**'de verilmiş olup PM için ilk dört kriterin varlığında tanı kesindir, ilk dört kriterin herhangi üçünün varlığında ise olası tanı, ikisi var ise muhtemel tanı söz konudur. DM için ise tipik raş (**Şekil 5**) mutlaka olması gerekir; buna ek olarak ilk dört kriterin herhangi üçü kesin tanı sağlar. İkisi olası tanı, herhangi biri var ise muhtemel tanı olarak adlandırılır (31) (**Tablo 9**).

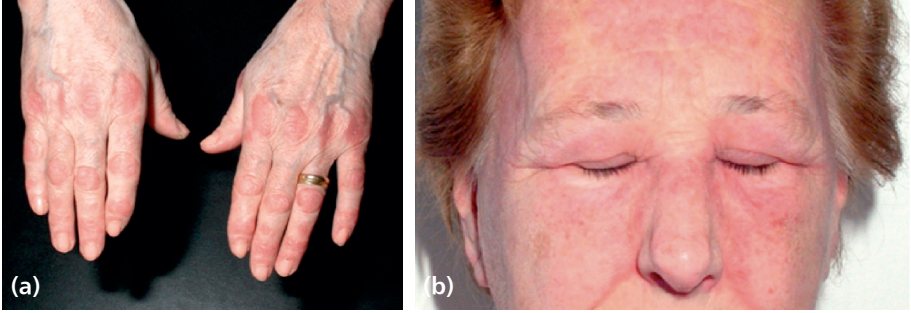
Pulmoner komplikasyonlar hastaların yaklaşık %45'inde saptanabilir ve ölümün en sık sebeplerindedir. Pulmoner tutulum **Tablo 10**'da gösterilmiştir. Diffüz akciğer hastalığı en sık rastlanan problemdir. Genellikle idiyopatik fibrotik nonspesifik interstisyel pnömoniyi taklit eder. Az bir oranda ise subakut başlangıçlı ancak hızlı progrese olan genelde tedaviye dirençli ve diffüz alveoler hasarla karakterize klinik formla karşılaşılabılır.

Tablo 9: PM/DM Tanı Kriterleri (31)

Simetrik proksimal kas zayıflığı
Myozit saptanan kas biopsisi
Serumda İskelet kas enzimlerinin yüksekliği
Myozitin karakteristik EMG paterni
Dermatomyozit için tipik raş



Şekil 4: Sjögren sendromu akciğer tutulumu örnekleri (10). **(a, b)** Basal retikülasyon, buzlu cam görünümleri, subpleval alt loblarda traksiyon bronşektazileri, NSIP ile uyumlu patern, **(c)** Basal retikülasyon, subpleval kistik değişiklikler ve traksiyon bronşektazileri, UIP ile uyumlu patern. **(d)** Organize pnömoni ile uyumlu Periferik konsolidasyon **(e)**, zorlukla belli olan LİP ile uyumlu buzlu cam görünümleri. **(f, g)** MALT lenfoma ile uyumlu bilateral pulmoner nodüller, hava bronkogramlarının nodüllerden biriyle ilişkili olduğuna dikkat ediniz. **(h, i)** İnce duvarlı kistler ve küçük nodüller, kalsifikasyon içerebilir **(j)**. **(k-n)**, Multiple, bilateral, ince duvarlı kistler normal akciğer parankimi ile birarada bulunur.



Şekil 5: DM'de görülen deri değişiklikleri (32). **(a)** Gottron papülleri, **(b)** Heliotropik raş.

Diffüz akciğer tutulumunda dispne ve nonproduktif öksürük kardinal semptomlardır. Sistemik kas-iskelet tutulumu ile pulmoner parenkimal tutulumun ağırlığı arasında korelasyon saptanmamıştır; nadiren progresif gidiş sonucu akut solunum yetmezliğine ilerler. YRBT'de interlobüler septa kalınlaşmaları, lineer opasiteler, buzlu cam görünümü ve yamalı konsolidasyonlar izlenirken traksiyon bronşektazileri ve balpeteği akciğer görünümü nadirdir.

Serumda saptanan tRNA sentetaz otoantikörleri ile iflamatuar myopatilerin ve diffüz akciğer tutulumu arasında ilişki saptanmıştır. Bu antikörler ile antisentetaz sendromu tanımlanmıştır: myozit, diffüz akciğer hastalığı ve artrit. En sık rastlanan otoantikör Jo-1 olup inflamatuar myopati saptanan hastaların %20-30'unda saptanabilir, diffüz akciğer hastalığı ile güçlü derecede koreledir.

Hastaların %20'ye yakınında saptanan kas zayıflığı aspirasyon pnömonilerine ve disfajiye yol açmaktadır. Solunum kas zayıflığı ve hiperkapnik solunum yetmezliği hastaların %25'ine yakın bir oranda görülebilir.

Pulmoner komplikasyonlar artmış mortalite oranları ile birlikte. Klinik gidiş ve prognozun heterojen olması sebebiyle tedavi kararı ve tedavi seçenekleri hastaya özel olmalıdır. KS başlangıç tedavisi olarak tercih edilmektedir. Steroide rezistans

Tablo 10: PM/DM Pulmoner tutulumları (10)

İPF
Akut pnömonitis (Diffüz alveoler hasarla birlikte)
Organize Pnömoni
Aspirasyon Pnömonisi
Pulmoner vaskülit ve Alveoler Hemoraji
Solunum Kas Zayıflığı

durumlarında ya da steriode yan etki gözleendiğinde immunsupresif tedaviler kullanılabilir. Refrakter vakalarda Mtx veya immunglobulinler düşünülebilir. Mikofenolat mofetilin güvenli ve etkili olduğunu gösteren vakalar bulunmakla birlikte kontrollü çalışmalar mevcut değildir. Özellikle antisentetaz sendromu üzerine rituximab ile yapılan pilot çalışmalar umut vericidir (33).

Miks Konnektif Doku Hastalığı (MCTD)

MCTD, SLE, SS ve PM'in (Sjögren sendromu da olabilir) klinik özelliklerinin, nükleer antijen U1-RNP'ye karşı yüksek titrede otoantikör ile birlikte görülmesi olarak tanımlanır. Tanı kriterleri elde ödem, sinovit, Raynaud fenomeni, akroskleroz ve myozit ile U1 ribonükleer proteinine karşı otoantikörlerin saptanmasıdır. En az 3 klinik bulgunun otoantikör ile birlikte saptanması tanı için gereklidir. MCTD'nin overlap sendromlarından farkı spesifik olarak U1-RNP'ye karşı otoantikörlerin pozitifliği saptanmasıdır. Bayanlarda görülme sıklığı daha yüksektir.

Akciğer tutulumu sıklıkla NSIP şeklindedir. Diğer sık görülen akciğer tutulumu ise özellikle SLE'nin diğer klinik özellikleri ile birlikte plevral effüzyon saptanmasıdır. Eksuda vafında olup çoğu kez kendiliğinden geriler.

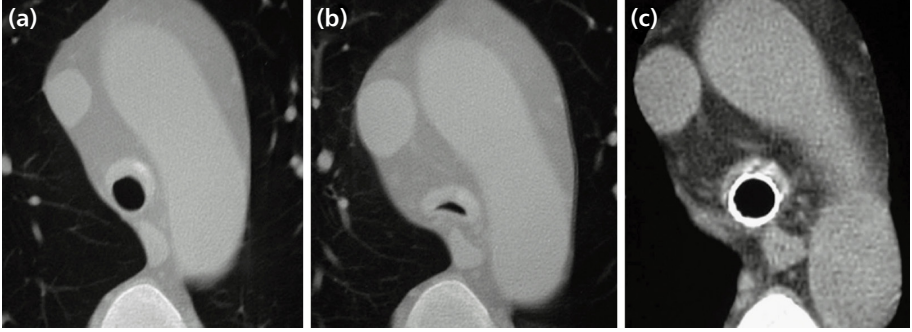
Tedavi akciğer tutulumuna ve birliktelik gösterdiği KDH'na bağlıdır (34,35).

Relapsing Polikondrit

Nadir bir hastalık olarak görülen relapsing polikondrit, rekürren progresif kartilaj inflamasyonu ile karakterizedir. Tanı aşağıdaki klinik durumlarda 3 ya da daha fazlasının saptanmasıyla konur (10):

- Bilateral auriküler kondrit
- Noneroziv, seronegatif inflamatuvar poliartrit
- Nasal Kondrit
- Oküler inflamasyon
- Solunum yolu tutulumu (üst veya alt solunum yolları)
- Vestibüler bozukluk ile birlikte ya da tek başına kohlear bozukluk
- Pozitif biopsi

Solunum yolu tutulumu ölümlerin yaklaşık %10'nundan sorumludur. En sık tutulan fokal alanlar larenks ve üst trakea bölümleridir. Larengotrakeal tutulum kötü prognoz göstergesidir. Glottis, trakea ve bronşların destrüksiyon ve obstrüksiyonu sonucu havayolu darlıklarına, kollapsa ve distalde infeksiyona yol açar. Pulmo-



Şekil 6: Relapsing Polikondrit BT görüntüsü (10). **(a)** Posterior trakeal bölge korunarak trakea anteriorunda kalınlaşma. **(b)** Trakeal kollaps. **(c)** Self-expandable stent sonrası görünüm.

ner parankim tutulumu nadir görülür. Havayolunun tutulduğu kısma bağlı olarak semptomlar da değişir. YRBT’de trakeal halkaların kalınlaşması, havayolu duvar atenuasyonu ve kalsifikasyonlar izlenebilir (**Şekil 6**). Postekspiratuar BT’de trakeobronşial kollaps izlenebilir.

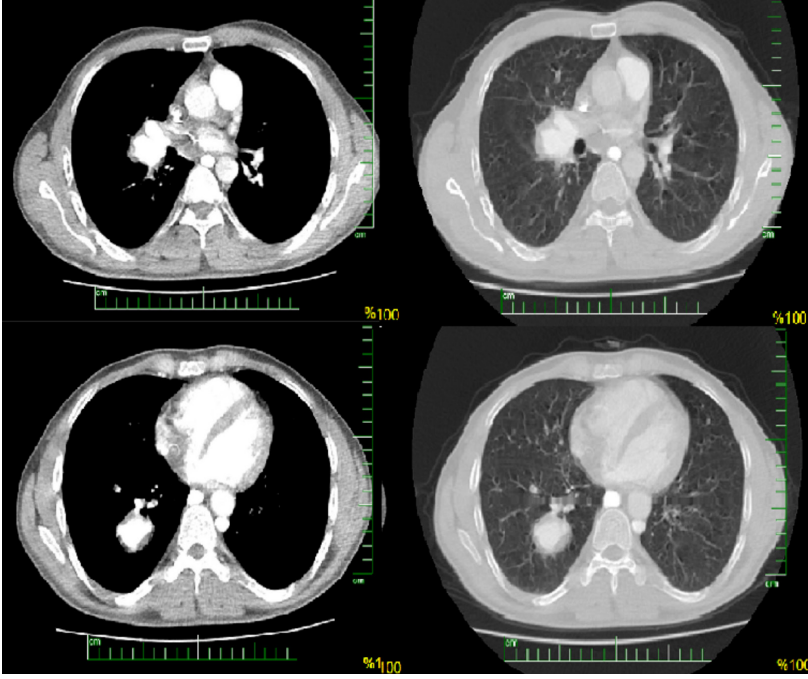
Hafif vakalar nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlarla nadir olarak da kısa süreli yüksek doz KS ted ile kontrol edilebilirken akut havayolu tutulumlarında yüksek doz IV KS gerekir. Steroid rezistant lezyonlar immunsupresif ilaçlarla tedavi edilebilir ancak relaps ve progresyon sık görülür. Biyolojik hedefe yönelik tedaviler ilk tercih olarak önerilmemektedir. Trakeostomi ve stent düşünülebilir ancak cerrahi tedaviler relaps riski ve tutulumun diffüz olması nedeniyle önerilmemektedir (36).

Behçet Hastalığı

Akdeniz bölgesindeki ülkelerde sık görülen Behçet hastalığında erkek ve kadın oranı eşit olup genelde hastalığın ortaya çıkma yaşı 2.veya 3.dekaddir. HLA-B51 alleli ile ilişkili bulunan hastalığın tanısında 12 aylık sürede en az 3 kez rekürren oral ülserasyon saptanması ve 4 minör bulgudan enaz ikisinin bulunması ile konur. Minör bulgular (10):

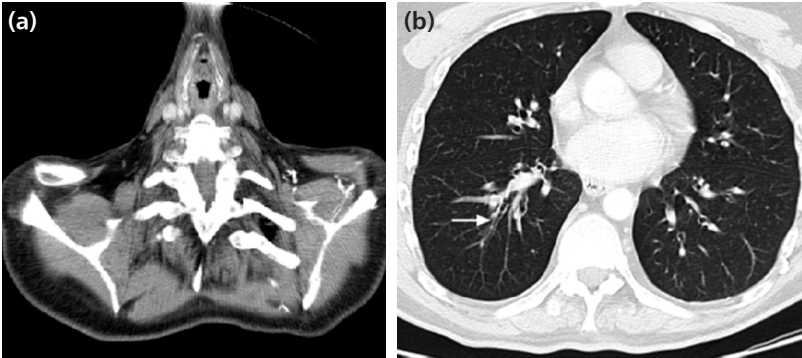
- Rekürren genital ülserler
- Oküler hastalık
- Deri lezyonları (eritema nodosum, deri ülserleri)
- Pozitif paterji testi

Majör pulmoner tutulum pulmoner vaskülit, pulmoner arter anevrizmaları (**Şekil 7**), arteryel ve venöz trombozlar, pulmoner infarkt, organize pnömoni ve plörezi



Şekil 7: Behçet hastalığında görülen pulmoner arter anevrizması (Prof. Dr. Filiz Koşar'ın arşivinden).

şeklinde (37). Dispne, göğüs ağrısı saptanabilir; masif ve fatal seyirli rekürren hemoptiziler görülebilir. Esas histolojik bulgu ise tüm boyuttaki arter ve venöz damarları tutan vaskülitir. Pulmoner arter anevrizması en kötü prognoza sahip tutulumdur, 2 yıllık survi %70 civarlarındadır. Tedavi vaskülit ve özellikle de pulmoner arter



Şekil 8: AS görülen akciğer tutulumu (41). (a) Mediastinal kesitlerde kifoz izlenmekte, (b) peribronşial kalınlaşma.

anevrizmasını kontrol etmeye yöneliktir. Siklosporin A ve FK506'nın bazı hastalarda başarılı sonuç verdiği bildirilmiştir (38). Tromboz kontrolü için antikoagülanlar kullanılabilir ancak kanama riski gözönünde tutulmalı ve ancak immunsupresif tedavinin yetersiz kadığı durumlarda tercih edilmelidir. Pulmoner arter anevrizmalarının tedavisinde embolizasyon ve cerrahi rezeksiyon tedavileri bildirilmiş olup cerrahi sonrası anostomoz hattında yeniden anevrizma gelişmiştir (39).

Ankilozan Spondilit (AS)

Seroneatif spondiloartrit olup HLA-B27 ile ilişkilidir. Beyaz erkeklerde siktir. Esas tutulum yeri vertebral kolondur. Hastalığın progresyonu ile birlikte fibrozis ve ossifikasyon, vertebral eklemlerde ankiloza yol açar. Eklem dışı bulgular aort regürjitasyonu, üveit, pulmoner tutulum ve extrapulmoner restriksiyon olarak sayılabilir (40).

Akciğer tutulumu çoğunlukla üst zonlarda fibrozis veya daha nadir olarak fibrobüllöz tutulum şeklinde olabilir. Fibrotik apikal dokunun distorsiyonu ile kaviteler gelişebilir hatta mikobakteri veya mantar özellikle de *Aspergillus Fumigatus* ile kolonize olabilir. Mantar topu geliştiğinde hemoptizi saptanabilir. Subplevral büllöz dejenerasyona bağlı olarak apikal fibrozis saptanan hastalarda artmış pnömotoraks riski bulunmaktadır (**Şekil 8**).

Apikal fibrozis gelişimini önlemede kanıtlanmış bir tedavi bulunmamaktadır, KS tedavisine rezistans hemen daima görülür. Hemoptiziler bronşial arter embolizasyonu ile kontrol edilebilir. Cerrahi rezeksiyon, postoperatif bronkoplevral fistül veya ampiyem riski nedeniyle çok tercih edilmemektedir.

KAYNAKLAR

1. Cosgrove GP, Schwarz MI. *Pulmonary manifestations of the collagen vascular diseases. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. 5th ed. Apple Books; 2015.*
2. Barrera P, Laan RF, van Riel PL, Dekhuijzen PN, Boerbooms AM, van de Putte LB. *Methotrexate-related pulmonary complications in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1994; 53: 434-9.*
3. Homma Y, Ohtsuka Y, Tanimura K, Kusaka H, Munakata M, Kawakami Y, et al. *Can interstitial pneumonia as the sole presentation of collagen vascular diseases be differentiated from idiopathic interstitial pneumonia? Respiration 1995;62: 248-51.*
4. Mira – Avendano I, Abril A, Burger CD, Dellaripa PF, Fischer A, Gotway MB, et al. *Interstitial Lung Disease and other Pulmonary Manifestations in connective tissue Diseases. Mayo Clin Proc 2019; 94: 309-25.*
5. Aparicio JJ, Lee JS. *Connective tissue disease-associated interstitial lung diseases: unresolved issues. Semin Respir Crit Care Med 2016; 37: 468-76.*
6. Aduen JF, Zisman DA, Mobin SI, Venegas C, Alvarez F, Biewend M, et al. *Retrospective study of pulmonary function tests in patients presenting with isolated reduction in single-breath dif-*

- fusion capacity: implications for the diagnosis of combined obstructive and restrictive lung disease. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 48-54.
7. Ohno Y, Koyama H, Yoshikawa T, Seki S. State-of-the-art imaging of the lung for connective tissue disease (CTD). *Curr Rheumatol Rep* 2015; 17: 69.
 8. Moua T, Zamora Martinez AC, Baqir M, Vassallo R, Limper AH, Ryu JH. Predictors of diagnosis and survival in idiopathic pulmonary fibrosis and connective tissue disease-related usual interstitial pneumonia. *Respir Res* 2014; 15: 154.
 9. Lentz RJ, Taylor TM, Kropski JA, Sandler KL, Johnson JE, Blackwell TS, et al. Utility of flexible bronchoscopic cryobiopsy for diagnosis of diffuse parenchymal lung diseases. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2018; 25: 88-96.
 10. Corte, Tamera JC, Roland M. Du Bois, Athol U. Wells AU. *Connective tissue diseases. Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine*. 6th ed. 2016 1165-1187.
 11. Masi AT. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis & Rheumatism* 1980; 23: 581-90.
 12. Silver RM. Scleroderma and pseudoscleroderma: Environmental exposure. In: Clements PJ, Furst DE, editors. *Systemic Sclerosis*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996. p. 81-98.
 13. Rodnan GP, Benedek TG, Medsger TA Jr, Cammarata RJ. The association of progressive systemic sclerosis (scleroderma) with coal miners' pneumoconiosis and other forms of silicosis. *Ann Intern Med* 1967; 66: 323-34.
 14. Morales-Cardenas A, Perez-Madrid C, Arias L, Ojeda P, Mahevha MP, Rojas-Villarraga A, et al. Pulmonary involvement in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2016; 15: 1094-108.
 15. Steen VD, Medsger TA. Changes in cause of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 940-4.
 16. Strollo D, Goldin J: Imaging lung disease in systemic sclerosis. *Curr Rheumatol Rep* 2010; 12: 156-61.
 17. Winstone TA, Assayag D, Wilcox PG, Dunne JV, Hauge CJ, Leipsic J, et al. Predictors of mortality and progression in scleroderma-associated interstitial lung disease: a systemic review. *Chest* 2014; 146: 422-36.
 18. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 2655-66.
 19. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, Furst DE, Khanna D, Kleerup EC, et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 708-19.
 20. Zhang Y, Li H, Wu N, Dong X, Zheng Y. Retrospective study of the clinical characteristics and risk factors of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Clin Rheumatol* 2017; 36: 817-23.
 21. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315-24.
 22. Wolfe F, Schurle DR, Lin JJ, Poland SM, Smith TW, Montgomery-Short R, et al. Upper and lower airway disease in penicillamine treated patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1983; 10: 406-10.
 23. Alarcon GS, Kremer JM, Macaluso M, Weinblatt ME, Cannon GW, Palmer WR, et al. Risk factors for methotrexate-induced lung injury in patients with rheumatoid arthritis. A multicenter, case-control study. Methotrexate – Lung Study Group. *Ann Intern Med* 1997; 127: 356-64.
 24. Orens JB, Martinez FJ, Lynch JP 3rd. Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 1994; 20: 159-93.

25. Singh R, Huang W, Menon Y, Espinoza LR. The shrinking lung syndrome in systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol* 2002; 8: 340-5.
26. Paran D, Fireman E, Elkayam O. Pulmonary disease in systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev* 2004; 3: 70-5.
27. Li P, Li S, Li L, Wang M. Chest CT findings in systemic lupus erythematosus and its correlation with serum markers. *Radiol of Infect Dis* 2017; 4: 7-13.
28. Flament T, Bigot A, Chaigne B, Henique H, Diot E, Marchand-Adam S. Pulmonary Manifestations of Sjögren's syndrome. *Eur Respir Rev* 2016; 25: 110-23.
29. Nannini C, Jebakumar AJ, Crowson CS, Ryu JH, Matteson EL. Primary Sjögren's syndrome 1976-2005 and associated interstitial lung disease: a population-based study of incidence and mortality. *BMJ Open* 2013; 25: e003569.
30. Kassin SS, Thomas TL, Moutsopoulos HM, Hoover R, Kimberly RP, Budman DR, et al. Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. *Ann Intern Med* 1978; 89: 888-92.
31. Bohan A, Peter J. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med* 1975; 292: 403-7.
32. Iaccarino L, Ghirardello A, Bettio S, Zen M, Gatto M, Punzi L, et al. The clinical features, diagnosis and classification of dermatomyositis. *J Autoimmun* 2014; 49: 122-7.
33. Sem M, Molberg O, Lund MB, Gran JT. Rituximab treatment of the antisynthetase syndrome: a retrospective case series. *Rheumatology* 2009; 48: 968-71.
34. Kozuka T, Johkoh T, Honda O, Mihara N, Koyama M, Tomiyama N, et al. Pulmonary involvement in mixed connective tissue disease: high-resolution CT findings in 41 patients. *J Thorac Imaging* 2001; 16: 94-8.
35. Prakash UB. Respiratory complications in mixed connective tissue disease. *Clin Chest Med* 1998; 19: 733-46.
36. Eng J, Sabanathan S. Airway complications in relapsing polychondritis. *Ann Thorac Surg* 1991; 51: 686-92.
37. Ahn JM, Im JG, Ryoo JW, Kim SJ, Do YS, Choi YW, et al. Thoracic manifestations of Behçet syndrome: radiographic and CT findings in nine patients. *Radiology* 1995; 194: 199-203.
38. Melikoğlu M, Fresko I, Mat C, Ozyazgan Y, Gogus F, Yurdakul S, et al. Short term trial of Etanercept in Behçet's disease: a double blind placebo-controlled study. *J Rheumatol* 2005; 32: 98-105.
39. Tuzun H, Besirli K, Sayin A, Vural FS, Hamuryudan V, Hizli N, et al. Management of aneurysms in Behçet's syndrome: an analysis of 24 patients. *Surgery* 1997; 121: 150-6.
40. Rosenow E, Strimlan CV, Muhm JR, Ferguson RH. Pleuropulmonary manifestations of ankylosing spondylitis. *Mayo Clin Proc* 1977; 52: 641-9.
41. Yuksekkaya R, Almus F, Celikyay F, Celikel S, Inanir A, Almus E, et al. Pulmonary involvement in ankylosing spondylitis assessed by multidetector computed tomography. *Pol J Radiol* 2014; 79: 156-63.

Hematolojik Hastalıklar ve Akciğer

Elif Tanrıverdi

Hematolojik hastalıklar ve spesifik tedavileri, kardiyopulmoner fonksiyonun çeşitli yönlerini kanın oksijen taşıma kapasitesini azaltarak, pulmoner vasküler fonksiyonu ve pulmoner immün savunmasını bozarak veya doğrudan pulmoner parankimal hasar oluşturarak olumsuz etkileyebilir. Pulmoner komplikasyonlar, hematolojik hastalığın seyri sırasında hastaların %40-60'ında meydana gelir ve önemli ölçüde morbidite ve mortaliteyi etkiler.

Bu yazıda hematolojik hastalıklar ve sıklıkla pulmoner sisteme etkileri başlıklar halinde ele alınacaktır.

Eritrosit İlişkili Bozukluklar ve Akciğer

Polisitemi (Eritrositoz)

Periferik kanda artan hemoglobin (Hgb) düzeyleri (erkeklerde >16.5 g/dL ve kadınlarda 16 g/dL) ve/veya hematokrit (erkeklerde $>\%49$ ve kadınlarda $>\%48$) konsantrasyonu olarak tanımlanır. Polisitemi, eritrosit kitlesinde artışı ifade ederken Polisitemiya Vera (PV) eritroid seride artışla birlikte, genellikle lökositoz, trombositoz, splenomegali ve JAK2 mutasyonu varlığı ile karakterize klonal ve progressif bir kronik miyeloproliferatif hastalığı (MPH) ifade eder (1,2). Sekonder polisitemi, genellikle kronik hipoksiye (örn., kronik hipoksik akciğer hastalıklı ve hemoglobinin oksijen afinitesini etkileyen bozukluklar gibi) fizyolojik bir cevap olarak eritropoietin (EPO) üretimiyle eritropoezin stimüle olmasından kaynaklıdır, diğer bir neden de EPO-sekrete eden tümörlerdir (3).

Polisiteminin semptomları sistemik ve pulmoner kan akımında bozulmaya sebep olan artmış kan vizkozitesi ile ilişkilidir (3). PV'da morbidite ve mortalitenin ana nedeni trombotik olaylardır ve bunların önlenmesi tedavinin temel amacıdır. Tromboz oluşum mekanizması komplekstir ve artmış lökosit-trombosit agregasyonu ve endotelial aktivasyon gibi fonksiyonel hücresel değişiklikler ve neoplastik hücreler tarafından adezyon moleküllerinin aktivasyonu ve aşırı ekspresyonu faktörler arasında sayılabilir (4). Bu hastalarda tromboz, staz veya enfarktüse sekonder pulmoner nodüler lezyonlar tanımlanmıştır. Miyelofibrozis ile karakterize olan geç dönem PV'da, ekstramedüller hematopoez ile ilişkili pulmoner ve plevral kitleler görülebilir. Polisitemili ve diğer miyeloproliferatif hastalıklarla birlikte pulmoner hipertansiyonda (PAH) da bildirilmiştir. Hastalığın kronik sürecinde kronik tromboemboli PAH'da suçlanırken PV tedavisinde kullanılan ilaçlar da PAH gelişimi ile ilişkili olarak düşünülmektedir (5).

Tedavi planı yaparken trombotik komplikasyonların önlenmesi tromboz ve kardiyovasküler ölümleri azaltmaktadır. Öncelikle tüm PV hastaları tromboza yatkınlığı artıran doğum kontrol hapları, sigara ve hormon yerine koyma tedavisinden kaçınmalıdırlar. Tedavi öncesi hastaların yaş ve kişisel yatkınlığı değerlendirilerek risk grubu belirlenir. Düşük risk grubu için ilk tedavi seçeneği düşük doz aspirin (100mg/gün) ve flebotomi iken 60 yaşın üstünde olmak veya daha önce arteriyel/venöz tromboz öyküsü varlığı gibi yüksek risk faktörleri olan hastalarda ise sitoredüktif ilaçlarla tedavi endikasyonu vardır. Çoğu klinik çalışmada Interferon- α 'nın etkinliği gösterilmiştir. Pegile interferon standart interferondan daha iyi tolere edilir. Ropoginterferon α -2b'nin hidroksiüreden daha etkili olduğu gösterilmiştir. JAK1/JAK2 inhibitörü ruxolitinib, hidroksiüre dirençli/intoleranslı hastalar için onaylanmıştır (4,6).

Akut venöz tromboembolizm varlığında ise antikoagülan tedavi gereklidir. Akut durumda düşük molekül ağırlıklı heparin (LMWH) ilk seçenektir ve tedaviye sonrasında K vitamini antagonistleri (VKA) ile devam edilir. Yeni nesil oral antikoagülanlar (YOAK), MPH olmayan popülasyonda profilaksi ve VTE tedavisi için giderek daha fazla kullanılsa da MPH'li hastalarda spesifik kullanım için güvenli ve etkili olduklarına dair sınırlı veri bulunmaktadır (4,7).

Orak Hücreli Anemi

Orak hücre anemisi (OHA) dünyada en sık görülen hemoglobinopatilerden biridir. β -globin zincirinin 6. pozisyonunda glutamik asitin valinle yer değiştirmesi sonucunda anormal bir hemoglobin (Hb) olan Hb S oluşur. Otozomal resesif kalıtım gösteren OHA'lı hasta sayısı ülkemizde yaklaşık 1200 civarındadır, hasta yoğunluğu en sık Çukurova bölgesindedir. HbS'ler aminoasit zincirindeki farklılık sebebiyle oksi-

jenin azalması sonucunda HbA'ya göre daha az çözünür ve aşamalı olarak büyürler. Hb'nin fiziksel yapısındaki bozulma kırmızı kan hücrelerinin şekil değiştirmesine neden olur ve kırmızı kan hücreleri yeterince esnek olmayan, diğerlerine göre daha uzun olan yarım ay şeklini ya da başka bir tanımla orak şeklini alırlar, bu durumda kırmızı kan hücreleri kılcal damarları tıkayarak dolaşım akışkanlığını azaltır ve kan akımını yavaşlamaya sebep olurlar. Özellikle bazı organ ve dokuların yeterli oksijen alması ve beslenmesi engellenir, mikrovasküler oklüzyonun olduğu her yerde sorunlar görülmeye başlar. Kanlanmadaki bozulma dokularda hipoksi, ağırlı kriz, organ hasarı ve işlev kayıplarına, akut ve kronik süreçte doku harabiyetine neden olur (8).

OHA'nın akut ve kronik pulmoner komplikasyonları yaygındır. Akut komplikasyonlar astım ve akut göğüs sendromunu (AGS) içerirken, kronik komplikasyonlar pulmoner fibrozis, PAH ve kor pulmonale'yi içerir. Akciğer komplikasyonları OHA'lı erişkinlerde ölümlerin büyük bir bölümünü oluşturur.

Akut göğüs sendromu (AGS), göğüs röntgeninde yeni bir pulmoner infiltrat ile birlikte ateş ve/veya solunum semptomlarıyla karakterize akut bir hastalık olarak tanımlanır. Şiddetli hipoksi, hastalık şiddetinin ve sonuçlarının önemli bir göstergesidir. AGS'nin etiolojisi multifaktöriyeldir, en sık sebep toplum kökenli bir patojen enfeksiyon ve takiben gelişen aşırı inflamatuvar akciğer hasarıdır. Pulmoner emboli, aşırı sıvı yüklenmesi, opiat narkozu ve hipoventilasyon AGS'ye neden olabilir veya tetikleyebilir. Enfeksiyon etkeni viral veya bakteriyel olabilir. Erişkinlerde tespit edilen en yaygın bakteriyel organizma "clamydia pneumoniae"dir (9).

Minimal klinik özelliklere sahip hastalar hızlı bir şekilde kritik hal alabilir, bu nedenle özellikle kaburga veya göğüs ağrısı ile başvuran OHA'lı hastalar AGS gelişimi açısından dikkatle takip edilmelidir. Vital bulguların düzenli olarak izlenmesi ve günlük göğüs muayenesi gereklidir. Genellikle, hastanın hipoksik olduğu tespit edildiğinde klinik tanı konulur. AGS'nin en sık pulmoner semptomları öksürük, göğüs ağrısı ve nefes darlığıdır. Ağrı plöritik tipte ve öksürükle artan şekilde olabilir. Kot ve sternum ağrısı, titreme, wheezing ve hemoptizi görülebilir (9).

Tedavide arteriyel oksijen saturasyonunu %92'nin üzerinde tutmak için oksijen tedavisi ve ağrı kontrolü esastır. Göğüs duvarı basısını ve pulmoner atelektaziyi azaltmak göğüs fizyoterapisi önerilir. Eğer endike ise astım tedavisi başlanır. Tipik ve atipik solunum patojenlerini içeren geniş spektrumlu antibiyotik uygulanır. Mevsimsel dönemdeyse influenza için tetkik ve tedavi göz ardı edilmemelidir. Transfüzyon tedavisi için ana endikasyon solunum fonksiyonlarının kötüleşmesidir. Basit transfüzyon olağan bir hastada eritrositoferez kadar etkilidir. İlk hemoglobin konsantrasyonları yüksek olan (≥ 9 g/dL) veya daha ağır hastalığı olanlarda eritrositoferez önerilmektedir (3).

PAH, OHA'lı hastalarda %6-11 oranında gelişmekte, morbidite ve mortalitenin artmasına neden olmaktadır. OHA'da PAH gelişiminin patofizyolojisi multifaktördür; kronik hemoliz, arginin ve nitrik oksit disregulasyonu, hiperkoagulabilite, hipoksemi, iskemik-reperfüzyon hasarı, inflamasyon, oksidatif stres ve genetik yatkınlık farklı derecelerde endotelial disfonksiyona katkıda bulunur. ATS Kılavuzlarında, OHA'lı hastaların dopler ekokardiyografi ile PAH açısından taranması ve triküspid yetersizliği jet hızı (TRV) >2.9 m/sn ise sağ kalp kateterizasyonu önerilmektedir. Özellikle, erişkinlerde dakika yürüme mesafesi <333 m veya serum NT-pro-BNP >164 pg/ml ile kombine edildiğinde dopler ekokardiyografi ile taramanın pozitif prediktif değeri artmaktadır (10). PAH'lı çocuklarda astım daha sık bir bulgu iken erişkinlerde restriktif akciğer hastalıkları daha sıktır.

OHA'da PAH'ı (prekapiller hipertansiyon) hedef alan güncel bir tedavi yoktur. Sildenafil, geniş, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada artmış vazookluziv ağrı krizleriyle ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle, Sildenafil'in rutin kullanımı tartışmalıdır. Endotelin-1 antagonistleri ve prostasiklinler ciddi vakalarda endikasyon dışı kullanılabilir. OHA'da vaskülopatiye dahil olan çeşitli patolojik mekanizmaların farklı yönleriyle ilgili araştırmalar sürdürülmektedir. Vazodilatörler, adezyonu önleyici ajanlar, antikoagülanlar, anti-enflamatuvarlar, antioksidanlar ve gen terapileri çalışılan terapötikler arasındadır (10).

Talasemi

Talasemi globülin zincirinin dengesiz sentezi ile ilişkili çeşitli mutasyonların sebep olduğu otozomal resesif geçişli hemoglobinopatidir. Ülkemizde en sık Akdeniz bölgesinde görülmekte olup taşıyıcı sıklığı %0.7-13.1 arasında değişmektedir.

Talasemili hastalarında en sık restriktif tipte solunum fonksiyon bozukluğu olduğu bildirilmiştir. Bu durumun sık kan transfüzyonuna ihtiyacı olan bu hastalarda, transfüzyona bağlı demirin hava yolunu döşeyen epitel hücrelerinden daha çok akciğer parankiminde birikmesi ile oluşan interstisyel fibrozis sonucunda geliştiği düşünülmektedir. Artmış demir birikiminin serbest radikal oluşumuna neden olarak doku hasarının başlamasında öncü rol oynadığı düşünülmektedir. Demir birikiminin yanısıra, hepatosplenomegali ve zayıf kas gücü nedeniyle göğüs duvarı restriksiyonu, alveol gelişiminin hasar görmesi ve desferoksamin ilişkili pulmoner toksisite diğer solunum fonksiyon bozukluğuna katkıda bulunur. Hastalarda kemik iliğinin ihtiyacı karşılayamaması durumunda kemik iliği dışında kan üretimi yani ekstremitaller hematopoezis (EMH) görülür (11).

EMH'nin sonucu olarak hastaların BT taramalarında lobüle, düzgün sınırlı, bilateral, özellikle alt alanlarda olmak üzere paravertebral yumuşak doku kitleleri görü-

lebilir. Bu kitleler genellikle bası etkisi pek yapmaz, ancak spinal korda yakınsa bası bulgusu olarak parapleji görülebilir. Nadiren akciğer parankimi içerisinde dağınık nodüller de izlenebilir (12). Yüksek vasküler olduğu ve şiddetli kanamaya neden olabileceği için bu kitlelerde ince iğne aspirasyon sitolojisi veya perkütan biyopsi asla denenmemelidir. Talasemi hastasında bir akciğer kitlesi mevsutsa invaziv tanısız işlemlere başlamadan önce görüntüleme ile iyice değerlendirilmelidir. Ayırıcı tanıda, nörojenik tümörler, paravertebral apseler, metastatik tümörler ve lenfadenopatiler düşünülmelidir. EMH genellikle tedaviye ihtiyaç duymaz. Ancak parapleji gibi ciddi bir komplikasyon varlığında radyoterapi, cerrahi veya ikisinin kombinasyonu ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilir (13).

Lökosit İlişkili Bozukluklar ve Akciğer

Lösemi

Lösemnin pulmoner komplikasyonları sık görülür ve hayatı tehdit edici olabilir. Bu hastalarda pulmoner opasitelerin ayırıcı tanısı geniştir ve hem enfektif hem de enfektif olmayan hastalıkları içerir. Ek olarak, altta yatan hastalık, mevcut immünoşüpresif tedavi, immünoşüpresyon süresi ve önceki tedaviler de akciğer komplikasyonlarını etkileyebilir (14,15).

Akut lösemili hastalarda pulmoner infiltrasyonların ayırıcı tanısı önemlidir. Anamnez, ayrıntılı fizik muayene, infiltrasyon dağılımı (fokal/diffüz.), lösemi tedavisinin başlangıcından infiltrasyon oluşuna kadar geçen süre (erken; ilk 2 hafta içinde veya geç; >2 hafta) etyolojiyi belirlemede yardımcı olur. Lokalize infiltrasyonlara en sık bakteri (erken) ve mantar enfeksiyonları (geç) neden olur. Diffüz erken infiltrasyonlar lösemik infiltrasyon (lökostaz), alveoler hemoraji ve / veya ödem, diffüz alveoler hasar, viral pnömoni ve nadiren transfüzyonla ilişkili akut akciğer hasarından kaynaklanabilir. Teşhis için invaziv ve noninvaziv tanı testleri özellikle yararlı olabilir (15).

Akut lösemnin en sık nonenfeksiyöz pulmoner komplikasyonu trombositopeni ilişkili diffüz alveoler hemoraji (DAH)'dir. Özellikle, hematopoetik kök hücre naklinde sonra görülme sıklığı %3-20 oranında olup mortalite %50-80 arasında değişmektedir. DAH üç farklı patofizyolojik patern ile oluşabilir. En sık vaskülit veya kapillerit ile ilişkilidir, pulmoner interstisyumun nötrofilik infiltrasyonu ve destrüksiyonu sözkonusudur. Bu patern genellikle sistemik otoimmün vaskülitlerden kaynaklanır. Bir başka karakteristik patern, kırmızı kan hücrelerinin alveollere ekstrasvazasyonu sonucudur, vaskülit veya inflamasyon belirtileri yoktur, enfeksiyonlar ve antikoagülanları da içeren çeşitli ilaçlar sonucu oluşabilir. Kırmızı kan hücrelerinin doğrudan ekstrasvazasyonu veya akciğer inflamasyonu belirtileri olmadan alveoler septaların

ödem ile diffüz alveoler hasarı üçüncü paterndir. Alveol boşlukları boyunca hyalin membran oluşumu sözkonusudur. Enfeksiyonlar, transplantasyon, hematopoetik kök hücre, radyoterapi bu DAH paterni ile ilişkilendirilmiştir (14).

Lösemnin bir diğer nonenfektif komplikasyonu pulmoner lökositazdır. Hiperlökositoz, akut lösemili hastalarda lösemik hücre proliferasyonu sebebiyle beyaz kan hücre (WBC) sayımının 100.000/mL'den olması ile tanımlanır. Lökositaz multiorgan yetmezliği, ciddi koagülopati, tümör lizis sendromu ve metabolik anormalliklerle karakterize klinikopatolojik bir sendromdur. Hastalığın seyri dolaşımdaki lösemik blastların yoğunluğu ile ilişkilidir. Mortalitesi yüksektir, böbrek ve solunum yetmezliğinden ve kranial hemorajiden korunmak için acil yaklaşım gerektirir. Takipne, dispne, hipoksi, pulmoner infiltratlar ve solunum yetmezliği pulmoner tutulum ile ilişkili belirtilerdir. Pulmoner lökositaz, alveoler boşluk ve alveoler septalar içinde, peribronşiyoler ve perivasküler alanı çevreleyen lenfatik yol boyunca blast hücrelerinin infiltrasyonu ile görülür. BT'de görülen bilateral alveoler ve intersitisyel infiltrasyonlar hastalık için özgü değildir, tanı daha çok pulmoner ödem, pulmoner hemoraji ve enfeksiyonların dışlanması ile konur. Tedavide tümör lizis sendromundan korunmak için sıvı baz dengesinin sağlanması önemlidir. Tedavi yaklaşımı indüksiyon kemoterapisi, hidroksiüre ve lökoferez ile dolaşımdaki blast hücrelerinin sayısının hızla azaltılmasıdır (16).

ATRA (all-trans retinoik asit), akut promyelositik lösemik blastların olgun granülositlere farklılaşmasına yardımcı olan akut promyelositik lösemi tedavisinde kullanılan bir ajandır. Genellikle iyi tolere edilmesine rağmen, bazı hastalarda retinoik asit sendromu olarak bilinen önemli bir komplikasyona sebep olabilir. Bu sendromun başlangıcı karakteristik olarak tedavinin başlamasından yaklaşık 10 gün (2-21 gün) sonra gerçekleşir. Tanı solunum sıkıntısı, açıklanamayan ateş, pulmoner opasiteler, kilo alımı ve plevral ve/veya perikardiyal efüzyon, hipotansiyon ve renal yetmezlik gibi bulguların varlığında enfeksiyon, DIC ve diğer kardiyopulmoner hastalıkların dışlanması ile konur. Alveoler hemoraji, alveoler ödem ve pulmoner infiltratlar görülebilir. Erken tanı, ATRA'nın kesilmesi ve yüksek doz steroid başlanması ile iyi tedavi sonuçları elde edilebilir (17). Kronik miyeloid lösemide kullanılan ve bir tirozin kinaz inhibitörü olan imatinib ile ilişkili interstisyel pnömonitis bir diğer ilaç ilişkili komplikasyondur (18). İmatinib dirençli olgularda ikinci basamak tedavide kullanılan yeni nesil tirozin kinaz inhibitörü olan dasatinib kullanan olgularda bilateral plevral efüzyon ve bazen beraberinde perikardiyal efüzyon izlenmiştir. İlacın bir diğer pulmoner komplikasyonu ise ciddi prekapiller pulmoner hipertansiyondur, patofizyolojisi bilinmemektedir. Her iki durumda da tedavide esas dasatinibin kesilmesidir (19).

Hematolojik malignitelere pulmoner enfeksiyonlar en sık komplikasyondur ve primer ölüm sebeplerindedir. Nötropeni bakteriyel enfeksiyonlar için majör pre-

dispoze faktördür, immün sistemi baskılanmış hastalar nazokomiyal bakteriyel enfeksiyonlar için risk altındadır. En sık patojen *Pseudomonas* iken diğerleri *Nocardia*, *Legionella*, *H influenzae* ve enterobakterilerdir (19).

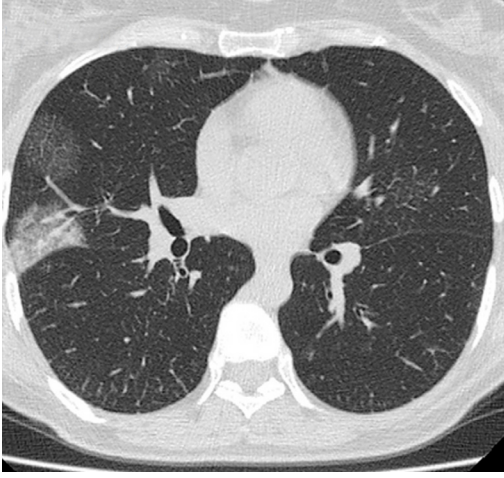
Mantar enfeksiyonları arasında en sık görülen aspergillozistir. İnvaziv aspergillozis (İA) tanısında 'halo' belirtisi ve 'hilal' belirtisi radyolojik görüntüleme köşe taşı olmaya devam etmektedir. Kaviteli ya da kavitesiz tek veya multipl nodüller, yamalı veya segmental konsolidasyonlar, tomurcuklanmış ağaç görünümü ile birlikte ya da olmadan peribronşiyal infiltrasyon, buzlu cam infiltrasyonu ve plevral effüzyon görülen tomografi bulgularıdır. Febril nötropenik hastalarda sistemik BT taraması İA'nın erken tanısına izin verir. Kesin tanı için doku biyopsisi gerekmele birlikte bu hastalarda sitopeni ve koagulasyon bozuklukları sebebiyle mümkün olmayabilir. Tedavide antifungal ilaçlar (ilk basamak varikonazol) esastır, seçilmiş hastalarda cerrahi de kombine edilebilir (20).

Pulmoner mukormikoz, aspergillozis ve candidiazisten sonra hematolojik malignitelerde üçüncü en sık görülen, potansiyel olarak ölümcül bir fungal enfeksiyondur. Uzamış nötropeni ve hematopoetik kök hücre nakli gelişimi için risk faktörleridir. Ayrıca kemik iliği transplantlı varikonazol profilaksisi uygulanan olgularda mukormikoz oranının arttığı bildirilmiştir (21). Yüksek oranda mortal olduğundan erken tanısı, farmakolojik ve cerrahi tedavinin hızlı başlatılması için çok önemlidir. Spesifik bulgusu olmadığından, tanısı zordur. BT'de daha çok üst alanlar tutulur. Konsolidasyon, soliter veya multipl pulmoner nodüller veya kitleler, 'ters halo' belirtisi, plevral effüzyon, bronkoplevral fistül, pulmoner arter psödoanevrizması görülebilir. Ters halonun görülmesi bu hastalarda mukormikoz tedavisi başlamak için yeterli kabul edilmektedir. Balgam, bronkoalveoler lavaj hatta iğne aspirasyon biyopsisi ile bile kültürde gösterilmesi zordur. PCR tanı doğrulanmasında faydalı olabilir. Geniş spektrumlu antibiyotiklere cevap vermeyen ateş ve öksürük ile seyreden hematolojik maligniteli nötropenik hastalarda şüphe ve erken tedaviye başlanması düşünülmelidir. Tedavide Amfoterisin-B ve uygun hastalarda cerrahi önerilmektedir (22–24).

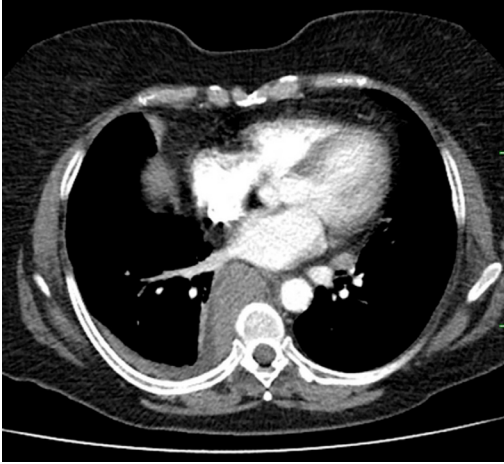
Pulmoner alveoler proteinosis ve amiloidosis lösemi hastalarında görülebilen diğer nadir komplikasyonlardır (25,26).

Lenfoma

Lenfoma hastalarında pulmoner tutulum primer veya sekonder olabilir. Hodgkin Lenfomada (HL) akciğer tutulumu non-HL'dan daha sıktır ve sıklıkla sekonderdir. En sık tutulum yeri mediastinal lenf nodlarıdır (27). Peribronşiyoler ve perivasküler kalınlaşmalar, buzlu cam alanları (**Şekil 1**), düzensiz sınırlı kitle lezyonları (**Şekil 2**) ve plevral effüzyon (**Şekil 3**) diğer nonspesifik radyolojik bulgulardır (28,29).



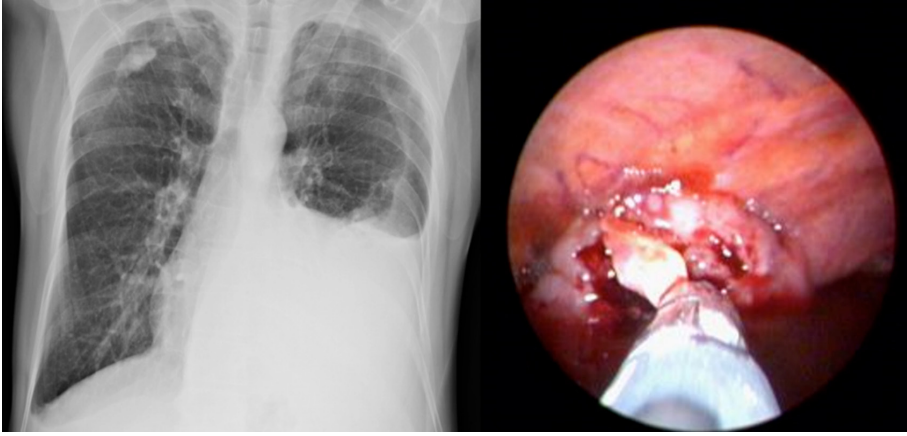
Şekil 1: Mini torakotomi ile sağ orta lobdan wedge rezeksiyon ile tanı konulan lenfoma hastasının toraks bilgisayarlı tomografisinde buzlu cam alanları izlenmektedir (29).



Şekil 2: Sağ paravertebral kitleden VATS eşliğinde biyopsi yapılmış olup sonucu lenfoma ile uyumlu idi (Kendi arşivimizden alınmıştır).

Bleomisin kullanımına bağlı pulmoner toksisite Hodgkin lenfomada (HL) görülen komplikasyonlardan biridir. Bleomisin, 1966 yılında *Streptomyces verticillus* suşundan izole edilen bir antitümör antibiyotiktir. İlacı alan hastaların yaklaşık yüzde 10'unda hayati tehlike arz eden interstisyel pulmoner fibrozis gelişmektedir. Organize pnömoni, hipersensitivite pnömonisi ve hızlı ilaç infüzyonu ile akut göğüs ağrısı sendromu diğer görülebilen akciğer hasarı formlarıdır (30).

Yaş, kümülatif bleomisin dozu, sigara içme öyküsü, böbrek fonksiyonlarında bozukluk, altta yatan akciğer hastalığı olması, oksijen maruziyeti, torasik radyoterapi öyküsü, ilacın uygulanma şekli (intravenöz veya intramuskuler) ve beraberinde granülosit-koloni stimüle edici faktörün (G-CSF) kullanılması artmış toksisite ile



Şekil 3: Solda eksudatif plevral effüzyon nedeniyle medikal torakoskopi eşliğinde biyopsi alınan hastanın patolojik değerlendirme sonucu lenfoma ile uyumlu gelmiştir (Kendi arşivimizden alınmıştır).

ilişkilidir. Toksisitenin genel ve progresyonsuz sağkalımı etkileyip etkilemediği hala tartışmalıdır (31–33).

Bleomisin toksisitesinin mekanizması net bilinmemekle birlikte multifaktöriyeldir. Oksidatif hasar, enflamatuar sitokinlerin salınımı, akciğerlerde bleomisin hidrosilaz enzimi eksikliği ve genetik yatkınlık suçlanmaktadır. Tedavi başlamasından sonra toksisite gelişene kadar geçen süre önemli ölçüde değişkendir. Bazı hastalarda ilk dozdan hemen sonra görülürken, bazı hastalar aylarca tedaviyi tolere edebilir (34). Azalmış karbon monoksit difüzyon kapasitesi (DLCO), testin duyarlılığı ve güvenilirliği tartışmalı olsa bile, subklinik akciğer toksisitesinin belirlenmesine en erken belirtilerinden biridir. Bu nedenle bleomisin tedavisi başlanmadan önce bazal solunum fonksiyon testlerinin yapılması ve her kemoterapi uygulanmasından sonra takibi erken tanı için önemlidir (35,36). En sık semptom nefes darlığı ve nonproduktif öksürük, en sık fizik muayene bulgusu inspiratuar rallerdir (37).

Diffüz alveoler hasar, konsolidasyon ve buzlu cam opasiteleri ile ilişkilidir. Son dönem fibrozis geliştiğinde geniş retiküler yoğunluk artışları, traksiyon bronşektazisi ve bal peteği görülür. Organize pnömoni subplevral veya peribronşiyal ağırlıklı bilateral, asimetrik buzlu cam opasiteleri ve konsolidasyon ile kendini gösterir. Organize pnömoni bazen tümör metastazlarını taklit edebilen bir veya daha fazla nodüler yoğunluk olarak ortaya çıkabilir. Bazal ağırlıklı boyutları 5-30 mm arasında değişen keskin veya silik kenarlı bu nodüllerin metastazda ayrımı biyopsi gerektirir. Spontan pnömotoraks nadir de olsa görülebilir (34,38). Bleomisin toksisitesinin erken tanınmasında PET/CT'nin kullanımı güncel bir yaklaşım olarak şimdilerde değerlendirilmektedir (39).

DLCO'da yüzde 25 veya daha fazla azalma olan asemptomatik hastalar da dahil olmak üzere, bleomisine bağlı akciğer toksisitesi düşünülen her hastada bleomisin tedavisinin kalıcı olarak kesilmesi önerilmektedir. Sistemik kortikosteroidler semptomatik hastalarda faydalı olabilir. Tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) gibi çeşitli mediatörler patofizyolojide rol oynadığından inhibitörü olan infliximab, tirozin kinaz inhibitörü olan imatinib ve transforming growth faktör beta (TGF- β) inhibitörü olan pirfenidone kullanımı ve tedavi başarısı ile ilgili çelişkili sonuçlar mevcuttur (40-43).

HL'nın yönetiminde son 40 yıldaki gelişmeler hastalısız sağkalımı artırdığı gibi beraberinde ikincil malignite gelişimini de artırmıştır. Akciğer kanseri riski, akciğere alınan radyasyon dozu ve sigara dumanına maruz kalma süresi ile artmaktadır. Değerlendirilen sigara içenler arasında, Hodgkin hastalığının teşhisinden sonra içilen sigara paket yıllarının sayısı, akciğer kanseri riskinin artmasıyla yakından ilişkili bulunmuştur (42). Lenfomalı hastalarda akciğer kanseri gelişimi ile ilgili bir çalışmada, sigara ve RT risk faktörlerinin yanısıra birinci derecede akrabasında akciğer kanseri öyküsü pozitif olanlarda olmayanlara göre akciğer kanseri görülme riski üç kat daha yüksek bulunmuştur (44).

Plazma Hücre Hastalıkları (Plazmositoma ve Multipl Myeloma)

Multipl miyeloma (MM), kemik iliğinde plazma hücreli tümör oluşumu ile karakterize hematolojik bir malignitedir. Multipl myelomanın akciğer tutulumu hastalığın dissemine yayılımı ile olabileceği gibi, kemik iliği tutulumu olmaksızın primer pulmoner (ekstramedüller) plazmasitoma şeklinde de olabilir. Ekstramedüller plazmasitomalar, plazma hücreli tümörlerin küçük bir yüzdesini oluştururlar ve ekstramedüller lezyonların %80-90'ı baş ve boyun bölgesinde görülür. Pulmoner tutulum oldukça nadirdir (45). Literatürde sadece sınırlı sayıda histolojik olarak kanıtlanmış olgu sunumları mevcuttur. Hilusa yakın pulmoner nodül veya kitle, diffüz retikülonodüler infiltrasyon ve endobronşiyal lezyon şeklinde görülebilir. (46,47). MM'nin akciğer tutulumunun tanımlandığı 13 hastanın olduğu olgu serisinde, 6 hastada pnömoni, 2 hastada kitle lezyonu, 2 hastada nodüler lezyonlar ve 3 hastada interstisyel infiltratlar raporlanmıştır (48). Akciğerlerde ekstramedüller yayılım, bronkoalveolar lavajda veya akciğer biyopsisinde monoklonal plazma hücrelerinin görülmesi ile belirlenebilir (49). Multipl miyelomanın akciğer tutulumu hızlı progresyon ile ilişkili iken primer pulmoner plazmasitoma daha iyi prognoza sahiptir (50).

Trombosit İlişkili Bozukluklar ve Akciğer

Trombositopeni

Trombositopeni birçok hastalığın seyri sırasında gelişebilen bir durumdur. İdiopatik trombositopenik purpura, trombosit antijenlerini bağlayan otoantikörlerden kaynaklı düşük trombosit sayısı ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. ITP'de trombosit eksikliği sebebiyle bilateral diffüz akciğer infiltrasyonları ile seyreden alveolar hemoraji sendromu nadir de olsa görülebilmektedir (51). Trombositopeninin en sık sebebi antikoagülan, antiagregan, antibiyotik, kemoterapötik ve antienflamatuvarları da kapsayan ilaçlardır. Heparin ile indüklenen trombositopeni ve sebep olduğu hemoptizi ve alveoler hemoraji nadir de olsa görülebilir.

Trombositopeni PAH'da da sıklıkla gözlenir ve PAH etiyojisi ile ilişkisi halen tartışmalıdır. Ancak PAH'da trombositopeninin varlığı mortalitenin bağımsız prediktörü olarak görülmektedir (52,53).

KAYNAKLAR

1. Spivak J, Barosi G, Tognoni G, Barbui T, Finazzi G, Marchioli R, et al. Chronic myeloproliferative disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2003; 200-24.
2. Dulíček P. Treatment of polycythemia vera. *Vnitr Lek* 2018; 64: 955-60.
3. Machado RF, Gladwin MT. Pulmonary complications of hematologic diseases. Part 3. *Clinical Respiratory Medicine*. p:1653-1670
4. McMullin MFF, Mead AJ, Ali S, Cargo C, Chen F, Ewing J, et al. British Society for Haematology Guideline. A guideline for the management of specific situations in polycythaemia vera and secondary erythrocytosis: A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol* 2019; 184: 161-75.
5. Singh I, Mikita G, Green D, Risquez C, Sanders A. Pulmonary extra-medullary hematopoiesis and pulmonary hypertension from underlying polycythemia vera: a case series. *Pulm Circ* 2017; 7: 261-7.
6. Tefferi A, Vannucchi AM, Barbui T. Polycythemia vera treatment algorithm 2018. *Blood Cancer J* 2018; 8: 3.
7. Ianotto JC, Couturier MA, Galinat H, Mottier D, Berthou C, Guillerm G, et al. Administration of direct oral anticoagulants in patients with myeloproliferative neoplasms. *International Journal of Hematology* 2017; 106: 517-21.
8. Söylemez Gökyer D, Kayaaltı Z. Türkiye'de Orak Hücreli Anemi Dağılımı, Patofizyolojisi ve Demir Toksisitesi. *Marmara Pharmaceutical Journal* 2016; 20: 92-9.
9. Howard J, Hart N, Roberts-Harewood M, Cummins M, Awogbade M, Davis B, BCSH Committee. Guideline on the management of acute chest syndrome in sickle cell disease. *British Journal of Haematology* 2015; 169: 492-505.
10. Shilo NR, Morris CR. Pathways to pulmonary hypertension in sickle cell disease: the search for prevention and early intervention. *Expert Rev Hematol* 2017; 10: 875-890.
11. Kazgan T, Yağcı Küpeli B. Respiratory System Disorders in Thalassemia. *Archives Medical Review*

- Journal* 2017; 26: 352-77.
12. Rudrajit P, Biplab KG. Lung masses in a thalassemia patient: A diagnostic dilemma. *Journal of Taibah University Medical Sciences* 2018; 13: 395-7.
 13. Marchiori E, Escuissato DL, Irion KL, Zanetti G, Rodrigues RS, Meirelles GS, et al. Extramedullary hematopoiesis: findings on computed tomography scans of the chest in 6 patients. *J Bras Pneumol* 2008; 34: 812-6.
 14. Nanjappa S, Jeong DK, Muddaraju M, Jeong K, Hill ED, Greene JN. Diffuse Alveolar Hemorrhage in Acute Myeloid Leukemia. *Cancer Control* 2016; 23: 272-7.
 15. Nucci M, Nouér SA, Anaissie E. Distinguishing the Causes of Pulmonary Infiltrates in Patients With Acute Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2015; 15: 98-103.
 16. Giammarco S, Chiusolo P, Piccirillo N, Di Giovanni A, Metafani E, Laurenti L, et al. Hyperleukocytosis and leukostasis: management of a medical emergency. *Expert Rev Hematol* 2017; 10: 147-54.
 17. Su YC, Dunn P, Shih LY, Kuo MC, Chang H, Wu JH, et al. Retinoic acid syndrome in patients following the treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans retinoic acid. *Chang Gung Med J* 2009; 32: 535-42.
 18. Stakhina OV, Turkina AG, Kostina IE, Kochkareva IuB. A rare complication of imatinib mesylate therapy: drug-induced pneumonitis. *Ter Arkh* 2010; 82: 59-61.
 19. Choi MH, Jung JJ, Chung WD, Kim YJ, Lee SE, Han DH, et al. Acute pulmonary complications in patients with hematologic malignancies. *Radiographics*. 2014; 34: 1755-68.
 20. Gunbatar H, Demir C, Kara E, Esen R, Sertogullarindan B, Asker S. Successful management of pulmonary hemorrhage and aspergillosis in a patient with acutemyeloid leukemia (AML-M3). *Respir Med Case Rep* 2015; 16: 65-8.
 21. Mir I, Basnet S, Ellsworth D, Mohanty E. Pulmonary Mucormycosis in Chronic Lymphocytic Leukemia and Neutropenia. *Case Rep Infect Dis* 2018; 26: 5-583.
 22. Caillot D, Valot S, Lafon I, Basmacıyan L, Chretien ML, Sautour M, et al. Is It Time to Include CT "Reverse Halo Sign" and qPCR Targeting Mucorales in Serum to EORTC-MSG Criteria for the Diagnosis of Pulmonary Mucormycosis in Leukemia Patients? *Open Forum Infect Dis* 2016; 3: ofw190.
 23. Wang XM, Guo LC, Xue SL, Chen YB. Pulmonary mucormycosis: A case report and review of the literature. *Oncol Lett* 2016; 11: 3049-53.
 24. Afolayan O, Copeland H, Hargrove R, Zaheer S, Wallen JM. Successful Treatment of Invasive Pulmonary Mucormycosis in an Immunocompromised Patient. *Ann Thorac Surg* 2016; 101: 117-9.
 25. Doki N, Hoshino T, Irisawa H, Sakura T, Miyawaki S. Acute myeloid leukemia complicated with pulmonary alveolar proteinosis at presentation. *Rinsho Ketsueki* 2005; 46: 522-6.
 26. Kourelis TV, Gertz M, Zent C, Lacy M, Kyle R, Kapoor P, et al. Systemic amyloidosis associated with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Am J Hematol* 2013; 88: 375-8.
 27. Üsküdar Teke H, Gündüz E, Andıç N, Bal C, Ak Sivrikoz İ, Akay OM. Lenfomalı Hastalarda Akciğer Tutulumu ve Akciğer Tutulumunun Prognoz ile İlişkisi: Tek Merkez Deneyimi. *Osmangazi Tıp Dergisi/Osmangazi Journal of Medicine* 2016; 38: 42-6.
 28. Sakarya ME, Özbay B, Arslan H, Gencer M, Ceylan E, Ödev K. Toraks Tutulumu Gösteren Lenfomalarda Radyolojik Bulgular. *Van Tıp Dergisi* 1998; 5: 132-5.
 29. Tanriverdi E, Acat M, Ozgul G, Abbasli K, Gul S, Yasar Z, et al. Primary pulmonary lymphoma: four different and unusual radiologic and clinical manifestations. *Leuk Lymphoma* 2017; 58: 1231-3.

30. Tetikkurt C, Ongel D, Tetikkurt S. A case of bleomycin-induced lung toxicity. *Monaldi Arch Chest Dis* 2018; 88: 981.
31. Andersen MD, Kamper P, d'Amore A, Clausen M, Bentzen H, d'Amore F. The incidence of bleomycin induced lung toxicity is increased in Hodgkin lymphoma patients over 45 years exposed to granulocyte-colony stimulating growth factor. *Leuk Lymphoma* 2018; 2: 1-7.
32. Laprise-Lachance M, Lemieux P, Grégoire JP. Risk of pulmonary toxicity of bleomycin and filgrastim. *J Oncol Pharm Pract* 2019; 25: 1638-44.
33. Jóna Á, Miltényi Z, Póliska S, Bálint BL, Illés Á. Effect of Bleomycin Hydrolase Gene Polymorphism on Late Pulmonary Complications of Treatment for Hodgkin Lymphoma. *PLoS One* 2016; 11: e0157651.
34. Reinert T, Serodio da Rocha Baldotto C, Pereira Nunes F, Alves de Souza Scheliga A. Bleomycin-induced lung injury. *J Cancer Res* 2013; 480608: 9.
35. Madabhavi I, Modi G, Patel A, Anand A, Panchal H, Parikh S. Pulmonary toxicity following bleomycin use: A single-center experience. *J Cancer Res Ther* 2017; 13: 466-70.
36. Patil N, Paulose RM, Udupa KS, Ramakrishna N, Ahmed T. Pulmonary Toxicity of Bleomycin - A Case Series from a Tertiary Care Center in Southern India. *J Clin Diagn Res* 2016; 10: 1-3.
37. Sleijfer S. Bleomycin-induced pneumonitis. *Chest* 2001; 120: 617-24.
38. Tashiro M, Izumikawa K, Yoshioka D, Nakamura S, Kurihara S, Sakamoto N, et al. Lung fibrosis 10 years after cessation of bleomycin therapy. *Tohoku J Exp Med* 2008; 216: 77-80.
39. Falay O, Öztürk E, Bölükbaşı Y, Gümüş T, Örnek S, Özbalak M, et al. Use of fluorodeoxyglucose positron emission tomography for diagnosis of bleomycin-induced pneumonitis in Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2017; 58: 1114-22.
40. Ge V, Banakh I, Tiruvoipati R, Haji K. Bleomycin-induced pulmonary toxicity and treatment with infliximab: A case report. *Clin Case Rep* 2018; 6: 2011-4.
41. Vaidya PJ, Sandeepa HS, Singh T, Susheel Kumar SK, Bhargava R, Ramakrishnan G, et al. Combined prednisolone and pirfenidone in bleomycin-induced lung disease. *J Cancer Res Ther* 2016; 12: 1198-202.
42. Bendstrup E, Hyldgaard C, Agerbæk M, Andersen CU, Hilberg O. No effect of pirfenidone treatment in fulminant bleomycin-induced pneumonitis. *Respir Med Case Rep* 2014; 12: 47-9.
43. Linch DC, Gosden RG, Tulandi T, Tan SL, Hancock SL. Hodgkin's Lymphoma: Choice of Therapy and Late Complications. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2000: 205-21.
44. Sud A, Thomsen H, Sundquist K, Houlston RS, Hemminki K. Risk of Second Cancer in Hodgkin Lymphoma Survivors and Influence of Family History. *J Clin Oncol* 2017; 35: 1584-90.
45. Kushwaha RA, Verma SK, Mehra S, Prasad R. Pulmonary and nodal multiple myeloma with a pleural effusion mimicking bronchogenic carcinoma. *Journal of Cancer Research and Therapeutics* 2009; 5: 297-9.
46. Agrawal SR, Chaudhary P, Rajput A, Jain AP. Pulmonary plasmacytoma with endobronchial extension: A rare presentation of solitary extramedullary plasmacytoma: A case report and brief review of literature. *J Cancer Res Ther* 2015; 11: 1026.
47. Sunnetcioglu A, Ekin S, Bayram I, Ekinci O, Bugday IB. Endobronchial plasmacytoma in patient with multiple myeloma. *Clin Respir J* 2017; 11: 1057-9.
48. Wei Ma AT, Cheuk Lam Lo R, Cheng Y, Chim CS. Multiple Myeloma Presenting As Interstitial Lung Disease. *Journal of Clinical Oncology* 2006; 29: 43-4.
49. Kamble R, Rosenzweig T. Diffuse pulmonary parenchymal involvement in multiple myeloma: antemortem diagnosis. *Int J Hematol* 2006; 83: 259-61.
50. Nitu M, Crişan E, Olteanu M, Calarăşu C, Olteanu M, Popescu MR. Lung Involvement in Multi-

- ple Myeloma - Case Study. Curr Health Sci J 2014; 40: 274-6.*
51. Hashmi HR, Venkatram S, Diaz-Fuentes G. A Case Report of an Elderly Woman With Thrombocytopenia and Bilateral Lung Infiltrates: A Rare Association Between Diffuse Alveolar Hemorrhage and Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *Medicine (Baltimore) 2015; 94: e2235.*
 52. Mojadidi MK, Goodman-Meza D, Eshtehardi P, Pamerla M, Msaouel P, Roberts SC, et al. Thrombocytopenia is an independent predictor of mortality in pulmonary hypertension. *Heart Lung 2014; 43: 569-73.*
 53. Vrigkou E, Tsangaris I, Bonovas S, Kopterides P, Kyriakou E, Konstantonis D, et al. Platelet and coagulation disorders in newly diagnosed patients with pulmonary arterial hypertension. *Platelets 2018; 26: 1-6.*

Endokrinolojik Hastalıklar ve Akciğer

Ayşin Durmaz

Endokrin bozukluklar birçok değişik yolla solunum sistemini etkileyebilir. Solunum sisteminin kontrol mekanizması oldukça komplekstir (1). Metabolik, nöral, emosyonel ve endokrinolojik bozukluklardan etkilenir. Hormonlar ve hipotalamik peptidler solunumun düzenlenmesinde ve bronkopulmoner morfolojide rol oynarlar (2). Bu etkiler diyabeti olan bir hastada artmış spesifik ve nonspesifik akciğer enfeksiyonundan, guatrı olan bir hastada üst hava yolu kompresyonuna kadar değişiklik gösterebilir.

Endokrin bozuklukları olan hastalarda pulmoner fonksiyonlardaki değişiklikleri araştıran birçok çalışma vardır. Bunlardan bir kısmında kinik olarak anlamlı fonksiyonel değişiklikler olduğunu gösterilmiştir. Bir kısmında ise bu fizyolojik disfonksiyonların klinik olarak anlamlı fonksiyonel değişikliklere sebep olmadığı görülmüştür (1). Endokrin ve metabolik hastalıklar toplumda sık görülmesi ve bir çok açıdan solunum sistemi üzerine etkileri olması nedeniyle bu bölümde inceleneceklerdir.

Diyabetes Mellitus (DM)

DM prevalansı tüm dünyada giderek artmaktadır. 2012 yılında Amerikan popülasyonunun 29.8 milyonu (%9.8) diyabetiktir (3). Türkiye'de durum farklıdır. 2010 yılında yapılan bir çalışmada ülkemizde prevalansın %13 civarında olduğunu göstermektedir (4). Genetik yatkınlık, obezite, diet ve inflamatuvar mediyatörlere ek olarak aktif sigara içiciliği insülin direnci ve TipII DM gelişimi ile ilişkilidir. Bu ilişkinin nedeni kesin olarak açıklığa kavuşturulamamışta olsa pankreas üzerindeki adacıklar-

da bulunan nikotinic asetilkolin reseptörleri nikotin maruziyeti ile beta hücre harabiyeti ve disfonksiyonu ile ilişkilendirilmiştir (5–7).

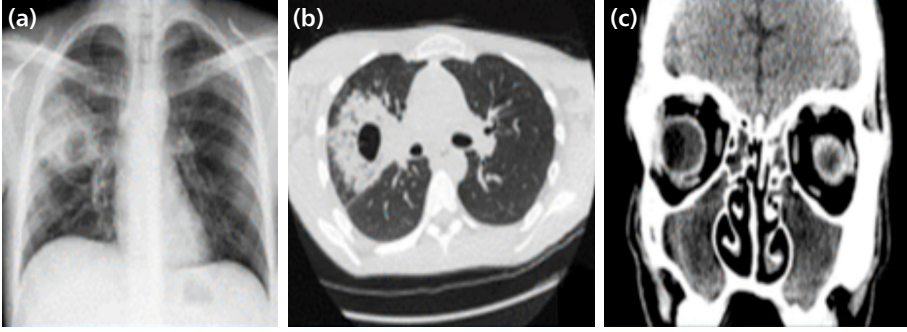
DM'deki en sık ve en ciddi pulmoner komplikasyon enfeksiyonlardır. DM tüberküloz için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilir. Diyabetlilerde diyabetli olmayanlara göre tüberküloz gelişme riski iki ile üç kat fazladır. Risk kötü glukoz kontrolünün olduğu hastalığın ilk yıllarında daha fazladır, ilerleyen yıllarda bu risk azalır (8). Diyabetik hastalarda polimorfonükleer fonksiyonlar, fagositoz, kemotaksis, yapışma ve hücre içi öldürme yetenekleri bozulmuştur. İnsülin tedavisinin polimorfonükleer fonksiyonları iyileştirdiği gözlenmiştir (9). Diyabetiklerde diyabetik olmayanlardan farklı olarak tüberküloz yerleşimi atipik olabilir. Yapılan çalışmalarda akciğerin alt loblarında ve üst lobların anterior segmentlerinde tüberküloz yerleşiminin daha sık olduğu görülmüştür. Tüberküloz ve diyabetin birlikte görüldüğü hastalarda pozitif balgam yayması görülme olasılığı yüksektir. Yaş, tbc öyküsü, klinik form ve DM kültür negatifleşmesini etkileyen faktörlerdir. Ülkemizden Atac ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kültür negatifleşmesini etkileyen tek faktör diyabet olarak bulunmuştur. Bu hastalarda mortalite diyabetik olmayan tüberkülozlulara göre daha yüksektir. Kavite görülme oranı daha yüksektir (10).

Diyabet toplumdan kazanılmış pnömokoksik pnömoni için altta yatan en yaygın nedenlerden biridir. Diyabet ayrıca toplumdan kazanılmış pnömoni (TKP) ciddiyeti ve nüksü ile de ilgilidir. Pnömokok ve influenza aşılması diyabetik popülasyonda morbidite ve mortaliteyi azaltmak açısından etkili ve ekonomik stratejilerdir. Diyabeti olan hastalarda gram negatif bakteriler (*klebsiella pneumoniae*), pulmoner tüberküloz, fungal enfeksiyonlar coccidioidomycosis, aspergillosis, ve mucormycosis) daha sık görülür. Özellikle diyabetik ketoasidozda pnömoni olmaksızın gelişen bir dizi ARDS vakasında vardır (11,12).

Solunum sistemi enfeksiyonu olan diyabetik hastalarda başlangıç antibiyotik tedavisinde TKP için verilen tedavi uygulanmalı ve atipik mikroorganizmalar da göz önünde bulundurulmalıdır (11).

Mukormikoz özellikle kötü kontrol altında olan, multiple komplikasyonlara sahip diyabetik hastaların bir gerçeğidir. Enfeksiyonlar mukor veya rhizopus türünden funguslar ile oluşur, bunlar toprakta ve çürümüş yiyeceklerde bulunan saprofitik funguslardır. Enfeksiyon tipik olarak diabetik ketoasidoz epizodu esnasında veya sonrasında oluşmaktadır, bunun nedeni fungusun asidik ve hiperglisemik ortamda daha iyi çoğalması olabilir (**Şekil 1**) (13).

DM'de gelişen otonomik nöropatinin etkileri; öksürük refleksinde azalma, uyku da solunum bozulması, aspirasyon riskinde artış ve inspiratuar yükün algılanmasında azalmadır (1). Diyabetin solunum fonksiyonları üzerine etkisi şu şekildedir. Diyabet



Şekil 1: (a) 23 yaşında böbrek transplantasyonu öyküsü olan kontrolsüz diabeti olan bir hastanın PA akciğer grafisi. (b) 7.7x7.0 cm çapında ortasında kavite izlenen lezyonun toraks BT görünümü. (c) Bilateral maksiller, frontal ve sfenoid sinüsün agresif kemik destrüksiyonu olmaksızın tama yakın opasifikasyonu (13).

ve restriktif akciğer fonksiyonu gelişimi arasındaki ilişki ile ilgili olarak kesitsel çalışmaların alındığı bir meta analizde diyabeti olan bireylerde olmayan bireylere göre zorlu vital kapasitenin (FVC) daha düşük olduğunu göstermiştir. Ne yazık ki prospektif olarak yapılan diyabetli ve diyabeti olmayan kişilerde restriktif akciğer fonksiyonlarının araştırıldığı birkaç çalışma vardır. Bu çalışmalar arasında da tutarsızlık mevcuttur.

Diyabetli ve diyabeti olmayan kişilerin akciğer fonksiyonlarının değerlendirildiği kesitsel çalışmaları kapsayan meta analizde zorlu ekspiratuar volum 1. saniye (FEV_1)/FVC de farklılık olmadığını belirtmişlerdir. Üç yıllık prospektif bir çalışmada diyabetlilerde FEV_1 /FVC de azalma olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle diyabetin restriktif ve obstruktif fonksiyon bozukluğu üzerindeki etkisi tartışmalıdır. Özetle DM solunum fonksiyon testi ölçümlerinde hafif bir düşüşe neden olur ancak klinik olarak anlamlı bir fonksiyon değişikliği yapmaz. Bu nedenle diyabeti olan hastalarda rutin olarak solunum fonksiyon testi yapılması endike değildir (14). Diyabetik hastaların solunum fonksiyon testleri incelendiğinde; total akciğer kapasitesinde ve vital kapasitede azalma, CO diffüzyon kapasitesinde ve CO transfer faktör miktarında azalma, maksimal oksijen alımında azalma ve inspiratuar kas gücünde azalma geliştiği görülebilir (15). Alveoler ve vasküler basal lamina diabetik hastalarda kalınlaşmaktadır. Basal lamina kalınlaşması akciğerin elastik recoilinde, diffüzyon kapasitesinde ve kapiller kan volümünde azalmaya neden olur (1).

Diyabetik ketoasidozda asidoz ve glukoz yükünün artmasına sekonder gelişen hiperventilasyon nedeniyle PaO_2 yüksektir. İlave olarak metabolik asidoz nedeniyle oluşan endojen karbondioksit daha fazla respiratuar işe sebep olur ve böylece arteriyel kandaki O_2 basıncında beklenenden daha fazla artış olur. Nadiren hipokalemik hipoventilasyon şiddetli diyabetik ketoasidozla komplike olabilir (20).

Efor dispnesi diabetes mellituslu hastalarda sık görülen bulgulardan birisidir. Eforda ortaya çıkan sol kalp yetmezliği, koroner yetmezlik ve hipertansiyonla açıklanamayacak şekildedir. Özellikle insüline bağımlı diabetik hastalarda, egzersizde ortaya çıkan sistolik ve diastolik sol ventrikül disfonksiyonu diyabetik olmayanlarla karşılaştırıldığında daha belirgin olarak görülür. Sol ventrikül yetmezliği olan hastalar arasında plevral effüzyon gelişme oranı diyabetik hastalarda diyabetik olmayanlardan daha yüksektir (19).

Diyabetik ketoasidozda pnömomediastinum olabilir. Asidozun indüklediği hiperpne, şiddetli kusma veya bu ikisinin bir arada olması neticesinde akciğerdeki basınç gradientindeki değişiklikler sonucu oluştuğuna inanılmakla birlikte nedeni tam olarak bilinmemektedir. Prognozu iyidir ve pnömomediastinum ketoasidozun düzeltilmesinden hemen sonra regrese olur (20).

Diyabetik hastalarda gelişen metabolik asidoz hiperventilasyona yani Koussmaul solunumuna neden olur. Diyabetik ketoasidozisin bir komplikasyonu olarak gelişmiş olan nonkardiyojenik pulmoner ödem vakaları da bildirilmiştir, mortalitesi oldukça yüksektir. Bu hastalara verilen fazla miktarlardaki intra venöz kristaloidler hidrostatik basıncı arttırıp, onkotik basıncı azaltarak pulmoner ödem gelişimini kolaylaştırmaktadır. Bazı hastalarda pulmoner vasküler diabetik anjiyopati pulmoner ödeme predispozisyon yaratabilir. İlave olarak şiddetli hiperglisemiye bağlı endojen sıvı şiffti pulmoner ödeme katkıda bulunabilir (21,22).

Obezite

Obezite günümüzde gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerin en önemli sağlık sorunları arasında yer almaktadır. Obezite genel olarak bedenın yağ kütlesinin yağsız kütleye oranının aşırı artması sonucu boy uzunluğuna göre vücut ağırlığının istenen düzeyin üzerine çıkmasıdır. Yetişkin erkeklerde vücut ağırlığının %25, kadınlarda ise %30'un üzerine çıkması obeziteyi oluşturur (23).

Büyüyen obezite salgını obezitenin solunum fizyolojisi üzerindeki etkilerini teorik olmaktan çıkarıp pratik olarak irdelememiz gerekliliğini ortaya koymaktadır. Bu değişikliklerin en çok görüleni efor dispnesindeki artıştır. Diğerleri solunum peterni, solunum mekanığı ve metabolizma hızı üzerindeki etkileridir. Hipoksemi obezitenin diğer bir klinik etkisidir. Etyolojisi tam olarak net değildir. Obezite üç yolla hiposemiye neden olabilir. Birincisi obezite hipoventilasyon sendomu, ikincisi obeziteye eşlik eden konjestif kalp yetmezliği gibi durumlar, diğeri FRC yi azaltarak gerçekleşir. FRC deki azalmanın kapanma kapasitesindeki azalmaya bağılı geliştiğı düşünölmektedir. İleri derecede obez hastalarda akciğer kompliyansı azalır, restriktif tipte solunum yetmezliği görülür. Ventilasyon-perfüzyon dengesizliği ve hipoksemi oluşur (24).

Obezlerde toraks hareketlerinin sınırlı kalışı ve diyafragmanın yukarı çıkması ile kardiyopulmoner yetersizlikler gelişmektedir. Hipoventilasyon ve kor pulmonale ile kendini gösteren uyku epizodları ile karakterize Pickwickian sendromu bunun en çarpıcı örneğidir. Obezite ayrıca pulmoner emboliye yatkınlığı arttırmaktadır. Obezite ve nöz tromboemboli (VTE) riskini 2-3 kat artırır ve kilo arttıkça VTE olasılığı artar. Obez hastalarda postoperatif dönemde ateletazi ve solunum yetmezliği gelişebilir (25).

Obezite ve astım yaygın ve sık görülen hastalıklardır. Her ikisinin morbiditesindeki artış yapılan çalışmalarda ikisi arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu ilişkinin etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Astım hastalarında hareketliliğin azalması ve tedavi ile kilo artışı obeziteye, obez hastalardada da astım semptomların kötüleşmesi bu duruma neden olabilir. Obeziteyle seyreden astım olarak tanımlanan fenotip genellikle ağır astımla karakterizedir, steroid tedavisine yanıt daha kötüdür. Bu hastalarda kilo kaybının astım semptom şiddetini azalttığı ve mutlaka tedavinin kilo kontrolünü içermesi gerektiği düşünülmektedir (26).

Malnutrisyon

Malnutrisyon gelişmekte olan ülkelerde önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Solunum hastalıkları ve akciğer gelişimi üzerinde etkileri olduğu bildirilmiştir. Anne karnından başlayarak, annenin beslenmesi bebeğin doğum sonrası akciğer gelişimini doğrudan (azalmış alveol sayısı) ve dolaylı olarak (intrauterin gelişme geriliği, prematürite veya düşük doğum ağırlığı) etkileyebilir. Gebelikteki A vitamini eksikliğinin, çocukluk çağında akciğer fonksiyonu üzerine zararlı etkileri konusunda net kanıtlar vardır (27). Erken postnatal malnutrisyonun hayvan modellerinde akciğer hasarı, örn. akciğerlerde protein ve DNA sentezinin azaldığı, emzirmenin ve dengeli beslenmenin koruyucu hastalıklarında da benzer etkiler bildirilmiştir (28). KOAH da, beslenme durumundaki bozulma kötü prognoz, yaşam kalitesinin kötüleşmesi, yüksek alevlenme hızı ve mortalitenin artması ile ilişkili bulunmuştur. Kronik solunum yetmezliği olan hastalarda beslenme yetersizliğinin en önemli klinik sonuçlarından biri kas kütlesi kaybı ve fonksiyonel bozukluktur. Dahası, yetersiz beslenme aynı zamanda hastanın immün yetmezliğini de hedefler, karşılıklı olarak kötüleşen beslenme durumuna katkıda bulunacak olan enfeksiyonları ve alevlenmeleri kolaylaştırır (29).

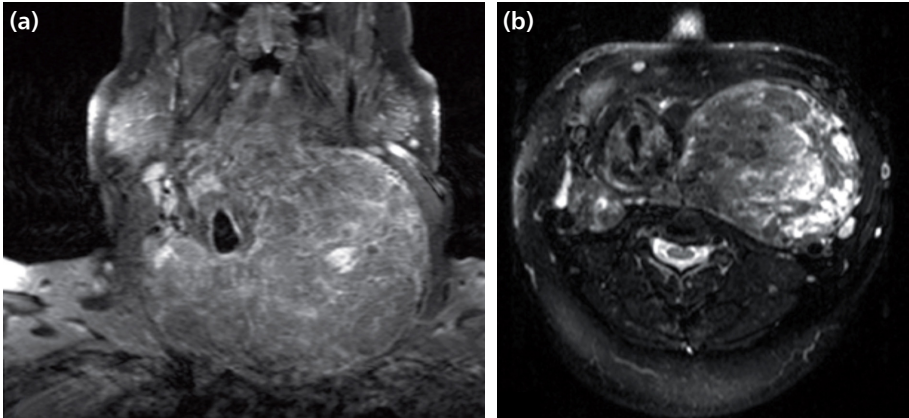
Tiroid Hastalıkları

Tiroid hormonlarının solunum sistemi üzerinde önemli etkileri vardır. Protein, lipid ve karbonhidrat metabolizmasını düzenler, membran enzim aktivitesini kontrol eder, mitokondriyal oksidatif prosesleri artırır, miyofibrilleri ve kalsiyum düzenleyici prote-

inleri kodlayan birçok genin transkripsiyonunu modüle ederler (30). Akciğer gelişiminde ve pulmoner yüzey aktif maddenin olgunlaşmasında önemli rol oynamaktadır (1).

Tiroid Hipertrofisi (Guatr)

İyotlu tuzun rutin kullanımıyla birlikte multinodüler guatr insidansında azalma görülmektedir. Buna rağmen ihmal edilen guatrlar hala görülmektedir. Bunun nedeni tiroidin ön kısmında kolayca genişleyebilmesidir. Bazı guatrlar dispne, trakeada deviasyon, öksürük, hırıltı, ses kısıklığına neden olabileceği gibi bazılarında da semptom görülmeyebilir. Trakeanın kompresyon ve konsantrik daralması; guatr trakeanın posterioruna doğru uzanım gösteriyorsa daha sık görülür. Guatr tipik olarak yavaş büyüme gösterebilir nadiren hastalar acil entübasyon gerektiren solunum sıkıntısıyla başvurabilirler (31–33). Bulky ya da substernal guatrlar hastalar yattığında ortopneye neden olabilir. Bu durumda tomografi ya da manyetik rezonans (MR) ile trakeanın kompresyon derecesi görülebilir (33). Trakeaya bası yapan semptomatik substernal guatrların tedavisinde cerrahi önerilmektedir (34). Benign ya da malign tiroid hastalıklarının neden olduğu trakea kompresyonuna bağlı hava yolu darlıklarında bronkoskopik olarak trakeaya stent yerleştirilmesinde alternatif bir tedavi yöntemidir (35). Tiroid kanserlerinin %10-%15'i metastaz yapar. Metastazların önemli bir kısmında toraksa olur. Metastazlar milimetrelik bir paten gösterebileceği gibi daha büyük multiple pulmoner nodül şeklinde ya da lokalize pulmoner opasite şeklinde de olabilir. Tiroid kanseleri ayrıca trakeaya direkt invazyon da yapabilir (**Şekil 2**) (36).



Şekil 2: Tiroid guatr. Manyetik rezonans görüntüleri, 55 yaşında bir erkeğin sesinde değişiklik ile sunulan büyük bir guatr gösteriyor. Nefes darlığı artan hastada endotrakeal entübasyon gerekliliği oluştu. Ardından 900 g multinodüler guatrın sorunsuz rezeksiyonu yapıldı. Boyun koronal (a) ve aksiyal (b) gadolinyumla güçlendirilmiş görüntüleri trakeal deviasyon ve kompresyon görülmekte (1).

Hipotiroidi

Hipotiroidizmde eforla oluşan dispne, alveolar hipoventilasyon, solunum yetmezliği, obstruktif ya da santral uyku apnesi ve plevral efüzyon görülebilir (1). Akciğer volümleri obez ve obez olmayan hipotiroidilerde normal ya da hafif azalır. DLCO bazı hastalarda azalabilir (37). Hipotiroidizm genel olarak solunum kas güçsüzlüğü ile ilişkilidir. Hem obez hem de obez olmayan hipotiroidilerde görülen diafragmatik kas güçsüzlüğü efor dispnesinden, istirahat halinde dispne ve hiperkarbi gelişimine kadar değişebilir. Tiroid replasman tedavisi solunum kas gücünü arttırabilir (38).

Hipotiroidili hastalarda efüzyon görülebilir. Efüzyonların çoğu az miktarda, tek ya da bilateral, seröz ya da seröanjinoz, eksuda ya da transuda vasıfta olabilir. Hipotiroidi ile ilişkili efüzyonlar çoğunlukla asemptomatiktir, tipik olarak hipotiroidi tedavisi ile geriler (39). Sıvı oluşum mekanizması bilinmemekle birlikte artmış permeabiliteye sekonder oluşabileceği düşünülmektedir. Hipotiroidi ile birlikte bulunan pnömoni, kalp yetmezliği, sizroz ve malign hastalıklarda da efüzyon oluşabileceği unutulmamalıdır (40).

Hipotiroidizm uyku apnesi gelişimine neden olabilir, olası nedenleri üst solunum yolunda biriken mukopolisakkarid ve protein ile üst hava yolunda oluşan darlık, santral solunum merkezi disfonksiyonu ya da kilo artışıdır. Uyku apnesi obstruktif ya da santral orjinli olabilir. OSAS hipotiroidili hastaların %25'inde tanı almaktadır ancak diğer taraftan OSAS lıların %3.1 kadarında tiroid hormonları incelenmektedir (41,42).

Tiroid hormonları akciğerlerin büyüme, gelişmesinde ve sürfaktanın maturasyonunda önemli rol oynar (43). Tedavi edilmemiş veya yetersiz tedavi edilmiş miksedemin son aşaması olan hipotiroidi koması; hipoventilasyon, solunum asidozu, laringeal ödem ve üst solunum yolu tıkanıklığı nedeniyle üst solunum yolu tıkanması, pulmoner sürfaktan azalması, pulmoner ve hava yolu enfeksiyonu sonucu gelişen ciddi solunum yetmezliği ile karakterizedir (1).

Hipertiroidi

Hipertiroidi hastaları solunum ya da istirahatte nefes darlığı hissedebilirler. Bu hastalarda kalp hastalıkları daha sık görülür. Yeni tanı almış hipertiroidilerin %6'sında KKY görülür. Artmış tiroid hormon seviyeleri hiperventilasyona hipoksiye artmış solunumsal yanıt, hiperkapniye neden olabilir (44). Vital kapasite solunum kas güçsüzlüğü nedeniyle azalabilir. Tedavi ile VC de ve solunum kas gücünde artış görülebilir (1). Bir dizi çalışma Graves Hastalarının %30 kadarında serum Ig E düzeylerinde artışla birlikte atopik bir zemin olduğunu göstermiştir. Hipertiroidisi ve allerjik astımı olan hastalara hipertiroidi kontrolü için beta bloker verilirken dikkatli

olunmalıdır. Klinik gözlemler hipertiroidizm, özellikle de Graves hastalığı ile pulmoner arter hipertansiyonu arasındaki ilişkiyi bildirmiştir. Gravesli annelerin yenidoğan bebeklerinde ciddi pulmoner hipertansiyon ve solunum yetmezliğiyle ilişkili büyüme ve gelişme bozukluklarının geliştiği görülmüştür.

Ayrıca bazı bildirimlerde propiltiurasil ile tedavi edilen Graves hastalarında wegener granülomatosisi ile bir ilişki gösterilmiştir (44,45).

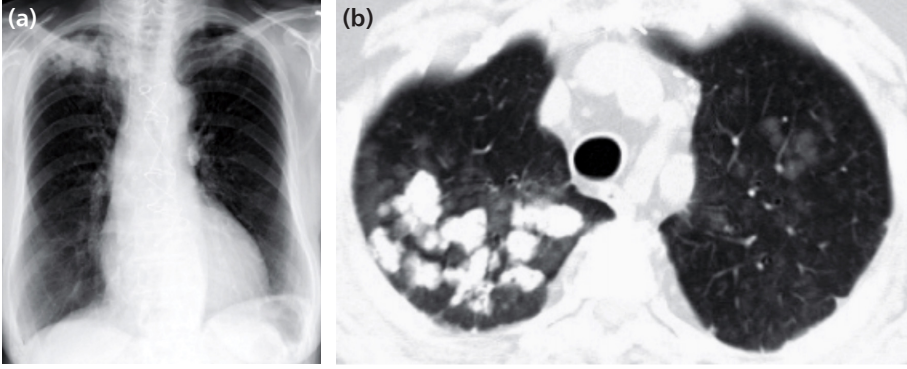
Paratiroid Hastalıkları

Hiperparatiroidi

Kronik böbrek yetmezliğinde görülen sekonder hiperparatiroidide tipik olarak akciğerde metastatik kalsifikasyonlar görülür. Metastatik kalsifikasyon; kalsiyum tuzlarının normal dokuda birikmesiyle oluşur, aksine distrofik kalsifikasyon, granülomatöz süreçlerde olduğu gibi hastalıklı dokuda kalsiyum birikmesiyle oluşur. Nodüler kalsifikasyon akciğer dokusunda, bronş duvarlarında ve pulmoner arterlerde gelişebilir. Kalsiyum tuzları daha çok alkali ortamlarda çökme eğilimindedir. Ventilasyon perfüzyon oranı yüksek olan ve pH'nın bazallere göre daha alkali olduğu apekslerde birikme eğilimindedir (1). 3-10 mm boyutlu septal kalınlaşma ve fibrozis nodüler kalsifikasyona eşlik eder. Nodüler görünüme ek olarak, yamalı konsolidasyon ve buzlu cam dansitesinde görünüm izlenebilir. Toraks BT de direkt grafiden daha iyi görülürler. Ancak az miktarda kalsiyum birikintileri kemik sintigrafisinde toraks BT den daha iyi görülür. Son dönem böbrek yetmezliği ve metastatik kalsifikasyonları olan hastaların çoğu asemptomattır, pulmoner fonksiyonları normaldir (46). Yoğun kalsifik nodül birikimi olan hastalarda dispne, nonproduktif öksürük ve çok nadiren solunum yetmezliği gelişebilir. Yaygın metastatik kalsifikasyonun izlendiği hastalarda restriktif bozukluk, hipoksemi ve DLCO da azalma görülür. Paratiroidektomi ya da vitamin D analogları ile tedavi organlardaki kalsiyum-fosfor birikimini azaltıp pulmoner fonksiyonları düzeltir (47). Uzun zamandır diyalize giren son dönem böbrek yetmezlikli hastaların 1/3'ünde pulmoner hipertansiyon görülür ancak bu durum kalsiyum seviyesi ve pulmoner arterlerdeki kasifik nodüllerin yoğunluğuyla doğru orantılı değildir.

Paratiroid bezinin kist, benign ya da malign tümörlerle boyutunun artması trakeaya bası yapabilir ya da ses kısıklığına neden olabilir. Cerrahi olarak eksize edilebilir (46-48). Hiperparatiroidide kas güçsüzlüğü ve yorgunluk görülür (**Şekil 3**) (46).

D vitamini eksikliği astım şiddetinin artışıyla, çocuklarda da astım atak riskinin artışıyla ilişkilendirilmiştir. Vitamin D eksikliği sigara içenlerde solunum fonksiyonlarında daha hızlı bir düşüşle ilişkilendirilmiştir. Ancak KOAH alevlenmeleri ile henüz ilişkilendirilmemiştir (1).



Şekil 3: Metastatik kalsifikasyon (a) PA akciğer grafisi, (b) aksiyel toraks tomografi görüntüsü; hiperparatiroidide görülebilen akciğerin apeksini tutan metastatik kalsifikasyon görünümü (46).

Hipoparatiroidi

Paratiroid hormon sekresyonunun azalmasında hipokalsemi ve hiperfosfatemi görülür. Kaslarda aşırı uyarılabilirlik ve ciddi eksikliklerde tetani nöbetleri görülebilir. Hastalarda bronkospazm, diafragma ve göğüste kontraksiyonlar, çocuklarda ve infantlarda laringospazm görülebilir (49,50).

Adrenal Hastalıklar

Endojen Cushing Sendromu

Cushing sendromu ya da kronik endojen hiperkortizolizm adrenal bezden otonom ve yoğun biçimde kortizol salgınımıyla karakterize ciddi bir endokrin hastalıdır (51). Endojen hiperkortizolizme hipofiz adenomları, adrenal bezin adenomları veya adenokarsinomalar, ektopik olarak Adrenokortikotrop hormon (ACTH) salgılayan küçük hücreli akciğer kanserleri, karsinoid tümörler, gastriinomalar, feokromasitoma ya da pankreas adenokarsinomaları neden olabilir. Kortizol seviyeleri ektopik ACTH salgınımında, adrenal neoplazilerde hipofiz neoplazileriyle karşılaştırıldığında anlamlı biçimde yüksektir (52,53).

Artmış kortizol seviyeleri özellikle mukokutanöz fungal enfeksiyonlara ve fırsatçı pulmoner enfeksiyonlara neden olur. Bu hastalardaki akciğer enfeksiyonlarının tanısında semptomların nonspesifik olması nedeniyle gecikme yaşanır. Prognoz genellikle kötüdür. En sık pulmoner enfeksiyon nedenleri *Pneumocystis jiroveci*, *Aspergillus fumigatus*, *cryptococcosis* ve tüberkülozdur. Pulmoner *cryptococcosis* çoğunlukla immünsüpre hastalarda görülür. *P.jiroveci* pnömonisi daha çok yüksek sabah kortizol seviyeleri olanlarda görülür. Tedavide antibiyoterapiye ek olarak

kortizol seviyesinin düzeltilmeside çok önemlidir (54). Cushing sendromu ayrıca hiperkoagulasyon ve klinik olarak anlamlı tromboembolik olaylardada ilişkilidir (55).

Adrenal Yetmezlik

Primer adrenal yetmezlik (Addison hastalığı), ya da sekonder adrenal yetmezlik (ekzojen kortizon tedavisinin kesilmesi ya da hipotalamo hipofizer aksdaki bozukluğa bağlı) şeklinde görülebilir. Gelişmiş ülkelerde adrenal yetmezlik %70-80 otoimmün kaynaklı iken gelişmekte olan ülkelerde hastaların çoğunda etyoloji tüberkülozdur (56). Etiyolojide tomografi bazı durumlarda yararlı olabilir, tüberküloz ve histoplazmoziste adrenal bezde kalsifikasyon görülür (57). Adrenal yetmezlik çok düşük doğum ağırlıklı infantlarda strese bağlı görülebilir ve bu bebekler bronkopulmoner displaziye daha yatkındırlar. Bazal kortizol seviyeleri normal olan kişilerde stres durumunda artan kortizol düzeyi toplumdan kazanılmış pnömonide klinik kötüleşmede bağımsız bir risk faktörüdür (58).

Feokromastoma

Feokromositoma çoğunlukla adrenal bezlerde lokalize olan nöral krest hücrelerinin tümörü olup katekolamin sentezinde bulunmaktadır. Hipertansiyon, çarpıntı, baş ağrısı, göğüs ağrısı ve karın ağrısı sık görülen semptomlardır. Bazen pulmoner ödeme yol açabilir. Feokromositoma üç mekanizma ile pulmoner ödeme yol açabilir; 1- Kardiyomiyopati veya miyokardit, 2- Pulmoner venlerin konstriksiyonu ile hidrostatik basınçta artış ve 3- Kandaki katekolamin hormon düzeylerinin yükselmesi ile pulmoner kapiller ağız permeabilitesinde artış. Akut dispne ile başvuran hastaların ayırıcı tanısında feokromositoma akılda tutulmalıdır (59).

Growth Hormon (GH) Sekresyon Bozuklukları

Akromegali

Akromegali yetişkinlerde GH sekresyonunun artışıyla seyreden çoğunlukla hipofiz bezinin benign adenomlarından kaynaklanan bir durumdur. Nadiren bronşiyal karsinoid ve küçük hücreli karsinomda GH salınımı artar (2). Klinik olarak akromegali aşırı kemik büyümesi, yumuşak doku hipertrofisi ve yüz özelliklerinin kabalaşmasıyla karakterizedir. Akromegalide nazal polipler, makroglossi, orofaringeal hava yolu daralması, vokal kord açıklığında kısıtlanma ve ödem gözlenebilir. Solunum sisteminde izlenen değişikliklerde bu durumlarla ilişkilidir (1,60). Obstruktif uyku apnesi (OSAS), vokal kord disfonksiyonu, ekstratorasik hava yolu obstruksiyonu gelişebilir. OSAS hipofiz ablasyonu ve somatostatin analogları ile tedavi edildiğinde

iyileşebilir. Ancak tedaviye rağmen OSAS ın devam etmesi üst hava yolu yeniden yapılanmasına bağlıdır. Bu hastalarda santral uyku apneside oldukça yaygındır. Tipik olarak Total akciğer kapasitesi (TLC) ve vital kapasite (VC) artar. Artış akciğer volümlerinin olası nedeni alveollerdeki hipertrofi, genişleme ya da artış alveol sayısının artışıdır. Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) normal sınırlarda olabileceği gibi artabilir.

Omurga ve kaburga morfolojisindeki değişiklik akromegali hastalarındaki varil göğüs görünümünü oluşturur. Buna ek olarak solunum kas gücünde azalma artmış dispne ve egzersiz sırasındaki yorgunluğa neden olur. Akromegalilerin %30-%50 sinde akım volüm eğrisinde ekstratorasik değişken hava yolu kısıtlaması gözlenir. Vokal kord fiksasyonu, vokal kord ödemi ve makroglosi nedeniyle entübasyon sırasında bu hastalarda zorluk yaşanabilir (61–63).

Paraneoplastik Sendrom

Paraneoplastik sendromlar (PNS), primer tümörün kendisine veya metastazlarına ait fiziksel etkilerden kaynaklanmayan, ancak tümörün varlığına bağımlı ve paralel olarak gelişen belirti ve bulgulardan oluşan klinik tablodur. Paraneoplazi veya paraneoplastik sendrom (PS) olarak isimlendirilir. Bu fenomen sıklıkla tümör hücreleri tarafından salgılanan humoral faktörlerle ya da tümör hücrelerine karşı gelişen immün yanıtla ilişkilidir (64). Paraneoplaziler varlığı bilinen bir tümörün seyri sırasında ortaya çıkabildiği gibi, altta yatan bir tümörün ilk ve tek belirtisi de olabilir ki bu durumda paraneoplazinin tanısı kanserin henüz okkült dönemde, yani erken evrede saptanabilmesi açısından önemlidir. Kanserli hastaların yaklaşık %7-10'unda tanı sırasında, %50 kadarında da hastalığın seyri sırasında PS mevcuttur (65). Kanserlin seyrinde görülen direkt, metastatik veya tedaviyle ilişkili komplikasyonlarla kıyaslandığında çok daha seyrek görülmelerinden dolayı paraneoplazilerle ilgili prospektif çalışmalar sınırlıdır. Buna karşılık sık görülen paraneoplazilerin bilinmesi önemlidir, çünkü bilinen tümör tanısı olmayan bazı hastalar PNS kliniğiyle başvurabilir ve bundan sonra yapılan araştırmalar sonucu tümör varlığı gösterilebilir (**Tablo 1**) (66).

Karsinoid Sendrom

Karsinoid sendrom (KS), polipeptitler, vazoaaktif aminler ve prostaglandinler gibi çeşitli hümmoral faktörlerin salgılanmasıyla ilişkili paraneoplastik bir sendromdur (67). Ana semptomları muhtemelen taşikardi ve hipotansiyona bağlı gelişen epizodik yüz kızarmaları, ishal, bronkokonstrüksiyon, venöz telenjektazi, dispne ve nihayi olarak gelişen fibröz komplikasyonlar mesenterik ve retroperitoneal karsinoid kalp

Tablo 1: Sık görülen endokrin paraneoplaziler (64)

Sistem	Paraneoplazi	Mekanizma	İlişkili tümör
Endokrin		Tümör tarafından ACTH ve benzer özellikte hormon/hormon prekürsörü üretimi	Küçük hücreli akciğer kanseri ve bronşial karsinoid (%50-60), timus, pankreas, adrenal, meduller tiroid kanseri, GİS, over
	Hiperkalemi	Tümör tarafından PTHrP üretimi, osteoklastları aktive eden sitokinlerin salınımı, artmış 1-25(OH)2Vitamin D sentezi	Akciğer kanseri (özellikle skuamöz hücreli), renal hücreli kanser, lenfoma ve lösemiler, multiple myelom, meme over, baş boyun tümörleri
	Uygunsuz ADH salınımı sendromu	Cushing Sendromu Tümör tarafından ADH üretimi	KHAK, lenfomalar, mezotelyoma, mesane, timus, prostat, pankreas, GİS, baş-boyun, endometrium, beyin, meme kanseri
	Hipoglisemi	Tümör tarafından IGF-II üretimi	Mezenkimal tümörler ve hepatik sarkomlar (%60-70) adrenal, GİS, akciğer kanserleri
	Jinekomasti	Tümör tarafından CG üreimi	Akciğer, hepatosellüler kanser, renal hücreli kanser
	Akromegali	Tümör tarafından GHRH üretimi	Bronşial karsinoid, pankreas adacık tümörleri

GH: Growth hormon; PTHrP: Parathormon ilişkili peptid; ADH: Antidiüretik hormon; IGH: İnsülin growth hormon; CG: Koryonikgonodotropin; GHRH: Büyüme hormonu salgılatıcı hormon; KHAK: Küçük hücreli akciğer karsinomu.

hastalıklarıdır (68). Karsinoid sendrom çoğunlukla nöroendokrin tümörlerle ilişkilidir. Nöroendokrin tümörlerin büyük çoğu karaciğer metastazları, daha az kısmı bronşiyal karsinoidler ve daha da az bir kısmı pankreas tümörleriyle ilişkilidir. Karsinoid sendrom ile ilişkili 40'tan fazla madde bildirilmiştir. Bu maddeler, sendromla ilişkili primer belirteç gibi görünen serotonin (5-HT) ve histamin, kallikrein, prostaglandinler ve taşikinin 2 dir (69). KS tanısı, 24 saatlik bir idrar örneğinde karsinoid semptomlarının ve yüksek hidroksiindolasetik asid düzeylerinin gösterilmesini gerektirir. Bu testin KS için duyarlılığı ve özgüllüğü, karakteristik semptomları olan hastalarda %90'dan fazladır. KS tedavisinin temelini, octreotid ve lanreotid gibi somatostatin analoglarının kullanılması oluşturur (68,69).

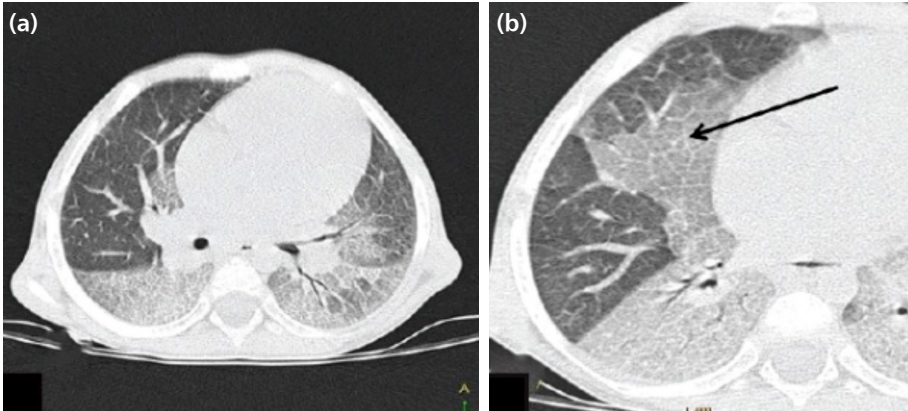
Reprodüktif Sistem Hastalıkları

Az sayıdaki üreme sistemi hastalığı solunum sistemi üzerindeki etkisi bilinmektedir (2). Malign ve iyi huylu over tümörleri (Meigs sendromu) bazen asitle eşlik eden tek taraflı veya iki taraflı plevral koleksiyonlar geliştirir. Koryokarsinoma veya Sertoli-Leydig hücre tümörleri, akciğer metastazlarını indükleyebilir. Tekrarlayan katamenial pnömotoraksa neden olan diyafram veya plevrada spesifik dokuya sahip endometriozis vak'aları tarif edilmiştir (70). Obstrüktif uyku apnesinin (OUAS) polikistik over sendromunda, %17–44 veya postmenopozal dönemde, %2.7, premenopozdaki prevalansı %0.6'dır (71).

Nadir Görülen Metabolizma Hastalıkları

Gaucher Hastalığı

Gaucher hastalığı, glucocerebrosidase eksikliğinden kaynaklanan otozomal resesif bir hastalıktır. Sonuç olarak, karaciğer, dalak, kemik iliği ve akciğer gibi organlarda Gaucher hücreleri olarak bilinen lipid yüklü makrofajların birikimi vardır. Aşkenazi Yahudilerinde hastalık daha yaygındır (72). Bu hastalar hepatosplenomegali, kemiksi ve nörolojik tutulum ile birlikte, nistagmustan şiddetli zeka geriliğine kadar değişiklik gösterir. Akciğer tutulumunda, radyolojik olarak retikülonodüler ve milier infiltrasyonlar görülür. Bu hastalarda akciğer enfeksiyonlarının insidansı artmıştır. Kan tetkiklerinde serum ACE düzeyleri yükselmiş olarak bulunur (Şekil 4) (72,73).



Şekil 4: (a, b) Gaucher hastalığında akciğer tutulumunda lipid yüklü makrofaj birikiminin HRCT aksiyel kesit görünümü (73).

Neman Pick Hastalığı

Neiman Pick Hastalığı nadir görülen otozomal resesif geçiş gösteren bir lizozomal depo hastalığıdır. Çeşitli dokularda, özellikle karaciğer ve dalakta, lipid yüklü makrofajların (Niemann-Pick hücreleri olarak adlandırılan) birikimi ile ilişkili asit sfingomyelinaz aktivitesinin eksikliğinden kaynaklanır.

Solunum hastalığının ilerlemesi, alveoler septa, bronşiyal duvarlar ve plevranın Niemann-Pick hücrelerinin birikmesi nedeniyle gelişir (74). Bronkoalveolar lavajın önemli tanısıl değeri vardır, çünkü karakteristik Niemann-Pick hücrelerinin varlığını gösterir. Radyografik bulgular retiküler veya retikülonodüler bir paternden ve nihayetinde esas olarak alt akciğer bölgelerini tutan bal peteğine kadar değişir. Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi ile tanımlanan en yaygın değişiklikler buzlu cam opasiteleri, hafif düz interlobular septal kalınlaşma ve intralobüler çizgilerdir (75).

Fabry Hastalığı

Glikosfingolipid metabolizmasının kalıtsal bir kusurudur. Telenjektatik deri lezyonları, terleme azlığı, kornea opaklığı, ekstremitte ağrıları, zaman zaman ateş, böbrek yetersizliği, dolaşım, merkezi sinir sistemi ve sinir sistemi lezyonlarıyla seyredir. X kromozomuna bağlı geçiş gösterir. Fabry hastalığı lisosomal depo hastalıklarının en sık görülenlerindedir (38). Angiokeratoma denen deri lezyonları histolojik olarak tipik sayılabilir. Telenjektaziler en erken belirtidir ve çocukluktan itibaren belirdiği için tanıyı ilk akla getiren semptomdur. Ağrı krizleri hastanın en çok şikayetidir. Ekstremitelerde, topuklarda ve avuçlarda çok ızdırap verici yanma tarzında ağrılar olur. Ağrı krizleri periferik sinirlerin tutulması ile ilgilidir. Yaş ilerledikçe kalp-damar sistemi ve böbreklerin tutulması ön plana geçer. Kronik bronşit bulunabilir. Ortalama ömür 40 yaş civarındır. Tekrarlayan akciğer enfeksiyonları ve hemoptizi varlığında akciğer tutulumu düşünülmelidir. Trakea ve bronşlarda angiomatöz lezyonların varlığında havayolu obstrüksiyonları gelişir (76,77).

Mukopolisakkaridozis

MPS, çeşitli enzimlerdeki eksiklikler ile karakterize nadir görülen lizozomal bozukluklar grubudur. Solunumsal sorunlar glikozaminoglikan (GAG)/oligosakkarit birikimine bağlıdır. Bu depolanmaya bağlı olarak hastalığın başlangıç dönemlerinde üst hava yolunda daralma görülür. Trakeabronşiyal ağaçta meydana gelen darlık hastalığın ilerleyen dönemlerinde görülür ve ölümlü sonuçlanabilir. Restriktif akciğer hastalığı belirgin iskelet tutulumu olan hastalarda, özellikle MPS IV (Morquio) ve MPS VI (Maroteaux-Lamy) de görülür. Diğer yaygın bulgular rinosinüzit, kronik otitis media, sık ve enfeksiyonlara neden olan üst ve alt hava yollarında yoğun salgıların

birikmesi, gürültülü solunum ve uyku apneleridir. Sonunda solunum yetmezliğine yol açan trakeobronkomalazi ve trakeal tıkanma kondrositler ve hücre dışı trakea matrisinde GAG/oligosakaritler birikimi ile oluşur (78).

Lipoid Proteinozis

Lipoid proteinoz, amorf bir hyalin materyalinin hücreler arası birikmesi ile karakterize nadir görülen otozomal resesif bir hastalıktır. Esas olarak bu bu hyalin birikimi, üst gastrointestinal sistemin cilt ve mukozal membranlarının yanı sıra merkezi sinir sistemi, akciğer, lenf bezleri ve çizgili kasları içerir. Etiyoloji ve patogenez bilinmemektedir. İnfantil ses kısıklığı, gırtlak infiltrasyonuna bağlı olarak hastalığın sık görülen bir bulgusudur (79). Pulmoner kapillerlerin duvarlarında infiltrasyon olduğunda radyolojik olarak her iki akciğerde diffüz olarak retikülönodüler görünüm oluşur. Akciğerlerin diffüzyon kapasitesinde azalma, hipoksemi ve efor kapasitesinde azalma görülür (80).

KAYNAKLAR

1. Zimmerman L. *Pulmonary complications of endocrine diseases*. In: Broaddus VC, Mason RJ, Ernst JD, King TE, Lazarus SC, Murray JF, editors. *Murray and Nadel's Textbook of respiratory medicine*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016.
2. Lencu C, Alexeescu T, Petrulea M, Lencu M. *Respiratory manifestations in endocrine diseases*. *Clujul Med* 2016 ;89: 459-63.
3. *American Diabetes Association: Statistics about diabetes*. *National Diabetes Statistics Report*, June 10, 2014.
4. *Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II*, 2010.
5. Cho NH, Chan JC, Jang HC, Lim S, Kim HL, Choi SH. *Cigarette smoking is an independent risk factor for type 2 diabetes: a four year community based prospective study*. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 71: 679-85.
6. Willi C, Bodenmann P, Ghali WA, Faris PD, Cornuz J. *Active smoking and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis*. *J Am Med Assoc* 2007; 298: 2654-64.
7. Reis JP, Loria CM, Sorlie PD, Park Y, Hollenbeck A, Schatzkin A. *Lifestyle factors and risk for newonset diabetes: a population-based cohort study*. *Ann intern med* 2011; 155: 292-9.
8. Jeon CY, Murray MB. *Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies*. *PLoS Med* 2008; 5: 1091-101.
9. Walrand S, Guillet C, Boirie Y, Vasson MP. *In vivo evidence that insulin regulates human polymorphonuclear neutrophil functions*. *J Leukoc Biol* 2004; 766: 1104-10.
10. Atac G, Sevim T, Gungor G, Erdal NB, Ozmen IG, Horzum G, et al. *The factors influencing time to sputum smear and culture conversion among patients with pulmonary tuberculosis*. *Turk Thorac J* 2001; 2: 16-20.
11. Ruiz M, Ewig S, Marcos MA, Martinez JA, Arancibia F, Mensa J, et al. *Etiology of community-acquired pneumonia: impact of age, comorbidity, and severity*. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;

- 160: 397-405.
12. Thomsen RW, Hundborg HH, Lervang HH, Johnsen SP, Schonheyder HC, Sorensen HT. Risk of community-acquired pneumococcal bacteremia in patients with diabetes: a population-based case-control study. *Diabetes Care* 2004; 275: 1143-7.
 13. Lee FY, Mossad SB, Adal KA. Pulmonary mucormycosis: the last 30 years. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1301-9.
 14. Van den Borst B, Gosker HR, Zeegers MP, Schols AM. Pulmonary function in diabetes: a meta-analysis. *Chest* 2010; 138: 393-406.
 15. Niranjana V, McBrayer DG, Ramirez LC, Raskin P, Hsia CC. Glycemic control and cardiopulmonary function in patient with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med* 1997; 103: 504-13.
 16. Brandstetter RD, Tamarin FM, Washington D, Wing M, Eufemio M. Occult mucous airway obstruction in diabetic ketoacidosis. *Chest* 1987; 91: 575-8.
 17. Keton JG, Collins FF. Exceptionally high arterial oxygen tension in diabetic ketoacidosis. *South Med J* 1979; 72: 1127-8.
 18. Tillman CR. Hypokalemic hypoventilation complicating severe diabetic ketoacidosis. *South Med J* 1980; 73: 231-3.
 19. Mustonen JN, Uusitupa MI, Tahvanainen K, Talwar S, Laakso, Lansimies E, et al. Impaired left ventricular systolic function during exercise in middle-aged insulin-dependent and noninsulin-dependent diabetic subjects without clinically evident cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 1988; 62: 1273-9.
 20. Jermendy G, Khor S, Koltai MZ, Pogotsa G. Left ventricular diastolic dysfunction in type I (insulin dependent) diabetic patients during exercise. *Cardiology* 1990; 77: 9-16.
 21. Chertow BS, Kadzielawa R, Burger AJ. Benign pleural effusions in long standing diabetes. *Chest* 1991; 99: 1108-11.
 22. Girard DE, Carson V, Natelson EA, Fred HL. Pneumomediastinum in diabetic ketoacidosis: Comments on mechanism, incidence, and management. *Chest* 1971; 60: 455-9.
 23. Forno E, Celedon JC. The effect of obesity, weight gain, and weight loss on asthma inception and control. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2017; 17: 123-30.
 24. Littleton WS, Tulimat A. The effects of obesity on lung volumes and oxygenations. *Respiratory medicine* 2017; 124: 15-20.
 25. Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A. Solunum sistemi ve hastalıkları temel başvuru kitabı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2010. p. 2319-25.
 26. Marko M, Pawliczac R. Obesity and asthma: risk, control and treatment. *Postepy Dermatol Alergol* 2018; 35: 563-71.
 27. Korten I, Useman J, Latzin P. Lung sparring growth: is the lung not affected by malnutrition? *European respiratory journal* 2017; 5: 49.
 28. Pike K, Jane Pillow J, Lucas JS. Long term respiratory consequences of intrauterine growth restriction. *Semin Fetal Neonatal Med* 2012; 17: 92-8.
 29. Gea J, Murioz AS, Chalela R. Nutritional status and muscle dysfunction in chronic respiratory diseases; stable phase versus acute exacerbations. *J thoracic Dis* 2018; 10: S1332-S54.
 30. Nafae RM, Mohammed MA, Morsi AF, Ibrahim DA. Thyroid function in respiratory failure patients. *Egypt J Chest Dis Tuberc* 2014; 63: 513-21.
 31. McHenry CR, Piorowski JJ. Thyroidectomy in patients with marked thyroid enlargement: airway management, morbidity, and outcome. *Am Surg* 1994; 60: 586-91.
 32. Torchio R, Gulotta C, Perboni A, Ciacco C, Guglielmo M, Orlandi F, et al. Orthopnea and tidal expiratory flow limitation in patients with euthyroid goiter. *Chest* 2003; 124: 133-40.

33. Meysman M, Noppen M, Vincken W. Effect of posture on the flow-volume loop in two patients with euthyroid goiter. *Chest* 1996; 110: 1615-8.
34. Huysmans D, Hermus A, Corstens FH, Barentsz JO, Kloppenborg PW. Large, compressive goiters treated with radioiodine. *Ann Intern Med* 1994; 121: 757.
35. Hegedüs L, Bonnema SJ. Approach to management of the patient with primary or secondary intrathoracic goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 5155-62.
36. Noppen M, Poppe K, D'Haese J, Meysman M, Velkeniers B, Vincken W. Interventional bronchoscopy for treatment of tracheal obstruction secondary to benign or malignant thyroid disease. *Chest* 2004; 125: 723-30.
37. Ladenson PW, Goldenheim PD, Ridgway EC. Prediction and reversal of blunted ventilatory responsiveness in patients with hypothyroidism. *Am J Med* 1988; 84: 877-83.
38. Milla CE, Zirbes J. Pulmonary complications of endocrine and metabolic disorders. *Paediatr Resp Rev* 2012; 13: 23-8.
39. Douglas RC. Pleural effusions with myxedema. *Arch Intern Med* 1983; 143: 2334.
40. Gottehrer A, Roa J, Stanford GS, Chernow B, Sahn SA. Hypothyroidism and pleural effusions. *Chest* 1990; 98: 11302-21.
41. Lin CC, Tsan KW, Chen PJ. The relationship between sleep apnea syndrome and hypothyroidism. *Chest* 1992; 102: 1663-7.
42. Grunstein RR, Sullivan CE. Sleep apnea and hypothyroidism: mechanisms and management. *Am J Med* 1988; 85: 775-9.
43. Gonzales LW, Ballard PL, Ertsey R, Williams M. Glucocorticoids and thyroid hormones stimulate biochemical and morphological differentiation of human fetal lung in organ culture. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 678-91.
44. Martos Velasco J. Primary pulmonary hypertension associated with hyperthyroidism. *Aten Primaria* 1992; 9: 163-4.
45. Ismail HM. Reversible pulmonary hypertension and isolated right-sided heart failure associated with hyperthyroidism. *J Gen Intern Med* 2007; 22: 148-50.
46. Murrís-Espin M, Lacassagne L, Didier A, Voigt JJ, Cisterne JM, Giron J, et al. Metastatic pulmonary calcification after renal transplantation. *Eur Respir J* 1997; 10: 1925-7.
47. Chan ED, Morales DV, Welsh CH, McDermott MT, Schwarz MI. Calcium deposition with or without bone formation in the lung. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1654-69.
48. Hartman TE, Muller NL, Primack SL, Johkoh T, Takeuchi N, Ikezoe J, et al. Metastatic pulmonary calcification in patients with hypercalcemia: findings on chest radiographs and CT scans. *AJR Am J Roentgenol* 1994; 162: 799-802.
49. Brüssel T, Matthay MA, Chernow B. Pulmonary manifestations of endocrine and metabolic disorders. *Clin Chest Med* 1989; 10: 645-53.
50. Shoback D. Clinical practice. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med* 2008; 359: 391-403.
51. Pivonello R, De Martino MC, De Leo M, Lombardi G, Colao A. Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008; 37: 135-49.
52. Ilias I, Torpy DJ, Pacak K, Mullen N, Wesley RA, Nieman LK. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years' experience at the National Institutes of Health. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4955-62.
53. Bodaert G, Grand B, Le Pimpec-Barthes F, Cazes A, Bertagna X, Riguet M. Bronchial carcinoid tumors causing Cushing's syndrome: more aggressive behavior and the need for early diagnosis. *Ann Thoracic Surg* 2012; 94: 1823-9.
54. Graham BS, Tucker WS. Opportunistic infections in endogenous Cushing's syndrome. *Ann In-*

- tern Med 1984; 101: 334-8.
55. Stuijver DJ, Van Zaane B, Feelders RA, Debeji J, Cannageiter SC, Hermus AR, et al: Incidence of venous thromboembolism in patients with Cushing's syndrome: a multi-center cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 3525-32.
 56. Bhatia E, Jain SK, Gupta RK, Pandey R. Tuberculous Addison's disease: lack of normalization of adrenocortical function after antituberculous chemotherapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 48: 355-9.
 57. Vita JA, Silverberg SJ, Golland RS, Austin JH, Knowlton A. Clinical clues to the cause of Addison's disease. *Am J Med* 1985; 78: 461-6.
 58. Watterberg KL, Gerdes JS, Cole CH, Aucott SW, Thilo EH, Mammel MC, et al. Prophylaxis of early adrenal insufficiency to prevent bronchopulmonary dysplasia: a multicenter trial. *Pediatrics* 2004; 114: 1649-57.
 59. Van Iperen CE, Giezen J, Kramer WL, Lips CJ, Bartelink AK. Acute dyspnoea resulting from pulmonary edema as the first sign of a pheochromocytoma. *Respiration* 2001; 68: 323-6.
 60. Sjögren K, Liu JL, Blad K, Skrtic S, Vidal O, Wallenius V, et al. Liver-derived insulin-like growth factor I (IGF-I) is the principal source of IGF-I in blood but is not required for postnatal body growth in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 7088-92.
 61. Melmed S. Acromegaly and cancer: not a problem? *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2929-34.
 62. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev* 2004; 25: 102-52.
 63. Akkoyunlu ME, İlhan MM, Bayram M, Tasan E, Yakar F, Özcelik HK, et al. Does hormonal control obviate positive airway pressure therapy in acromegaly with sleep-disordered breathing? *Respir Med* 2013; 107: 1803-9.
 64. Darnell RB, Posner JB. *Paraneoplastic syndromes*. 1st ed. New York: Oxford University Press; 2011. p. 3-29.
 65. Nathanson L, Hall TC. Introduction: paraneoplastic syndromes. *Semin Oncol* 1997; 24: 265-8.
 66. Dalmau J, Gultekin HS, Posner JB. Paraneoplastic neurologic syndromes: pathogenesis and neuropathology. *Brain Pathol* 1999; 9: 275-84.
 67. Mota JM, Sousa LG, Riechelmann RP. Complications from carcinoid syndrome: review of the current evidence. *Ecancermedalscience* 2016; 8: 662.
 68. Grozinsky-Glasberg S, Grossman AB, Gross DJ. Carcinoid Heart Disease: From Pathophysiology to Treatment- 'Something in the Way It Moves' *Neuroendocrinology*. 2015; 101: 263-73.
 69. Halperin DM, Shen C, Dasari A, Xu Y, Chu Y, Zhou S, et al. Frequency of carcinoid syndrome at neuroendocrine tumour diagnosis: a population-based study. *Lancet Oncol* 2017; 18: 525-34.
 70. Saaresranta T, Polo O. Hormones and breathing. *Chest* 2002; 122: 2165-82
 71. Keefe DL, Watson R, Naftolin F. Hormone replacement therapy may alleviate sleep apnea in menopausal women: a pilot study. *Menopause* 1999; 6: 196-200.
 72. Renapurkar RD, Kanne JP. Metabolic and storage lung diseases: Spectrum of imaging appearances. *Insights Imaging* 2013; 4: 773-85.
 73. Yassa NA, Wilcox AG. High-resolution CT pulmonary findings in adults with Gaucher's disease. *Clin Imaging* 1998; 22: 339-42.
 74. Guillemot N, Troadec C, de Villemeur TB, Clement A, Fauroux B. Lung disease in Niemann-Pick disease. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42: 1207-14.
 75. Mendelson DS, Wasserstein MP, Desnick RJ, Glass R, Simpson W, Skloot G, et al. Type B Niemann-Pick disease: findings at chest radiography, thin-section CT, and pulmonary function

testing. *Radiology* 2006; 238:339-45.

76. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 3733-74.
77. Zarate YA, Hopkin RJ. Fabry's disease. *Lancet* 2008; 372: 1427-35.
78. Muenzer J, Wraith JE, Clarke LA. International Consensus Panel on Management and Treatment of Mucopolysaccharidosis I Mucopolysaccharidosis I: Management and treatment guidelines. *Pediatrics* 2009; 123: 19-29.
79. Singh S, Mittal S, Bhari A, Bhari N. Lipoid proteinosis. *BMJ Case Rep* 2017; 2017. pii: bcr-2017-221632.
80. Weidner WA, Wenzl JE, Swischuk LE. Roentgenographic findings in lipoid proteinosis: A case report. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1970; 110: 457-61.

Sindirim Sistemi Hastalıkları ve Akciğerler

Berat Uslu
Fusun Şahin

Giriş

Solunum yolları ile üst gastrointestinal kanal embriyolojik olarak ortak orjinli olup, anatomik olarak da komşudurlar. Bu yakın ilişkiden dolayı, her iki sistem arasında konjenital bağlantılar görülebilir. Sonradan ortaya çıkan gastroözefageal patolojiler de solunum sistemini etkiler. Her iki sistemle ilişkili olarak lokal nöronal özefagolaringotrakeal refleksler söz konusudur. Bazı solunum yolu hastalıklarıyla gastroözefageal sorunların birlikteliğine sık rastlanmaktadır.

Karın ve toraks boşluğu diyafragma aracılığıyla birbiriyle komşudur ve transdiafragmatik veya retroplöro-peritoneal alandan iki boşluk arasında bağlantı sağlayan anatomik yapılar mevcuttur. Bunlardan başka, hepatik, pankreatik ve intestinal hastalıklarda da solunumsal komplikasyonlar gelişebilir. Bu bölümde gastrointestinal sistem hastalıklarına bağlı olarak ortaya çıkan solunumsal patolojiler gözden geçirilecektir.

Gastroözefageal ve Gastrointestinal Hastalıklar

Gastroözefageal Reflü Hastalığı

Gastroözefageal reflü'nün (GÖR) ABD'de yaşayan yetişkin popülasyonun %10'unu günlük olarak etkilediği tahmin edilmektedir (1). GÖR olayları bebeklerde, çocuklarda ve yetişkinlerde görülebilir ancak GÖR mutlaka patolojik değildir. Normal erişkinlerde 24 saatlik bir süre içerisinde 50 kısa süreli GÖR epizodu (pH 4'ün altında) olabilir,

ancak sağlam savunma mekanizmalarıyla hızlı bir şekilde temizlenirse, bu sekresyonlar proksimal özefagusa ve larinxe ulaşmaz. Gastrik asidin hızla tamponlanması ve gastroduodenal sekresyonların özefagustan temizlenmesi, özefagus hasarını ve/veya solunum yolu komplikasyonlarını önleyebilir. Genellikle düşük pH'a sahip pepsin ya da daha az sıklıkla safra asitleri içeren sekresyonların özefagusa geri akışına bağlı özefagial (örneğin ülserasyon, barrett's özefagusu, strüktür) veya solunum yolu komplikasyonları tespit edilirse, gastroözefagial reflü hastalığı (GÖRH) tanısı koyulabilir (1).

GÖR/GÖRH'nin primer nedeni, alt özefagus sfinkterinin ve antireflux bariyer kompleksinin (özefagus, diyafragmatik hiatus ve mide kardiyasının oluşturduğu açılı form) disfonksiyonudur. Özefagial dismotilite veya gecikmiş gastrik boşalmanın da eklenmesi de kolaylaştırıcı bir faktör olarak karşımıza çıkar. Hiatal herniler, kronik öksürük, tekrarlayan gerilme, hamilelik veya obezite gibi faktörlerin neden olabileceği diyafram üzerindeki baskı ve artan stres nedeniyle zaman içinde giderek artma eğilimindedir. Yaşlanmayla birlikte alt özefagial sfinkter tonusu azalır ve buna bağlı olarak hiatal herni ve GÖRH görülme insidansı artar. GÖR ile ilişkili semptomlar ve/veya sendromlar genellikle yaşlılarda daha yaygın olmakla birlikte, semptomları gençlere göre daha siliktir. Yani yaşlılardaki bu sessiz durum reflü tanısında gecikmelere neden olabilir (1).

Tanı

Ayaktan pH monitorizasyonu, önemli reflüleri tespit etmede ve GÖRH tanısı koymada altın standart olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte reflü içeriği bir pH kateteri tarafından algılanmayacak şekilde zayıf asidik olabilir veya asidik olmayabilir. Empedans monizatorizasyonu, asidik olsun olmasın özefagial reflüyü algılayabilir ve pH testi ile birleştirilerek daha kesin bulgular verebilir. Çok kanallı bir intralüminal empedans-pH kateterinin kullanımı, atipik semptomların nedeni olan nonasidik veya zayıf asit reflüsünün rolü hakkında ilave veriler sağlar. Ek olarak, asit baskılama tedavisi alan hastalarda devam etmekte olan reflünün değerlendirilmesine yardımcı olur. Empedans-pH monitorizasyonu, prob boyunca yerleşen elektrotlar arasındaki sıvı boluslarının elektriksel empedansını ölçerek sıvı hareketinin varlığını ve yönünü tespit edebilir. Bu şekilde pH ve semptomlar arasındaki ilişki korele edilebilir. Geçmişte GÖRH tanısı, anamnez, endoskopi veya baryum özefagogramı ile yapıldığında, kronik öksürüğü olan hastaların yaklaşık %10'unda reflü saptanırken; ambulator empedans-pH izlemesi ile yapıldığında, kronik öksürüğü olan hastaların %40'ında GÖRH olduğu saptanmıştır (2). Reflü'nün hastanın semptomlarına tam katkısını değerlendirmek genellikle zordur. Örneğin, Irwin ve arkadaşları, kontrol edilmesi zor astımı olan hastaların %24'ünde GÖRH'nin klinik olarak sessiz olduğunu bildirmiştir (3). Özefagus ve midenin fleksible endoskopisi, GÖR'nin anatomik nedenlerini ve

GÖRH'a bağlı patolojik değişiklikleri tanımlayabilir. Son olarak, balgam veya bronkoalveolar lavaj sıvısında (BAL) pepsin veya safra asitlerinin tespiti, solunum sistemine mikroaspirasyon için bir biyobelirteç olarak işlev görebilir (4).

GÖR ve Obstrüktif Akciğer Hastalıkları

GÖR doğrudan mikroaspirasyonlarla özefagobronşiyal refleksi aktive ederek ya da dolaylı olarak öksürük refleksinin hassasiyetini artırarak (her ikisi de nervus vagus aracılığıyla gelişir) öksürüğü tetikleyebilir. Birçok araştırma, GÖR/GÖRH'nın astımlı hastalarda oldukça yaygın (%34-89) olduğunu göstermiştir ve GÖR, yaşlılarda astım alevlenmelerinden dolayı hastaneye yatış için bir risk faktörü olarak rapor edilmiştir. GÖR/GÖRH'nin kronik obstrüktif akciğer hastalığı ile ilişkisi daha az çalışılmakla birlikte hastalık şiddeti ve KOAH alevlenme riskindeki artışın ilişkili olduğu görülmektedir.

Çeşitli çalışmalar, patolojik GÖR'nin kistik fibrozis (KF) hastalarında hem çocuklar hem de yetişkinlerde %90'a varan oranlarda yaygın olduğunu göstermiştir. GÖR sıklıkla asemptomatik olsa da hem pepsin hem de safra asitleri, KF'li hastaların BAL sıvısı veya balgam/tükürük örneklerinde kontrol grubuna göre önemli ölçüde yüksek bulunmuştur. KF dışı bronşektazili hastalarda da patolojik GÖR prevalansının %50'ye kadar çıktığı gösterilmiştir (1–5).

GÖR ve İnterstisyel Akciğer Hastalığı

Vak'a serileri ve gözlemsel çalışmalar GÖRH'nın idiyopatik pulmoner fibrozis (IPF)'de hastalık progresyonu için bir risk faktörü olduğunu ve antireflu tedavilerin surviyi uzatabildiğini, akut hastalık alevlenme insidansını azaltabildiğini göstermiştir. İPF'li hastalarda pepsin ve safra asit konsantrasyonlarının (tükürük ve BAL sıvısı) yüksek olduğu, ancak anlamlı GÖR'lü hastaların yarısına kadar kısmında tipik semptomların olmadığı veya asemptomatik olduğu görülmüştür (6–8).

Uyku Bozuklukları ve Gör

Uykuya bağlı GÖR, obstrüktif uyku apnesi olan hastalarda sık görülür ve sürekli hava yolu basıncı ile başarılı tedavi, uykuya bağlı reflüyü azaltabilir.

Tedavi

GÖRH olan hastalar için tedavi önerileri fazla kilo durumunda kilo kaybı, yatağın başının kaldırılması ve yatmadan önceki 2 ila 3 saat içinde yemek yemekten kaçınmayı içerir (9). Proton pompa inhibitörü (PPI), semptomların rahatlaması ve ero-

ziv özefajitin iyileşmesi için tercih edilen ilaçlardır. PPI'leri günde bir kez, günün ilk yemeğinden 30 ila 60 dakika önce alınmalıdır. Günde bir kez PPI tedavisine kısmi yanıt veren hastalar için ilacın zamanlaması ve/veya günde iki kez doz ayarlaması ile özel uygulama düşünülmelidir (Sabah-akşam veya ilaç alımının geceye kaydırılması gibi). PPI ile tedavinin etkinliğini güvenilir bir şekilde belirlemek için en az 3 ay boyunca yeterli dozlarda verilmelidir. PPI'lere cevap vermeyenler daha fazla değerlendirme için yönlendirilmelidir. İlaç bırakıldıktan sonra tekrarlayan semptomları olan GÖR hastalarında ve eroziv özefajit, Barrett özefagusu gibi komplikasyonları olan hastalarda isteğe bağlı veya aralıklı tedavi dahil olmak üzere en düşük etkili dozda idame tedavi düzenlenmelidir. PPI tedavisi başarısız olduğunda, göz önünde bulundurulması gereken diğer tedavi stratejileri arasında prokinetik ajanlar ve cerrahi girişimler vardır. Prokinetik ajanlar özefagus kasılmasını iyileştirir ve hem düşük özefagus sfinkter basıncını hem de gastrik boşalmayı artırır. Nissen fundoplikasyon gibi cerrahi girişimler, diğer tüm terapötik yaklaşımların başarısız olduğu zaman düşünülecek alternatif bir tedavidir.

İnflamatuvar Barsak Hastalıkları

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarının (İBH) ekstraintestinal komplikasyonları hemen hemen tüm organ sistemlerinde tanımlanmıştır. Şaşırtıcı bir şekilde, akciğer tutulumu diğer organ tutulumlarından çok daha az sıklıkla görülür (10). "Şaşırtıcı" diyoruz, çünkü bağırsak ve akciğerler, ortak bir embriyolojik kökene sahiptirler ve bu nedenle immünolojik aracılı komorbiditelere karşı benzer hassasiğe sahip olabilirler. Pulmoner komplikasyonlar, ülseratif kolitte crohn hastalığına göre daha sık görülür. Akciğer tutulumu her yaşta gelişebilir ve bazı durumlar (örn. hava yolu hastalığı) kadınlarda erkeklere göre daha sık görülür. Çoğu durumda, solunum semptomları İBH tanısı konulduktan birkaç yıl sonra ortaya çıkmaktadır. Bununla birlikte, solunum semptomları bağırsak hastalığının semptomlarından önce veya eş zamanlı olarak da ortaya çıkabilir. Semptomsuz hastalarda bile, karbon monoksit (DLCO) difüzyon kapasitesinin azalması ve 1. saniye zorlu ekspiratuar volümün azalması, rezidüel hacimde ve bronşiyal aşırı duyarlılıkta artış gibi solunum fonksiyon testi bozuklukları olabilir.

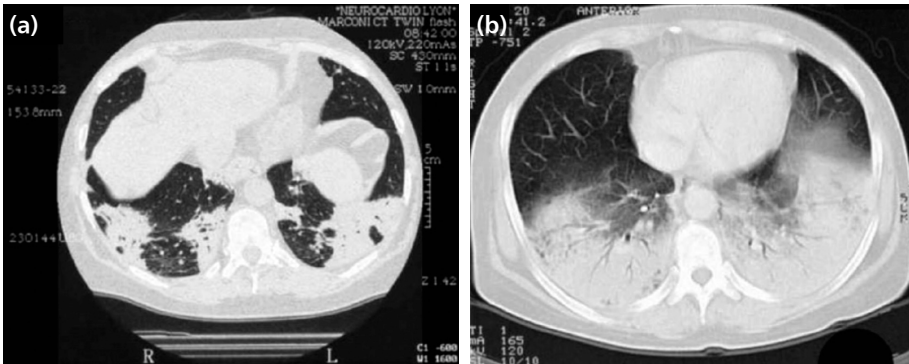
İlaçla ilişkili olmayan pulmoner komplikasyonların çoğu, larinksten bronşiyollere kadar her yerde olabilen hava yolu tutulumunu içerir. Epiglotit, büyük hava yollarında darlık, bronşektazi, kronik bronşit veya bronşiyolit şeklinde olabilir. Endoskopik incelemede belirgin eritem, mukozal ödemi ve hava yolu lümeninin deformasyonu görülmektedir. Biyopsi örneklerinde mukozal ülserasyon, bazal membran kalınlaşması, nötrofil ve plazma hücre infiltrasyonu görülür. Bu hava yolu hastalıkları astım ile birliktelik gösterebilir.

İBH'nın diğer önemli bir pulmoner tutulum şekli parankimal hastalıklar olarak karşımıza çıkar. Kriptojenik organize pnömoni, sarkoidoz, interstisyel fibrozis ve eozinofilik pulmoner infiltrasyon gibi interstisyel akciğer hastalıkları bu gruba dahildir (**Şekil 1**).

Diğer akciğer lezyonları, nadir görülen nekrobiyotik nodüllerdir. Histolojik olarak nekroz zemininde steril nötrofil agregatlarından oluşur. Serozitler plevra ya da perikardı ya da her ikisini birlikte etkiler. Az sayıda vakada ve özellikle aktif hastalık döneminde bildirilmişlerdir. Son olarak, bazı Crohn hastalığı vakalarında kolo-bronşiyal fistüller bildirilmiştir, bunların çoğu sol alt lob pnömonisi ile ortaya çıkmaktadır. Özefagusun tutulumu Crohn hastalığında nadir görülür, ancak birkaç bronkoözefageal fistül vakası bildirilmiştir. Fistül gelişen hastalarının çoğunda cerrahi tedavi gerekir.

İBH'da, hem arteriyel hem de venöz tromboz riski yüksektir ve barsak hastalığının aktif olup olmaması bu riski değiştirmemektedir. Bu popülasyonda antikardiolipin antikorlarının ve diğer prokoagülanların görülme sıklığında artış olduğunu gösteren veriler vardır. Bununla birlikte, İBH tedavisinde kullanılan ilaçların, cerrahi tedavilerin ve cerrahi tedaviler sırasında artan hareketsizliğin de İBH'da artmış tromboembolik olaylara katkısı olduğu düşünülmelidir (11).

Ek olarak İBH tedavisinde kullanılan ilaçlara bağlı olarak gelişen pulmoner bozukluklarda sık görülen manifestasyonlardır. İBH'da ilk basamak tedavide genellikle anti-inflamatuvar ilaç olarak aminosalisilatlar (sülfasalazin, mesalamin) ve glukokortikosteroidler kullanılır. İmmünsupresifler (azatiyoprin, metotreksat) ve tümör nekroz faktörü-alfa (anti-TNF-a) inhibitörleri (infiximab, adalimumab) ciddi ve tedaviye dirençli hastalarda kullanılır. Eozinofilik ve granümatöz pnömoni, interstisyel akciğer hastalığı, pulmoner fibrozis, diffüz alveoler hemoraji ilaçlara bağlı nonen-



Şekil 1: Bilgisayarlı tomografide kriptojenik organize pnömoni, (a) focal yamalı infiltrasyonlar, (b) yamalı infiltrasyonlar (11).

feksiyöz pulmoner komplikasyonlardır. Bunun dışında immunsupresif tedaviler enfeksiyonlara eğilimi artırır. Latent tüberkülozun yeniden aktivasyonu, TNF-alfa hedefli tedavilerin en yaygın olarak bilinen pulmoner komplikasyonudur (11).

İBH ile ilişkili pulmoner komplikasyonu olan hastaların çoğu, inhaler veya oral glikokortikosteroidlerle tedavi edilir. Bu özellikle şiddetli yapısal bozukluğu olmayan hastalarda (örneğin bronşektazi) semptomların hızlı kontrolünü sağlar. İBH ile ilişkili ciddi solunum yetmezliği olan bazı hastalarda akciğer nakli gerçekleştirilmiştir (12).

Hepatik Hastalıklar

Plevral Efüzyon

Plevral efüzyon, karaciğer sirozu olan hastaların %5 ila %10'unda gelişir ve eşlik eden kardiyopulmoner hastalığın yokluğunda hepatik hidrotoraks (HH) olarak adlandırılır. Plevral sıvı enfeksiyonla komplike değilse, hepatik hidrotoraks transüdadır ve en sık sağ hemitoraksta yerleşir. Efüzyonlar ayrıca sol taraflı veya iki taraflı olabilir ve eş zamanlı assit olabilir veya olmayabilir. Efüzyon genellikle hafif ila orta derecede ve asemptomatiktir, ancak bazı durumlarda masif olabilir ve nefes darlığına yol açabilir.

Portal hipertansiyon, asit ve HH gelişiminde esastır. Assit sıvısının periton boşluğundan plevral boşluğa geçmesinde kilit mekanizma, plevraperitoneal iletişimi sağlayan küçük diyafram defektleridir. Bu iletişim ağırlıklı olarak sağ hemidiaframa görülür. Sağ taraftaki baskınlık, karaciğerin çıplak bölgelerinin diyaframla yakın anatomik ilişkisinden kaynaklanır. Ayrıca, sol hemidiafram sağdan daha kalın ve daha kaslıdır. Assitlerin neden olduğu artan karın basıncı ve sirozlu hastalarda yetersiz beslenmenin neden olduğu diyafragma incilmesi bu kusurları genişletmektedir. İspirasyon sırasındaki negatif intratorasik basınç, periton boşluğundan plevral boşluğa tek yönlü akışa katkıda bulunur (13).

Tedavide asit tedavisine benzer şekilde, sodyum kısıtlaması ve diüretikler etkilidir. Bununla birlikte, hastaların %20'sinde refrakter HH gelişebilir, çünkü plevral boşluktan sıvı mobilizasyonu periton boşluğundan daha yavaş olabilir. Refrakter HH'li hastalarda terapötik torasentez, dispnenin hafifletilmesinde iyi tolere edilir ve etkilidir, ancak artmış enfeksiyon, kanama, pnömotoraks ve protein kaybı riski ile ilişkilidir. Bir hastanın maksimum sodyum kısıtlamasına ve yeterli diüretiklere rağmen 2-3 haftada bir terapötik torasentez gerektirmesi durumunda, komplikasyon oranlarının artması nedeniyle alternatif tedavilerin göz önünde bulundurulması önerilmektedir. Transjugüler intrahepatik portosistemik şant, refrakter hidrotoraks için etkilidir ve child-pugh skoru 10'dan küçük, 60 yaşından küçük ve hepatik ensefalopatisi kanıtı bulunmayan seçilmiş hastalarda göz önünde bulundurulmalıdır. Medikal tedavi ve transjugüler

intrahepatik portosistemik şantın başarısız olduğu seçilmiş hastalarda palyatif bir önlem olarak. Plöredezele yapılan sıvı kontrolü, pleval sıvının hızlı bir şekilde yeniden birikmesi nedeniyle transjugüler intrahepatik portosistemik şanttan daha başarısızdır. Göğüs tüpü takılması, sıvı kaybı, protein kaybı, enfeksiyon riski, sıvı kaybına bağlı böbrek yetmezliği riski nedeniyle ampiyem dışında kontrendikedir (13).

Spontan Bakteriyel Plörit

Spontan bakteriyel plörit (SBPL), pnömoni yokluğunda enfekte HH olarak tanımlanır. Spontan bakteriyel ampiyem daha yaygın kullanılmasına rağmen, pleval boşlukta püy varlığı tanısı için gerekli değildir. SBPL insidansı, spontan bakteriyel peritonit insidansına benzerdir. Sirozlu ve assitli hospitalize hastaların %15-20'sinde bildirilmiştir.

Enfekte peritoneal sıvının pleval boşluğa akışının SBPL'e neden olduğu inancının aksine, çalışmalar SBPL'in %40'tan fazla hastada SBP ile ilişkili olmadığını ve bu nedenle parasentezin negatif olduğu ve enfeksiyon düşünüldüğü durumlarda torasentez yapılması gerektiğini göstermiştir. Spontan bakteriyemi sırasında enterik mikroorganizmaların pleval boşluğa girdiği ileri sürülmektedir.

Tanı için; pozitif pleval sıvı kültürü ve 250 hücre/mm³ üzeri polimorfonükleer hücre veya negatif pleval sıvı kültürü ve 500 hücre/mm³ üzeri polimorfonükleer hücre olması, pnömoni veya komşu enfeksiyon olmaması gereklidir. Tedavide 3. kuşak sefalosporinler kullanılır (13).

Hepatopulmoner Sendrom

Sirozlu hastalarda pulmoner dolaşımın ilginç ve tam olarak anlaşılmayan iki bozukluğu vardır. Daha yaygın olanı, primer patolojik sürecin anormal pulmoner vazodilatasyon olduğu hepatopulmoner sendromdur (HPS). Diğeri ve daha az yaygın olanı portopulmoner hipertansiyondur. Burada pulmoner dolaşım anomalisi vazokonstriksiyondur ve HPS'da meydana gelen değişikliklerin tersine vasküler yatağın fibrobliterasyonu vardır. Nadiren, hastalar her iki hastalığın da özelliklerine sahip olabilir.

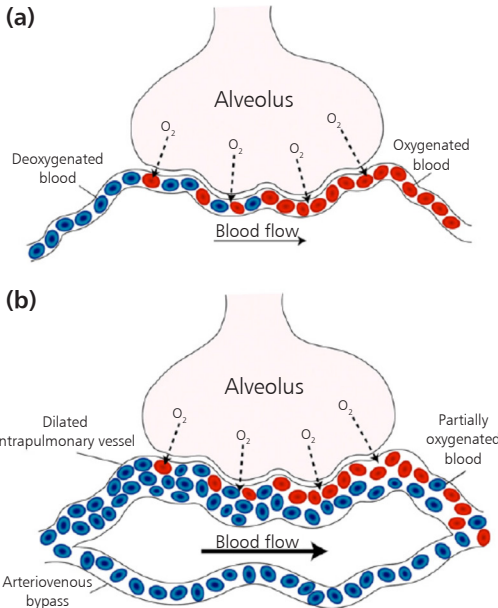
Kennedy ve Knudson, 1977'de hepatopulmoner sendromu (HPS) terimini kullandı (14). HPS, arteriyel oksijenizasyon defekti, intrapulmoner vazodilatasyon ve karaciğer hastalığı triadı ile tanımlanır. Genellikle sirozlu hastalarda teşhis edilir ancak siroz ve portal hipertansiyon, tanısı için ön şart değildir. Kronik siroz olmayan hepatitlerde, siroz olmayan portal hipertansiyonda, budd-chiari sendromunda, hatta fulminan hepatit A ve iskemik hepatit gibi akut karaciğer hastalıklarında da bildirilmiştir (15).

Patofizyoloji

HPS'un patolojik özelliği, pulmoner prekapiller ve kapiller damarların dilatasyonu ve sayısında artıştır. Daha az sıklıkta plevral ve pulmoner arteriovenöz malformasyonlar ve portopulmoner venöz anastomozlar bulunur. Bu durum venöz kanın pulmoner venlere hızlı veya doğrudan geçişine bağlı venöz kanın oksijenlenmesinin bozulmuş olması ile karakterize ventilasyon-perfüzyon dengesizliğine neden olur. Diğer bir mekanizma, alveollerden gelen oksijen moleküllerinin, dilate damarlar nedeniyle venöz kan dolaşımının merkezindeki eritrositlere ulaşamamasıdır. Bu difüzyon bozukluğu, karaciğer hastalığına bağlı artan kalp debisi ile daha da kötüleşir, çünkü kırmızı kan hücrelerinin pulmoner vasküler yapıdan geçiş süresi azalır ve bu nedenle difüzyon için uygun zaman da azalır (**Şekil 2**).

Patofizyolojik mekanizmaları araştıran çalışmalar başlıca nitrik oksit (NO) karbon monoksit (CO), endotelin-1 (ET-1) ve tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) üzerine odaklanmıştır (15).

Karaciğer hasarı, akciğer endotel hücrelerinde endotelin-B reseptörlerinin ekspresyonunu artıran ET-1 salınımını uyarır. Bu reseptörlerin aktivasyonu, endoteliyal nitrik oksit sentaz (eNOS)'ın düzenlenmesi ve NO üretiminde artışa neden olur. Daha sonra damar düzlüğüne yayılan ve damar genişlemesine neden olan NO üretiminin artmasıyla sonuçlanır. NO vasküler düz kas hücrelerinde vasodilatasyona neden olur. Ek olarak, akciğerde bakteriyel endotoksinin artan fagositozu, makro-



Şekil 2:

(a) Normal gaz değişim ünitesi, alveolden pulmoner kapillerlere oksijen difüzyonu (b) hepatopulmoner sendromdaki gaz değişim ünitesi, intapulmoner kapiller damarların dilatasyonu ve bunun sonucunda oksijen difüzyonunda azalma, hızlanmış kan akımı ve direkt arteriovenöz şantlarla birlikte oksijenizasyonun kötüleşmesini yansıtmaktadır (15).

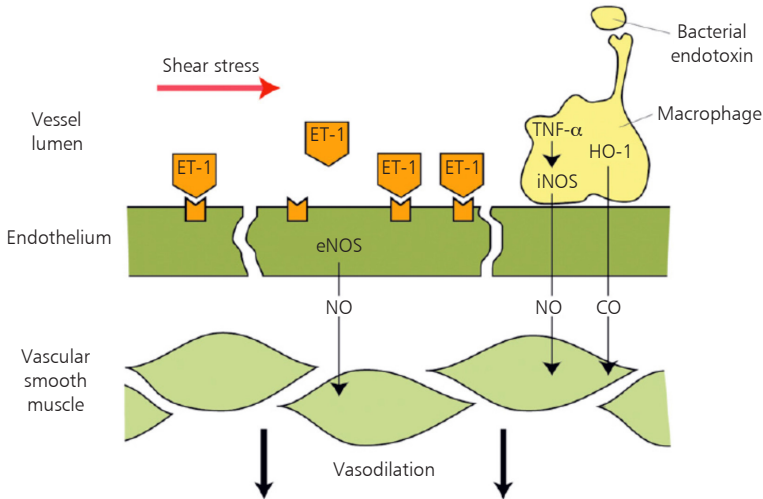
fajlarda, TNF- α aracılığıyla indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS)'ün aktivasyonunu teşvik eder ve bu da NO üretiminin artmasına katkıda bulunur.

Bakteriyel translokasyon ve monosit akümüasyonu pulmoner anjiyogenesi tektileyebilir. Pulmoner intravasküler monosit akümüasyonu vasküler endotelial büyüme faktörlerine bağımlı sinyal yollarının aktivasyonuna neden olur. Bu sinyal yolları normal şartlarda düzenli gaz değişimi ile inhibe olmaktadır.

CO, vasküler düz kas hücrelerinde vazodilatasyona aracılık eder. HPS'lu hastalarda arteriyel karboksihemoglobin seviyeleri yükselir. CO primer olarak hem'in hem oksijenaz (HO) tarafından parçalanmasından oluşur. Sağlıklı kişilerde HO, hem pulmoner endotel hücrelerinde hem de intravasküler makrofajlarda düşük seviyelerde bulunur. Deneysel siroz çalışmalarında HO ekspresyonu artar (15) (**Şekil 3**).

Klinik Bulgular

HPS'un tahmini prevalansı %5 ile %32 arasında değişmektedir. Her yaştan hastaları etkiler. Eforla, istirahat halinde veya her ikisinde de dispne baskın semptomdur. Platipne ve ortodeoksi (ayakta dururken dispne ve arteriyel kanda parsiyel oksijen basıncında (PaO₂), %5 veya daha fazla veya 4 mmHg ya da daha fazla düşme), HPS'lu hastaların neredeyse %25'inde bulunur. Bu durum pulmoner vazodilatasyonun akciğer bazalinde olmasına ve hasta dik olduğunda bu bölgelerde kan akışındaki artışa bağılanır. HPS belirtisi veya semptomu yoktur. Spider nevus, siyanoz, parmaklarda çomaklaşma ve ağır hipoksemi (PaO₂ < 60 mmHg) varlığı kuvvetle HPS'a işaret



Şekil 3: Hepatopulmoner sendromda vazodilatasyondan sorumlu muhtemel mediatörler (15).

eder. HPS'lu hastalar sadece hafif ve orta gündüz hipoksemisi varlığına rağmen uyku sırasında belirgin hipoksemiye sahip olabilirler. Göğüs radyografileri normal olabilir veya bibaziler nodüler veya retikülonodüler opasiteleri gösterebilir. Solunum fonksiyon testlerinde azalmış karbon monoksit için difüzyon kapasitesi izlenir ve bu karaciğer nakli sonrası normalize olmayabilir (13).

TANI

HPS tanısı için; karaciğer hastalığının varlığı, gaz değişimi anormallikleri, daha spesifik olarak artmış alveoler-arteriyel PO_2 farkı (> 15 mmHg) olması, eşlik eden arteriyel hipoksemi (arteriyel $PO_2 < 80$ mmHg) olabilir ya da olmayabilir ve intrapulmoner vazodilatasyona bağlı şanti gösteren pozitif kontrastlı ekokardiyogram veya anormal intravenöz radyoaktif işaretli perfüzyon akciğer taraması yeterlidir. 64 yaşından büyük olanlar için 20 mmHg'ya eşit veya daha büyük bir alveoler-arteriyel PO_2 farkı anormal olarak kabul edilebilir (16).

Kontrastlı transtorasik ekokardiyografi (KTTE), intravenöz ajite salin enjekte edilerek intrapulmoner vazodilatasyonu tespit etmek için yapılan en hassas testtir. Mikrokabarcıklar normal olarak pulmoner dolaşımdan geçmez ve genellikle alveollerde emilir. Pulmoner vazodilatasyon varlığında, kabarcıklar anormal şekilde dilate edilmiş pulmoner vasküler yapıdan geçer ve enjeksiyondan sonraki 3-6 kardiyak siklusda mikrokabarcıklar sol atriumda görüntülenebilir. İntrakardiyak şant varlığında mikrokabarcıklar hemen hemen aynı anda sol atriumda izlenir.

Teknesyum işaretli makro-agregatlı albümin (MAA) partikülleri ile radyonüklid akciğer perfüzyon taraması şanti göstermenin başka bir yöntemidir. 20 ila 50 mikron boyutlarında olan bu parçacıklar, sağlıklı bireylerin pulmoner damarlarında yakalanırken, HPS'lu hastalarda anormal pulmoner damarlardan geçerek beyin, böbrek ve dalakta ortaya çıkarlar. Bu partiküllerin beyindeki ve akciğerlerdeki kantitatif dağılımına dayanarak şant derecesi hesaplanabilir. KTTE ile karşılaştırıldığında, MAA taraması daha az hassastır. Çünkü intrakardiyak ve intrapulmoner şant arasında ayırım yapamaz. Bununla birlikte MAA taraması, şiddetli hipoksemili intrinsik akciğer hastalığı olan hastalarda HPS'nin hipoksemiye katkısının değerlendirilmesinde özellikle yardımcı olabilir ($PaO_2 < 60$ mmHg) (13).

Tedavi

HPS için etkili bir tıbbi tedavi yoktur. Almitrin, antibiyotikler, sarımsak preparatı, beta-bloker, siklooksijenaz inhibitörleri, sistemik glukokortikoidler, siklofosamid, inhale nitrik oksit, nitrik oksit inhibitörleri ve somatostatin ile tedavi girişimleri deneimelerde başarısız olmuştur.

Karaciğer transplantasyonu, tek etkili tedavidir ve HPS'nin tamamen çözülmesine veya gaz değişimlerinde belirgin bir iyileşmeye neden olabilir. PaO₂ 50 ila 60 mm Hg arasında olması karaciğer transplantasyonu için iyi bir göstergedir, ancak PaO₂ 50 mmHg'den düşük hastalar bireysel olarak düşünülmalıdır (13).

Portopulmoner Hipertansiyon

Portopulmoner hipertansiyon (POPH), portal hipertansiyon varlığında artmış pulmoner vasküler rezistansın (PVR) neden olduğu pulmoner arter basıncının yükselmesidir. 25 mmHg'dan yüksek ortalama pulmoner arter basıncı (mPAP), 15 mm Hg'dan düşük pulmoner arter wedge basıncı ve 240 dyn/s/cm-5'ten daha büyük PVR ile karakterize edilir. Birlikte ilerlemiş karaciğer hastalığı olabilir veya olmayabilir.

POPH'un semptom ve bulguları diğer pulmoner arter hipertansiyonlarındakilere benzer ve hastalığın ciddiyetine bağlıdır. Egzersiz dispnesi, hastaların %80'inden fazlasında en sık görülen semptomdur. Göğüs ağrısı, hemoptizi, senkop görülebilir. Hafif POPH hastaları sadece sarılık, palmar eritem, assit ve alt ekstremitte ödemi gibi karaciğer hastalığının işaretlerini gösterebilir. İkinci kalp sesinin pulmoner bileşeninde sertleşme, sol parasternal dolgunluk, juguler venöz distansiyon gibi diğer sağ kalp yetmezliği belirtileri hastalık ilerledikçe fark edilebilir (13).

Patogenez

POPH'un patogenezini tam olarak bilinmemektedir ve muhtemelen çok faktörlüdür. Artmış splanknik sirkülasyon ve portal hipertansiyon ile ilişkili geniş portosistemik şantlar, gastrointestinal sistemden kanın karaciğeri ve normal metabolik fonksiyonlarını atlamasına neden olur. Bu durum pulmoner dolaşımı, ET-1, interlökin-1 ve 6, vazoaaktif intestinal peptid, glukagon, serotonin, tromboksan, bakteri ve endotoksinler gibi güçlü vazoaaktif maddelere maruz bırakır (17). ET-1, güçlü bir sistemik ve pulmoner vazokonstriktördür. Güçlü bir vazodilatör ve hücre büyümesi inhibitörü olan prostasiklin de akciğer parankiminde endotel prostasiklin sentaz eksikliği nedeniyle POPH'lu hastalarda azalmıştır. ET-1 ve prostasiklinin POPH içindeki rolü de ET-1 antagonistlerinin ve prostasiklin analoglarının terapötik rolüyle desteklenir (18,19).

Karaciğer hastalığı olan hastalarda periferik vasküler direnç azalır. Bunu telafi etmek ve pulmoner kan akımını arttırmak için kalp debisi artırılır. Dolaşımdaki bu aşırı yüklenme potansiyel olarak pulmoner vasküler duvar stresine neden olabilir. Bu faktörler ve muhtemelen diğer henüz keşfedilmemiş mekanizmalar, diğer pulmoner arter hipertansiyonlarından ayırt edilemeyen karakteristik pulmoner vasküler pato-

lojiye neden olur. Bu süreç intimal fibroz, endotel ve düz kas hücre proliferasyonu, in-situ tromboz ve pleksojenik arteriyopatiji kapsar.

Tanı

Genel olarak, maksimum hava akımı oranları ve akciğer hacimleri normal veya normale yakındır. Oysa DLCO, arteriyel PO₂ ve alveoler-arteriyel PO₂ farkı, HPS'dan daha az olmasına rağmen düşük saptanabilir. Diğer PH formlarında olduğu gibi, trans-torastik ekokardiyografi POPH için önemli bir tarama aracıdır. İdiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyonlu hastalarla karşılaştırıldığında, POPH'lu hastalarda ortalama pulmoner arte basıncı daha düşük, kardiyak indeks ve mix venöz oksijen satürasyonu daha yüksektir. Sağ kalp kateterizasyonu, POPH'u karaciğer hastalığı ve buna bağlı aşırı hacim yükünden kaynaklanan hiperdinamik durumdan ayırmada son derece önemlidir.

Tedavi

Bu hasta popülasyonundaki tedavinin hedefleri arasında semptomatik rahatlama, egzersiz kapasitesinde iyileşme ve belirli bir hasta grubunda karaciğer transplantasyonunun kolaylaştırılması yer alır.

Oksijen destek tedavisi, hipoksiyi önlemek için genel olarak kullanılır. Diüretikler genel hacim durumunu düzenlemek ve ayrıca dilate sağ ventrikülü boşaltmak için kullanılır. Bu hastalarda hacim durum yönetimi zordur, çünkü bu hastalarda venöz dönüş azalmıştır ve prerenal azotemiye meyillidirler. Kalsiyum kanal blokerleri, pozitif vazoreaktivite testi olan idiyopatik pulmoner arter hipertansiyonlu küçük bir grup hasta için seçilmiştir. Bununla birlikte, POPH'da kontrendikedirler. Çünkü splanknik vazodilatasyona neden olarak portal hipertansiyonu daha da kötüleştirebilirler. Beta-blokerler varis kanaması için profilaktik olarak kullanılır, ancak bazı klinisyenler pulmoner hipertansiyonu daha kötü hale getirebilecek negatif kronotropik ve inotropik etki nedeniyle kullanılmalarını önermezler.

Pulmoner vazodilatörler hem POPH'u tedavi etmede hem de transplantasyona giden vak'alar da köprü olarak kullanılabilir. Prostanoidler (epoprostenol), ET reseptör antagonistleri (bosentan) ve fosfodiesteraz inhibitörleri (sildenafil)'in tümü iyi sonuçlar göstermiştir. (20) Endotelin reseptörü antagonistleri, özellikle de bosentan ile tedavi edilen hastaların karaciğer fonksiyon testlerinin yakından izlenmesini gerektirir. Pulmoner hipertansiyon tedavisi için onaylanan yeni ilaçlarla birlikte bu ajanlar, tek başlarına veya kombinasyon halinde kullanılabilir.

45 mmHg'den büyük bir mPAP ve 400 dyn/s/cm-5'ten büyük PVR, karaciğer transplantasyonu için mutlak kontrendikasyonlardır. Karaciğer transplantasyonu

öncesi pulmoner vazodilatörler ile mPAP 45 mmHg'nin altına, PVR 250 dyn/s/cm-5'in altına çekilmelidir.

Primer Bilier Siroz

Primer biliyer siroz, intrahepatik safra yollarını destrükte eden kronik, granülatöz, kolestatik, otoimmün bir hastalıktır. Sicca kompleksi, sjögren sendromu ve skleroderma gibi bağ dokusu hastalıkları sıklıkla primer biliyer siroz ile birliktelik gösterir. Bazı solunumsal anormallikler primer biliyer sirozlar ile birlikte bulunabilir. Bunlar; lenfositik interstisyel pnömoni ve fibrozis alveolit gibi interstisyel akciğer hastalıkları, sarkoidozu taklit eden subklinik intrapulmoner granülomlar, bronkoalveolar lavaj sıvısında artmış CD4 + lenfosit sayısı ve bronşektazi gibi tıkaçıcı hava yolu hastalıklarını kapsar. Nadiren pulmoner bulgular karaciğer tutulumundan önce gelir (21,22).

Sklerozan Kolanjit

Sklerozan kolanjit, hem intrahepatik hem de ekstrahepatik safra kanallarını etkileyen kronik enflamasyondan kaynaklanan bir hastalıktır. Bronşektazi gibi inflamatuvar obstrüktif hava yolu hastalıkları ile ilişkilidir.

Pankreatitler

Pankreatitler akut ya da kronik olabilir. Akut pankreatit (AP) pankreasın akut inflamasyonudur ve ciddi formlarında mortalite oranı %15-20 olan multiorgan disfonksiyonu sendromu (MODS) gelişebilir. Sistemik komplikasyonlar arasında pulmoner komplikasyonlar en sık ve potansiyel olarak en ciddi olanıdır.

Solunum Yetmezliği

Akut pankreatit ataklarında hafif hipoksemiden ARDS'ye kadar değişen gaz değişimi bozuklukları ortaya çıkabilir. Arteriyel hipoksemi ve normal akciğer grafisi bulguları akut pankreatitin erken dönemlerinde sık rastlanılan bulgudur. Başlangıçta hipoksemili hastalar asemptomatik olabilir fakat solunum yetmezliğinin kötüleşmesi ihtimali nedeniyle yakın gözlem altında tutulmalıdırlar (23).

ARDS, şiddetli akut pankreatitli hastaların yaklaşık %15 ila %20'sinde gelişir ve mortalite oranı %56'dır (24). Solunum semptomları tipik olarak akut epizodun

başlamadan 2 ila 7 gün sonra ortaya çıkar. Akciğer grafisi bulguları, genellikle pulmoner vasküler konjesyon belirtilerinden bilateral diffüz opasitelere kadar değişir. Şiddetli hipoksemi genellikle belirgin hipokapni ile birlikte. Patolojik bulgular, diğer nedenlere bağlı gelişen ARDS'de gözlenenden ayırt edilemeyen akut akciğer hasarı bulgularını ortaya koymaktadır (25).

Akut pankreatit ile ilişkili akciğer hasarı, pankreas ürünlerinin doğrudan toksik etkisinden veya sekonder inflamatuvar mediatör salınımından veya her ikisinden de kaynaklanabilir. Fosfolipaz A2, pulmoner kapiller damarlara bağlanır ve sürfaktanın fosfolipid bileşenlerinin enzimatik bozunmasını indüklemeye kabiliyetine sahiptir, böylece alveolar kollapsa neden olur ve vasküler geçirgenliği artırır. Dolaşımdaki lipaz tarafından trigliseritlerin yıkımıyla ortaya çıkan serbest yağ asitleri, alveoler ödem ve hemorajiye neden olabilir. Pankreas ürünlerinin doğrudan etkisine ek olarak, alveoler ve interstisyel boşluklarda nötrofilik lökositlerin sekestrasyonunun akciğer hasarını indüklemeye ve pulmoner vasküler geçirgenliği arttırmada önemli bir rol oynadığına inanılmaktadır. Dahası, pankreas yaralanması sırasında salınan mediatörler, reaktif oksijen türleri, adezyon molekülleri, trombosit aktive edici faktör gibi, akciğerlerin vasküler geçirgenliğine katkıda bulunabilirler (26).

Başlangıçta göğüs radyografileri sıklıkla normal olduğu için arteriyel hipoksemi-den klinik olarak şüphelenilmeyebilir ancak hipoksi derin olabilir; bu nedenle akut pankreatitli hastalarda solunum yetmezliğinden şüphe duyulmalı ve arteriyel kan gazları hastaneye yatıştan sonraki ilk 48 ila 72 saat boyunca periyodik olarak ölçülmelidir. Hipoksemi gelişen hastalar ek oksijen almalıdırlar. Pankreatitle ilişkili akciğer hasarının tedavisi temelde destekleyicidir ve diğer akciğer hasarı biçimlerinden farklıdır (27).

Ek tedaviler, pankreasın sekreteruar fonksiyonunu baskılamak için oral alımın kesilmesi, nazogastrik sonda uygulanması, gastrik asit sekresyonunun baskılanmasıdır. Çalışmalar, egzokrin pankreas sekresyonunun potent bir inhibitörü olan oktreotidin ciddi akut pankreatitli hastalarda mortalite oranlarını ve ARDS insidansını azaltabildiğini göstermiştir (28).

Plevral Efüzyonlar

Plevral efüzyonlar hem akut hem de kronik pankreatit ile ilişkili olabilir. Akut pankreatitte, plevral efüzyon, hastaların yaklaşık %20 ila %50'sinde bulunan nispeten sık bir bulgudur. Çoğu durumda bu efüzyonlar küçük boyutludur; çoğunlukla (%68) sol taraftadır, %22'si iki taraflıdır ve yalnızca %10'u sağ taraftır (26).

Akut pankreatit ile ilişkili plevral efüzyonların gelişimini açıklamak için çeşitli patojenik mekanizmalar önerilmiştir: (1) diyaframın peritoneal kısımdan torasik kısmı-

na yayılan pankreas enzimlerinin neden olduğu artmış sıvı kaçağı (2) plevral sıvının yüksek enzimatik içeriği nedeni ile lenfatik damarların tıkanmasından kaynaklanan bozulmuş lenf drenajı ve (3) komşu pankreastaki inflamatuvar süreçten kaynaklanan diyafragmatik kapillerlerde permeabilite artışı.

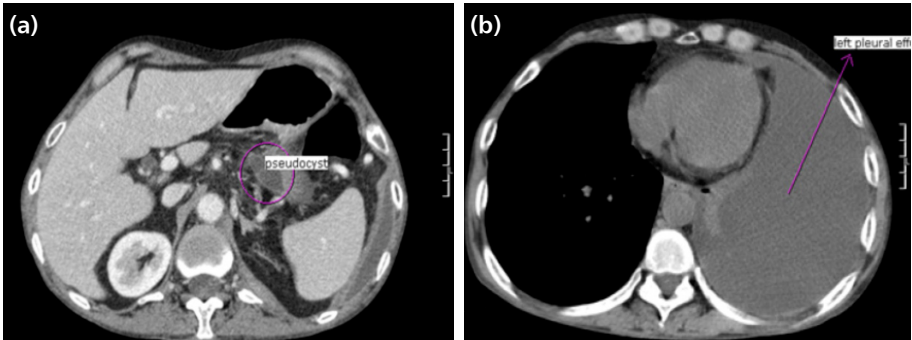
Teşhis, plevral sıvıda artmış bir amilaz konsantrasyonunun gösterilmesi ile konulur, plevral sıvı amilazı plazmadan 30 kat daha yüksek olabilir (29). Plevral sıvı genellikle bazen kanlı olan ve yüksek protein ve laktik asit dehidrogenaz konsantrasyonlu bir eksüdadır. Diferansiyel beyaz kan hücresi sayısı, polimorfonükleer hücrelerin baskın olduğunu gösterir.

Akut pankreatit ile ilişkili plevral efüzyonlar genellikle kendi kendini sınırlar ve terapötik drenaj gerektirmeden pankreatik inflamasyon azaldığında düzelir. Bu nedenle plevral efüzyon, pankreas hastalığının tedavisinden sonraki 2 hafta içinde çözülmezse, pankreas apsesi ya da psödokist olasılığı düşünülmelidir.

Kronik plevral efüzyonlar genellikle kronik ve tekrarlayan pankreatit ve pankreas psödokistiyle ilişkilidir. Çoğu durumda, bir alkol kötüye kullanımı öyküsü mevcuttur. Kronik efüzyonlar büyüktür, tüm hemitoraksı işgal edebilir ve torasentezden sonra hızlı bir şekilde yeniden birikebilir (**Şekil 4**) (30).

Kronik bir efüzyonun tipik mekanizması, pankreatikoplevral fistüldür. Kronik pankreatitte, pankreas kanalı, yüksek iç basınç nedeniyle yırtılabilir. Kanal bir kez bozulduktan sonra pankreas salgıları retroperitona, daha sonra özefagus veya aort hiatusları boyunca mediastene ve daha sonra plevral boşluğa akabilir. Nadiren, pankreatik psödokist ile sol hemidiafragmatik kubbeden plevral boşluk arasında doğrudan bir iletişim gelişebilir.

Kronik pankreas efüzyonlu hastalar genellikle göğüs ağrısı ve nefes darlığı gibi solunum semptomlarından şikâyet ederler. Şaşırtıcı bir şekilde abdominal semp-



Şekil 4: Toraks BT kesitlerinde pankreasta psödokist ve buna bağlı solda plevral efüzyon (31).

tomlar yoktur. Bunun muhtemel sebebi pankreatikoplevral fistülün psödokisti dekomprese etmesidir. Bu nedenle, kronik olarak pankretik bir plevral efüzyonun teşhisinde, kronik olarak hasta görünen, pankreas hastalığı olan veya kronik bir plevral efüzyonu olan herhangi bir hastadan şüphelenilmelidir (32). Tanı, plevral sıvıdaki yüksek konsantrasyonda amilazın gösterilmesi ile konur. pankreatikoplevral fistül olması durumunda, amilaz konsantrasyonları aşırı yüksek olabilir, genellikle 10,000 U/L'den daha büyüktür. Göğüs ve karın ultrasonografisi ve bilgisayarlı tomografik taraması genellikle psödokist varlığını ortaya çıkarır ve bazen de pankreatikoplevral fistülü gösterebilir.

Kronik pankretite bağlı plevral efüzyonun tedavisinde oral alım kesilmeli, nazogastrik sonda uygulanmalı, parenteral nutrisyon verilmeli ve ihtiyaç olduğunda terapotik torasentez uygulanmalıdır. Pankreas sekresyonunun oktreotid ile inhibe edilmesinin, bazı vakalarda pankreatikoplevral fistüllerin kapanmasının desteklenmesinde yararlı olduğu gösterilmiştir (33). Bununla birlikte, eğer 2-3 haftalık tıbbi tedaviden sonra plevral sıvı birikmeye devam ediyorsa ve hasta semptomatikse fistülü kapatmak için ameliyat yapılması düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Meyer KC, Raghu G, editors. *Gastroesophageal Reflux and the Lung*. New York: Springer; Humana Press; 2012.
2. Blondeau K, Dupont LJ, Mertens V, Tack J, Sifrim D. Improved diagnosis of gastro-oesophageal reflux in patients with unexplained chronic cough. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 723-32.
3. Irwin RS, Curley FJ, French CL. Difficult-to-control asthma: contributing factors and outcome of a systematic management protocol. *Chest* 1993; 103: 1662-9.
4. Meyer KC. Gastroesophageal reflux and lung disease. *Expert Rev Respir Med* 2015; 9: 383-5.
5. Mandal P, Morice AH, Chalmers JD, Hill AT. Symptoms of airway reflux predict exacerbations and quality of life in bronchiectasis. *Respir Med* 2013; 107: 1008-13.
6. Raghu G, Meyer KC. Silent gastro-oesophageal reflux and microaspiration in IPF: mounting evidence for anti-reflux therapy? *Eur Respir J* 2012; 39: 242-5.
7. Savarino E, Carbone R, Marabotto E, Furnari M, Sconfienza L, Ghio M, et al. Gastro-oesophageal reflux and gastric aspiration in idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Eur Respir J* 2013; 42: 1322-31.
8. Lozo Vukovac E, Lozo M, Mise K, Gudelj I, Puljiz Ž, Jurcev-Savicevic A, et al. Bronchoalveolar pH and inflammatory biomarkers in newly diagnosed IPF and GERD patients: a case-control study. *Med Sci Monit* 2014; 20: 255-61.
9. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 308-28.
10. Storch I, Sachar D, Katz S. Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2003; 9: 104-15.
11. Moon E, Gillespie CT, Vachani A. Pulmonary complications of inflammatory bowel disease: focus on management issues. *Techniques in Gastrointestinal Endoscopy* 2009; 11: 127-39.

12. Camus P, Piard F, Ashcroft T, Gal AA, Colby TV. *The lung in inflammatory bowel disease*. *Medicine (Baltimore)* 1993; 72: 151-83.
13. Ramalingam VS, Ansari S, Fisher M: *Respiratory Complication in Liver Disease*. *Crit Care Clin* 2016; 32: 357-69.
14. Kennedy TC, Knudson RJ. *Exercise-aggravated hypoxemia and orthodeoxia in cirrhosis*. *Chest* 1977; 72: 305-9.
15. Grace JA, Angus PW. *Hepatopulmonary syndrome: Update on recent advances in pathophysiology, investigation, and treatment*. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2013; 28: 213-9.
16. Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ. *Hepatopulmonary syndrome--a liver-induced lung vascular disorder*. *N Engl J Med* 2008; 358: 2378-87.
17. Herve P, Launay JM, Scrobohaci ML, Brenot F, Simonneau G, Petitpretz P, et al. *Increased plasma serotonin levels in primary pulmonary hypertension*. *Am J Med* 1995; 99: 249-54.
18. Neuhofer W, Gulberg V, Gerbes AL. *Endothelin and endothelin receptor antagonism in portopulmonary hypertension*. *Eur J Clin Invest* 2006; 36: 54-61.
19. Tuder RM, Cool CD, Geraci MW, Wang J, Abman SH, Wright L, et al. *Prostacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension*. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1925-32.
20. Wells JT, Runo JR, Lucey MR: *Portopulmonary hypertension*. *Hepatology* 2008; 48: 13-5.
21. Krowka MJ. *Recent pulmonary observations in alpha1-antitrypsin deficiency, primary biliary cirrhosis, chronic hepatitis C, and other hepatic problems*. *Clin Chest Med* 1996; 17: 67-82.
22. Izsdebka-Makosa Z, Zielinski J. *Primary biliary cirrhosis in a patient with interstitial lung fibrosis*. *Chest* 1987; 92: 766-7.
23. Ranson JHC, Turner JW, Roses DF, Rifkind KM, Spencer FC. *Respiratory complications in acute pancreatitis*. *Ann Surg* 1974; 179: 557-66.
24. McFadden DW. *Organ failure and multiple organ system failure in pancreatitis*. *Pancreas* 1991; 6: S37-S43.
25. Lankisch PG, Rahlf G, Koop H. *Pulmonary complications in fatal acute hemorrhagic pancreatitis*. *Dig Dis Sci* 1983; 28: 110-6.
26. Browne GGW, Pitchumoni CS. *Pathophysiology of pulmonary complications of acute pancreatitis*. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 7087-96.
27. Shapiro MS, Dobbins JW, Matthay RA. *Pulmonary manifestations of gastrointestinal disease*. *Clin Chest Med* 1989; 10: 617-43.
28. Fiedler F, Jauernig G, Keim V, Richter A, Bender HJ. *Octreotide treatment in patients with necrotizing pancreatitis and pulmonary failure*. *Intensive Care Med* 1996; 22: 909-15.
29. Pastor C, Matthay MA, Frossard JL. *Pancreatitis-associated acute lung injury*. *New insights*. *Chest* 2003; 124: 2341-51.
30. Uchiyama T, Suzuki T, Adachi A, Hiraki S, Iizuka N. *Pancreatic pleural effusion: case report and review of 113 cases in Japan*. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 387-91.
31. Yarlagadda PH, Adiraju K, Reddy A. *Left sided Hemorrhagic Pleural effusion due to Acute Pancreatitis and a Pseudocyst*. *Indian Journal of Basic and Applied Medical Research* 2015; 4: 318-22.
32. Pottmeyer EW, Frey CF, Matsuno S. *Pancreaticopleural fistulas*. *Arch Surg* 1987; 122: 648-54.
33. Chan KL, Lau WY, Sung JY. *Octreotide therapy for pancreaticopleural fistula*. *J Gastroenterol Hepatol* 1994; 9: 530-2.

Kalp Hastalıkları ve Akciğer

Ayşe Feyza Aslan
Füsun Şahin

Giriş

Kalp damar hastalıkları tüm dünyada ölüm ve morbidite nedenlerinin arasında ilk sıradadır. Pek çok kardiyovasküler hastalık akciğerleri etkileyebildiği gibi; KOAH (Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı), Obstrüktif Uyku Apne Sendromu ve Akciğer kanseri gibi pek çok akciğer hastalığı da kardiyovasküler hastalık için risk faktörüdür. KOAH olan hastalarda ölümlerin yaklaşık üçte birinden kardiyovasküler hastalıklar sorumludur. Aynı zamanda her iki sistem hastalıklarının tedavisinde kullanılan ilaçların, diğer sistem üzerinde olumsuz etkilere neden olduğu bilinmektedir.

Çoğu hastada prognozun tayini, girişimsel işlemler ve ilaçlı tedavi yöntemlerine alınacak yanıtta en önemli faktör, akciğerlerin mevcut kalp hastalığından ne düzeyde etkilendiğine bağlıdır.

Söz konusu kalp hastalıkları sebep oldukları sekonder pulmoner hipertansiyonla (PHT) akciğer kapasitesinin ciddi şekilde azalmasına neden olmaktadır.

Bu bölümde birbirleri ile bu derece iç içe geçmiş olan kalp ve akciğer hastalıklarının karşılıklı etkilerini belli başlıklar altında inceleyip, sık görülen kalp rahatsızlıkları hakkında kısa bilgilerle birlikte bu hastalıklar sırasında akciğerlerde ne tür etkilenimlerin olduğu ele alınmıştır.

Kronik Kalp Yetmezliği

Kalp yetersizliği (KY), kardiyak yapısal veya fonksiyonel anormallikler sonucunda,

kalbin dokuların oksijen ve metabolik ihtiyaçlarını karşılamaya yetecek kanı pompalayamaması sonucu tipik belirti (nefes darlığı, ayak bileğinde şişme ve halsizlik gibi) ve bulguların (artmış juguler ven basıncı, akciğerde krepatasyon ve kalp tepe atımının yer değiştirmesi gibi) görüldüğü kompleks klinik bir sendromdur. Kronik kalp yetmezliğinde, kalp yetmezliğine sebep olan patoloji ve mekanizmalar daha uzun bir geçmişe dayanır. Değişik sebeplere bağlı kalp debisinin düşmesi ve ihtiyacı karşılayamaması 'sistolik kalp yetmezliği' olarak karşımıza çıkar. Kompansasyon mekanizması olarak, kalp debisini artırmak için su ve tuz reabsorpsiyonu artar, bunun sonucunda ödem, pulmoner konjesyon ve düşük debi semptomları olarak nefes darlığı, halsizlik ve çabuk yorulma gibi şikayetler gelişir. Ventriküllerin sistolik fonksiyonlarının normal olmasına rağmen, diyastolde gevşemelerinin yetersiz kalması sonucu olan 'diyastolik kalp yetmezliği' de kronik bir şekilde ortaya çıkabilir.

KY'ni tanımlamak için kullanılan temel terminoloji tarihseldir ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun (EF) ölçümüne dayanır. Matematiksel olarak, EF atım hacminin (diyastol sonu hacimden sistol sonu hacmin çıkarılması) diyastol sonu hacmine bölünmesi ile elde edilir. Sol ventrikül kasılma ve boşalma işlevleri azalmış (sistolik işlev bozukluğu gibi) olan hastalarda, diyastol sonu hacimdeki artış sayesinde atım hacmi korunabilir. Sistolik işlev bozukluğu ciddiyeti arttıkça EF normale göre azalır ve genellikle diyastol sonu ve sistol sonu hacimleri artar.

Kalp yetersizliğinde nefes darlığı, halsizlik, göğüs ağrısı, çarpıntı, hemoptizi ve senkop gibi semptomlar görülebilmektedir. Belirtilerinin çoğu ayırt ettirici değildir, bu yüzden sınırlı tanısal değer taşırlar. KY belirtilerinin çoğu su ve sodyum tutulumuna bağlıdır ve diüretik tedaviyle hızla çözülebileceğinden bu tedaviyi almakta olan hastalarda belirtiler görülmeyebilir. Bu yüzden KY tanısının temelinde altta yatan kardiyak nedenin gösterilmesi yatar. Bu genellikle sistolik ventrikül işlev bozukluğuna yol açan miyokart hastalığıdır. Ancak, ventrikül diyastolik işlev bozukluğuna, kalp kapakları, perikart, endokart, kalp ritim ve ileti anormallikleri de KY'ye neden olabilmektedir (birden fazla bozukluk bir arada görülebilir) (1).

Fizik muayenede; ekstremitelerde solukluk ve soğukluk, parmak uçlarında siyanoz, sinüs taşikardisi görülebilir. Kanlı köpüklü balgam ile birlikte, her iki akciğerde kaba raller ve wheezing duyulabilir. Plevral efüzyon genellikle bilateraldir ve vital kapasiteyi azalttığı için dispnenin ciddiyetini artırır. Genellikle simetrik gode bırakan ödem gözlenir. Akciğer grafisi tanıda diğer hastalıkların dışlanması açısından da önem arz eder. Kalp yetmezliğinde grafide kardiyomegali gözlenir. Pulmoner damarda basınç artması, öncelikli pulmoner venlerin gölgesinin artışı şeklinde görülür. Bu görüntü, her iki akciğerin hilusundan yukarı doğru pulmoner ven dolgunluğuna bağlı 'geyik boynuzu' tarzında görünümüne neden olur (**Şekil 1**). Aynı durum mitral darlığında dikkat çekici bir bulgudur.



Şekil 1: “Kronik kalp yetmezliği” tanılı hastada her iki akciğerin hilusundan yukarı doğru pulmoner ven dolgunluğuna bağlı ‘geyik boynuzu’ tarzında görünüm. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi E.A.H 10. Klinik arşivinden alınmıştır.

Pulmoner konjesyon, intertisyel ödem şeklinde olursa, akciğer alanlarında arter ve bronş ağacına ait demarkasyon hatlarının kaybolması sebebi ile buğulu bir görünüm olur. İnterlobüler septumlarda sıvı birikmesine bağlı Kerley A ve B çizgilenmeleri, yuvarlak ve büyük tümöral kitle düşündürülen, kenarları düzgün fakat tedavi ile hemen düzelen lokal sıvı birikimleri (Fantom tümörü), özellikle ve öncelikle sağ plevra boşluğunda sıvı toplanması, pulmoner arter, vena kava superior genişlemesi ve sağ atriyal genişleme gibi bulgular saptanabilir (**Şekil 2**). Kronik konjestif kalp yetersizliğinde, sağ plevra boşluğunda sıvı birikimi sıklıkla görülen bir bulgudur. Akut pulmoner ödem ve kalp yetersizliğinin aksine akciğer intertisyumu normal görünmektedir. Bu kronik kalp yetersizliğinde pulmoner intertisyel ve alveoler ödem olma-



Şekil 2: “Kronik kalp yetmezliği” tanılı hastada sağda plevral efüzyon ve fissür içinde sıvı görünümü (Sağlık Bilimleri Üniverstesi Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi E.A.H 10. Klinik arşivinden alınmıştır).

diği anlamına gelmez. Sol kalp yetersizliği ilerlediğinde intertisyel ve alveolar ödem görüntüleri tabloya eklenir (2).

Sol kalp yetmezliğine bağlı sol kalbin artmış dolum basınçlarının pasif olarak geriye pulmoner ven ve kapiller yatağa yansımaya bağlı pulmoner venöz basıncın artması ile birlikte mPAP(ortolma pulmoner arter basıncı) 'da korele bir pasif basınç artışı izlenir. Artan venöz basınç pulmoner arteryel yatakta vazokonstriksiyona bu durum da PVR (pulmoner vasküler rezistans)'de artışla karşılık bulur. Bu mekanizma doğrultusunda gelişen PH (Pulmoner Hipertansiyon); postkapiller PH veya venöz pulmoner hipertansiyon olarak adlandırılır. Böyle bir durumda altta yatan patoloji olarak sol kalp yetersizliğine yönelik tedavi verilip venöz yataktaki basınçta düşüş sağlandığı takdirde PH'de gerileme beklenmektedir. Ancak venöz hipertansiyonun kronikleşmesi ve damar yatağının uzun müddet yüksek basınca maruz kalması zaman içerisinde endotelden yeniden şekillenmeyi tetikleyecek mediatörlerin salınımına neden olarak kalıcı bir yapısal değişikliği doğurur. Sol kalp patolojilerine bağlı PH hastalarında dehidratasyon veya diüretik tedavi sonrası yapılan sağ kalp kateterizasyonunda PWCP (Pulmoner kapiller wedge basıncı) normal sınırlarda saptanabilir. Bu durumda 5–10 dk'lık süre içerisinde 500 cc bolus "sıvı yükleme testi" sonrası tekrarlanan ölçümlerde PCWP değerinde artış maskelenmiş sol kalp patolojisini göstermektedir. PH hastalarında yapılan çalışmalar ışığında 5 ayrı grup hastalık için altta yatan mekanizmalara bağlı farklı tedavi stratejileri geliştirilmiştir. Sol kalp hastalığına bağlı PH (Grup II) vakalarında tedavinin esas hedefi; pulmoner hipertansiyona spesifik tedaviden ziyade pulmoner kapiller yatakta basınç artışına yol açan sol kalp hastalığının tedavi edilmesidir. Bir diğer deyişle sonuç değil sebeplerle mücadele edilmesini gerektirir. Bu strateji, düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliğinin genişletilmiş optimal medikal tedavisi gibi kimi zaman farmakoterapiyi, kimi zaman minimal invaziv girişim veya kapak replasmanı, ventriküler destek cihazı, by-pass greftleme gibi cerrahi tedavileri barındırmaktadır. Supervize edilmiş egzersiz programı, gerekli durumlarda oksijen destek tedavisi, immünizasyon ve komorbid hastalıklarının optimizasyonu tüm PH hastalarında olduğu gibi Grup II hastalarına da uygulanmaktadır. Tedaviye refrakter semptomları bulunan hastalarda PH'e katkıda bulunabilecek; kronik obstrüktif akciğer hastalığı, uyku apne sendromu, pulmoner emboli gibi ek hastalıkların değerlendirilmeye alınması gerekmektedir. Grup II PH hastalarının PAH spesifik ajanlarla tedavi edilmesi fikri; daha çok hastalığın patobiyolojik modellemesi sonucu ortaya çıkmıştır. Sol kalp hastalığı bulunanlarda PH nedeninin endotel disfonksiyonu olduğu; bu duruma artmış endotelin-1 aktivitesi[120,121] ve NO aracılıklı vazodilatasyon kaybının katkı sağladığı ileri sürülmüş, tedavinin hedef noktası bunun üzerine şekillendirilmiştir. Çalışmaların büyük bir çoğunluğu; Grup II PH hastalarında prostanoidler, endotelin reseptör antagonistleri (ERA), fosfodiesteraz-5 inhibitörleri (PDE-5i) ve çözü-

nülebilir guanilat siklaz stimulatörleri (sGCs) ile uzun ve kısa vadede hemodinamik belirteçler, egzersiz kapasitesi ve fonksiyonel kapasite değerlendirilerek yapılmıştır. Ne var ki bu çalışmalar küçük örnekleme sahip olması, tek merkezli dizaynı, randomize edilmemesi gibi ciddi metodolojik kısıtlamalar taşımaktadır. Bu durum PAH spesifik ajanların Grup II PH hastalarında kullanımının yeterli kanıt düzeyine ulaşmamasına neden olmuştur. REACH-1 ve ENABLE çalışmalarında sistolik disfonksiyonu olan hasta grubunda etkinlik ve güvenilirlik açısından endotelin reseptör antagonisti bosentan değerlendirilmiştir. REACH 1 (Research on Endothelin Antagonism in Chronic Heart Failure) çalışması yüksek doz bosentan (500 mg bid) a bağlı olarak yükselen karaciğer fonksiyon testleri sonucunda yarıda kesilmiştir. ENABLE (Endothelin Antagonist Bosentan for Lowering Cardiac Events in Heart Failure) çalışması ise mortalite ve hastane yatışı açısından herhangi bir fayda sağlamaması nedeni ile başarıya ulaşmamıştır. Sonuç olarak, KY'inde pulmoner vazodilatörler, rutin tedavi yöntemleri arasında yer alacak bir konuma gelebilmiş değildir (3).

Akut Kalp Yetmezliği ve Akciğer Ödemi

Pulmoner ödemin altta yatan nedene bağlı olarak iki temel formu; kardiyojenik ve nonkardiyojenik arasındaki ayrım klinik tablonun değerlendirilmesi ile yapılabilir. Nonkardiyojenik pulmoner ödem; yüksek irtifa, nörojenik nedenler (kafa tramvası, uzun süren nöbet, inme), narkotik doz aşımı, pulmoner emboli, kardiyoversiyon, anestezi, kardiyopulmoner bypas sonrası, kan transfüzyonu sonrası, ani havayolu tıkanıklığı, pulmoner aspirasyon, septik şok, boğulma tehlikesi ve daha birçok nedene bağlı olarak gelişebilir.

Kardiyak pulmoner ödem ise gerek diyastolik gerekse sistolik kalp yetmezliğin ileri safhasında oluşabilmektedir. Kardiyojenik pulmoner ödemde önce sol atriyal basınçta daha sonra ise pulmoner venöz ve kapiller basınçta artışa bağlı olarak akciğerlerde proteinden fakir transuda vafında sıvı birikimi söz konusudur. Bu transudasyon alveoler-kapiller membranın geçirgenliğinde ve bütünlüğünde herhangi bir değişiklik olmaksızın olur ve hipoksemi ve nefes darlığı ile sonuçlanır. Bu olayda en önemli mekanizmayı PCWP (pulmoner kapiller wedge basıncında) artımı oluşturmaktadır. Basıncıdaki yükselmenin etkisi ile ilk olarak interstisyel akciğer dokusunda daha sonra ise alveoller içinde sıvı birikip klinik belirtiler ortaya çıkmaktadır.

İntertisyum ve akciğer vasküler yapıları arasındaki sıvı geçiş dengesinde esas olarak Starling prensibi rol oynamaktadır. Buna göre damar dışına çıkacak sıvı miktarı kapiller duvarın geçirgenliği ve genişliği, kapiller ve interstisyel sıvı hidrostatik basınçları arasındaki fark, kapiller ve interstisyel sıvı onkotik basınçları arasındaki fark ve kapiller damar dışına çıkan proteinin özellikleri ile ilişkilidir. Akciğerlerde biriken sıvı

miktarı ile lenfatik drenaj arasında yakın bir ilişki de söz konusudur. Lenfatik drenajın etkinliği hastadan hastaya değişiklikler gösterebildiği gibi pulmoner kapiller basınçta görülen yükselmelerin akut ya da kronik oluşu ile de ilgilidir. Basınçtaki ani yükselmelerde lenfatiklerin sıvıyı direne etmesi nispeten daha yavaş olmaktadır. Böyle bir durumda 18 mmHg gibi pulmoner kapiller basınç değerlerinde pulmoner ödem tablosu görülebilmektedir. Halbuki kronik kalp yetmezliğinde basınç yüksekliği uzun süreden beri vardır, lenfatik drenaj çok daha iyidir ve oldukça yüksek pulmoner kapiller basınç değerlerinde bile (>25 mmHg) pulmoner ödem tablosu gelişmeyebilir.

Kardiyojenik ve non kardiyojenik pulmoner ödemde hastaların klinik ve radyografik özellikleri oldukça benzerdir (**Şekil 3**). Pulmoner ödem ne sebeple ortaya çıkmış olursa olsun neden olduğu klinik durum hemen her vakada oldukça benzerlik gösterir. Mevcut tablonun ağırlığı nedeni ile altta yatan hastalığın bulgularının atlanması olasıdır. Bununla birlikte dikkatli bir anamnez ve fizik muayene ile kardiyak pulmoner ödeme sebep olabilecek bazı ipuçları elde etmek mümkün olabilir. Örneğin hastanın kliniğinin bozulmadan anjinal yakınmaların olduğu öğrenilmiş ise ilk olarak kardiyak kökenli pulmoner ödem akla gelmelidir. Sepsisteki bir vakada ise pulmoner ödemin non kardiyojenik olma ihtimali doğal olarak yüksek olacaktır.

Akut kardiyojenik pulmoner ödem daha hızlı ve aşırı pulmoner kapiller basınç gelişimi açısından ortopediden ve nokturnal dispneden farklılık gösterir. Genellikle şiddetli solunum güçlüğü aniden ortaya çıkar ve hasta aşırı derecede endişeli hale gelir. Öksürük ve boğulma hissi ile birlikte, ağızdan öksürük ile pembe köpüklü sıvı çıkarır. Hasta dimdik oturur veya ayakta durur, hava açlığı çeker. Soluk almak için çırpınır. Solunum sayısı artmıştır, interkostal boşluklarda ve supraklavikular çukurda inspiratuar çekilmeler olur. Solunum gürültülüdür. Hasta bol bol terler, deri genellikle soğuk, kül rengi ve siyonotiktir. Oskültasyonda önce akciğer tabanlarında, sonra apekslere kadar yayılan kaba raller, ince kreptan raller, hışıltılı solunum duyulabilir. Astım ata-



Şekil 3: “Akut kalp yetmezliği” tanılı hastalarda PA akciğer grafisinde pulmoner ödem ve plörezi görüntüsü (Sağlık Bilimleri Üniversitesi Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi E.A.H 10. Klinik arşivinden alınmıştır).

ğından ayrımı zor olabilir. Akut astım atağı hastası genellikle yoğun terlemez ve var olsa bile arteryal hipoksemi siyanoza neden olacak şekilde şiddetli değildir (4).

Ayırıcı tanıda EKG'nin önemi oldukça büyüktür. EKG'de tespit edilecek bir miyokard infarktüsü olayın kardiyak kökenli olduğunu ortaya koyacaktır. Bunun yanı sıra ekokardiyografik inceleme ile kalp fonksiyonların değerlendirilmesi ayırıcı tanı açısından çok değerlidir. Yatak başı Swan-Ganz kateterizasyonu tanının kesinleştirilmesi, takip ve tedavinin yönlendirilmesi için mutlaka yapılmalıdır. Bu işlemde PCWP'nin 18 mmHg ve üzerinde tespit edilmesi durumunda tanı çok büyük olasılıkla kardiyak kökenli bir pulmoner ödemdir. Yüksek wedge basıncı değerlerinin non kardiyojenik pulmoner ödemi tam olarak ekarte ettiremeyeceği de hatırlanmalıdır. Ayrıca akut solunum güçlüğü (ARDS) gelişen olguların %20'lere varan önemli bir bölümünde sol ventrikül disfonksiyonu da mevcuttur. Bu sebeple hastada wedge basıncının normale dönmesini takiben 24-48 saat içinde pulmoner infiltrasyonlarda ve hipoksidede düzelleme söz konusu değilse etyolojinin nonkardiyak olduğunu düşünmek doğru bir yaklaşım olacaktır. Bunun yanı sıra beyin natriüretik peptid ölçümü hekime hızlı ayırıcı tanı imkanı sağlamaktadır. Kalp yetmezliğinde bu peptidin kan seviyesi kalp yetmezliklerinde pulmoner kökenli hastalıklara göre daha fazla yüksek tespit edilmektedir (5).

Kapak Hastalıkları

Mitral darlığı

Mitral darlığı, mitral küspislerinin anatomik bozukluğu sonucunda mitral kapağın diyastolde iyi açılmaması olarak tanımlanır. Kapağın açılımının kısıtlanması sonucunda sol atrium kan hacminde ve basıncında artma ve kalp debisinde düşme meydana gelir. Sol atrium basıncının yükselmesi pulmoner vasküler basınç artışına ve daha sonra da pulmoner vazokonstriksiyona neden olur ve sonuçta pulmoner hipertansiyon ve sağ kalp yetersizliği gelişir. Mitral darlığının başlıca nedeni olan geçirilmiş romatizmal ateştir. Ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde sekonder PHT'nun önemli nedenleri arasında yer almaktadır (6-8).

Mitral darlığın ikinci en sık nedeni mitral anulusunun dejeneratif hastalığıdır. Normal bir erişkinde mitral kapak açıklığı 4-6 cm²'dir. Bu açıklıkta yarıdan fazla daralmanın olduğu durumlarda belirgin bir darlıktan söz edilebilir ve semptomlar genellikle mitral kapak alanının 2.5 cm² kadar azaldığı zaman ortaya çıkmaktadır.

Mitral darlığı sıklıkla romatizmal ateş komplikasyonu olarak meydana gelir (8,9). Daha nadiren konjenital olarak veya malign karsinoid, sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, fabry hastalığı, whipple hastalığı, iyileşmiş endokardit gibi durumlarda ortaya çıkabilmektedir. Mitral kapak obstrüksiyonu ayrıca sol atriyal mikso-

ma, kapak trombüsü ve ciddi anüler kalsifikasyonu gibi patolojilerde de görülebilir (10,11). Romatizmal kalp hastalığı olan olguların %40'ında saf mitral darlığı olurken, %40'ında hem darlık hem de yetmezlik bir arada görülmektedir. Bu hastalarda diğer kapak tutulumlarına da sıklıkla rastlanmaktadır (9–12).

Kapak alanı azalınca, sol atriyumdan sol ventriküle kan akımı sadece basınç gradiyenti ile mümkün olmaktadır. Bu diyastolik transmitral gradiyenti mitral darlığının en belirgin özelliğidir ve sol atriyal basıncının artmasına sebep olup geriye pulmoner venöz dolaşımını etkilemektedir. Pulmoner venöz basıncının artışı, hem azalmış venöz kompliyansına hem artmış pulmoner endotelin-1 salgılamasına bağlıdır (13,14). Pulmoner ven ve kapillerlerde artmış basınç ve distansiyon, pulmoner venöz basıncının pulmoner onkotik basıncından büyük olduğu durumlarda pulmoner ödeme sebep olmaktadır. Ancak, kronik ve ciddi mitral darlığında, pulmoner venöz basıncı çok yüksek olmasına rağmen pulmoner ödem her zaman gelişemeyebilir. Bunun nedeni de pulmoner mikrovasküler geçirgenliğinin azalmasıdır.

Mitral darlıklı olgularda PHT pulmoner venöz drenaja artmış direncin ve artmış sol atriyal basıncın geriye doğru yansımalarının bir sonucudur. Bununla birlikte pek çok hastada pulmoner vasküler vazokonstriksiyon ve vasküler yataktaki anatomik değişiklikler (intimal hiperplazi ve mediyal hipertrofi) de PHT gelişiminde önemli rol oynamaktadır.

Pulmoner vasküler dirençte (PVR) artma ve bunun neticesinde gelişen PHT mitral darlıklı hastalarda klinik tabloların oluşumundan ön planda sorumludur. Hastalarda pulmoner ödem tablosu her zaman görülmemektedir. Kronik bir süreçte pulmoner venöz basıncın 25 mmHg'yi aştığı durumlarda pulmoner interstisyumun lenfatik drenajının belirgin oranda artması ödem oluşumunun engellenmesinde önemli bir faktördür. Ayrıca kapiller alveoler bariyer permeabilitesinde azalma, küçük musküler pulmoner arter ve arteriyollerde reaktif vazokonstriksiyon da bu hastalarda kronik olarak 25 mmHg'yi aşan pulmoner venöz hipertansiyonda pulmoner ödem oluşmasını güçleştirmektedir. Meydana gelecek reaktif vazokonstriksiyon da pulmoner arteriyel basınçta artmaya, sıklıkla sağ ventrikül debisinde ve pulmoner kan akımında düşüşe neden olacaktır. Pulmoner kan akımında olan bu düşme doğal olarak pulmoner ödem oluşumunu azaltacaktır.

Hafif mitral darlığında, olgular asemptomatik kalabilir, ancak egzersiz, emosyonel stres, gebelik, hızlı ventriküler yanıtli atriyal fibrilasyon diyastolik akımının artmasına veya diyastolik dolum periyodunda azalmasına ve dolayısı ile sol atriyal basıncında artışa neden olmaktadır. Bu noktada semptomlar gelişebilir. Darlık derecesi şiddetlenince kardiyak debide egzersiz sırasında azalma söz konusudur. Pulmoner vasküler hastalığının derecesi de mitral darlıklı hastalarda semptomların önemli belirleyicisidir. Mitral darlıkta ikinci obstrüksiyon olarak kabul edilen PVR'nin artması

pulmoner ödeme karşı önleyici bir mekanizma olarak gelişmektedir. Düşük kardiyak debi ve artmış PVR, ciddi mitral darlıklı hastaların uzun süre minimal semptomatik olarak kalmalarını sağlayabilir (15).

Mitral darlığı yavaşça gelişir ve yıllarca semptoma neden olmaz. Semptomlar etyolojinin romatizmal olduğu olgularda karditten yaklaşık olarak 10-20 yıl sonra başlar. Nefes darlığı ve çarpıntı en önemli semptomları olup, çarpıntının en önemli sebebi atriyal fibrilasyondur. Mitral darlıklı hastaların tedavi olmaksızın 10 yıllık sağkalım oranı %50-60, asemptomatik hastalarda ise bu oran %80 olarak bildirilmiştir (16). PHT'nun gelişmesi ile birlikte ortalama sağkalım süresi 2.4 yıla kadar azalmaktadır (17).

Mitral darlığının şiddeti patofizyolojisinde belirleyici rol oynayan 3 kritere göre sınıflandırılmaktadır; ortalama diyastolik gradiyenti, pulmoner arter sistolik basıncı (PASB) ve mitral kapak alanı. Mitral kapak alanı $<1.0 \text{ cm}^2$, ortalama gradiyent $>10 \text{ mmHg}$ ve ortalama PASB $>50 \text{ mmHg}$ olduğu zaman mitral darlık ciddi olarak kabul edilmektedir (**Şekil 4**).

Hastalığın tanısı anamnez, fizik muayene, göğüs radyografisi, elektrokardiyografi ve ekokardiyografi ile konulmalıdır. Hastalar asemptomatik olsalar bile fizik muayene bulguları anormaldir. Hastalar dispne ve pulmoner ödem şikayetleri ile başvurabilir. Bazı hastalarda başvurma sebebi atriyal fibrilasyona bağlı çarpıntı veya embolik olay olur. Nadiren nonspesifik olsa bile komplikasyonlara bağlı gelişen hemoptizi, ses kısıklığı (Ortner sendromu), disfaji ve göğüs ağrısı semptomları da ortaya çıkar, ilerlemiş şiddetli vakalarda "mitral yüzü" belirtisine (yanaklarda kızarıklık ve dudaklarda siyanoz) rastlanabilir.



Şekil 4: Romatizmal ileri MD ve orta TY olan hastada sağ plevral efüzyon ve sol kalp boşluklarında dilatasyon (Sağlık Bilimleri Üniversitesi Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi E.A.H 10. Klinik arşivinden alınmıştır).

Karakteristik üfürümü kalp apeksinde bazen güçlükle lokalize edilir. Üfürümle birlikte, mitral 1. seste sertleşme, diyastol başlangıcında yüksek bir açılma sesi ve pulmoner 2. sesin şiddetinde artma belirlenen durumlarda mitral darlığı düşünülmelidir. Diyastolik üfürüm, presistolik olarak kuvvetlenen alçak perdeli bir gürültü niteliğindedir. Darlığın fazla olduğu durumlarda pulmoner konjesyon ve ödem tespit edilebilir, ilerlemiş PHT'na bağlı sağ ventrikül yetersizliği bulguları da tespit edilebilir. Atriyal fibrilasyonu mevcutsa nabız düzensizdir.

Mitral darlıklı hastaların tanı ve değerlendirmesinde anamnez ve fizik muayene bulguları kadar çeşitli tanısal işlemlerin de önemi büyüktür. Elektrokardiyografide karakteristik özellikler ise sol atriyum büyümesi, atriyal fibrilasyon ve sağ ventrikül basınçların yüksek olduğu vakalarda sağ ventrikül hipertrofisidir. Akciğer grafisinde appendiks ve pulmoner arterde genişleme önemlidir. Yan görüntülerde sol atriyal ve sağ ventriküler genişleme bazen görülebilir. Akciğerlerde akut interstisiyal pulmoner ödem belirtileri ve septal çizgiler, kronik durumlarda ise interstisiyal fibrozisin belirtisi olarak septal çizgiler ve hemosiderin-laden makrofajların depozisyonları tespit edilebilir. Hemoptiz ile başvuran hastalarda alveolar hemoraji belirtileri, hemosideroz ve pulmoner ossifikasyon görülebilir.

Ekokardiyografi ile tespit edilen kapak morfolojisi bulguları (kapak esnekliği, subvalvüler füzyon, kapakçıklarda ve komissürlerde kalsifikasyon) kılavuzluğunda hastalar valvülotomi işlemi için seçilebilmektedirler (18–21). Doppler ekokardiyografi ile transmitral gradiente artış, kapak alanında daralma, pulmoner arter basıncında artış, fonksiyonel pulmoner ve triküspit kapak yetmezliğide saptanabilecek bulgulardandır (22).

Kalp kateterizasyonunda pulmoner arter basıncında ve pulmoner kapiller wedge basıncında (PCWP) artış dikkat çeker. PCWP ile sol ventrikül diyastolik basıncı arasında 10 mmHg'dan fazla fark yani basınç gradiyenti mevcuttur (23). Mitral darlığının eşlik etmediği primer pulmoner hipertansiyonda sol atriyal dilatasyon olmadığı gibi PCWP normaldir ve sol ventrikül diyastolik basıncı ile PCWP arasında diyastolik basınç gradiyenti yoktur.

Tedavide orta şiddetli ve ciddi semptomatik olgularda perkütan balon valvüloplasti ve cerrahi müdahaleler, mitral kapak onarımı ve replasmanı önerilmektedir (6–8). Olgularda PHT tamamen olmasa da büyük oranda geri dönüşlü bir durumdur (24–26). Sadece valvüloplasti olgularında değil cerrahi kommissürotomi ya da kapak replasmanından sonra da hem PVR hem de PHT'nda azalma izlenmektedir.

Asemptomatik orta şiddetli ve ciddi mitral darlıklı olgularda ise perkütan balon valvüloplasti girişimi PHT'nun varlığında önerilmektedir.

Mitral Yetmezliği

Mitral yetmezliği, mitral apparatusun intakt olduğu durumlarda geliştiğinde 'fonksiyonel mitral yetmezliği', yapısal bozukluklar sonucunda geliştiğinde 'organik mitral yetmezliği' olarak tanımlanır. Yapısal bozukluk sonucu ortaya çıkan organik mitral yetmezliğinin önde gelen nedeni romatizmal kalp hastalığı, dejeneratif kapak hastalığı, mitral kapağın miksomatöz hastalığı (mitral kapak prolapsusu), papiller kas disfonksiyonu, endokarditler, kollojen doku hastalıkları, spontan korda rüptürü olarak sayılabilir. Fonksiyonel mitral yetmezliğine neden olan en sık etkenler; sol ventrikül dilatasyonuna yol açan koroner arter hastalığı, dilate kardiyomyopati ve sol atrium dilatasyonudur. Koroner arter hastalığı olanlarda papiller adele disfonksiyonuna bağlı oluşabilir ve mitral kapak endokarditi, korda tendinea rüptürü gibi durumlarda akut mitral yetmezliği klinik tablosunu oluşturur. Ayrıca mitral kapak prolapsusu ya da sol ventrikül dilatasyonu ile oluşan mitral yüzük genişlemelerinin yaptığı Mitral yetmezliği kronik olarak devam eder (27).

Mitral yetmezliği yukarıda belirtilen farklı nedenlere göre mitral kapakçıklarda, mitral anülüste ve subvalvüler yapısal anormalliklere bağlı olarak gelişir. Romatizmal mitral yetmezliğinde kapakçıklarda kısılma, rijidite, deformasyon ve retraksiyon meydana gelir. Bu morfolojik değişimler papiller adele ve kordalarda kısılma ve füzyon ile beraber görülür, enfektif endokarditte ise Mitral yetmezlik kapakçıklarda perforasyona, vejetasyonların kapakçıkların koaptasyonu engellemesi ve iyileşme döneminde kapakçıkların redaksiyonuna bağlı gelişmektedir. Mitral anülüs anormallikleri arasında dilate kardiyomyopatide gibi mitral anülüs genişlemesi ve dejeneratif hastalıklarda mitral anülüste kalsifikasyon sonucu meydana gelmektedir. Subvalvüler yapısal değişiklikler arasında ise kordalarda uzama ve rüptür (mitral kapak prolapsusu) ve papiller adele disfonksiyonunu (koroner arter hastalığı) belirtmek gerekir (28).

Mitral yetmezliğinde sol ventrikül ejeksiyonu sırasında kan akımının geçişi hem aort kapağından sistemik dolaşıma hem regürjitan orifisten sol atriyumuna olarak gerçekleşmektedir. Dolayısı ile sol ventrikül boşalma impedansı azalmaktadır. Regürjitan hacminin yarısı aort kapağı açılmadan önce sol atriyumuna geri kaçmaktadır. Kardiyak debinin korunması için kompensatuar olarak sol ventrikül diyastol hacminde yükselme, sol ventrikül dilatasyonu ve ekzantrik hipertrofi gelişmektedir. Sol ventrikül ve sol atriyumun genişlemesi regürjitan hacminin artmasına ve pulmoner konjesyona sebep olabilir. Bu artmış önyük ve normal veya azalmış ardyük, MY'nın kompensatuar fazında normal sol ventrikül ejeksiyonu sağlamaktadır ve dolayısı ile hastalar bu dönemde asemptomatik veya minimum semptomatik kalabilir. Ancak zaman içinde sol ventrikülden kontraktıl disfonksiyonu gelişmektedir ve sol ventrikül sistolik sonu hacminde artış, sol ventrikül dilatasyonunda ilerleme ve sol ventrikül doluş

basıncında artış ortaya çıkmaktadır. Bu hemodinamik değişiklikler kardiyak debinin azalmasına ve pulmoner konjesyona yol açmaktadır (**Şekil 5**).

Hastalığın patofizyolojisi akut ve kronik olarak gelişen durumlarına göre farklılık göstermektedir. Korda rüptürü veya papiller adele disfonksiyonuna bağlı akut mitral yetmezliğinde klinik tablo sol atriyal kompliyansına bağlıdır. Sol atriyal kompliyans normal veya düşük ise regürjitasyon yüksek atriyal basınç ve akut pulmoner ödeminin gelişmesine sebep olmaktadır. Kronik durumlarda ise zaman içinde kompensatuar sol atriyum ve pulmoner venöz kompliyansında artış gelişir ve pulmoner konjesyon semptomlarının ortaya çıkmasını engeller. Ciddi mitral yetmezliğinde ise sol atriyumda hem dilatasyon hem basınç artışı gözlenmektedir ve PHT belirtileri hastaların %76-78'nde tespit edilmektedir (29-31).

Mitral yetmezliğinde dekompansasyon 6-10 yıl içinde gelişmektedir ve hastaların %90'ı 10 yıl içinde ya kaybedilmekte ya da mitral kapak replasmanına sevk edilmektedir (30,31).

Hastalarda genellikle düşük kardiyak debi veya pulmoner konjesyonuna bağlı semptomlar gelişir. Sıklıkla atriyal fibrilasyon meydana gelir. Kronik, ilerlemiş ciddi mitral yetmezlikli vak'alarda, akut mitral yetmezlikli ve artmış PVR olan hastalarda sağ ventrikül yetersizliği belirtileri tespit edilebilir.

Hastaların değerlendirmesinde anamnez, semptomları, fizik muayene, EKG, akciğer grafisi ve ekokardiyografi önemli yer almaktadır. Muayenede sol ventrikül apikal vuruşu laterale doğru yer değiştirmesi, azalmış S1, S2'de ayrılma, PHT'nun varlığında pulmoner komponenti daha belirgindir, bazen erken diyastolde anormal akım artışına bağlı S3 de tespit edilebilir ve pansistolik üfürüm MY'nin önemli oskültasyon bulgularıdır. PHT bulguları, ciddi hastalığının belirtileri olduğu için önem taşımaktadır. EKG ve akciğer grafisi bulguları ritim ve pulmoner vaskülaritesi ve pulmoner konjesyonunun değerlendirilmesi için önemlidir. Akciğer grafisinde bulgular mitral kapak hastalığına özgü olmasa bile akut Mitral yetmezliğinde interstisyel ve alveoler pulmoner ödem belirtileri ve belirgin olmayan kardiyak büyüme ile karakterizedir (32). Nadiren, vakaların %9'unda pulmoner ven ve mitral kapak aparatüsünün anatomilerine ve regürjitan jete bağlı asimetrik pulmoner ödem bildirilmiştir. Kronik olgularda ise hem sol atriyal hem sol ventrikülde büyüme ve kalp yetersizliği belirtileri tespit edilmektedir.

Transtorasik, transözofajiyal ve Doppler ekokardiyografi tanıda anahtar rol oynamaktadır. Ekokardiyografi aracılığı ile mitral kapak, anülüs ve subvalvüler yapılarda morfolojik değişimleri, kardiyak odacıklarının büyüklüğünü ve fonksiyonlarının değerlendirilmesi yapılır. Doppler ekokardiyografi ise mitral yetmezliğinin tespitinde, regürjitan volümün hesaplanması ve pulmoner basınçların noninvaziv değerlendir-

mesi için önemli bir araçtır (33,34). Kardiyak kateterizasyonda hem Mitral yetmezliğin etyolojik nedenini hem şiddetini belirlemek mümkündür.

Pulmoner hipertansiyon bulguları hastalık ciddiyetinin belirtisidir. Bir çalışmada; olguların değerlendirilmesi kalp kateterizasyonu ile yapılmış ve izole mitral yetmezlikli vakaların %76'sında PHT tespit edilmiştir. Bu hastaların %17'sinde sistolik arter pulmoner basıncının 70 mmHg'nın üzerinde olduğu bulunmuştur (29). Diğer bir çalışmada ise PHT postoperatif sol ventrikül disfonksiyonunun belirleyicisi olarak bulunmuştur. Mitral kapak replasmanı ise PHT'nu önemli ölçüde azaltmaktadır (35).

Şiddetli mitral yetmezliği, korunmuş sol ventrikül fonksiyonu ve PHT (PASB >50 mmHg) olan asemptomatik hastalarda mitral kapak cerrahisi için IIA endikasyonu olarak güncel kılavuzda önerilmektedir (6,7).

Aort Darlığı

Aort darlığı sol ventrikül çıkışında obstüksiyona neden olan; sol ventrikülün basınç hipertrofisine yol açan; angina, senkop ve kalp yetersizliği kardinal semptomları ile seyreden bir kapak hastalığıdır. Darlık kapak seviyesinde, subaortik bölgede veya supraavüler yerleşimli olabilir. Valvüler stenoz en sık görülendir. Valvüler stenoza ise konjenital nedenler, romatizmal aort darlığı veya en sık görülen konjenital kalp anomalisi olan biküspid aort neden olur (27).

Aort darlığı özellikle konjenital deforme aort kapağının giderek daralması ve kalsifikasyonu ile oluşur. Biküspit aorta konjenital aort darlığının en sık sebebidir. Konjenital aort darlıklı olguların çocukluk ve gençlik dönemlerinde yaprakçıklarının anormal kalınlaşması sonunda fibrotik kalınlaşma olur ve sonunda distrofik kalsifikasyon gelişir. Bunların aksine romatizmal aort darlığı normal kapak üzerinde gelişir (6,7). Bu tür aort darlıklarında sıklıkla mitral kapak gibi diğer kapakların tutulumu da görülür. Aort kapağı tek başına etkilendiğinde romatizmal etyoloji yerine dejeneratif etyoloji ön planda düşünmek gerekir.

Olgularda genellikle sağ kalp basınçlarında yükselme olmaz (23). Ancak sebep olduğu diyastolik kalp yetmezliği sebebi ile pulmoner kapiller wedge basıncı artmış olarak tespit edilir. Sağ kalp basınçlarında değişiklik çok geç evrelerde beklenir ve bu döneme kadar gelmeden maalesef hastalar kaybedilirler.

Hastaların önemli bir kısmı kapak alanı normalin 1/3'ü olana dek asemptomatiktir. Genellikle semptomlar yaş ile birlikte artar (36). Semptomlar geliştikten sonra sağkalım süresi 2-3 yıla kadar azalmaktadır (36–39). Egzersiz dispnesi, anjina pektoris ve senkop klasik üç kardinal bulgusudur. Dispne ve halsizlik yavaş yavaş gelişir. Hastaların çoğuna sol ventrikül sistolik fonksiyonlarında belirgin bozulma yoktur. Senkop çok ciddi bir bulgudur. Ciddi ventrikül aritmileri ve sol ventrikül çıkışındaki

obstrüksiyon senkopun en önemli nedenlerindedir. Özellikle semptomatik olgularda ani ölüm olasılığı yüksektir (%3-5). Fizik incelemede özellikle ciddi olgularda karotis arter nabzının yavaş yükselmesi ve boyunda tril alınması oldukça tipiktir. Oskültasyonda ikinci kalp sesinin aortik komponenti çok zayıflar. Aort dinleme alanında kreşendo-dekreşendo sistolik üfürüm duyulur. Üfürüm boyna yayılım gösterir.

Tanıda ekokardiyografinin önemi büyüktür (33). Ekokardiyografi ve Doppler ekokardiyografide kapağın sistolik ve ortalama gradiyentleri yükselmiştir ve sol ventrikül hipertrofisi ve diyastolik yetmezlik bulguları vardır.

Tanıyı desteklemek ve darlığın ciddiyetini daha iyi ortaya koymak için sol kalp kateterizasyonu sıklıkla uygulanır. Tedavide semptomatik ve aort gradiyenti ciddi olan hastalarda aort kapak cerrahisi önerilmektedir. Perkütan yolla kapak değişimi ise seçilmiş hastalara, multidisipliner yaklaşımla deneyimli merkezler tarafından gerçekleştirilmektedir.

Aort Yetmezliği

Aort yetmezliği aort darlığının aksine ileri durumlarda sistolik fonksiyonlarda daha belirgin bozulmaya sebep olarak akciğerde konjesyona sebep olabilmektedir. Aort yetmezliği konjenital olabileceği gibi akkiz sebeplere bağlı olarak da gelişebilir. Konjenital aort yetmezlikli hastaların önemli kısmında subvalvüler aort darlığı ya da biküspit aorta da bulunmaktadır. Ülkemizde romatizmal aort yetmezliğine sık olarak rastlanmaktadır. Ayrıca enfektif endokardit, dissekan aort anevrizması, Marfan sendromu, ankiroz spondilit ve göğüs travmaları aort yetmezliğinin önemli sebepleri arasında yer almaktadır.

Diyastolde aortadan sol ventriküle regürjite olan kan volümü, sol ventrikül diyastol sonu hacmini artırır. Diyastol sonu çap artışı duvar gerilimine neden olur ve kompensasyon mekanizması olarak sol ventrikül ekzantrik hipertrofisine neden olur. Adaptasyonun işlediği bu dönem kronik kompanse dönemdir. Zamanla progresif intertisyel fibröz gelişerek sol ventrikül kompliyansında azalmaya neden olur ve kronik dekompanse faz başlar. Kronik volüm yüklenmesi, sol ventrikül sistol sonu hacminde artış ve diyastol sonu basıncında yükselmeye yol açar. Kardiyak dilatasyon daha da artar, kalp debisi ve ejeksiyon fraksiyonu düşer (27).

Kronik ve uzun süreli aort yetmezliğinde hastalar her zaman semptom veremeyebilir (28–31). Bununla birlikte nefes darlığı en önemli semptomdur. Esas sorun sol ventrikül fonksiyonlarındadır ve ciddi vakalarda sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu gelişir. Eğer sol yetmezliği devam ederse geç dönemde sağ ventrikül yetmezliği bulguları da ortaya çıkabilir. Çok sık olmasa da ani ölümler bu hastalarda da görülebilir (40).

Fizik muayenede nabız basıncı genişlemiştir. Arterlerde sıçrayıcı nabız hissedilir. Tüm arter nabızları sıçrayıcı olması dolayısı ile " Corrigan nabzı" adı ile anılır. Diyastolik kan basıncı oldukça düşer. Kalp tepe atımı sola aşağıya doğru yer değiştirmiştir, ikinci kalp sesinin aortik bileşeni azalmış ya da kaybolmuştur. Tipik üfürümü yüksek perdeden, dekresendo tarzında diyastolik bir üfürümdür, sol sternal kenarda en iyi duyulur.

Tanıda akciğer filmi bazı ipuçları verebilir. Ancak kesin tanı için ekokardiyografi şarttır. Yetmezliğin ciddiyeti ile orantılı olarak sol ventrikülde genişleme tespit edilir (33,34). Kalp kateterizasyonu hemodinamik değerlendirme ve kaçacağın değerlendirmesi için son derece faydalıdır (23).

Tedavide gelişen sol ventrikül yetmezliğine yönelik tedavinin önemi büyüktür. Yetmezliğin belirgin olduğu hastaların uygun zamanlama ile aort kapak cerrahisine verilmesi gereklidir (6,7).

Perikardit ve Kardiyomiyopatiler

Perikarditlerde, fibrinöz olanlarda akciğer etkilenimi beklenen bulgular değildir. Ancak effüzyonlu perikarditte, restriktif kardiyomiyopatilerde akciğer etkilenilebilmektedir. Restriktif perikardit özellikle tüberkülozun sık görüldüğü yıllarda daha önemli bir sorundu. Bugün görülme olasılığı azalmış olsa da açıklanamayan sağ kalp yetmezliği bulguları olan olgularda mutlaka akılda bulundurulması gerekli bir tanıdır. Özellikle açık kalp cerrahisi geçirenlerde zaman zaman önemli bir komplikasyon olarak karşımıza çıkabilmektedir. Restriktif perikarditte kronik perikard inflamasyonu ve fibrozis gelişmesi sonucu artmış intraperikardiyal basıncın etkisi ile kalp boşluklarının diyastol sonu basıncı yükselir. Kalbin kontraksiyon ve relaksasyonu bozulmuştur. Atriyum ve ventriküllerde kalbin diyastol sonu basıncı eşitlenmiştir. Dolayısı ile olgularda PHT gelişimi beklenen bir bulgudur. Her ne kadar tedavisi oldukça güç ise de tedavinin mümkün olabildiği vakalarda pulmoner arter basıncında belirgin düşme gözlenir. Benzer klinik tablo ciddi perikardiyal effüzyon ve perikard tamponadında da görülebilmektedir. Perikard boşluğunda biriken mayinin miktarı kadar birikim süresi de PHT gelişiminde önemlidir. Uzun sürede bir litreden fazla sıvı birikiminin olduğu olguların bir kısmının asemptomatik oldukları gözlenirken çok kısa sürede biriken 100-200 ml kadar bir sıvı bile hastanın hemodinamik özelliklerini bozabilmektedir.

Dilate kardiyomiyopatilerde akciğer etkilenimi; sistolik fonksiyonlardaki bozulma neticesinde ortaya çıkan patofizyoloji ve klinik tablo genel olarak sol kalp yetmezliğinde ki tablo ile aynıdır.

Bununla birlikte restriktif ve hipertrofik kardiyomiopati özellik arz eden kardiyomiopati türleridir. Bu kardiyomiopatiler sol ventrikül hipertrofisine bağlı diyastolik disfonksiyonu, sol atriyal genişleme ve basınçların artması ve pulmoner venöz hipertansiyon ile karakterizedir.

Restriktif kardiyomiopatide belirgin ventrikül genişlemesi olmaksızın ventrikül duvar kalınlıklarında yaygın artış vardır. Ayrıca her iki atriyumda belirgin genişleme söz konudur. Prognozu kötüdür. Sistolik fonksiyonlar başlangıçta normaldir ya da bir miktar bozulmuştur. Esas sorun diyastolik fonksiyonlardaki bozukluk ve PHT'dur. İdiyopatik olabileceği gibi amiloidoz, hemokromatoz, sarkoidoz, radyasyon toksisitesi, Loeffler endokarditi, glikojen depo hastalıkları, Gaucher hastalığı gibi infiltratif hastalıklara ikincil olarak da meydana gelebilir. Zaman içinde sistolik fonksiyonlar da etkilenir ve hastanın kliniği daha da bozulur.

Hipertrofik kardiyomiopati kardiyak sarkomerlerde mutasyonlara bağlı genetik kardiyovasküler bir hastalıktır ve sol ventrikül hipertrofi, sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu ile karakterizedir. Her 500 insandan birinde rastlanmaktadır ve yıllık mortalite oranı %3-6 arasında değişmektedir. Patofizyolojisinde sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu, iskemi ve diyastolik disfonksiyon önemli rol oynamaktadır. Sol ventrikül çıkış yolu gradiyenti mitral kapağın öne doğru hareket etmesine ve mitral yetmezliğine sebep olmaktadır.

Bu tip kardiyomiopati gençlerde ani kardiyak ölüm ve tüm yaşlarda KY'ne sebep olmaktadır. Hastalarda pre-senkop, senkop, çarpıntı, aritmi ve göğüs ağrısı semptomları oluşur. Muayenede çift sol ventrikül apikal vuru, S4, oskültasyonda subaortik gradiyentine göre şiddeti değişen sol sternal kenarında sistolik ejeksiyon üfürümü ve apikal bölgede mitral regürjitasyonu üfürümü mevcuttur. Hipertrofik kardiyomiopatide ekokardiyografi tanısal özelliği taşımaktadır. Hastalarda sol ventrikül hipertrofisi, atriyal genişleme, çıkış yolu obstrüksiyonu, mitral kapağın sistolde öne hareketi, diyastolik disfonksiyon ekokardiyografi ile tespit edilen başlıca özelliklerdir.

Kötü klinik seyrin belirtileri arasında ani kardiyak ölüm, atriyal fibrilasyon, korunmuş sol ventrikül fonksiyonlu KY (diyastolik KY) ve hastalığın ilerlemiş evresinde sistolik KY'ni belirtmek gerekir. Perikardit ve diyastolik KY ile karakterize restriktif ve hipertrofik kardiyomiopatilerde oluşan PHT'da pulmoner vazodilatör tedavisi konusunda mevcut bilgiler yetersizdir (41).

Post-Kardiyak İnjury Sendromu (Dressler Sendromu)

Dressler sendromu (DS); postakut myokardiyal sendrom, post kardiyak injuri sendromu, postperikardiyotomi sendromu olarak da tanımlanmaktadır. DS perikard ve/veya miyokard hasarlanmasını takip eden günler veya haftalar içinde gelişen ateş,

plöröperikardit ve akciğer parankim infiltrasyonu ile karakterize bir klinik tablodur. Bu sendrom literatürde miyokard enfarktüsü, kardiyak cerrahi, künt göğüs travması, perkütan sol ventrikül biyopsisi, pacemaker yerleştirilmesi, koroner stent implantasyonu, kalp ponsiyonları ve anjiyoplasti sonrası tanımlanmıştır.

Sendromun kesin etyolojisi bilinmemekle beraber perikardın hasar görmesi sonrası açığa çıkan antijenlere karşı oluşan otoantikörlerin oluşturduğu otoimmün bir olay olduğu kabul edilmektedir.

Semptomlar miyokard enfarktüsünü takiben ilk haftada çıkabilmekle beraber sıklıkla 2. veya 3. haftada gözlenir. Kardiyak operasyonlar sonrası ise semptomlar takip eden ilk 3 haftada gözlenir; fakat 3 gün ve 1 yıl arasında herhangi bir zamanda da ortaya çıkabilir. Kardiyak cerrahiye takiben olguların %10-%50'sinde ortaya çıkabileceği ve sendromun başlangıcının pacemaker implantasyonunu takiben diğer durumlardan daha hızlı olduğu bildirilmektedir.

Ateş ve göğüs ağrısı tipiktir. Nefes darlığı, myalji, artralji, halsizlik, iştahsızlık da görülebilir. Fizik muayenede oskültasyonda perikardiyal ve plevral sürtünme sesi ve akciğerlerde raller işitilebilir. Laboratuvar bulgularında, lökositoz, sedimentasyon yüksekliği; akciğer grafisinde pulmoner infiltratların eşlik edebileceği plevral efüzyon görünümü mevcuttur. Postkardiyak injuri sendromlu olgularda plevral tutulum sık olarak gözlenir. Plevral sıvı eksuda vasküladır, sıvı pH ve glukoz seviyeleri normaldir. Olguların %30'unda sıvı hemorajik olabilir.

DS'nin tanısal spesifik bir bulgusu olmadığı gibi kesin bir tanı yönteminde bulunmamaktadır. ME veya kardiyak işlem/operasyonu takiben oluşmuş bir plevral efüzyon, özellikle perikardit bulguları ile birlikte gelişen bir klinik varlığında DS düşünülmelidir. Serum ve plevral sıvı laboratuvar değerleri ayırıcı tanıda değerli olmakla birlikte uygun klinik ve laboratuvar sonuçları sonrasında pnömoni, kalp yetmezliği, pulmoner emboli tanılarının ekarte edilmesi ile kesin tanı konulabilir. DS tanısında bazı kriterler kullanılmaktadır. Bunlar major ve minör kriterler olarak sınıflandırılmıştır. Major kriterler; perikardiyal veya plevral frotman, göğüs ağrısı ve 38 °C'nin üzerinde ateş olmasıdır. Minör kriterler ise; ESR, C reaktif protein (CRP) seviyesinde ve lökosit sayısında artış olmasıdır. Pnömoni, kalp yetmezliği, pulmoner emboli vb. durumlar ekarte edildikten sonra iki major ve bir minör kriter varlığının DS tanısı için yeterli olduğu ifade edilmektedir. DS'de en sık görülen semptomlar plöretik göğüs ağrısı (%91) ve nefes darlığıdır (%57). En sık bulgular ateş (%66), plevral frotman (%46), akciğer muayenesinde raller (%51) ve perikardiyal frotmandır (%63). En sık gözlenen laboratuvar bulguları ESR'de artış (%96) ve lökositozdur (%49). Hastaların akciğer grafisinde en sık plevral efüzyon saptanmaktadır (%83). Olguların üçte ikisinde plevral sıvı gözlenmekte olup, sıvı sıklıkla bilateraldir ve çoğu vakada az miktardadır. Plevral sıvı eksuda niteliğinde olup, glukoz ve pH değerleri normaldir.

Bazı olgularda pH 7.4'den büyük olabilir. Plevral sıvı, olguların %30'unda hemorajik görünümündedir. Plevral sıvıda hücresel dağılım değişikdir, polimorfonükleer lökositler veya mononükleer hücreler akut dönemde yüksek değerlerde saptanırken, kronik vakalarda lenfosit hâkimiyeti gözlenebilir. DS'de gelişen perikardiyal efüzyon ise genelde az miktarda olup, plevral sıvı içeriğine benzer özellik taşır. Perikard tamponadına neden olması son derece nadirdir. Kan sayımında lökositoz ve sola doğru bir kayma gözlenebilir. Kan kültürleri inflamatuvar hastalıklarla enfeksiyon hastalıklarının ayırımı, erken tanı ve ayırıcı tanıda önemlidir. Bu nedenle kan kültürlerinin negatif olduklarının gösterilmesi önemlidir. ESR ve CRP gibi akut faz reaktanları yüksek bulunmaktadır. Antikalp ve antikardiyolipin antikor seviyelerinin yüksekliği tanıda kullanılabilmeyle beraber, sensitivitesinin düşük, spesifitesi ılımlı yüksektir. Klinik çalışmalarda antikalp antikorları ile DS gelişimi arasında doğru ilişki olduğu gösterilmiştir. DS'li hastaların serumlarında antimiyo kardiyal antikor titrelerinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde plevral sıvıda antimiyo kardiyal antikor seviyelerinin yüksekliği gösterilmiş ve buna bağlı olarak plevral sıvıda antimiyo kardiyal antikor titresinin ölçümünün tanısız değeri olabileceği, ayrıca plevral sıvıda kompleman seviyesinin düşük olmasının da tanıda önemli olabileceği bildirilmiştir.

DS'nin tedavisinde hastaların çoğu NSAİİ ve/veya kortikosteroidlere iyi yanıt verir. Genellikle aspirin, indometasin, ibuprofen gibi NSAİİ sıvı azalmasını takiben 4-6 hafta süreyle verilirler. NSAİİ yeterli ve güvenli dozlarda hastaya verilmelidir. Antiplatelet etkininin ön planda olması gereken olgularda aspirin daha öncelikli düşünülen tedavi olmalıdır. NSAİİ'le genelde iyi sonuçlar alınırken bazı hastalarda kortikosteroidler gerekebilir. Kortikostroidler yaygın yan etkileri nedeniyle daha kısıtlı kullanılmaktadır. NSAİİ intoleransı olan, kliniği şiddetli olan, tedaviye rağmen relaps gösteren veya bu ilaçlarla yanıt alınamayan olgularda kortikosteroidler önerilir. Kortikosteroidler orta-yüksek dozlarda kullanılabilirler. Genellikle 60 mg/gün başlayıp haftada 5 mg'lık doz azaltma şeklinde 1-4 hafta süreyle kullanılırlar. Kortikosteroidler, klinik belirtilerde hızlı düzelleme ve antikalp antikorlarda hızlı düşme sağlar (42,43).

Septum Defektleri

Atriyal Septal Defekt (ASD)

Atriumlar arasında şanta neden olan defektler erişkin yaşta en sık girişim gerektiren doğumsal kalp hastalıklarıdır. Klinik bulgular yorgunluk ve dispne ile egzersiz intoleransı olarak ortaya çıkabilir. Geç bulgular arasında atriyal fibrilasyon veya flutter gibi supraventriküler aritmiler, ciddi geri dönüşümsüz pulmoner vasküler hastalık ve bunun sonucu olarak sağ kalp yetersizliği görülebilir. Tanıda çok fazla tipik bulgu olmamakla birlikte ikinci kalp sesinin sabit çiftleşmesi, sol 2. interkostal aralıkta sis-

tolik ejeksiyon üfürümü ve sternum sağ alt komşuluğunda erken veya middiyastolik rulman duyulabilir. Ciddi olgularda sağ kalbin hacim yükünün artışı ile PHT gelişimi ve bununla ilgili bulguların varlığı oldukça yol göstericidir. Sekundum ASD, primum ASD, sinüs venozus tipi ASD, patent foramen ovale, koroner sinüs tipi ASD şeklinde olabilir. En sık septumun orta kısmında lokalize olan sekundum ASD görülür. Sol atriyumdan sağ atriyuma diyastolde şant nedeniyle pulmoner kan akımı artmıştır. Klinik tablo şantın miktarına bağlıdır. Uzun dönemde akciğerde pulmoner hipertansiyon ve sağ kalp yetmezliği gelişebilir. Doğumsal kalp defektleri içinde %10-15 oranında görülür. Genellikle yetişkin yaşlara kadar belirti ve bulgu vermez ve çocuklarda rastlantısal olarak saptanır. Belirgin sol-sağ şantı olan ASD'lerde radyografide kalp gölgesi büyümüştür. Özellikle sağ atriyal gölge ve pulmoner konus belirginleşmiştir. Akciğer damarlanması artmış görülür. Ancak pulmoner vasküler hastalık gelişmişse ana pulmoner arter gölgesi ileri derecede belirginleşirken, periferik pulmoner yatak damarlanması kaybolarak budanmış ağaç görünümü ortaya çıkar. Tanı, eko-kardiyografide atriyal septumdaki defektin ve şantın gösterilmesi ile konulur. Basınç ölçümü için gerekirse sağ kalp kateterizasyon yapılabilir. Olguların çoğu çocukluk dönemini asemptomatik geçirdiğinden, tanı bazen 40-50 yaşına kadar konamabilmektedir. Çoğu zaman asemptomatik olsa da ameliyat edilmediği takdirde geç dönem komplikasyonları ciddi morbidite ve mortalite ile seyredebilir (42).

Ventriküler Septal Defekt (VSD)

Biküspid Aort kapağı ve mitral kapak prolapsusundan sonra en sık görülen kalp anomalisi VSD'dir ve doğumsal kalp kalp hastalıkları içerisinde ki oranı %30'dur. Ancak bu defektin kendiliğinden kapanması veya çocukluk döneminde cerrahi olarak tamiri erişkin yaş grubunda sıklığının düşmesine neden olmaktadır. Sternumun sol kenarında alınacak tipik sistolik üfürüm VSD tanısı için oldukça önemlidir. Ventriküler septal defekt genellikle konjenital bir malformasyon olsa da akut miyokard infarktüsünün mekanik bir komplikasyonu olarak da görülebilmektedir, infarktüsün ilk bir haftası içinde sol sternal kenarda gelişen üfürüm, hastanın genel durumunda bozulma ve tipik PHT bulgularının varlığında öncelikle VSD düşünülmelidir. Büyük ve ciddi şanta neden olan defektler; erken yaşta pulmoner vasküler rezistansın artmasına, pulmoner vasküler obstrüktif hastalığın gelişmesine ve cerrahi düzeltme yapılmazsa Eisenmenger sendromuna neden olurlar. Literatürde, pulmoner vasküler obstrüktif hastalık gelişmiş olguların erişkin yaşa ulaşabildikleri bildirilmiştir.

Sistemik-pulmoner şantları olan konjenital kalp hastalıklarında pulmoner arteriyel hipertansiyon altta yatan anatomik defektin tipine, büyüklüğüne ve şantın büyüklüğüne bağlıdır. Pulmoner vasküler yatağında histolojik değişiklikler ve patofizyolojik mekanizmalar idiyopatik PAH benzerdir ve ağır vakalarda mediyal kalınlaşma

ve pleksiform lezyonları ve hipertansif pulmoner arteriyopati, vazokonstriksiyon ve sağ ventrikül ardyükün artması ile karakterizedir (44,45).

Eisenmenger Sendromu

VSD, ASD, aortopulmoner pencere veya patent duktus arteriozus (PDA) ve trun-kus arteriozus gibi sol sağ şantlı doğumsal kalp hastalıklarının varlığında gelişen ve şantın tersine dönmesine neden olan pulmoner hipertansiyondur. Şantın yönü başlangıçta soldan sağdır. Şantın miktarını belirleyen en önemli faktör ise pul-moner vasküler dirençtir. Pulmoner arterdeki yüksek volümün başlattığı vasküler tramva intima tabakasında önce proliferasyon ve ardından fibroz, medialde ise önce hipertrofi sonra incelme ve fibroz gelişimine neden olur. Nekrotizan arterit bu değişimi izler ve küçük damarlar giderek daralır ve oblitere olur. Gerek ASD gerekse VSD olgularında defekt şiddetli ve defektin onarımı yapılmaz ise şant terse dönebilir ve Eisenmenger sendromu gelişebilir. Böyle bir durumda ya da kalbin sağ ve sol odacıkları arasındaki basıncın eşitlendiği ağır vakalarda üfürümün duyulması güçleşebilir ya da artık duyulmaz hale gelebilir ve hipoksemiye bağlı hematolojik (kompansatuar eritrositoz), serebrovasküler, renal, romatolojik ve kardiyak komp-likasyonlar gelişir (42).

Pulmoner vasküler hastalık küçük ve orta derecede ventriküler septal defektlerde hastaların %3'ünde gelişir, ancak defekt büyük olduğu takdirde VSD'li vakaların %50'nde ve ASD'li olguların %10'unda görülür (46). Eisenmenger sendromu geliştiginde 5 yıllık sağkalım oranı %80 ve 25 yıllık sağkalım ise %40'tır. Septal defektlere eşlik eden pulmoner vasküler hastalığının tedavisinde endotelin reseptör antagonisti bosentanin ve eproprostenolün PVR'ni azalttıklarını, egzersiz kapasitesini arttırdıklarını gösterilmiştir (49).

Patent Duktus Arteriozus

Asendan aortanın sol subklavian arteri verdiği yerin distali ile ana pulmoner arter arasındaki köprüdür. Doğumdan sonra kapanması gereken bu bağlantının devam etmesine "Patent duktus arteriozus" denir. Sistemik dolaşımdaki basıncın yüksek olması nedeniyle PDA'lı hastalarda şant soldan-sağdır. Şantın düzeyi başta ductu-sun çapına ve uzunluğuna ve pulmner direncin seviyesine göre değişiklik gösterir. Düşük şantlı hastalarda hemodinamik olarak belirgin bir özellik saptanmazken, orta dereceli şantı olanlarda pulmoner kan akımı artar. Sol atrium ve ventrikülde hacim yüklenmesi oluşur. PDA çağı şantı kısıtlamayacak kadar genişse pulmoner hiper-tansiyon veya pulmner ödeme bağlı sağ kalp yetmezliği gelişebilir. PDA'nın tedavisi cerrahi veya tranekatateral oklüzyon ile kapatılmasıdır (42).

Kardiyovasküler İlaçlara Bağlı Akciğer Hastalıkları

Kardiyak hastalıkların tedavisine yönelik çok sayıda ilaç mevcuttur. Günümüz kardiyojloji pratiğinde yaygın kullanılan, dünya genelinde on milyonlarca kişiye verilen bu ajanların bazılarının akciğer üzerinde olumsuz etkilere sahip oldukları anlaşılmıştır. Klinik olarak bu yan etkiler primer akciğer hastalıklarını, hatta düzeltmek için verildikleri kardiyak sorunu taklit edebilmektedirler. İyatrojenik zararlarının önlenmesi ve en kısa zamanda alternatif ilaçlara geçilebilmesi açısından kardiyak ajanların solunum sistemi etkilerinin iyi bilinmesi gerekmektedir.

Anjiyotensin Konverting Enzim İnhibitörleri (ACEI)

Kalp ilaçları arasında öksürük yapan ajanların en bilineni anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitör (ACEI)'leridir. Öksürük, aynı zamanda ACEI'lerinin en sık görülen yan etkisidir. Çeşitli kaynaklarda %5-20 arası bir oran verilmektedir. Kadınlarda 2 kat daha siktir. Öksürük, ilacın başlanmasından genellikle 3-4 gün ila 6 ay sonra ortaya çıkar. Nadiren, 1-2 sene sonra çıktığı olgular bildirilmiştir.

Tüm ACEI' leri ile öksürük görülebilmekle birlikte, fosinopril ile daha az görüldüğünü öne süren çalışmalar vardır. Öksürüğe en sık neden olan ACEI ise enalapril'dir.

ACEI öksürüğü olanlarda alternatif ilaç, renin-anjiyotensin sistemini (RAS) blokajda kullanılan anjiyotensin reseptör blokerleridir (ARB). ACEI ajan ile öksüren hastada telmisartan, kandesartan gibi bir ARB'ye geçilebilir. Her ne kadar bu grup ilaçlarla genel öksürük insidansı çok düşük ise de eğer hastanın özgeçmişinde ACEI'ne bağlı öksürük öyküsü varsa, ARB ile de aynı şikayetin görülebileceği bildirilmiştir.

İlacın kesilmesiyle öksürük hemen her zaman kaybolur ve ACEI'nün tekrar verilmesiyle öksürüğün yeniden ortaya çıkması da tanıyı kesinleştirir. Bazı vakalarda öksürüğün tamamen geçmesi 3 aya kadar uzayabilir. Nadiren 1-1.5 sene sürdüğü vakalar bildirilmiştir. ACEI'lerine göre çok daha seyrek olsa da, β -bloker grubu ilaçların da havayolu hiperreaktivitesi artmış bireylerde öksürüğe yol açabileceği gözlenmiştir.

Global olarak tüm ilaç sınıfları içerisinde üst havayolu obstrüksiyonuna en fazla neden olanlar ACEI'leridir. Bu anjiyoödem yoluyla olur. En fazla anjiyoödem yapma potansiyeli olan ACEI ise, öksürükte olduğu gibi enalapril'dir. Daha seyrek olarak ARB'lerle de anjiyoödem mümkündür. ACEI ile indüklenen anjiyoödem insidansına ilişkin kati bir oran belirlemek güçtür. Bunun; hekim farkındalığının çok düşük oluşu, bazı hastaların ciddi ödem gelişse bile bunu farkedememeleri, bu konudaki çalışmaların retrospektif gözlemsel olması gibi sebepleri vardır. Genelde verilen ortalama değerler, %0.3-0,4 civarındadır.

ACEI'leri dolaşımdaki bradikinin miktarını arttırmırlar. Bu güçlü bir vazodilatör olmasının yanısıra, kapiller geçirgenliği arttıran ve diğer vazoaaktif maddelerin salınımını da uyaran bir mediatördür. Bir çalışmada anjioödem atağı esnasında bradikinin düzeyinin 15 kat arttığı rapor edilmiştir. Geçirilmiş baş-boyun cerrahisi ve kafa travması öyküsü ve organ nakli ACEI-anjioödem için risk faktörleridir. Obstrüktif uyku apnesi'nin de riski arttırdığına dair veriler vardır. Tedavide standart uygulama i.v. olarak steroid ve H1-bloker verilmesidir. Buna, H2-bloker ve adrenalin de eklenebilir. Uzun vadede ise tedavi ilacın kesilmesidir. Ayrıca daha önceden başka bir nedenle (herediter, idiopatik, allerjik) anjioödem gelişmiş birine ACEI hiçbir zaman verilmemelidir. Aynen öksürükte olduğu gibi, ACEI ile üst havayolu ödemi gelişmiş bir hastada bu potansiyelin daha düşük olduğu bir ARB'ye geçmek de mümkündür. Sonuç olarak öksürük veya anjioödem sebebiyle ACEI'nden ARB'ye geçiş planlanıyorsa, aynı yan etkinin yine görülebileceği bilinmeli, hastada RAS blokeri tedavisine devam etmek için güçlü bir endikasyon olmalı (ileri kalp yetmezliği, kontrolsüz hipertansiyon, proteinüri, diğer ilaçların tolere edilememesi), ARB verirken dahi çok dikkatli olunmalıdır.

Beta Blokerler

Genellikle temelde astım olan hastalarda b-blokerlere bağlı bronkokonstrüksiyon görülmekte olup, nonselektif ($\beta 1$ -seçiciliği olmayan) ajanlarla daha siktir. Astıma göre havayolu hiperreaktivitesinin daha az, öte yandan obstrüksiyonun ise daha sabit olduğu kronik obstrüktif akciğer hastalığında (KOAH), β -blokerlerin çok daha iyi tolere edildikleri bilinmektedir. İlacın kesilmesi etkin yaklaşım ise de çoğu hastada kardiyak risk getirebilir. Bu nedenle, önce seçiciliği daha yüksek olan bir ajanın denenmesi daha uygundur. β -blokerleri hiçbir şekilde tolere edemeyen hastalarda, onlara yakın kardiyak tesirleri olan kalsiyum kanal blokerleri (diltiazem veya verapamil) verilebilirler. β -bloker ile indüklenen akut bronkospazmın tedavisinde $\beta 2$ -agonistlerden ziyade, inhale antikolinergik ajanlar tercih edilmelidir.

Aspirin

Kardiyolojinin belki de en çok kullanılan ilacı olan aspirin'in de bronkospazm potansiyeli mevcuttur (Aspirin ile İndüklenen Astım-AIA). Buna sebep olan temel faktör COX-1 enzim inhibisyonudur. Asetil salisilik asit (ASA) tarafından "COX" (siklooksijenaz) yolağında bloke olan araşidonik asit metabolizması, bu nedenle "LOX" (Lipo-oksijenaz) yolağına yönelir. Bilindiği gibi, "LOX" yolağı bronkokonstriktif özellikleri olan lökotrien (LT) serisi proinflatuar maddeleri üretmektedir ve AIA'da "upregülasyon"a uğrar, yani etkinliği artar. Aspirin aynı zamanda alveoler hemorijyede neden olabilir.

Amiodaron

Amiodaron bilinen en etkili antiaritmik ajandır. Özellikle diğer antiaritmiklerin etkisiz kaldığı yaşamı tehdit eden ventriküler taşikardilerde ve atrial fibrillasyon'da (AF) çok yararlıdır. Güçlü etkinliğinin yanı sıra, negatif inotropik tesirinin de bulunmaması nedeniyle ventriküler taşiaritmilerin sık olduğu kalp yetmezliği vakalarında kullanımı yaygındır. Amiodaron kardiyopulmoner resusitasyon algoritmalarına da girmiştir. Amiodaron'un bilhassa yağ dokusunda çok fazla birikme eğilimi vardır. Öyle ki ilaç kesilse dahi, adipoz dokudaki ilaç yavaş yavaş salınarak aylar boyu etkisini sürdürür. İlacın yarılanma ömrü 60-70 gündür. Yağdan en zengin dokular; akciğer, karaciğer ve adrenal bezlerdir. Çoğu vak'a en az 6-12 ay tedavi almış hastalarda gözlenir ki, bu da kümülatif olarak ortalama 100-150 gram ilaca maruziyet demektir. Amiodaron toksisitesini açıkladığı düşünülen temel mekanizma; "ilacın lizozomlarda birikerek hücre-içi fosfolipid yıkım döngüsünü bozması" ise de, deneysel çalışmalar pek çok başka olası mekanizmayı da gündeme getirmiştir. Tamamen asemptomatik bir halden, Akut Akciğer Hasarı (ALI) veya Erişkinin Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS) ile karakterize hipoksik pulmoner yetmezliğe dek uzanan bir yelpaze söz konusudur. En sık görülen patern, akciğerde subakut infiltratif hastalık gelişimiyle birlikte, spirometride yeni restriktif bozukluk ortaya çıkmasıdır. Halsizlik, güçsüzlük, kilo kaybı, subfebril ateş, eforla tıkanma gibi özgül olmayan semptomlar gözlemlenir. Bazı hastalarda ön plana çıkan semptom balgamsız inatçı bir öksürüktür. Bu diğer tüm klinik ve radyolojik bulgulardan daha önce ortaya çıkabilir. Tanının klinik tablonun başlangıcından ortalama olarak 2 ay sonra konduğu bildirilmektedir. Semptomların; nonspesifik olması, haftalar-aylar içerisinde yavaş yavaş gelişmesi, bazı vakalarda eş zamanlı olarak bulunabilen KOAH, konjestif kalp yetmezliği (KKY) gibi hastalıklarda görülenlere benzemesi, tanıyı güçleştiren faktörlerdir. Şikayetlerin ve radyolojik bozuklukların amiodaron başladıktan uygun bir süre sonra ortaya çıkmış olması (sıklıkla 6-12 ay), BT kesitine giren yağdan çok zengin bir doku olan karaciğerde iyot birikimine bağlı hiperintens görünüm ve negatif "diürez testi" (5 günlük bir diüretik tedavisi sonrasında vücut ağırlığının azalıp azalmadığına ve radyolojik infiltratların gerileyip gerilemediğine bakılır) tanıyı destekleyen klinik özelliklerdir. Zeminde akciğer hastalığı bulunması (KOAH, interstisyel fibrozis), kalp yetmezliğinin sık alevlenme göstermesi, pnömonektomi/lobektomi nedeniyle solunumsal rezervinin azalmış olması, daha önceden oral amiodaron alıp da ameliyat olan kişilerde, pozitif basınçlı ventilasyon ile yüksek FiO₂ uygulamasının ciddi risk yaratabileceği bilinmektedir. Bu koşullarda, bilhassa ağızdan alımın mümkün olmadığı periop dönemde, ilacın intravenöz (i.v.) verilmesinin ciddi sonuçları olabilir.

Amiodaron, kalp/toraks cerrahisinde AF gibi periop taşiaritmileri önlemekte verilebilir ve çok etkilidir. Belki ileride bu endikasyonda verilmesinin, önceden hiç

amiodaron almamış ya da yüksek FiO2 değerlerine ihtiyacı olmayan hastalarla sınırlandırılması gündeme gelecektir.

Akciğer grafisinde dağınık yama tarzında infiltratlar, bilateral yaygın hastalık, lokalize konsolidasyon akciğer bazallerini tutan infiltratlar, multipl nodüller/kitleler (seyrek) görülebilir. Infiltratların sınırları keskin veya belirsiz olabilir. Retikülasyon da mümkündür. Düz radyografide her ne kadar spesifik bir paternden söz etmek mümkün değilse de hastalığın erken safhasında sağ akciğer ve özellikle de sağ üst lob, diğer kesimlere göre daha fazla tutulmuş izlenimi verebilir. Minör fissür de yukarı doğru bombeleşmiş olabilir. Bunun sebebi bilinmemektedir. Düz grafiye ek olarak YRBT'de; intralobüler septal kalınlaşma alanları gözlenir. Tamamen asemptomatik hastalarda dahi görülmeleri mümkündür. Bunlar akciğer interstisyumunda biriken fosfolipidlerle yüklenmiş köpüksü inflamatuvar hücrelerin belirtisidir. Bu bulgunun saptanması; mümkünse ilacın kesilmesini, eğer kesilemiyorsa da hastanın radyolojik olarak dikkatle izlenmesini gerektirir. SFT'de ilerleyici restriktif kusur olur; DLCO erken dönemde düşmeye başlar (ortalama %15). Bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısında yüksek fosfolipid içerikleri nedeniyle köpüksü görünüme (vaküolasyon) sahip pnömosit ve histiositlerin varlığı karakteristiktir. Akciğer biopsisi histopatolojik inceleme APT tanısında "altın standart" olsa da çoğu hastada gerekli değildir. Şu hallerde biopsiye başvurulabilir:

Hastalığın atipik-sıradışı tabloları; örneğin soliter nodül/ kitle varlığı ('amiodaronoma'),

Kalp-akciğer nakil adayları; eğer bir akciğer infiltrasyonu varsa, nakil öncesinde olası bir akciğer malignitesinin çabuk ve kati olarak dışlanması gerekebilir (transplant için mutlak kontrendikasyon)

Amiodaron'un kesilmesinin ciddi aritmi riski yaratabileceği vak'alar (bu durumda, ilacı kesme gerekçesinin kesin toksisite olduğunun kanıtlanması şarttır).

Tedavi ilacın kesilmesidir. Bununla birlikte, adipoz dokulardan uzun süre salınımı nedeniyle düzleme haftalar, hatta aylarca gecikecektir. Amiodaron'un dokularda uzun süre sebat etmesi, APT'ye özgü iki temel klinik sorunu da ortaya çıkarmaktadır:

1. İlacı kesmek kısa süre içinde semptomatik ve radyolojik düzelmeye yol açmaz. Düzleme süreci 3-18 ay sürebilir ve sıklıkla kortikosteroid kullanımı gerektirir.

2. İlaç aylar önce kesilmiş olsa da, steroid dozu azaltılırsa, APT nüksedebilir. Nisbeten hafif / erken dönem toksisite hallerinde sadece ilacı kesmek yeterli gelmekle birlikte, daha ileri vakalarda kortikosteroid kullanımı (günde 40-50 mg prednisolon veya eşdeğeri) önerilmektedir. Klinik yanıt elde edilse bile, vücutta aylarca kalabilen bir ilaç olduğundan, steroid azaltımı için acele edilmemelidir. APT'nin genel mortalitesi %5-10 arasında verilmekle birlikte, ciddi derecede hastalanmış kişilerde bu oran %30'lara kadar çıkabilir.

Anti-Trombotik Ajanlar

Kalp hastalıklarının akut ve kronik tablolarının tedavisinde kullanılan hemen hemen tüm anti-trombotik ajanlar ile alveolar kanama mümkündür. Bu riski arttıran bazı klinik faktörler belirlenmiştir: kadın cinsiyet, ileri yaş, zayıf beden, KOAH, pulmoner hipertansiyon, yüksek sol ventrikül dolum basıncı. Akut koroner sendromlarda, stabil koroner arter hastalığında ve stent takılanlarda belirgin mortalite-morbidite azaltımı sağlamaları nedeniyle, kardiyoloji pratiğinde antiplatelet ajan kullanımı çok yaygındır. Bu gruptaki temel ilaçlar; asetilsalisilik asit (aspirin) → TXA reseptör blokleri, klopidogrel → P2Y12 reseptör blokleri, abciximab, tirofiban, eptifibatid → GPIIb/IIIa reseptör blokleri. Mekanik prostetik kapak, AF ritmi ve daha seyrek olarak akut koroner sendrom gibi hallerde kumadin ya da heparin ile antikoagülan tedavi esnasında, antikoagülasyon'un terapötik sınırların üstüne çıkması sonucu da alveolar kanama mümkündür. Alveolar kanamanın klasik klinik triad'ı: yeni çıkan dispne ± öksürük açıklanamayan anemi ilerleyici akciğer infiltratları olmakla birlikte, bunlardan 1 veya 2 tanesi de görülebilir. Hemoptizi olması şart değildir. Tekrarlayan kanama atakları hastayı hipoksik solunum yetmezliğine sokabilirler. Ayrıca pek çok vakada, sayılan ajanlardan eş zamanlı olarak birkaçının alımı söz konusudur. 4-5 günden fazla heparin alanlarda trombositopeni de kanamaya katkıda bulunabilir. Epoprostenol, diğer tedavilere refrakter primer pulmoner hipertansiyon (PPH) vakalarında IV infüzyon olarak kullanılan doğal prostasiklin'dir (PGE1). PGE1 pulmoner vasküler direnci azaltabilmenin yanısıra, antiplatelet etkiye de sahiptir. PPH'de yaygın in situ mikrotromboz gelişebilmesi ve yanısıra katastrofik derin ven trombozu riskinin de artmış olması nedeniyle, kumadinizasyon endikasyonu da vardır. Fakat epoprostenol + kumadin kombinasyonu ile çok yüksek (≥ 20) oranda alveolar kanama gözlenmiş ve buna bağlı ölümler bildirilmiştir. Seyrek olarak, kumadin ile bildirilmiş hemotoraks vakaları da vardır.

Lupus Pnömonisi / Plörit

Anti-nükleer antikor (ANA) (+)'liği ile karakterize lupus sendromu' na sebebiyet verebilen kardiak ajanlar vardır. Bunlar: prokainamid, hidralazin ve kinidin'dir. Aslında bu ajanlar, ilaca bağlı lupus'un da en sık 3 nedenidir.

Diğer

Daha seyrek veya oldukça nadir görülen pulmoner yan etkiler ve bunlara sebep olan kardiyak ilaçlar aşağıda özetlenmiştir:

Nonkardiak pulmoner ödem; hidroklorotiazid, aspirin, heparin

BOOP; amiodaron, asebutolol, fluvastatin

Nonspesifik pnömonit; propranolol, asebutolol, nadolol, flekainid, tokainid

Eozinofilik pnömonit; β -blokerler, ACEI'leri (özellikle kaptopril), aspirin, hidroklorotiazid

ARDS; amiodaron, atenolol, fluvastatin, lidokain, radyopak maddeler (50).

KAYNAKLAR

1. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2012; 40: 77-137.
2. Adalet K. *Klinik Kardiyoloji Tanı ve Tedavi. İstanbul: İstanbul Tıp Kitapevi; 2013. p. 585-95.*
3. Nalbantgil S, Çavuşoğlu Y, Akdeniz B, Altay H, Çelik A, Engin Ç et al. *Guide on advanced heart failure updates Cardiol* 2018; 1: 1-79.
4. Braunwald E, Zipes D, Libby P, Bonow R. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 7th ed. Philadelphia, PA, USA: Saunders; 2004. p. 539-64.*
5. Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Maisel A. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in presenting with dyspnea. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 202-9.
6. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Fleisher LA, Jneid H, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA / ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease; A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines *Circulation* 2017; 135: e1159-e95.
7. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, et al. Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28: 230-68.
8. Özer O, Davutoglu V, Sari I, Akkoyun DC, Sucu M. The spectrum of rheumatic heart disease in the southeastern Anatolia endemic region: results from 1900 patients. *J Heart Valve Dis* 2009; 18: 68-72.
9. Wood P. An appreciation of mitral stenosis, I: clinical features. *Br Med J* 1954; 1: 1051-63.
10. Buyukates M, Aktunc E. Giant left atrial myxoma causing mitral valve obstruction and pulmonary hypertension. *Can J Surg* 2008; 51: 97-8.
11. Osterberger LE, Goldstein S, Khaja F, Lakier JB. Functional mitral stenosis in patients With massive mitral annular calcification. *Circulation* 1981; 64: 472-6.
12. Rowe JC, Bland EF, Sprague HB, VWhite PD. The course of mitral stenosis without surgery: ten- and twenty year perspectives. *Ann Intern Med* 1960; 52: 741-9.
13. Yamamoto K, Ikeda U, Mito H, Fujikawa H, Sekiguchi H, Shimada K. Endothelin production in pulmonary circulation of patients with mitral stenosis. *Circulation* 1994; 89: 2093-8.
14. Chen MC, Wu CJ, Yip HK. Increased circulating endothelin-1 in rheumatic mitral stenosis: irrelevance to left atrial and pulmonary artery pressures. *Chest* 2004; 125: 390-6.
15. Rhodes KM, Evemy K, Nariman S, Gibson GJ. Relation between severity of mitral valve disease and results of routine lung function tests in non-smokers. *Thorax* 1982; 37: 751-5.
16. Rowe JC, Bland EF, Sprague HB, White PD. The course of mitral stenosis without surgery: ten- and twenty-year perspectives. *Ann Intern Med* 1960; 52: 741-9.
17. Ward C, Hancock BW. Extreme pulmonary hypertension caused by mitral valve disease: natural history and results of surgery. *Br Heart J* 1975; 37: 74-8.

18. lung B, Cormier B, Ducimetiere P, Porte JM, Nallet O, Michel PL, et al. Functional results 5 years after successful percutaneous mitral commissurotomy in a series of 528 patients and analysis of predictive factors. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 407-14.
19. Cannan CR, Nishimura RA, Reeder GS, Ilstrup DR, Larson DR, Holmes DR, et al. Echocardiographic assessment of commissural calcium: a simple predictor of out come after percutaneous mitral balloon valvotomy. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 175-80.
20. Reid CL, Chandraratna PA, Kawvanishi DT, Kotlewski A, Rahimtoola SH. Influence of mitral valve morphology on double-balloon catheter balloon valvuloplasty in patients with mitral stenosis: analysis of factors predicting immediate and 3-month results. *Circulation* 1989; 80: 515-24.
21. Wilkins GT, Weyman AE, Abascal VM, Block PC, Palacios IF. Percutaneous balloon dilatation of the mitral valve: an analysis of echocardiographic variables related to outcome and the mechanism of dilatation. *Br Heart J* 1988; 60: 299-308.
22. Nakatani S, Masuyama T, Kodama K, Kitabatake A, Fujii K, Kamada T. Value and limitations of Doppler echocardiography in the quantification of stenotic mitral valve area: comparison of the pressure half-time and the continuity equation methods. *Circulation* 1988; 77: 78-85.
23. Grossman W. Profiles in valvular heart disease. In: Baum DS, Grossman W, editors. *Cardiac catheterization, angiography and intervention*. 5th ed. Baltimore, Philadelphia, London: Williams & Wilkins VV; 1996: 735-56.
24. Reyes VP, Raju BS, Wynne J, Stephenson LW, Raju R, Fromm BS, et al. Percutaneous balloon valvuloplasty compared with open surgical commissurotomy for mitral stenosis. *N Engl J Med* 1994; 331: 961-7.
25. Nishikimi T, Nagata S, Sasaki T, Tomimoto S, Matsuoka H, Takishita S, et al. Plasma concentrations of adrenomedullin correlate with the extent of pulmonary hypertension in patients with mitral stenosis. *Heart* 1997; 78: 390-5.
26. Gomez-Hospital JA, Cequier A, Romero PV, Cañete C, Ugartemendia C, Mauri J, et al. Partial improvement in pulmonary function after successful percutaneous balloon mitral valvotomy. *Chest* 2000; 117: 643-8.
27. Adalet K. *Klinik Kardiyoloji Tanı ve Tedavi*. İstanbul: İstanbul Tıp Kitapevi, 2013: 475-515.
28. Otto C, Bonovv RO. Valvular heart diseases. In: Braunvvald E, Libby P, Bonovv RO, Mann DL, Zipes DP, editors. 8th ed. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook Of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2008. p. 1625-93.
29. Alexopoulos D, Lazzam C, Borrico S, Fiedler L, Ambrose JA. Isolated chronic mitral regurgitation with preserved systolic left ventricular functions and severe pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 319-22.
30. Rosenhek R, Rader F, Klaar U, Gabriel H, Krejc M, Kalbeck D, et al. Outcome of watchful waiting in asymptomatic severe mitral regurgitation. *Circulation* 2006; 113: 2238-44.
31. Enriquez-Sarano M, Avierinos JF, Messika-Zeitoun D, Detaint D, Capps M, Nkomo V, et al. Quantitative determinants of the outcome of asymptomatic mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2005; 352: 875-83.
32. Woolley K, Stark P. Pulmonary parenchymal manifestations of mitral valve disease. *Radiographics* 1999; 19: 965-72.
33. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL, et al. ACC/AHA/ASE. ACC/AHA/ASE 2003 Guideline Update for the Clinical Application of Echocardiography: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *J Am Soc Echocardiogr* 2003; 16: 1091-110.
34. Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Kraft CD, Levine RA, et al. American Society of Echocardiography. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular

- regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2003; 16: 777-802.
35. Walls MC, Cimino N, Bolling SF, Bach DS. Persistent pulmonary hypertension after mitral valve surgery: does surgical procedure affect outcome? *J Heart Valve Dis* 2008; 17: 1-9.
 36. Iivainen AM, Lindroos M, Tilvis R, Heikkilä J, Kupari M. Natural history of aortic valve stenosis of varying severity in the elderly. *Am J Cardiol* 1996; 78: 97-101.
 37. Ross J Jr, Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation* 1968; 38: 61-7.
 38. Horstkotte D, Loogen F. The natural history of aortic valve stenosis. *Eur Heart J* 1988; 9: 57-64.
 39. Chizner MA, Pearle DL, deLeon AC Jr. The natural history of aortic stenosis in adults. *Am Heart J* 1980; 99: 419-24.
 40. Borer JS, Hochreiter C, Herrold EM, Supino P, Aschermann M, Wencker D, et al. Prediction of indications for valve replacement among asymptomatic or minimally symptomatic patients with chronic aortic regurgitation and normal left ventricular performance. *Circulation* 1998; 97: 525-34.
 41. Görenek B, Kudaiberdieva G, Kalp Hastalıkları ve Akciğer. Özlü T, Metintaş, Karadağ M, Kaya A, ed. *Solunum Sistemi ve Hastalıkları Temel Başvuru Kitabı*. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2010; 2319-25.
 42. Adalet K, Klinik Kardiyoloji. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi Yayınları; 2013. p. 1117-35.
 43. Ceylan E. Dressler Syndrome. *J Clin Anal Med* 2015; 6: 718-23.
 44. Tuder RM, Cool CD, Yeager M, Taraseviciene-Stewart L, Bull TM, Voelkel NF. The pathobiology of pulmonary hypertension. *Endothelium. Clin Chest Med* 2001; 22: 405-18.
 45. Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, Child JS, Connolly HM, Dearani JA, et al. American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines on the Management of Adults With Congenital Heart Disease); American Society of Echocardiography; Heart Rhythm Society; International Society for Adult Congenital Heart Disease; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons. ACC/AHA 2008 guidelines for the management of adults with congenital heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines on the Management of Adults With Congenital Heart Disease). Developed in Collaboration With the American Society of Echocardiography, Heart Rhythm Society, International Society for Adult Congenital Heart Disease, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1-121.
 46. McLaughlin W, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR et al. American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents; American Heart Association; American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc; Pulmonary Hypertension Association. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc; and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1573-619.
 47. Kuhn KP, Byrne DW, Arbogast PG, Doyle TP, Loyd JE, Robbins IM. Outcome in 91 consecutive patients with pulmonary arterial hypertension receiving epoprostenol. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 580-6.
 48. Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA, Granton J, Berger RM, Lauer A. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 2006, 114: 48-54.
 49. Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst RJ. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation* 1999; 99: 1858-65.
 50. Çelenk MK, Türkiye Klinikleri *J Pulm Med-Special Topics* 2013; 6: 32-9.

Böbrek Hastalıkları ve Akciğer

Ayşe Feyza Aslan
Füsun Şahin

Giriş

Akut ve kronik böbrek hastalıkları seyrinde başta akciğer ödemi olmak üzere pek çok akciğer hastalığına sıklıkla rastlanılır. Plevral hastalık, pulmoner kalsifikasyon ve uyku apne sendromu kronik böbrek hastalığında oldukça yaygındır. Böbrek hastalıklarında, akciğerler hedef organlar arasında olup, böbrek yetmezliğinin tedavisindeki yıllar içindeki hızlı değişimler ve renal replasman tedavilerinin günlük kullanıma girmesi ile tedaviye bağlı yeni akciğer sorunları tanımlanmıştır.

Bu bölümde üremiye ve diyaliz tedavisine bağlı klinik tablolara ağırlık verilerek böbrek hastalıkları seyrinde görülen akciğer sorunları ve pulmonorenal sendromlar incelenmiştir.

Akciğerler ve Böbrekler Arasındaki Fizyolojik Bağlantılar

Akciğer ve böbrek fonksiyonları sağlık ve hastalık ile yakından ilişkilidir. Solunum değişiklikleri, renal asit- baz bozukluklarının sistemik etkilerini modüle etmeye yardımcı olur ve aynı zamanda bunun tersi de geçerlidir, ancak böbrek kompanzasyonu, solunum kompanzasyonundan daha yavaş gerçekleşir. Normal koşullar altında, akciğerler ve böbrekler, Henderson-Hasselbalch denkleminin tarif ettiği ilişkiye göre vücuttaki asitbaz dengesini korumak için birlikte çalışırlar (1,2):

$$pH = pK + \log (\text{baz konsantrasyonu} / \text{asit konsantrasyonu})$$

Hidrojen iyonu konsantrasyonu (veya pH), söz konusu asit için bir matematiksel

sabit (pK) ile değiştirildiği gibi, aynı zamanda logaritmik olarak ifade edilen baz miktarı ile mevcut asit miktarı arasındaki ilişki ile belirlenir.

Bikarbonat-karbonik asit sistemi, hücre dışı sıvının ana tamponlama sistemidir. Bikarbonat (HCO_3), enzim varlığında CO_2 ve suya ayrışır. Böylece önceki denklemdaki asit- baz bölümü; HCO_3 konsantrasyonunun CO_2 konsantrasyonuna bölünmüşü olarak düşünülebilir. CO_2 konsantrasyonu, arteriyel kandaki CO_2 'nin (PaCO_2) kısmi basıncı '0.03' çözünürlük sabiti ile ilişkilidir, bu nedenle Henderson-Hasselbalch denklemi, klinisyenler tarafından tipik olarak ölçülenler açısından yeniden yazılabilir:

$$\text{pH} = 6,1 + \log (\text{HCO}_3 \text{ konsantrasyonu} / (\text{PaCO}_2 \times 0,03))$$

Böbrekler normal olarak HCO_3 konsantrasyonunu belirlediğinden ve alveolar ventilasyonu PaCO_2 'yi düzenlediğinden, ilişki kavramsal olarak şu şekilde de yeniden yazılabilir:

$$\text{pH} = \text{pK} + (\text{böbrekler} / \text{akciğerler})$$

Kandaki asit artışından veya HCO_3 kaybından, HCO_3 konsantrasyonundaki bir düşüş (metabolik asidoz), alveoler ventilasyonda bir artışa neden olup (solunum alkalozu) ikisi arasındaki dengeyi geri kazanma eğilimindedir ve düşük arteriyel pH'ı (asidoz) normale döndürür (3,4).

Bu işlem metabolik asidoz için solunum kompensasyonu olarak düşünülebilir. Ventilasyonu arttırmak için uyarıcı esas olarak H + iyonlarının periferik kemreseptörler üzerindeki etkisidir.

Diyabetik ketoasidozun bilinen klinik prezentasyonu, ciddi metabolik asidoz için solunum kompanzasyonunun bir örneğidir. Bu bozukluğu olan hastalar şiddetli asidemilerini azaltan (ancak tamamen düzeltmeyen) 10 mmHg veya daha az olan PaCO_2 seviyelerine hiperventilasyon yapabilir. Her iki durumda da, solunum değişiklikleri, bir kaç dakika içinde gerçekleşir (5,6).

Primer metabolik alkaloz daha az görülmekle birlikte, uzun süren kusma veya fazla alkali alımıyla karşımıza çıkabilir. Hastalar pH 7.60'dan daha yüksek olmasına rağmen tipik olarak sadece hafif bir hiperkapniyle (örneğin, PaCO_2 48 ila 50 mmHg) ortaya çıkar.

PaCO_2 'deki artış, böbrekleri, arteriyel pH'ı normalize etme eğiliminde olan metabolik alkaloz üreten HCO_3 'ü tutmaya teşvik eder. Tersine, hipokapni, arteriyel pH'ı azaltan kompensatuvar bir metabolik asidoza neden olan HCO_3 kaybının artmasına neden olur. Solunum asit-baz bozukluklarına verilen böbrek yanıtları, ancak birkaç gün içinde metabolik rahatsızlıklara yönelik solunum yanıtlarından çok daha yavaş gerçekleşir.

Sonuç olarak, karbonik asit/ HCO_3 tamponlamasının hemen etki göstermesi, ancak nispeten zayıf olması nedeniyle, solunum asit- baz durumundaki ani değişiklikler, arteriyel pH'ta daha fazla ani ve ciddi değişikliklere neden olmaktadır.

Ventilatör durumundaki değişikliklerle metabolik durumun kademeli olarak ayarlanmasına bir örnek, kistik fibrozlu hastalarda solunum asidozudur. Bu tür hastalar şiddetli bir alevlenmeyle ortaya çıktığında, hiperkapni hızla geliştirse ciddi derecede asidemik olabilirler; oysa klinik olarak stabil bir hastada aynı PaCO_2 daha normal bir pH ile ilişkili olma eğilimindedir (3–8).

Akciğer Ödemi

Böbrekler sodyum ve su dengesinin sürdürülmesinde merkezi role sahip organlardır. Ekstraselüler sıvı volümünde ki artış, basınç natriürezisi ve tübüloglomerüler feedback gibi intrarenal mekanizmalar aracılığı ile direkt, natriüretik hormonlar aracılığı ile indirekt olarak su ve sodyum atılımında artışa yol açar ve böylece hipervolemi önlenmiş olur. Bu mekanizmalarda bozulmayla giden böbrek hastalıklarında hipervolemi sıklıkla gözlenir ve akciğer ödemi hipervoleminin en korkulan komplikasyonudur.

Akut böbrek yetmezliği (ABY) nedeniyle izlenen hastalar özellikle oligürik dönemde akciğer ödemi yönünden yakından takip edilmelidir. Bu hastalarda akciğer ödemi sıklıkla oligüriye rağmen aşırı sıvı yüklenmesine bağlı olarak gelişirse özellikle enfeksiyöz veya non-enfeksiyöz sebeplere bağlı sistemik inflamatuvar cevap sendromuna bağlı akut böbrek yetmezliği olgularında kapiller geçirgenlik artışı, hipalbuminemi ve bozulmuş miyokard fonksiyonları diğer kolaylaştırıcı faktörlerdir. Bu hastalarda, akciğer ödemi gelişimini önlemek amacıyla; volüm durumu, aldığı ve çıkardığı sıvı volümleri, fizik muayene bulguları, kilo takibi, günlük akciğer filmi, atrial ve brain natriüretik peptid kan düzeyleri gibi non-invaziv yöntemler ve gereğinde pulmoner wedge basınç ölçümü gibi invaziv yöntemler kullanılarak yakından izlenmelidir. Hemodinamik açıdan stabil hale gelmiş hastalarda günlük sıvı alımı, idrar outputu + diğer kayıplar + tahmini ölçülemeyen kayıp volümü ile sınırlandırılmalıdır. Yüksek doz loop diüretiklerine yanıt vermeyen pulmoner konjesyon varlığında riske edilmeden renal replasman tedavisine başlanması uygun olur. Klinik tablo çok ağır ve renal replasman tedavisine hemen başlamak olanaklı değilse yüksek konsantrasyonda oksijen, intravenöz düşük doz morfin (2.5 mg) ile zaman kazanılmaya çalışılabilir. Bu durumda daha sonra diyaliz esnasında tekrar hastaya geri verilmek üzere flebotomi de yapılabilir. Hemodinamik açıdan stabilleşmiş hastalarda intermittan hemodiyaliz uygulanabilirse de stabil olmayan veya katabolik hızı yüksek hastalarda devamlı renal replasman yöntemlerinin uygulanması prognozu olumlu etkiler.

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) seyrinde gerek diyaliz öncesi dönemde gerekse diyaliz tedavisi gören hastalarda akciğer ödemi gözlenebilmektedir (**Şekil 1**). Akciğer ödeminin en önemli sebebi bu hastalarda da ekstraselüler volüm artışı ve uzun süreli hipertansiyona bağlı gelişmiş konjestif kalp yetmezliğidir. Üremi kliniğinin diğer bulguları olmayan prediyaliz hastalar tuz kısıtlaması ve loop diüretiklerine genellikle iyi cevap verirler. Son dönem böbrek yetmezliği olgularında radyolojik olarak akciğer ödeminin tüm belirtileri gözlenebilirse de genellikle santralde konjesyon daha yoğun olarak gözlenmektedir. Üremik akciğer, üremik pneumonitis, kelebek gölgesi gibi isimlerle de anılan bu radyolojik görüntüler konjestif kalp yetmezliğinde de görülebilir ve üremiye özgü değildir (**Şekil 1**).

Ödemin santralde daha ağır olmasının nedeni tam olarak bilinmemekle beraber muhtemelen pulmoner periferik damarlarda vazokonstriksiyon nedeniyle kanın redistribisyonuna bağlanmaktadır. Üremik hastalarda akciğer ödeminin tedavisinde kullanılan diğer yöntemler belirgin bir fayda sağlamaz. Temel tedavi yöntemi diyaliz ve diyaliz ile vücuttan sodyum ve su uzaklaştırılmasıdır (ultrafiltrasyon). Hastalar bu tedaviye genelde dramatik hızda (saatler içinde) olumlu cevap verirler. Hipervolemi çok belirginse birkaç gün üst üste hemodiyaliz uygulanması gerekebilir. Hipervolemi ve bozulmuş sol ventrikül fonksiyonlarının yanısıra üremik hastalarda lokal kapiller toksik faktörler ve özellikle fibrinolizis yetersizliği üzerinde de durulmaktadır. Alveollere, makromoleküller ve kan hücrelerinin bu faktöre bağlı olarak da sızabildiği düşünülmektedir. Bazı hastalarda klinik tablonun ve radyolojik görüntünün tam iyileşmeyip pulmoner fibroze yol açması da yetersiz fibrinolitik kapasite ile açıklanmaktadır. Diyaliz hastalarında akciğer ödemi genelde residü idrarı olmayan ve özellikle tuz ve su kısıtlamasına uyum zorluğu gösterip iki diyaliz arasında istenenden çok fazla kilo alan hastalarda gözlenir. Diyaliz hastalarının çoğunda hipertansiyona bağlı olarak görülen sistolik ve/veya diastolik myokard disfonksiyonu da akciğer



Şekil 1:

KBY'li hastada PA akciğer grafisinde üremik akciğer görünümü (Sağlık Bilimleri Üniversitesi Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi E.A.H, 10. Klinik arşivinden alınmıştır).

ödemine yatkınlığı artırır. Bu hastaların tuz ve su kısıtlaması konusunda eğitilmeleri gerekir. Hastaların bir kısmında ideal kuru ağırlığın yeniden belirlenmesi ve diyaliz çıkış kilosunun yavaş yavaş düşürülmesi gerekebilir.

Glomerüler hastalıkların seyrinde ise böbrek fonksiyonlarında belirgin bozulma olmaksızın da akciğer ödemi görülebilir. Nefrotik sendromlu hastalarda hipotalbuminemi alveoler sızmayı kolaylaştıran bir faktör olmakla beraber bu hastalıklarda temel sorun glomerüler filtrasyon membranındaki zedelenmeye bağlı gelişen sodyum ve su retansiyonudur. Hastalarda yaygın ödem, ciddi kan basıncı yükselmesi gibi hipervoleminin diğer bulguları çoğunlukla tabloya eşlik eder. Genellikle tuz, su kısıtlaması ve loop diüretikler ile hızlı bir düzelme gözlenir. Kan basıncı diüretiklerle kontrol altına alınıyorsa diğer antihipertansiflerden istifade edilebilir.

Bir diğer böbrek kökenli akciğer ödemi sebebi olarak bilateral renal arter darlığı gösterilebilir. Özellikle aterosklerotik çift taraflı renal arter darlığı olan hastalar önceden klinik bulgu vermeksizin ve provoke eden bir neden olmaksızın akciğer ödeminde girebilirler. Bu klinik tablo flash akciğer ödemi olarak adlandırılmakta ve bilateral renal arter darlığı için bir işaret olarak kabul edilmektedir. Patogenez Goldblat'ın çift renal arter çift klemp modeliyle açıklanabilir. Bu modelde her iki renal arterinde klemp olan deney hayvanında sistemik hipertansiyon ve hipervolemi olmasına rağmen böbreklere giden kan akımı azaldığı için intrarenal mekanizmalar aracılığı ile yoğun sodyum ve su retansiyonu oluşmaktadır. Akciğer ödeminde çoğunlukla ciddi kan basıncı yüksekliği eşlik eder. Belirtilmesi gereken bir diğer husus da bu hastalarda angiotensin converting enzim (ACE) inhibitörleri ve angiotensin II antagonistlerinin akut anürik böbrek yetmezliğine yol açabilecekleri için dikkatli kullanılmaları gereğidir (9).

Plevral Efüzyon

Plevral aralıkta transuda ve kimi zaman da eksuda özelliğinde sıvı toplanması böbrek hastalıklarında sık rastlanan bir komplikasyondur (**Şekil 2**). Nefrotik veya nefritik sendromla seyreden glomerüler hastalıklarda, kronik böbrek yetmezliğinin seyri sırasında veya diyaliz hastalarında transuda vasfında sıvı toplanması ekstrasellüler sıvı fazlalığının bir yansıması olarak karşımıza çıkar. Hipotalbuminemi nedeniyle intravasküler onkotik basınçtaki azalma da sızmaya katkıda bulunur. Hipervolemiye bağlı plevral sıvı sıklıkla bilateral ve zaman zaman da massif olabilir. Hastada plevral sıvı toplanmasına yol açacak diğer sebeplere ait bulgular yoksa tanıya yönelik girişimlerden önce hipervoleminin düzeltilmesine verilen yanıtı bakılması beklenebilir. Tuz ve su kısıtlamasına ilaveten glomerüler hastalıklarda ve prediyaliz böbrek yetmezliğinde loop diüretikleri, diyaliz hastalarında ise diyalizde ultrafiltrasyonla çıkış



Şekil 2: KBY'li hastada PA akciğer grafisinde üremik plörezi (Sağlık Bilimleri Üniversitesi Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi E.A.H 10. Klinik arşivinden alınmıştır).

kilosu azaltılarak hipervolemi düzeltilmeye çalışılır. Bu yaklaşımlarla sıvı geriliyor ve kayboluyor ise ileri incelemelere gerek olmayabilir.

Üremik aşamaya gelmiş prediyaliz böbrek yetmezliği olguları ve diyaliz hastalarında üremi dışında başka bir neden olmaksızın fibrinöz plevra iltihabı da görülebilmektedir. İdiopatik üremik pleuritis olarak adlandırılan bu tabloda hastalar sıklıkla nefes almakla artan batıcı vasıfta ağrıdan yakınır. Fizik incelemede plevral frotman ve/veya effüzyon bulguları saptanabilir. Toplanan sıvı seroangiöz veya özellikle diyalize giren hastalarda antikoagülasyonla da ilişkin olmak üzere hemorajik vasıfta olabilir. Sıvının vasfı zaman zaman eksuda ile uyumlu da saptanabilir. Önemli bir nokta bu tabloya sıklıkla perikarditin eşlik edebilmesidir. Hastalar bu yönden de incelenmelidir. Üremik pleuritis kendiliğinden veya diyaliz tedavisi ile gerileyebilir veya nükslerle seyrederek kronikleşebilir. Kronikleşen olgularda plevral kalınlaşmalara bağlı restriktif solunum fonksiyon bozukluğu gelişebilir (18) (**Şekil 3**).

Hemodiyaliz hastalarında görülebilen plevral sıvının bir diğer nedeni ise damar yolu temini için kullanılan katetere bağlı gelişebilen vena cava superior sendromu veya subklavian venden, katetere bağlı sızmalardır. Periton diyalizi hastalarında ise karın boşluğuna verilen diyaliz sıvısı diaframdaki küçük konjenital defektler aracılığı ile toraksa geçerek plevrada toplanabilir. Bu durumda plevrada sıvı toplanması diyalize başladıktan sonra saatler günler içinde gelişir, daha çok sağ tarafta görülür ve bazen masif de olabilir. Ayırıcı tanı için torasentez çoğunlukla yeterlidir. Sıvı, düşük albumin ve LDH gradiyenti yanısıra periton diyaliz sıvısı hipertonic glikoz içerdiği için yüksek oranda glukoz içerir. Peritondan plevraya geçişi göstermek için periton diyaliz sıvısı içine metilen mavisi verildikten sonra torasentez yapılabilir veya radyo-



Şekil 3: KBY'li hastada PA akciğer grafisinde kronik plörit (Sağlık Bilimleri Üniversitesi Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi E.A.H 10. Klinik arşivinden alınmıştır).

aktif işaretli madde peritona verilir sintigrafi çekilebilir. Geçiş hızı yüksekse cerrahi onarım veya hastanın hemodiyalize transfer edilmesi gerekebilir (9).

Pulmoner Emboli

Pulmoner emboli, böbrek hastalığı olan erişkinlerde görülebilen, ciddi ve ölümcül olabilen bir komplikasyondur. Nefrotik sendromlu hastalar, derin ven trombozu ve buna bağlı olarak da pulmoner emboli riski açısından artmış riske sahiptir. Nefrotik sendrom karakteristik özellikleri ağır proteinüri ($> 40 \text{ mg/m}^2/\text{saat}$), hipoalbuminemi ($< 2.5 \text{ g/dL}$), ödem ve hiperkolesterolemidir (10). Bu hastalarda protrombotik ve antitrombotik faktörler arasında dengesizlik ve bozulmuş trombolitik aktivite gelişir (11). İntravasküler volüm depleasyonu, diüretik kullanımı, immobilizasyon ve protein C veya S eksikliği, anti fosfolipid antikorlar gibi prokoagülan diyatezler olaya katkıda bulunur. Bu hastalarda antitrombin III, protein C ve protein S gibi doğal antikoagülanların kan konsantrasyonlarında yoğun proteinüri nedeni ile kayba bağlı olarak azalma ve yine lupusta antikardiyolipin antikorlarının varlığı tromboembolik olayların patogenezinde başta yer alan nedenlerdir. Olgu serilerinde özellikle membranöz nefropatinin venöz tromboz ile ilişkili olduğu ve serum albümin düzeyi $2-2.5 \text{ g/dl}$ nin altına indiğinde venöz tromboz riskinin en yüksek olduğu gösterilmiştir (9).

Teşhis ve tedavide temel ilkeler diğer pulmoner emboli olgularından farklılık göstermemektedir. Ancak oral antikoagülan tedaviye, primer sorun remisyona girene dek devam edilmesi gerekebilir. Antikoagülasyon uygulaması için herhangi bir proteinüri veya hipoalbuminemi eşik değeri yoktur ancak immobilité, ödem, mevcut olan bir protrombotik yatkınlık ve daha önceden geçirilmiş bir tromboembolik olay

öyküsü kayda alınmalıdır. Nefrologlar arasındaki genel uygulama kan albümin düzeyi 2 g/dl nin altına indiğinde veya nefrotik düzeyde proteinüri geliştiğinde heparin veya varfarin ile antikoagülasyon uygulama yönündedir.

Diyaliz hastalarında pulmoner emboli riskinde belirgin artış tanımlanmamıştır. Ancak son zamanlarda damar yolu girişimlerine bağlı pulmoner emboli vakaları bildirilmektedir. Santral kateterlerin çevresinde oluşan fibrin tabakası normalde sorun teşkil etmezken kateterin çekimi sırasında koparak pulmoner embolizme yol açabilmektedir. Yine arteriovenöz fistül veya greft trombozlarının tedavisi amacıyla fibrinolitik tedavi kullanımı sonrası da pulmoner emboli gelişebilmektedir (9).

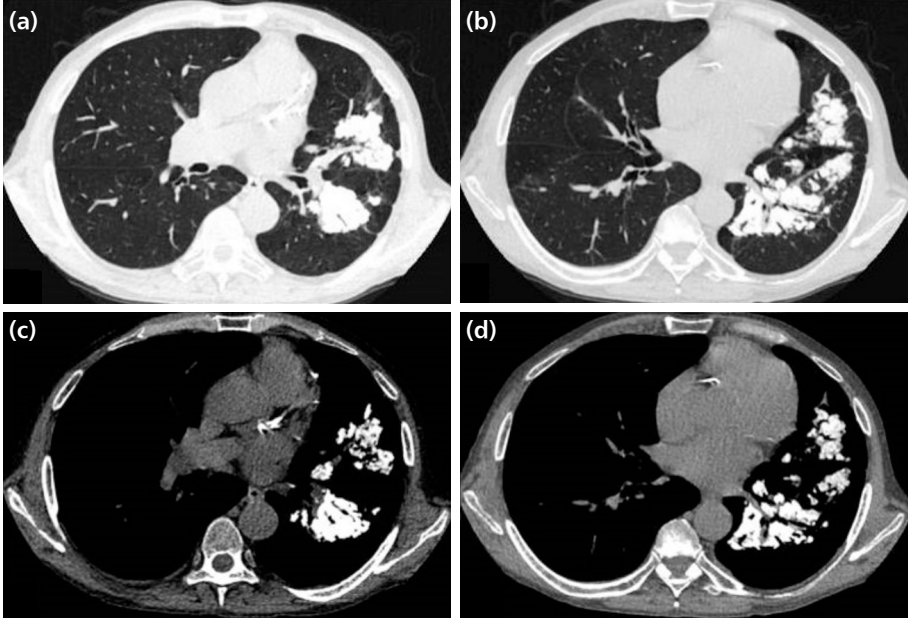
Kronik Böbrek Yetmezliğinin Diğer Solunum Komplikasyonları

Akciğer Parankim Kalsifikasyonu

Kalsifikasyonlar erişkin hastalarda kronik böbrek yetmezliğinin bir komplikasyonu olarak ortaya çıkar ve çeşitli viseral organlarda ve yumuşak dokularda bulunabilir. Yumuşak doku kalsifikasyonlarına son dönem böbrek yetmezliği olgularında sık rastlanır. Diyalize giren hastalarda %79'a varan oranlarda bildirilmiştir (12). Ancak pediatrik böbrek hastalarında yumuşak doku kalsifikasyonu nadir görülür. Kronik renal yetmezlikli hastalarda, hasarlı akciğer alanlarında infeksiyon, kanama veya pulmoner infarkt gibi bir olay sonrasında gözlenen distrofik kalsifikasyondan ziyade, metastatik kalsifikasyonlara daha sık rastlanmaktadır. Metastatik kalsifikasyonların en sık rastlandığı organlardan biri de akciğerlerdir (13). Kalsifikasyonların sıklığı ve yoğunluğu serum kalsiyum konsantrasyonu ve "kalsiyum x fosfat" değeri ile paralellik gösterir. Etiyolojide en sık primer veya sekonder hiperparatiroidizm, KRY ve multipl myelom gözlenir (14–16). Normal, KBY'li ve paratiroidektomize köpeklerde yapılan çalışmalar pulmoner kalsifikasyon oluşumunda paratiroid hormonun ve yüksek kalsiyum seviyelerinin rolünü net bir şekilde ortaya koymuştur (17). Pulmoner kalsifikasyonların yaygınlığı ile serum kalsiyum ve fosfor düzeyi, renal hastalığın etyolojisi, diyaliz süresi ve paratiroid hiperplazisinin derecesi arasında zayıf bir korelasyon mevcuttur.

Ciddi metabolik asidozu düzeltmek için sodyum bikarbonatın hızlı uygulanması yumuşak doku kalsifikasyonu ile ilişkilendirilmiştir. Alkaloz, iyonize kalsiyum oranını azaltırken asidozda iyonize kalsiyum artar. Asidozun veya alkalozun hızlı düzeltilmesi veya aşırı düzeltilmesi sırasında yumuşak dokularda kalsiyum birikimi oluşabilir. Bir asidozun alkalizasyonu veya aşırı düzeltilmesi ektopik kalsifikasyon gelişimini kolaylaştırabilir (18).

Akciğerlerde kalsifikasyon gerçekleştiğinde sıklıkla asemptomatiktir. Akciğer grafisinde bazen belirgin olmasa da pulmoner kalsifikasyon genellikle bilgisayarlı to-



Şekil 4: Toraks BT kesitleri ((a, b) Akciğer penceresi; (c, d) Mediasten penceresi); lingula ve sol alt lobu içeren geniş kalsifiye karnabahar benzeri, segmental dağılımda ve hava bronkogramları içeren akciğer konsolidasyonları (39).

mografide veya daha spesifik olarak Teknesyum 99m difosfonat taramasında tespit edilebilir (19). Standart akciğer grafisinde görülebiliyorsa, pulmoner kalsifikasyon en sık küçük nodüler opasiteler oluşturur ve bu da zaman zaman birleşerek daha büyük kitleler oluşturabilir. Kalsifikasyonlar sıklıkla alveolar septumun interstisyumunda, bronşiyol ve pulmoner damarların duvarında veya geniş havayollarında birikir. Yüksek ventilasyon perfüzyon oranının sebep olduğu daha düşük bir endkapiller pCO_2 ve daha yüksek bir pH nedeniyle üst loblar daha çok etkilenir (20). Kalsifikasyonlar lokal veya yaygın olabilir. Kalsifikasyonların yoğunluğu ile klinik semptomlar arasında bir ilişki yoktur ancak yoğun kalsifikasyonu olan olgular pnömoni veya akciğer ödemi ile radyolojik olarak karışabilir (21–23) (Şekil 4).

Ürinotoraks

Ürinotoraks veya plevral boşlukta idrar toplanması, obstrüktif üropatinin çok nadir görülen bir komplikasyonudur (24). İdrar yolundan sızıntı, ürinotoraksa neden olabilen ürinoma (idrar toplanması) neden olabilir. Ürinotoraks olduğu saptanan hastaların çoğunda karın boşluğunda veya retroperitoneal alanda bir ürinoma vardır. Ürinotoraks, genellikle yeterli idrar tahliyesi sağlandıktan sonra birkaç gün içinde kaybolur.

Rapor edilen altta yatan nedenler arasında arka üretral kapak, nefrolitiazis, künt böbrek tramvası, üreteral enstrümantasyon veya üreteral cerrahi sayılabilir (25). Üri-notoraktaki plevral sıvı transüdadır ancak laktat dehidrojenaz seviyesi yüksek olabilir ve eksüda olarak yanlış sınıflandırmaya neden olabilir. PH ve glikoz seviyeleri düşük olma eğilimindedir. Plevral sıvı/serum kreatinin oranı 10 ve üzeri olması tanıyı doğrular (24).

Tüberküloz

Kronik böbrek yetmezliği olan hastaların immün sistemi baskılanır. Hücresel bağışıklık bozukluğu nedeniyle, KBY'li olan hastalar, tüberkülozun reaktivasyonuna duyarlıdır. Genel popülasyon ile karşılaştırıldığında, kronik böbrek yetmezliği olan hastalar ve uzun süreli diyaliz hastaları en az birkaç kat daha fazla tüberküloz gelişme riskine sahiptir. Tüberkülozun insidansının yüksek olduğu bölgelerde KBY'li olan tüm hastaların, özellikle bilinmeyen bir öksürük veya ateşi varsa, tüberküloz açısından araştırılması önerilir. Böbrek yetmezliği tüberküloz tedavisini zorlaştırır çünkü bazı antitüberküloz ilaçlar böbrekler yoluyla elimine edilir. Bununla birlikte bazı antitüberküloz ajanların hemodiyaliz yoluyla uzaklaştırılması tedaviyi daha da karmaşık hale getirebilir.

Hemodiyaliz alan böbrek yetmezliği ve son dönem böbrek hastalığı olan hastalarda dozlarda bazı ayarlamalar gereklidir. Antitüberküloz ajanın dozunu azaltmak yerine, kreatinin klirensine göre doz aralığının artırılması önerilir (26).

Akciğer Fonksiyon Testlerinde Bozulma

Diyaliz hastalarında yapılan çalışmalar bu hastalarda karbon monoksit diffüzyon kapasitesinde defekt olduğunu göstermiştir. Vital kapasite hafif restriktif bozukluk ile uyumlu şekilde azalmış iken zorlu vital kapasite ve ilk saniyedeki zorlu vital kapasitenin vital kapasiteye oranı obstrüksiyonu ekarte ettirir niteliktedir. Bu fonksiyonel bozuklukların nedeni tam olarak bilinmemekle beraber pulmoner kalsifikasyonlarla ilişkili olabileceği sanılmaktadır. Diyaliz hastalarında PA akciğer grafileri ile kalsifikasyon saptanmayan olgularda bile MR görüntüleme kalsifikasyona işaret edecek şekilde hiperintense sinyaller saptanmış olması buna delil olarak gösterilmiştir (9).

Uyku Apnesi Sendromu

Uyku apnesi sendromu kronik böbrek yetmezliği olgularında oldukça sıktır. Son evre böbrek hastalığı olan erişkinlerde genel popülasyona göre prevalansının 10 kat daha yüksek olduğu söylenmekte ve yapılan çalışmalar uzun süreli hemodiyaliz

hastalarının en az %60' ının bu bozukluğa sahip olduğunu göstermektedir (27–29). Huzursuz bacak sendromu ve periyodik uzuv hareket bozukluğu gibi diğer uyku bozuklukları da bu popülasyonda yaygındır (29).

Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda noktürnal hipokseminin sol ventrikül hipertrofisi ve kardiyovasküler komplikasyonlara yol açtığı gösterilmiştir (30,31). Diyaliz hastalarında noktürnal hipokseminin otonomik kardiyovasküler refleksleri baskıladığı da bilinmektedir (32). Bu uyku bozukluğunun düzeltilmesi sonrasında noktürnal hemodiyalize giren hastalarda kardiyovasküler otonomik kontrolün düzelmesi bu durumu açıklamaktadır (33). Uyku apnesi kronik renal yetmezliği olan ancak diyaliz tedavisi gerektirmeyen hastalarda hipertansiyona yatkınlığı artırarak mevcut renal fonksiyonların daha da bozulmasına neden olmaktadır (34,35). Diyaliz tedavisi alan hastalarda diyalizin kendisi de volüm kontrolüne olanak sağlayarak uyku bozukluklarının düzelmesine katkı sağlayabilir. Yapılan çalışmalarda, noktürnal hemodiyalizin KBY'li hastalarda uyku apnesini düzeltbildiği gösterilmiştir (36).

Üreminin kendisinin de benzer klinik tabloya yol açabilmesi teşhiste zorluklara neden olabilmektedir. İyi diyaliz yapıldığı gösterilmiş bir hastada uyku ve solunum zorluğuna yol açabilecek diğer anatomik ve metabolik sebepler ekarte edildikten sonra uyku apnesi tanısı için polisomnografi yapmak gerekebilir. Sorunun nedeni tam olarak bilinmemekle beraber kronik hipokapni, metabolik asidoz ve diğer üremik toksinlere bağlı olarak solunumun santral kontrolünde bozukluk olabileceği düşünülmektedir. Renal transplantasyon sonrası uyku apnesinin dramatik bir şekilde düzelmesi bu görüşü desteklemektedir. Tedavi yaklaşımı diğer hastalardan farklı değildir, CPAP (devamlı pozitif havayolu basıncı) tedavisi ile çoğu hastada belirgin klinik düzelmeye sağlanabilmektedir (37,38).

Akut Böbrek Yetmezliğinin Solunum Komplikasyonları

Akut böbrek yetmezliği gelişimi hastalara genel volüm yüklenmesine neden olur ayrıca hipoalbüminemi ve hemodilüsyondan kaynaklanan plazma onkotik basıncının azalması, akciğer kılcal damarlarından alveollere sıvı sızmasını teşvik eder. Akciğerde interstisyel ve alveoler ödem, plevral efüzyon ve ödeminin göğüs duvarını kısıtlayıcı etkileri spontan solunum işini artırır ve akut solunum yetmezliğinin gelişimine katkıda bulunur.

Ek olarak, çoğu akut böbrek yetmezliği vakasında mevcut olan metabolik asidoz, kompensatuar solunum alkalozu yoluyla ventilasyonu artırır. Akciğer ödemi ve düşük akciğer ventilasyon hacmi hipoksemiye neden olabilir. Akut böbrek yetmezliği, mekanik ventilasyon yönetiminde sayısız ayar gerektirebilir (**Tablo 1**). Hava

Tablo 1: Akut Böbrek Yetmezliğinin Ventilatör Yönetimini Etkileme Yolları (1)**Solunum sistemi kompliyansında azalma**

- Intrapulmoner nedenler
 - Akciğer ödemi
 - Havayolu ödemi
- Ekstrapulmoner nedenler
 - Plevral efüzyon
 - Perikardiyal efüzyon
 - Göğüs duvarı ödemi
- Klinik uygulama
 - Daha yüksek hava yolu basıncı gereksinimi

Havayolu Direncinde artma

- Nedenler
 - Havayolu ödemi
 - Azalan akciğer hacimleri
- Klinik uygulama
 - Artan hiperinflasyon ve oto-PEEP olasılığı

Metabolik asidoz

- Nedenler
 - Asit ve metabolik ürünlerin bozulmuş atılımı
- Klinik uygulamalar
 - Kompansatuar hiperventilasyon ihtiyacı
 - Akciğer koruyucu ventilasyon ile asidozda artış
 - Artan dakika ventilasyon ihtiyacı weaningde engel

yolu mukozası ödemi, hava hapsine neden olabilir ve oto PEEP'e yatkınlığı önleyen etkili hava yolu çapını azaltabilir. Akciğer ödemi, plevral efüzyon veya vücuttaki volüm yükü varlığında aynı ventilasyon seviyesini korumak için daha yüksek hava yolu basıncı gerekir. Bu da venöz dönüşü azaltarak kalp fonksiyonunu tehlikeye atabilir ve alveolar rüptürü riskini artırabilir (39).

Diyalize Bağlı Pulmoner Değişiklikler

Hemodiyaliz Esnasında Akciğer Fonksiyonlarında Değişim

Üremik hastalarda hemodiyaliz öncesi ve sonrası solunum fonksiyon testleri tekrar edildiğinde diffüzyon kapasitesinde iyileşme, akciğer bazallerinin solunuma katılımında ve vital kapasitede artış saptanır. Tüm bu bulgular akciğerlerin su içeriğinin azalması ile açıklanabilir. Diyaliz hastalarında iki diyaliz arasında biriken sıvı miktarı

linik olarak pulmoner konjesyon bulguları oluşturmaya bile akciğerlerin su kapasitesini artırarak pulmoner fonksiyonları olumsuz etkilemektedir. Diyaliz esnasında ultrafiltrasyonla hastadan sıvı çekilmesi akciğerlerin su içeriğini azaltarak fonksiyonları düzeltebilir (9).

Hemodiyalize Bağlı Hipoksi

Hemodiyaliz sırasında arterial oksijen basıncında düşme hastaların %90'ına yakınında gözlenir. Tipik olarak pO_2 prediyaliz değerinin %85'i dolayına iner. Bu nispeten küçük değişim özellikle kardiyopulmoner fonksiyonları daha önceden bozulmuş hastalarda önemli morbiditelere yol açabilir ve diyaliz hipotansiyonu, bulantı, kramp gibi komplikasyonlara yol açabilir. Hemodiyaliz hastalarında iki diyaliz arasındaki dönemde H^+ birikimi olur. Tipik olarak bir diyaliz hastasında prediyaliz HCO_3 konsantrasyonu 17-20 mEq/l, pCO_2 33-36 mmHg düzeyindedir. 4-5 saatlik diyaliz sırasında diyalizattan kana yoğun olarak bikarbonat geçişi olduğu için hafif metabolik alkaloz oluşur Aynı zamanda diyaliz membranından CO_2 kaybedilir. Bu durum solunum merkezi üzerine inhibitör etki göstererek hipoksiye katkıda bulunur. Diyaliz membranları ile kanın teması sonucu başlayan kompleman kaskadı da hipoksiye katkıda bulunan bir faktördür. Aktive olan lökositlerin pulmoner mikrosirkülasyonda sekestrasyonu ve inflamatuvar mediatör salınımı alveoler hipoventilasyona yol açar (59,60). Hemodiyaliz hipoksisini ve buna bağlı komplikasyonları önlemek için kardiyopulmoner sorunları olan hastalara daha pahalı olan sentetik daha biyoyumlu membranların kullanılması, diyaliz esnasında oksijen verilmesi, hematokritin optimal düzeyde tutulması, aşamalı ultrafiltrasyon ve diyaliz yapılması tavsiye edilmektedir (9).

Periton Diyalizi Esnasında Akciğer Fonksiyon Testlerinde Değişim

Peritoneal kavitede bulunan 2000-3000 ml sıvı intraabdominal basınçta artışa ve buna bağlı olarak pulmoner fonksiyonlarda ve gaz değişiminde önemli değişikliklere yol açar. Atelektazi, pnömoni, plevrada sıvı birikimi periton diyalizin iyi bilinen komplikasyonlarıdır. Biriken sıvıya bağlı basınç artışı diaframı yukarı doğru iterek bazal segmentlerde atelektaziye ve fonksiyonel rezidüel kapasitede azalmaya yol açar. Peritonit atakları esnasında ise diafram hareketliliğinde azalmaya bağlı olarak vital kapasitede %20-30'a varan azalmalar olabilir.

Kronik obstruktif akciğer hastaları yukarıda sayılan olumsuz etkileri nedeniyle periton diyalizini tolere edemeyebilirler. Bu hastaların periton diyaliz kateteri konmadan önce pulmoner fonksiyon testleri ile iyi bir şekilde değerlendirilmeleri gerekir; bazı yazarlar periton içi basıncın gaz verilerek artırıldıktan sonraki solunum fonksiyonlarının değerlendirilmesinin daha uygun olacağını öne sürmektedirler (9).

Pulmonorenal Sendromlar

Goodpasture Sendromu (anti-glomerüler bazal membran hastalığı) ve bazı sistemik vaskülit ile karakterize hastalıklarda ortak immün patogenetik mekanizmaya bağlı olarak hem akciğerler hem de böbrekler etkilenebilmektedir. Schwarz ve arkadaşları, bu hastalıkları sınıflandırmak için pulmoner kapillerit varlığını veya yokluğunu kullandılar (40,41) (**Tablo 2**). İki sistemin tutulumları eş zamanlı olabileceği gibi biri diğerinden haftalar, aylar sonra da etkilenebilir. Böbrek tutulumu genellikle hızlı ilerleyen glomerülo nefrit tipindedir ve kendisini hematüri, proteinüri, hipertansiyon, ödem, BUN, kreatinin değerlerinde progressif yükselme ile belli eder. Hastalığın seyrinde ise sıklıkla oligürük veya nonoligürük akut böbrek yetmezliği tabloya eklenebilir. Pulmoner tutulum hemoptizi, dispne ve değişik radyolojik görüntüler ile kendini belli eder. Hemoraji ile eş zamanlı olarak çoğunlukla bilateral yerleşimli üst loblar ve periferde daha yoğun olan konsolidasyon alanları gözlenir. Vaskülitlerde ise konsolidasyon alanlarının yanısıra nodüler yapılar ve kavitasyonlar saptanabilir. Radyolojik bulgular ayırıcı tanı için yeterli özgünlükte değildir. Kanda bakılacak anti glomerüler bazal membran antikorları, p-ANCA, c-ANCA, ANA ve kompleman düzeyleri tanı için yol gösterici olmakla beraber kesin tanı için patolojik inceleme gerekir (42,44).

Tablo 2: Akciğer ve Böbrekleri Etkileyen Hastalıklar (1)

Pulmoner kapillerit varlığında alveoler kanamaya neden olan hastalıklar

Wegener granülomatozu
Henoch-Scho"nlein purpura
Mikroskopik polianjiit
İmmün kompleks ilişkili glomerülo nefrit
Pauci-immün glomerülo nefrit
Mıxt kriyoglobulinemi

Değişken Pulmoner kapillerit varlığında alveoler kanamalara neden olan hastalıklar

Sistemik lupus eritematoz
Diğer bağ dokusu hastalıkları
Goodpasture sendromu

Pulmoner kapillerit olmadan alveoler kanamalara neden olan hastalıklar

Trombotik trombositopenik purpura
İlacı bağılı (örneğin, penisillamin, hidralazin)

Alveoler kanamanın tipik olmadığı hastalıklar

Churg-Strauss sendromu

Pulmoner renal sedromlu hastaların %80'inde primer küçük damar vaskülit (Wegener granülomatosis, mikroskopik polianjitis, Churg-Strauss sendromu) ve Goodpasture sendromu vardır. Kalan %20'sinde ise konnektif doku hastlığı (primer olarak SLE), krioglobulinemi ve postinfeksiyöz hastalıklar vardır.

Wegener Granülomatozu

Wegener granülomatozu (WG) ve Mikroskopik Polianjitis (MP)' li hastalar anti nötrofil sitoplazmik antikorlar (ANCA) ile karakterize sistemik vaskülitler ile ilişkili hastalıklardır. Renal histolojide benzer bulgular vardır (Fokal nekrotizan veya pauci-immün glomerülonefrit). Tedavi yaklaşımları ve sonuçları da benzerdir.

Wegener Granülomatozu üst ve alt solunum yollarının sistemik, nekrotizan, granülamatöz inflamasyonudur. Kapiller arteriol ve venüller gibi küçük damarları tutar. WG'nun yıllık insidansı İngiltere'de milyonda 8.5 ve ABD'de milyonda 33 olarak bildirilmektedir. Avrupa'da bu hastalığın yıllık insidansı 2.1-14.4 vak'a/milyon'dur (45). Her yaşta görülebilmekle birlikte en sık 4. ve 5. dekatlarda görülür. Erkeklerde kadınlardan hafifçe daha fazla, beyaz ırkta diğer ırklardan belirgin olarak daha sık görülür.

WG'li hastaların neredeyse tamamında üst havayolu tutulumu veya pulmoner tutulum mevcuttur. Pulmoner tutulumu olan hastaların 1/3'ü asemptomatiktir. WG'li hastalarda derin ven trombozu veya pulmoner tromboembolizme bir yatkınlık sözkonusudur (46,47). En sık rastlanılan başvuru semptomları dirençli rinore, pürülan veya kanlı nazal akıntı, oral ve/veya nazal ülserler, poliartraljiler ve miyaljilerdir. Daha nadiren ses kısıklığı, stridor, kulak ağrısı, iletim ve sensorinöral tipte işitme kaybı ve otonöral gözlenir (48).

Burun ve sinüs tutulumu olan hastaların çoğunda sekonder bakteriyel enfeksiyonlar gelişir. En sık saptanan etken staphylococcus aureus'tur ve eradikasyonu sorun olabilir. Ayrıca s. aureus kolonizasyonu WG nükslerine predispozisyon yaratabilir. Hastalığın karakteristik üst solunum yolları tutulumu bulguları semer burun deformitesi ve genellikle subglottik olan trakeobronşial stenozdur. Pulmoner patolojilerde ise büyük hava yolları inflamasyonu ve daralması, plevral efüzyon ve hemoraji görülür. Hemoptizi ve diğer klinik tablolar ortaya çıktıktan sonra pulmoner hemoraji gelişebilir. Renal yetmezlik tablosu ise subklinik glomerülonefritten (idrarda mikroskopik hematüri ve proteinüri varlığı) hızlı progresyon gösteren glomerülonefrit tablosuna kadar değişebilir. Akciğere sınırlı WG nadir görülen bir form olmakla birlikte olguların %80'i renal yetmezlikle seyredebilir. WG'lu olguların %22-58'inde göz tutulumu vardır (49). Sinüslerden hastalığın yayılımı propitozis, nazolakrimal kanal obstruksiyonu ve oküler kas ve sinir lezyonlarına sebep olabilir. Fokal vaskülit; konjonktivit, episklerit, sklerit, korneal ülserasyon, üveit, optik sinir ve retina lezyonlarına sebep olabilir. Olguların %70'inde artralji, %28'inde özellikle alt ekstremitelere

büyük eklemlerini tutan artrit görülür (50). Göğüs filminde kaviter nodüllere, alveolar opasitelere, plevral opasitelere, hiler adenopatiye rastlanılabilir.

Wegener granülomatozunda akciğerler sıklıkla etkilenmesine rağmen DAH nadirdir (%10). Hemoptizi geliştiğinde DAH'den ziyade nodül ya da lokalize infiltrasyonla ilişkilidir. WG, Churg Strauss Sendromu'nun aksine astımla seyretmez.

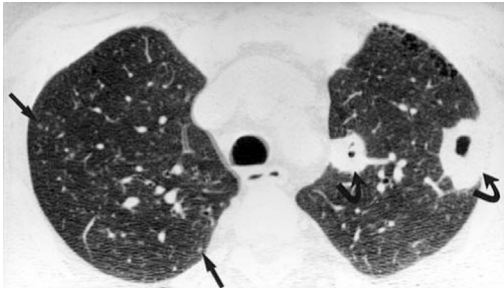
WG ve MP arasındaki fark ise MP'de biyopside granülömatöz inflamasyonun olmamasıdır. Her iki hastalıkta da ANCA pozitifdir ancak WG'de PR3-ANCA alt grubuna %80 ve üstü oranında rastlanırken MP'de genellikle MPO-ANCA formuna rastlanılır.

Hastalarda solunum fonksiyon testlerinde en sık rastlanılan anormallik üst hava yolu obstrüksiyonudur ve genellikle azalmış karbon monoksit diffüzyon kapasitesi (DLCO) ile beraberdir. Diffüz interstisyel hastalık durumunda akciğer volümünde azalma gözlenir. Aktif alveolar hemoraji varlığında DLCO belirgin artmıştır. Tedavi sonrasında akciğer fonksiyonları düzelir ancak diffüzyon kapasitesi normale dönmeyebilir.

WG etyolojisinde çevresel faktörler, toksik maddeler ve enfeksiyonlara maruz kalmanın rol oynadığı bilinmektedir. Son zamanlarda yapılan genetik araştırmalarda, WG'de HLA-DP, PR3, SERPINA1 ve semaforin (SMA6A) gibi vaskülitte yakınlıkla güçlü şekilde bağlantılı çeşitli lokuslar tanımlanmıştır (51–54).

Tüm örneklerde granülom görülmediğinden MPA ile ayırıcı tanı karmaşıktır. Tedavi, aktif hastalığı kontrol etmek için daha yoğun bir immünsüpresif tedavinin uygulandığı bir başlangıç "Remisyon indüksiyon terapisi" ve remisyon korunurken yan etkileri en aza indirmek için tedavinin daha az yoğun olduğu bir bakım aşamasından oluşur.

Serum kreatinin >5.7 mg/dL olan hastalarda hızlı ilerleyen glomerülo nefrit nedeniyle plazmaferez düşünülmelidir. Plazmaferez, Diffüz alveoler hemorajinin (DAH) tedavisi için de bir seçenektir. Remisyonadaki hastalarda en az 24 ay boyunca düşük dozda glukokortikoid ve azatiyoprin, rituksimab, metotreksat veya mikofenolat kombinasyonu önerilmektedir (**Şekil 5**) (51–55).



Şekil 5: Wegener Granülomatoz tanılı olguda sol üst lobda kaviter nodüller ve sağ üst lobda küçük nodüler lezyonlar (55).

Goodpasture Sendromu (Anti- Glomerüler Bazal Mebran Hastalığı)

Goodpasture sendromu olarak bilinen pulmoner hemoraji ve glomerülo nefrite yol açan bir hastalıktır. Alveol ve glomerül bazal membranındaki tip IV kollajene karşı gelişen antikolar bu hastalıktan sorumludur. Bu antibazal membran antikoları kanda ve/veya alveol kapiller duvarı ve glomerüllerde IgG'nin lineer depolanması, immünfloresan boyama ile gösterilebilir (56,57). Etiyolojisi bilinmez ancak inhaler hidrokarbonlar veya viral hastalıkların özellikle influenzanın risk faktörü olabileceği söylenmiştir (57). Birçok hasta progresif dispne, yaygın alveoler infiltratlar, hipoksemi ve hemoptizi ile başvurur. Goodpasture sendromunun en belirgin özelliği glomerülo nefritin olmasıdır. Tipik olarak kresent oluşumu ile ilişkili akut veya hızlı progresif glomerülo nefritle sonuçlanır (58). Tahmin edilen olgu sayısının genel popülasyonda bir milyonda birden daha az olduğu düşünülmektedir ancak hızlı progresif glomerülo nefrit olgularının %20'sinde altta yatan sebep Goodpasture sendromu olabilir (59,60). Genç hastalarda (<30 yaş) tanı anında bütün klinik bulgular (örn. pulmoner hemoraji) daha sıkken yaşlı hastalar daha ziyade izole glomerülo nefritle başvururlar (61,62). Hastaların %60-70'inde pulmoner tutulum gözlenir. Hastalarda nefes darlığı, öksürük, hemoptizi, göğüs grafisinde pulmoner infiltratlar ve alveollerde hemoglobin bulunması sebebiyle artmış karbon monoksit diffüzyon kapasitesi (DLCO) gözlenir. Tanıda serum veya böbrekte anti-GBM antikolarının gösterilmesi gerekmektedir. Bunun yanı sıra anti-GBM hastalarının %10-38'inde ANCA'nın da pozitif olduğu ve bu hastalarda sistemik vaskülit bulgularına da rastlanılabildiğinden tedavi planlanması sürecinde ANCA'nında değerlendirilmesi gerekebilir (63,64). Mikroskopik hematüri ya da proteinüri hemen hemen her zaman izlenir (91). Tedavi edilmezse renal sorunlar ilerler ve günler ve haftalar içinde yetmezlik gelişebilir. Serumda antiglomerüler bazal membran antikolarının ELISA yöntemi ile gösterilmesi sensitif (%95) ve spesifik (%97) olabilir ancak bu testi yapabilecek laboratuvar sayısı oldukça azdır (57). Serum antikor testleri beklenirken perkütan renal biyopsi yapılabilir. Işık mikroskopisinde proliferatif ya da nekrotizan glomerülo nefrit görülebilir. İmmün floresan boyama ile glomerüllerde IgG'nin ve komplemanın (C3) lineer depolanmasının gösterilmesi patognomoniktir. Akciğer biyopsisi nadiren gerekir. Tedavi üçlü terapi; kortikosteroidler, immünsüpresifler (genellikle siklofosamid) ve plazmaferezdir (65). Diyaliz hastalarında plazmaferez şüphelidir, çünkü bu hastalar böbrek fonksiyonlarını geri kazanmazlar. Tek başına veya siklofosamid ile beraber Rituksimab da iyi sonuçlar verir (66).

Churg-Strauss Sendromu

Allerjik granüloamatöz anjitis olarak da bilinir. Alerjik rinit, astım ve periferik kanda eozinofili ile karakterize eozinofiller yönünden zengin granüloamatöz inflamasyon

ve nekrotizan vaskülit ile orta ve küçük damarları etkiler. En sık akciğer ve cilt tutulumu olur ancak kardiyovasküler, gastrointestinal, renal ve santral sinir sistemini de tutabilir. Asıl patolojik özelliği granülo-matozis, vaskülit ve eozinofilidir. Asıl sıklığı bilinmemektedir ancak majör bir vaskülitik duruma sahip hastaların %10'unda tanı Churg Strauss Sendromu'dur (CSS). ANCA ile ilişkili üç vaskülitik durumdan (Wegener, mikroskopik polianjitis ve CSS) en nadir rastlanılanı CSS'dir (67). Böbrek tutulumu olan hastaların %85'inde predominant lezyon fokal segmental glomerülonefrittir ve genellikle nekrotizan karakterde olup kresent formasyonu ile seyredir (68). Belirgin bir laboratuvar testi yoktur. En belirgin anormallik periferik kandaki eozinofilidir. Hastaların %38-59'unda ANCA pozitifdir ve ANCA pozitif hastaların %70-75'inde p-ANCA pozitifliği mevcuttur (68-71). ANCA'ların varlığı glomerülonefrit varlığında daha sık görülür. Dahası, genetik çalışmalar CCA ile HLA-DRB4 arasında immün inflamatuvar yanıtı tetikleyen güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir (72). Astım ve eozinofili ile seyreden diğer hastalıklar, alerjik bronkopulmoner aspergilloz, steroid bağımlı astım ve eozinofilik pnömoni ile ayırıcı tanı yapılmalıdır. İki tür CCS vardır; Böbrekleri daha sık etkileyen ANCA pozitif CCS ve daha belirgin eozinofili ve şiddetli akciğer hastalığı olan ANCA-negatif CCS. ANCA negatif CCS' de vaskülit öncesi uzun süreli steroid bağımlı astım öyküsü mevcuttur (73).

Rinit, nazal polipler veya sinüzit nadiren üleredir. Radyolojik görüntüler; bilateral, homojen yamalı, gezici, periferik yerleşimli buzlu cam opasite şeklinde gözlenir. Astımın karakteristik bulguları olan hiperinflamasyon, bronş duvarı kalınlaşması ve mozaik paterni gözlenebilir (74). Hastaların üçte birinde eozinofil hakimiyetinde plevral efüzyon izlenmektedir (75). Bronkoalveolar lavajda artan eozinofil seviyeleri (>%25) tanıya katkıda bulunur. Transbronşiyal biyopsi nadiren kesin bir tanı sağlar. Lökotrien veya omalizumab (monoklonal antikor anti-IgE) eklemek, ana sınırlayıcı tezahürü astım olan hastalarda kortikosteroidlerin dozunun azaltılmasını sağlar. Kortikoidlerin bu şekilde azalması, hastalığın vaskülitik belirtilerini tanımlamaya yardımcı olabilir (76,77).

Ön tanı olarak Wegener Granulomatosis'i veya Churg Strauss Sendromu ağırlıkla düşünülüyorsa tutulumu göre akciğer, farenks veya sinüslerden, diğer vaskülitler veya Goodpasture Sendromu ağırlıkla düşünülüyorsa öncelikle böbreklerden biyopsi yapılmalıdır. Biyopsi materyalinin bir kısmının immüno floresan inceleme için nativ olarak laboratuvara ulaştırılması tanı için büyük önem arz eder. Goodpasture Sendromu ve diğer vaskülitlerin çoğunda siklofosamid ve pulse şeklinde başlayıp oral devam eden steroid tedavisine 10-14 seans günlük plazmaferez eklemek gerekir (78). Hastalarda kimi zaman fatal olarak seyredabilen masif pulmoner hemorajiler gelişebilir. Bu durumda immünsüpressif ve destek tedavilerine ilaveten recombinant human faktör VIIa infüzyonunun oldukça etkin olduğu bildirilmektedir (79). Bu

hastalıkların çoğu yüksek nüks oranıyla seyrettiği için immünsüpressif tedavi remisyondan sonra doz azaltılmak suretiyle uzun süre sürdürülür. Tekrarlayan pulmoner kanamalar interstisiyel fibroze ve restriktif solunum bozukluğuna yol açabilir. Başlangıçta kreatinin değerinin 4-5 mg/dl'nin üzerinde olması ve biyopside kronikleşme bulgularının varlığı kötü renal prognozun işareti kabul edilir. Goodpasture sendromunda hastaların yarısı tedaviye rağmen diyalize bağımlı hale gelirken, diğer vaskülitlerde prognoz daha iyidir.

Kritik Hastalıklar ve Mekanik Ventilasyon Böbreklere Nasıl Zarar Verebilir?

Hastalar akut böbrek yetmezliğine yol açan hastalık veya yaralanma nedeniyle yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'ne kabul edilebilir. Bununla birlikte, başlangıçta böbrekleri içermeyen kritik hastalıkların ve bu hastalığın YBÜ'de tedavi edilmesinin, iyatrojenik böbrek hasarını artırabileceği birkaç yol vardır (**Tablo 3**).

Tıpkı sistemik inflamatuvar yanıt sendromunu hızlandıran akut süreçler, hastaları Akut Akciğer Hasarı (ALI) ve Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS) 'na yatkın hale getirdiği gibi, aynı süreçler YBÜ'de akut böbrek yetmezliğinin gelişimi ile de ilişkilidir (80). En yaygın hastane kaynaklı enfeksiyon olan idrar yolu enfeksiyonu, özellikle altta yatan böbrek hastalığı olan hastalarda böbrek yetmezliğine yol açabilir. YBÜ'de kullanılan birçok ilaç böbrek yetmezliğine neden olabilir veya ağırlaştırabilir.

Herhangi bir nedenden kaynaklanan şok, renal perfüzyonun azalmasına neden olan koşullar gibi bilinen bir akut böbrek yetmezliği presipitatörüdür. Son yıllarda dikkat çeken son durumlardan biri de abdominal kompartman sendromudur

Tablo 3: Kritik Hastalığın ve Yönetiminin Böbreklere Zarar Verebileceği Mekanizmalar (1)

Sepsisin sistemik etkileri
Yoğun bakım ünitesi kaynaklı üriner sistem enfeksiyonu
İlaç toksisitesi
Abdominal kompartman sendromu
Ventilatöre bağlı böbrek hasarı
Permissif hiperkapni ve hipoksinin böbrek kan akımı üzerine olumsuz etkileri
Kardiyak debinin azalması nedeniyle renal hipoperfüzyon (artmış intratorasik basınç)
Mekanik ventilasyona yanıt olarak salgılanan sistemik inflamatuvar mediatörlerin etkileri

(81–83). Bu sendromda artmış karın içi basıncı, kalbe venöz dönüşü bozar, kalp debisini azaltır ve böbrekler de dahil olmak üzere karın organlarının venöz konjesyonuna neden olur. Klinik olarak, abdominal kompartman sendromu hipotansiyon, artmış hava yolu basıncı ve oligüri ile karakterizedir. Tanı intravezikal basınç ölçümü ile doğrulanır. Bazı yazarlar, olumsuz etkilerle ilişkili olarak 12 mmHg'den büyük intravezikal basınçları kabul etsede, diğerleri sendromu teşhis etmek için 30 cm H₂O veya daha yüksek basınçları kullanır (83,84).

Ventilatöre bağlı akciğer hasarı, yaygın olarak kabul gören ve çok araştırılmış bir konu olmasına rağmen, yakın zamana kadar mekanik ventilasyon ve böbrek hasarı arasındaki potansiyel ilişkiye daha az önem verilmiştir (85–87). Artan deneysel kanıtlar, ventilatör desteğinin, özellikle yüksek hava yolu basıncı ve düşük ventilasyon hacmi ile birlikte, böbreklere ve akciğerlere zarar verebileceği kavramını desteklemektedir (88–90).

Ek olarak, izin verilen hiperkapni ve izin verilen hipoksemi, akciğerleri mekanik ve biyokimyasal hasardan potansiyel olarak korumakla birlikte, renal perfüzyon ve boşaltım işlevi üzerinde olumsuz etkilerle ilişkili olabilir (88).

Yeni ortaya çıkan biotramva kavramı; akciğerlerde ve hava yollarında meydana gelen mekanik olayların diğer doku ve organları olumsuz yönde etkileyen sistemik süreçleri başlatması, böbrekler ve akciğerler için geçerli olabilir (87–88).

KAYNAKLAR

1. Pierson DJ. *Respiratory considerations in the patient with renal failure. Respir Care* 2006; 51: 413-22.
2. Adroque HE, Adroque HJ. *Acid-base physiology. Respir Care* 2001; 46: 328-41.
3. Swenson ER. *Metabolic acidosis. Respir Care* 2001; 46: 342-53.
4. Foster GT, Vaziri ND, Sassoon CS. *Respiratory alkalosis. Respir Care* 2001; 46: 384-91.
5. Khanna A, Kurtzman NA. *Metabolic alkalosis. Respir Care* 2001; 46: 354-65.
6. Epstein SK, Singh N. *Respiratory acidosis. Respir Care* 2001; 46: 366-83.
7. Kraut JA, Madias NE. *Approach to patients with acid-base disorders. Respir Care* 2001; 46: 392-403.
8. Madias NE, Adroque HJ. *Cross-talk between two organs: How the kidney responds to disruption of acid-base balance by the lung. Nephron Physiol* 2003; 93: 61-6.
9. Temiz G, Yalçın AH. *Böbrek Hastalıklarında Akciğer. In: Özlü T, Metintaş M, Kaya A, Karadağ M, editors. Solunum Sistemi ve Hastalıkları Temel Başvuru Kitabı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2010. p. 2332-40.*
10. *International Study of Kidney Disease in Children. Nephrotic syndrome in children: Prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. Kidney Int* 1978;13: 159-165.
11. Singhal R, Brimble KS. *Thromboembolic complications in the nephrotic syndrome: pathophysi-*

- ology and clinical management. *Thromb Res* 2006; 118: 397-407.
12. Jarava C, Marti V, Gurpegui ML, Merello JJ, Rdez-Quesada B, Palma A. Pulmonary calcification in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 673-4.
 13. Taguchi Y, Fuyuno G, Shioya S, Yanagimachi N, Katoh H, Matsuyama S, et al. MR appearance of pulmonary metastatic calcifications. *J Comput Assist Tomogr* 1996; 20: 38-41.
 14. Bestetti-Bosisio M, Cotelli F, Schiano E, Sorgato G, Schmid C. Lung calcification in long term dialysed patients: a light and electron microscopic study. *Histopathology* 1984; 8: 69-79.
 15. Murriss-Espin M, Lacassagne L, Didier A, Voigt JJ, Cisterne JM, Giron J, et al. Metastatic pulmonary calcification after renal transplantation. *Eur Respir J* 1997; 10: 1925-7.
 16. Kempter H, Hagner G, Savaser AN, Huben H, Minguillon C. Metastatic pulmonary calcification in a patient with non secretory multiple myeloma. *Respiration* 1986; 49: 77-80.
 17. Akmal M, Barndt RR, Ansari AN, Mohler JG, Massry SG. Excess PTEH in CRF induces pulmonary calcification, pulmonary hypertension and right ventricular hypertrophy. *Kidney Int* 1995; 47: 158-63.
 18. Nakagawa M, Kise K, Okamoto N, Fujino H, Iwai M, Nomura Y, et al. Serious cardiac and pulmonary calcification in a young peritoneal dialysis patient: Potential role of continuous correction of acidosis. *Clin Nephrol* 2005; 63: 313-6.
 19. Faubert PF, Shapiro WB, Porush JG, Chou SY, Gross JM, Bondi E, et al. Pulmonary calcification in hemodialyzed patients detected by technetium-99 m diphosphonate scanning. *Kidney Int* 1980; 18: 95-102.
 20. Jost RG, Sagel SS. Metastatic calcification in the lung apex. *Am J Roentgenol* 1979; 133: 1188-90.
 21. Brodeur FJ, Kazerooni EA. Metastatic pulmonary calcification mimicking air-space disease. Technetium 99m MDP SPECT imaging. *Chest* 1994; 106: 620-2.
 22. Raisis İP, Park CH, Yang SL, Maddrey W. Lung uptake of Technetium- 99m phosphate compounds after liver transplantation. *Clin Nucl Med* 1988; 13: 188-9.
 23. Dilorenzo G, Telegrafo M, Marano G, De Ceglie M, Stabile Ianora AA, Angelelli G, et al. Uremic lung: The "calcified cauliflower" sign in the end stage renal disease. *Respir Med Case Rep* 2016; 19: 159-61.
 24. Garcia-Pachon E, Padilla-Navas I. Urinothorax: Case report and review of the literature with emphasis on biochemical diagnosis. *Respiration* 2004; 71: 533-6.
 25. Buyukcelik M, Satar N, Celik U, Yildizdas D, Dursun H, Soran M, et al. An unusual cause of pleural effusion, urinothorax in a child with urinary stone disease. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 1487-9.
 26. Hussein MM, Mooij JM, Roujouleh H. Tuberculosis and chronic renal disease. *Semin Dial* 2003; 16: 38-44.
 27. Rodriguez-Roisin R, Barbera JA. Pulmonary complications of abdominal disease. In Mason RJ, editor. *Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine*. Philadelphia: WB Saunders; 2005. p. 2223-41.
 28. Hanly P. Sleep apnea and daytime sleepiness in end-stage renal disease. *Semin Dial* 2004; 17: 109-14.
 29. Parker KP. Sleep disturbances in dialysis patients. *Sleep Med Rev* 2003; 7: 131-43.
 30. Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, Candela V, Labate C. et al. Left ventricular hypertrophy and nocturnal hypoxemia in hemodialysis patients. *J Hypertens* 2001; 19: 287-93.
 31. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Nocturnal hypoxemia predicts incident cardiovascular complications in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 729-33.

32. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, Benedetto FA. *Autonomic neuropathy is linked to nocturnal hypoxaemia and to concentric hypertrophy and remodelling in dialysis patients. Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 70-7.
33. Chan CT, FHanly P, Gabor J, Picton P, Pierratos A, Floras JS. *Impact of nocturnal hemodialysis on the variability of heart rate and duration of hypoxemia during sleep. Kidney Int* 2004; 65: 661-5.
34. Silverberg DS, Iaina A, Ocksenberg A. *Sleep-related breathing disturbances: their pathogenesis and potential interest to the nephrologist. Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 680-3.
35. Timio M, Venanzi S, Lolli S, Lippi G, Verdura C, Monarca C, et al. *Non-dipper hypertensive patients and Progressive renal insufficiency: A three year longitudinal study. Clin Nephrol* 1995; 43: 382-7.
36. Flanley PJ, Pierratos A. *Improvement of sleep apnea in patients with chronic renal failure who undergo nocturnal hemodialysis. N Engl J Med* 2001; 344: 134-5.
37. Fletcher EC. *Obstruktif sleep apnea and the kidney. J Am Soc Nephrol* 1993; 4: 1111-21.
38. Pressman MR, Benz RL, Scleifer CR, Peterson DD. *Sleep disordered breathing in ESRD: acute beneficial effects of continuous positive airway pressure. Kidney Int* 1993; 43: 1134-9.
39. Blanch L, Bernabe F, Lucangelo U. *Measurement of air trapping, intrinsic positive end-expiratory pressure, and dynamic hyperinflation in mechanically ventilated patients. Respir Care* 2005; 50: 110-23.
40. Schwarz MI, Collard HR, King TE Jr. *Diffuse alveolar hemorrhage and other rare infiltrative disorders. In: Mason RJ, editor. Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine. Philadelphia, WB Saunders, 2005, pp 1656-78.*
41. Collard HR, Schwarz MI. *Diffuse alveolar hemorrhage. Clin Chest Med* 2004; 25: 583-92.
42. Turner AN, Rees AJ. *Antiglomerular basement membrane disease. In: Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JP, Kerr DNS, Ritz E, WInearls CG, editors. Oxford Textbook of Clinical Nephrology. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 1998. p. 647-66.*
43. Kluth DC, Rees AJ. *Antiglomerular basement membrane disease. J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 2446-53.
44. Gaskin G, Pusey CD. *Systemic vasculitis. In: Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JP, Kerr DNS, Ritz E, WInearls CG, editors. Oxford Textbook of Clinical Nephrology. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 1998; 877-910.*
45. Jennette JC, Nachman PH. *ANCA Glomerulonephritis and Vasculitis. Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12: 1680-91.
46. Merkel PA, Lo GH, Holbrook JT, Tibbs AK, Allen NB, Davis JC Jr, et al. *Brief communication: high incidence of venous thrombotic events among patients with Wegener granulomatosis: the Wegener's Clinical Occurrence of Thrombosis (VVeCLOT) Study. Ann Intern Med* 2005; 142: 620-6.
47. Weidner S, Hafezi-Rachti S, Rupprecht HD. *Thromboembolic events as a complication of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. Arthritis Rheum* 2006; 55: 146-9.
48. Seo P, Stone JH. *The antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. Am J Med* 2004; 117: 39-50.
49. Çalgüneri M. *Romatizmal Hastalıklarda Pulmoner Sistem Bulguları. Türkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol* 2002; 2: 43-51.
50. Franssen CF, Stegeman CA, Kallenberg CG, Gans RO, De Jong PE, Hoorntje SJ, et al. *Antiproteinase3- and antimyeloperoxidase-associated vasculitis. Kidney Int.* 2000; 57: 2195-206.
51. Kawano-Dourado L, Ab'Saber AM, Capelozzi VL, Valeri C, Barbas CS. *In situ evidence of pulmonary endothelial activation in patients with granulomatosis with polyangiitis and systemic*

- sclerosis. *Lung* 2015; 193: 355-9.
52. Xie G, Roshandel D, Sherva R, Monach PA, Lu EY, Kung T, et al. Association of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) with HLADPB1*04 and SEMA6A gene variants: evidence from genome-wide analysis. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 2457-68.
 53. Stegeman CA, Tervaert JW, Sluiter WJ, Manson WL, de Jong PE, Kallenberg CG. Association of chronic nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and higher relapse rates in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 1994; 120: 12-7.
 54. Stegeman CA, Tervaert JW, de Jong PE, Kallenberg CG. Trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. Dutch Co-Trimoxazole Wegener Study Group. *N Engl J Med* 1996; 335: 16-20.
 55. Lee KS, Kim TS, Fujimoto K, Moriya H, Watanabe H, Tateishi U, et al. Thoracic manifestation of Wegener's granulomatosis: CT findings in 30 patients. *Eur Radiol* 2003; 13: 43-51.
 56. Leatherman JW, Davies SF, Hoidal JR. Alveolar hemorrhage syndromes: diffuse microvascular lung hemorrhage in immun and idiopathic disorders. *Medicine* 1984; 63: 343-61.
 57. Kelly PT, Haponik EF. Goodpasture's syndrome: molecular and clinical advances. *Medicine (Baltimore)* 1994; 73: 171-85.
 58. Pusey CD. Anti glomerular basement membrane disease. *Kidney Int* 2003; 64: 1535.
 59. Bolton WK. The role of high dose steroids in nephritic syndromes: The case for aggressive use. In: *Controversies in Nephrology and Hypertension*. In: Narins RJ, editor. New York: Churchill Livingstone; 1984. p. 421.
 60. McLeish KR, Yum MN, Luft FC. Rapidly Progressive glomerulonephritis in adults: clinical and histologic correlations. *Clin Nephrol* 1978; 10: 43-50.
 61. Savage CO, Pusey CD, Bowman C, Rees AJ, Lockwood CM. Antiglomerular basement membrane antibody mediated disease in the British Isles 1980-4. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 292: 301-4.
 62. Levy JB, Turner AN, Rees AJ, Pusey CD. Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. *Ann Intern Med* 2001; 134: 1033-42.
 63. Kalluri R, Meyers K, Mogyorosi A, Madaio MP, Neilson EG. Goodpasture syndrome involving overlap with Wegener's granulomatosis and anti-glomerular basement membrane disease. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1795-800.
 64. Levy JB, Hammad T, Coulthart A, Dougan T, Pusey CD. Clinical features and outcome of patients with both ANCA and anti-GBM antibodies. *Kidney Int* 2004; 66: 1535-40.
 65. Dammacco F, Battaglia S, Gesualdo L, Racanelli V. Goodpasture's disease: a report of ten cases and a review of the literature. *Autoimmun Rev* 2013; 121101-8.
 66. Syeda UA, Singer NG, Magrey M. Anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with rituximab: a case-based review. *Semin Arthritis Rheum* 2013; 42: 567-72.
 67. Keogh KA, Specks U. Churg-Strauss syndrome: update on clinical, laboratory and therapeutic aspects. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2006; 23: 3-12.
 68. Clutterbuck EJ, Evans DJ, Pusey CD. Renal involvement in Churg- Strauss syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5: 161-7.
 69. Sable-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A, Pagnoux C, Mouthon L, Jayne D, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med* 2005; 143: 632-8.
 70. Keogh KA, Specks U. Churg-Strauss syndrome: clinical presentation, antineutrophil cytoplasmic antibodies, and leukotriene receptor antagonists. *Am J Med* 2003; 115: 284-90.
 71. Sinico RA, Di Torna L, Maggiore U, Bottero P, Radice A, Tosoni C, et al. Prevalence and clinical

- cal significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg- Strauss syndrome. Arthritis Rheum 2005; 52: 2926-35.*
72. Vaglio A, Martorana D, Maggiore U, Grasselli C, Zanetti A, Pesci A, et al. Secondary and primary vasculitis study group. HLA-DRB4 as a genetic risk factor for Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum 2007; 56: 3159-66.*
 73. Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, Bottero P, Radice A, Tosoni C, et al. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum 2005; 52: 2926.*
 74. Buschman DL, Waldron JA Jr, King TE Jr. ChurgStrauss pulmonary vasculitis. High-resolution computed tomography scanning and pathologic findings. *Am Rev Respir Dis 1990; 142: 458-61.*
 75. Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD, Hughes GR. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine (Baltimore) 1984; 63: 65-81.*
 76. Keogh KA, Specks U. Churg-Strauss syndrome: clinical presentation, antineutrophil cytoplasmic antibodies, and leukotriene receptor antagonists. *Am J Med 2003; 115: 284-90.*
 77. Wechsler ME, Wong DA, Miller MK, Lawrence-Miyasaki L. Churg-Strauss syndrome in patients treated with omalizumab. *Chest 2009; 136: 507.*
 78. French Vasculitis Study Group. Long-term follow up of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis and Churg-Strauss syndrome: analysis of 278 patients. *Arthritis Rheum 2001; 44: 666-75.*
 79. Betenslo AD, Yankaskas JR. Factor VIIa for alveolar hemorrhage in microscopic polyangiitis. *Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 1291-92.*
 80. Wan L, Bellomo R, Di Giandomasso D, Ronco C. The pathogenesis of septic acute renal failure. *Curr Opin Crit Care 2003; 9: 496-502.*
 81. Burch JM, Moore EE, Moore FA, Franciose R. The abdominal compartment syndrome. *Surg Clin North Am 1996; 76: 833-42.*
 82. Walker J, Criddle LM. Pathophysiology and management of abdominal compartment syndrome. *Am J Crit Care 2003; 12: 367-71.*
 83. Sugrue M. Abdominal compartment syndrome. *Curr Opin Crit Care 2005; 11: 333-8.*
 84. Benditt JO. Esophageal and gastric pressure measurements. *Respir Care 2005; 50: 68-75.*
 85. Ranieri VM, Giunta F, Suter PM, Slutsky AS. Mechanical ventilation as a mediator of multisystem organ failure in acute respiratory distress syndrome. *JAMA 2000; 284: 43-4.*
 86. Plotz FB, Slutsky AS, van Vught AJ, Heijnen CJ. Ventilator-induced lung injury and multiple system organ failure: A critical review of facts and hypotheses. *Intensive Care Med 2004; 30: 1865-72.*
 87. Slutsky AS. Ventilator-induced lung injury: From barotrauma to biotrauma. *Respir Care 2005; 50: 646-59.*
 88. Kuiper JW, Groeneveld AB, Slutsky AS, Plötz FB. Mechanical ventilation and acute renal failure. *Crit Care Med 2005; 33: 1408-15.*
 89. Chien CC, King LS, Rabb H. Mechanisms underlying combined acute renal failure and acute lung injury in the intensive care unit. *Contrib Nephrol 2004; 144: 53-62.*
 90. Pannu N, Mehta RL. Effect of mechanical ventilation on the kidney. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2004; 18: 189-203.*

Nörolojik Hastalıklar ve Akciğer

Demet Turan

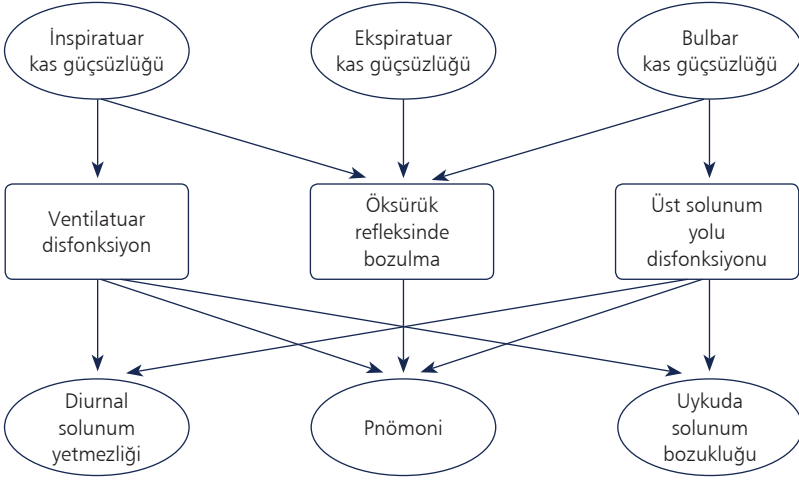
Giriş

Nöromüsküler hastalıklar; santral sinir sistemini etkileyen hastalıkları (nöronopatiler), periferik sinir hastalıkları (nöropatiler), sinir-kas kavşağı (nöromüsküler kavşak) hastalıkları ve kas hastalıkları (miyopatiler) olmak üzere 1000'e yakın hastalığı kapsamaktadır. Solunumsal komplikasyonlar, özellikle kronik ve hızlı ilerleyen nöromüsküler hastalıklarda, morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerindedir.

Altta yatan patogenetik mekanizmalar, nöromüsküler tutulum paternleri ve hastalık seyirleri farklı olmasına rağmen nöromüsküler hastalıklar solunum yetmezliği gelişiminde ortak patofizyolojik faktörlere sahiptir. En önemlisi inspiratuar kas tutulumu nedeniyle ortaya çıkan hipoventilasyon, ekspiratuar kas zayıflığı nedeniyle oluşan öksürük fonksiyonlarında ve havayolu temizleme kabiliyetinde bozulma, uykuda ortaya çıkan farengeal kas zayıflığı nedeniyle oluşan üst solunum yolu obstrüksiyonu, yutma fonksiyonlarının bozulmasıyla ortaya çıkan aspirasyon riskidir (**Şekil 1**) (1).

Bu hastalarda vital kapasite azalır, restriktif solunum paterni görülür. Solunum kas zayıflığı nedeniyle, nöromüsküler hastalığı olan kişilerde yorgunluk, nefes darlığı, sekresyon birikimi, tekrarlayan alt solunum yolu infeksiyonları, solunum yetmezliği, pulmoner hipertansiyon ve akut veya kronik korpulmonale gelişebilir.

Nöromüsküler hastalıklarda sistematik klinik değerlendirme, erken dönemde hastanın fiziksel kapasitesindeki yetersizlik nedeniyle maskelenen solunumsal semptom ve bulguların saptanmasında esastır. Zamanında yapılan tedavi ve öneriler hastanın yaşam kalitesine ve mortaliteye katkı sağlayacaktır.



Şekil 1: Nörolojik hastalıkların solunum sistemine etkisi (1). Tam idrar tetkiki. Kaynak 19'dan alınmıştır.

Nörolojik hastalıklar sinir ve kasların fonksiyonlarını direkt veya indirekt olarak etkileyerek solunum sistemi ile ilgili çeşitli bozukluklara sebep olabilirler. Bu hastalık grubu oldukça heterojen bir gruptur ve kaynağa göre;

- Beyin (inme, travma, tümör, multiple skleroz)
- Omurilik (poliomyelit, amiyotrofik lateral skleroz, spinal kord hasarı)
- Periferik sinirler (Guillain- Barre Sendromu)
- Nöromüsküler bileşke (Myastenia Gravis, Eaton Lambert Sendromu, botulizm)
- İskelet kas hastalıkları (kas distrofisi, polimiyozit) başlıcalarıdır.

Nörolojik hastalıklarda akciğer sorunlarına yaklaşmak için solunumun santral organizasyon ve kontrolünü bilmek gerekir.

Solunum Merkezi Kontrolü

Vücuttaki gerekli oksijenlenmeyi sağlayarak, PCO_2 'nin elimine edilmesini sağlayan solunum, metabolik (otonomik) sistem ve serebral korteks tarafından kontrol edilen volonter sistem olarak iki mekanizma ile kontrol edilir. Otonomik sistem periferik ve santral kemoreseptörler aracılığı ile PH , PCO_2 ve PO_2 deki değişiklikleri algılar, PCO_2 ve PO_2 'yi belli bir düzeyde tutmaya çalışır. Otonomik kontrol sistemindeki patolojiler hipoventilasyonla sonuçlanabilir. Solunumun otonomik kontrolü pons

ve medullanın 2/3 üst bölümünde bulunan nöronlar tarafından sağlanır. Santral ve periferik kemoreseptörler artmış H⁺ iyonunu algıladıklarında, solunum santral kemoreflex denen mekanizma ile uyarılarak artmış H⁺ iyonunu azaltır. Santral kemoreseptörler medullada, periferik kemoreseptörler karotid body de yer alır. Periferik kemoreseptörler kandaki H⁺ ve PO₂ ye duyarlıdırlar. Bu reseptörlerden gelen sinyaller 9. kranial sinir aracılığı ile solunumun santral organizasyonunu düzenleyen medullaya iletilir. Medulladan çıkan uyarılar, bulbospinal yol ile spinal solunumsal nöronlara, kranial sinirler vasıtası ile hava yolu kaslarına ulaştırılır. Pons ise solunum ritminin düzenlenmesinde önemli görevler üstlenmektedir. Medulla ve ponda oluşan herhangi bir hasar spontan solunumun durmasına neden olabilir.

Solunumun spinal organizasyonunda 4 adet spinal motor nöron grubu tanımlanmıştır:

- 1) Üst servikal inspiratuvar nöronlar(C1-C3): Bilateral medulladan- C3 segmente kadar
- 2) Frenik motor ve internöronlar (C3-C5): Diyafram kası
- 3) İnterkostal motor ve internöronlar (T1-T2): İnterkostal kaslar
- 4) Abdominal motor ve inernöronlar (T6-L3): Abdominal kasları innerve ederler.

Medulla ve pontaki solunum merkezi patolojileri, otonomik kemosensitivitedeki sorunlar, spinal kord, periferik sinir ve solunum kası hastalıklarında alveolar hipoventilasyon ve solunum yetmezliği gelişebilir. Solunumun mevcut düzeni farklı seviyelerdeki nörolojik hastalıklarda bozulabilir.

Pulmoner Fonksiyonların Değerlendirilmesi

Diyafram ve interkostal kasların güçsüzlüğü ventilasyonu, öksürük ve sekresyon temizliğini engeller. Sternokleidomastoid ve skalen kasları gibi yardımcı solunum kasları solunum yetmezliğini kompanse etmeye çalışılarda solunum yetmezliği progrese olursa hiperkapni gelişebilir. Yeterli ventilasyon sağlanamayan akciğerlerde atelektazi oluşması ve etkili gaz değişiminin olmaması ile hipoksemi gelişebilir. Ayrıca santral solunumsal uyarının azalması ve REM uykusunda yardımcı kas aktivitesinin azalması ile solunum yetmezliği ve hiperkapni artar. Nöromüsküler hastalarda gelişen pnömoni ve ateş durumunda ventilasyon ihtiyacı artar ve hastada akut solunumsal dekompansezyon gelişebilir.

Progresif generalize güçsüzlüğü olan hastalarda, solunum kas güçsüzlüğünün erken farkedilmesi, akut dekompanse solunum yetmezliğine girmeden tedaviye ve ventilasyon ihtiyacının erken karşılanmasına yardımcı olur. Gecikmiş entübasyon

hastada pnömoni gelişmesine neden olabilir. Hastaların klinik özellikleri, solunum fonksiyon testleri, kan gazları ve radyolojik bulguları, solunum kas güçsüzlüğünün değerlendirilmesinde ve tedavinin yönetiminde önemli parametrelerdir.

Klinik Değerlendirme

Yatak başı değerlendirmede solunum hızı, hacmi ve ritmi, kalp hızı, kan basıncı, ateş ve siyanozunun değerlendirilmesi dikkatli yapılmalıdır. Hastanın başını yataktan kaldıramaması, inspirasyonda karnın içeri hareketi olarak görülen abdominal paradoks, diyafram güçsüzlüğünü gösteren erken bir belirteç olabilir. Tek nefesta 20'ye kadar sayamayan hastalarda solunumsal kas yorgunluğu gelişmiş olabilir. Hipofoni, nazal tonlama, dizatri, disfaji ve sekresyonların toplanması bulbar disfonksiyona işaret eder. Göğsün oskültasyonu ile bronkokonstrüksiyon, pulmoner konjesyon veya konsolidasyon bulguları saptanabilir.

Radyolojik Değerlendirme

Akciğer grafisinde atelektazi, pnömoni, kifoskolyoz varlığı saptanabilir. Tek taraflı diyafram paralizisinde, paralizisi tarafındaki diyafram yukarı yer değiştirir. Floroskopik inceleme veya ultrasonografik inceleme tanıya yardımcı olur.

Arter Kan Gazı İncelemesi

Nöromüsküler hastalıkların geç dönemlerinde kan gazları etkilenebilir. Hipoventilasyona bağlı hipoksi ve hiperkapni gelişebilir. Solunum yetmezliği olan hastalarda ventilatör desteği ihtiyacını belirlemek için arteriyel kan gazı analizi (pH, pCO₂, pO₂) gereklidir (2).

Solunum Fonksiyon Testleri

Başucu spirometri, nöromüsküler bozukluklarda pulmoner fonksiyonun değerlendirilmesinde yararlıdır. Nöromüsküler hastalıklarda solunum fonksiyon testlerinde restriktif patern mevcuttur. Rezidüel volüm korunmuş olmakla birlikte maksimal volantar ventilasyon ve zorlu vital kapasite (FVC) azalmıştır. Parankimal ve pulmoner vaküler hastalık yoksa karbonmonoksit difüzyonu normaldir. Solunum kas gücünü gösteren, kapatılmış havayoluna karşı, düşük ve yüksek akciğer volümlerinde maksimum inspirasyon ve ekspirasyon yaptırılarak ölçülen basınçlar (MIP- MEP) nöromüsküler hastalıklarda normal veya düşük olabilir. Gastrik ve özafageal basınç kataterler vasıtası ile ölçülerek transdiyafragmatik basınç elde edilebilir. Ayrıca frenik sinir stimülasyonu diyafram patolojilerinde tanıya yardımcı olabilir.

Nöromusküler güçsüzlüğün saptanmasında FVC'nin seri monitarizasyonu önemli rol oynar. Bu hastalarda FVC ayakta ölçülmelidir. Supin pozisyonda FVC'de %15'den fazla düşme olması diyafram güçsüzlüğünü düşündürmelidir. FVCnin 30 mL/kg'ın altına düşmesi solunumsal kas gücünün azaldığını gösterir ve öksürme gücünün azalması radyolojik olarak atelettazi gelişmesine neden olabilir. FVC'nin 20 mL/kg'nin altına düşmesi gaz transferini bozarak hipoksiye neden olabilir. MIP'da düşme diyafram güçsüzlüğünün, MEP'de düşme ise öksürme gücünde azalmanın değerlendirilmesine yardımcı olur.

Oda havasında hipoksi ve hiperkapnisi olan, halsizlik, disfaji, sık aspirasyon öyküsü, solunum fonksiyon testlerinde restriktif paterni, alveolo-arteryal gradienti normal olan kişilerde solunum kaslarını tutan nöromusküler hastalıklar akla gelmelidir.

Bazı hastalarda mekanik ventilatör ihtiyacı gerektirecek solunum kas güçsüzlüğü yoktur. Ancak solunum yollarını koruyamayarak sekresyonlarını aspire etme riski olabilir. Bu tip hastaların FVC'leri normal olsa dahi bulber disfonksiyonların oluşması ve sekresyonlarını atamamaları mekanik ventilasyon endikasyonu doğurabilir.

Solunum Disfonksiyon Paternleri

Periferik ve santral sinir sisteminin bozuklukları, farklı mekanizmalar ile solunum yetmezliğine neden olabilir. Solunum fonksiyon bozukluğu paterni öncelikle altta yatan etyolojiden ziyade lezyon bölgesine bağlıdır, prognoz ise bu faktörlerin her ikisine de bağlıdır. Solunum kas güçsüzlüğü restriktif paterne neden olurken, orofarengeal ve laringeal güçsüzlük ile özellikle uyku sırasında obstrüktif bir paternle sonuçlanabilir. Bulber tutulumu olan hastalar tekrarlayan aspirasyon pnömonisi ve akut üst solunum yolu tıkanıklığı riski altındadır.

Cheyne-Stokes solunum, periyodik solunum, ataksik solunum, apnestik solunum, santral nörojenik hiperventilasyon nörolojik patolojilerde tanımlanan solunum paternleridir.

Cheyne-Stokes Solunum

Birbiri ardı sıra izlenen apne/hipopne ve hiperpne periyodları ile karakterizedir. Bilateral hemisferik lezyonlarda, beyinsapı ve tek taraflı hemisferik infaktlarda gözlenir. Patogenezi tam olarak belli değildir.

Periyodik Solunum

Düzenli, tekrarlayan ve değişen tidal volümlerle karakterize cheyne- stokes solu-

numun bir varyantıdır. En düşük tidal volüm maksimum tidal volümün yarısından azdır. Subaraknoid ve inmede daha sık görülmektedir.

Ataksik Solunum

Apne sırasında kesilen, derinlik ve hız bakımından düzensiz solunum ile karakterizedir. En sık medulla dorsal grup nöronların harabiyetine bağlı olarak gelişir. Ataksik solunum kötü prognoz ile ilişkili olmayabilir.

Apnestik Solunum

Her inspirasyonu, uzamış araların takip ettiği solunum tipidir. Posterior ponstaki apne merkezinin yaralanmasına bağlı olarak gelişir. Bu hastaların çoğu uzun dönemli mekanik ventilatöre bağlı olduğu için tespit edilmesi oldukça zordur.

Santral Nörojenik Ventilasyon

Derin ve hızlı soluk alma nedeni ile ortaya çıkan hipokapni ile karakterizedir. İnme, kafa travması ve beyin tümörlerinde görülebilir. Kötü prognoz ile ilişkilidir. Patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte asidik beyin omurilik sıvısının kemosenzitif alanları uyarıp hızlı solunuma neden olduğu düşünülmektedir.

Solunumsal Disfonksiyon Yapan Nörolojik Bozukluklar

Nörolojik hastalıklar; santral sinir sistemini etkileyen hastalıkları (nöronopatiler), periferik sinir hastalıkları (nöropatiler), sinir-kas kavşağı (nöromüsküler kavşak) hastalıkları ve kas hastalıkları (miyopatiler) olmak üzere 1000'e yakın hastalığı kapsamaktadır (**Tablo 1**) (2).

Santral Sinir Sistemi

Akut ve kronik nörolojik bozukluklara neden olan beyin ve omurilikteki lezyonlar solunumu da etkileyebilir.

Akut Respiratuvar Disfonksiyon Nörojenik Pulmoner Ödem

Nörojenik pulmoner ödem (NPÖ), kafa travması, epileptik nöbetler, subaraknoid ka-

Tablo 1: Solunum disfonksiyonuna sebep olan nörolojik hastalıkların sınıflandırılması (2)

Santral Sinir Sistemi	Periferik Sinir Sistemi
<ul style="list-style-type: none"> • Akut respiratuvar disfonksiyonu <ul style="list-style-type: none"> Nörojenk Pulmoner Ödem Beyin omurilik yaralanması Multiple Skleroz İnme Beyin Tümörleri • Kronik respiratuvar disfonksiyonu <ul style="list-style-type: none"> Parkinson Hastalığı Multiple Sistem Atrofisi 	<ul style="list-style-type: none"> • Ön Boynuz Hücre Bozuklukları <ul style="list-style-type: none"> Amyotrofik Lateral Skleroz Poliomyelit • Nöropatiler <ul style="list-style-type: none"> Gullain- Barre Sendromu Frenik Sinir Nöropatileri Kritik Hastalık Polinöropatisi • Nöromüsküler Kavşak Bozuklukları <ul style="list-style-type: none"> Myastenia Graves Eaton- Lambert Sendromu Botulizm • Miyopatiler <ul style="list-style-type: none"> Duchenne Musküler Distrofi Myotonik Distrofi Diğer Miyopatiler

nama ve iskemik inme gibi akut santral sinir sistemi patolojilerine bağlı hızlı gelişen, pulmoner interstisyel ve alveoler sıvının artması ile karakterize bir tablodur (3). NPÖ, servikal medulla spinalis travması, intrakraniyal cerrahinin postoperatif periyodu ve menenjit gibi durumlarda da bildirilmiştir. Shanahan, ilk olarak 1908'de akut NPÖ tanımlamıştır.

Tanı için; kalp ve akciğerlerin iskemik, toksik, travmatik lezyonları ve aspirasyon pnömonisi gibi santral sinir sistemi patolojilerine eşlik edebilen durumların dışlanması gerekir.

Beyin hasarı olan bir hastada NPÖ gelişmesi durumunda mortalite oranı çok yüksek olduğundan (%60-100) kötü prognoz ile ilişkilidir (4,5). NPÖ insidansı henüz net olarak belirlenmemiştir. Genellikle epileptik nöbet sonrası veya kafa travması sonrası ölen hastaların otopsilerinde tespit edilebilmektedir. Ciddi kafa travması olan hastaların %20'sinde NPÖ geliştiği bildirilmiştir (6-8).

Santral sisteminde gelişen bozukluk sistemik vazokontrüksiyona yol açan sempatik deşarja neden olur. Bu da sistemik dolaşımdan pulmoner dolaşıma kan akışını ve böylece pulmoner kapiller hidrostatik basıncın artmasına yol açacaktır. Pulmoner kapiller basınç değişikliği, alveoller ve pulmoner interstisyel boşluğa intravasküler

sıvının sızmasını 2 mekanizma aracılığı ile gerçekleştirecektir: (1) starling kuvvetleri tarafından belirlenen alveolar yatak boyunca basınç değişimi, (2) kılcak damarlardaki geçirgenlikteki değişiklikler. Bununla birlikte, özellikle de literatürde patogenezi ile ilgili belirsizlik devam etmektedir (4,5,9).

Çocuklarda ve genç yetişkinlerde daha sık görülmektedir. NPÖ karakteristik olarak bir saat içinde ortaya çıkar (10). Literatürde daha hızlı başlangıçlı (ani) ve gecikmeli başlangıçlarda (saat-günler) tanımlanmıştır Rezolüsyonu genellikle birkaç gün içinde gözlenir (4,11). Spesifik bir semptomu yoktur. Hastalarda dispne, taşipne, taşikardi, öksürük, pembe köpüklü balgam, bazen hemoptizi ile birlikte fizik muayenesinde solunum sistemi oskültasyonunda inspiratuvar raller erken belirtiler olabilir. Ayrıca, uykusuzluk, terleme, parolitik ileus ve geçici hipertansiyon gibi sempatik daşarja bağlı semptom ve bulgular da tarif edilmektedir. Ventilasyon / perfüzyon bozukluğu, hipoksemi ve karbon dioksit retansiyonu kısa bir süre sonra ortaya çıkacaktır. Bu durum hastada solunum yetmezliğine, kardiyovasküler kollabza ve hızlı bir seyir ile mortaliteye neden olabilir. Mortalitenin pulmoner, kardiyovasküler yada nörolojik nedenlerden hangisi ile olduğunu ayırt etmek mümkün olmayabilir. Eski yayınların aksine son yayınlarda mortalitenin daha çok nörolojik nedenlerle olduğu vurgulanmaktadır (4,12,13).

Akciğer grafisinde bilateal interstisial infiltrasyonlar saptanabilir. EKO'da sol ventrikül fonksiyonları normaldir.

Bu olgularda yüksek mortalite riski nedeni ile yoğun bakım takibi ve altta yatan nedene yönelik tedavi başlanarak intrakranial basıncın azaltılması gerekir. Daha sonra, mevcut fizyopatolojik hipotezlere dayanarak, tedavi esas olarak kardiyovasküler olacaktır ve özellikle beta-adrenerjik stimülasyon ile inotropik etki artırılarak pulmoner vasküler direncin azaltılması esastır. Dobutamin ve osmotik direktler tedavide yardımcı olabilir. Bu amaç için nitrik oksit (NO) sadece deneyseldir ancak yararlı olabilir. Steroidlerin uygulanması tartışmalıdır (14,15).

Beyin ve Spinal Kord Hasarı

Kafa travması, doğrudan yüz, farinks, larinks ve göğüs yaralanması ve omurilik zedelenmesi ile solunum yetmezliğine neden olabilir. İntrakraniyal basıncı azaltmak için yapılan hiperventilasyon uygulaması muhtemelen beyinde daha fazla iskemi ile sonuçlanacaktır (15,17). Spinal kord yaralanması genç erişkinlerde solunum yetmezliğinin en önemli nedenlerindedir. Inspiratuvar ve ekspiratuvar solunum kaslarının innervasyonunda spinal kord görev alır. Spor yaralanmaları, trafik kazaları, tümörler, epidural apse, transmiyelit ve sringomiyeli spinal kord yaralanmalarının en önemli nedenlerindedir. Spinal kord hasarlarında, solunum disfonksiyonunun derecesi yaralanmanın seviyesi ve derecesine bağlıdır.

C3 seviyesinin üzerindeki kord yaralanmalarında komplet kas paralizisi gözlenir. Alveolar hipoventilasyon gelişen hastalarda tidal volüm, vital kapasite, total akciğer kapasitesi, MIP ve MEP azalmış, rezidüel volüm artmıştır. Bu hastalarda diyafram, interkostal, skalen ve abdominal kasların paralizine bağlı apne gelişir ve mekanik ventilatöre ihtiyaç duyulur. Frenik sinir nöronları sağlam olduğu için diyafragmatik pacing ve glossofarengeal solunumdan yarar görürler. Elektrotlarla diyafram siniri uyarılarak mekanik ventilasyon ihtiyacı azaltılabilir (18). C3-C5 seviyesindeki lezyonlarda frenik motor nöron hasar göreceği için diyafragmatik pacing yönteminden fayda görmezler ancak ventilatörden ayrılma şansları daha fazladır (19). Servikal kord yaralanmalarında geç gözlenen apne, kırığın stabilize edilmesi için omurganın manüplasyonları sırasında sekonder olarak ortaya çıkabilir (20). C6-C8 ve T1-T6 kord lezyonlarında diyafram ve boyun kasları sağlam olup interkostal ve abdominal kaslarda deervasyon mevcuttur. Akut dönemde ventilatör ihtiyacı olsa bile uzun dönemde genellikle ventilasyon ihtiyacı olmayacaktır.

Pulmoner fonksiyonlardaki ve akciğer mekaniklerindeki bozulmalara ek olarak spinal kord yaralanmalı hastalarda atelettazi, pnömoni, emboli, pulmoner ödem ve mukus hipersekresyonu gibi pulmoner komplikasyonlar bildirilmektedir (21). Pnömoni en fazla görülen pulmoner komplikasyondur ve mortaliteden önemli derecede sorumludur.

Multipl Skleroz

Multipl Skleroz (MS), nedeni kesin belli olamamakla birlikte genetik, çevresel faktörler ve bazı virüslerin rol oynadığı, santral sinir sisteminin kronik demiyelinizan bir hastalığıdır. Motor güçsüzlük, bulanık görme, görme kaybı, çift görme, dizatri, dengesizlik, mesane ve barsak bozukluğu en sık görülen bulgulardır. MS, serebral hemisferlerin beyaz cevherini, beyin sapını, spinal kord ve optik sinirleri tutabilir. Servikal kord ve beyin sapındaki tek veya multiple lezyonlar solunum disfonksiyonuna neden olabilir (22). MS de en sık gözlenen solunum problemleri, solunum kas güçsüzlüğü, bulber disfonksiyon ve solunum kontrolündeki anormalliklerdir. Nadiren servikal kord demiyelinizasyonu sonucu akut solunum yetmezliği; solunum merkezi ve medullanın tutulumu ile apne ve nörojenik pulmoner ödem gelişebilir. Hastalığın ileri evrelerinde aspirasyon, atelettazi ve pnömoni gibi komplikasyonlar gelişebilir. İlerlemiş MS olgularındaki gelişen solunum yetmezliği genellikle ölüm ile sonuçlanır (23). Solunum sistemi komplikasyonları riski taşıyan MS hastalarının erken tanınması ve takibinin uygun şekilde yapılması morbidite ve mortaliteyi azaltmaya yönelik önlemlerin alınmasını sağlar (24).

İnme

İnmede gelişen solunum yetmezliği, solunumu düzenleyen anatomik yapıları etkileyen hemorajik veya iskemiye bağlı olarak yada beyin ödemeine sekonder olarak gelişebilir. Hemorajik inme, iskemik inmeden daha kolay solunum yetmezliğine sebep olabilir. Apne hipopne, irregüler solunum, takipne (merkezi hiperventilasyon), periyodik solunum(cheyne- stokes) paternleri lezyon bölgesine bağlı olarak raporlanmıştır. Takipne, transtentoryal herniasyona bağlı beyin disfonksiyonuna sebep olan tek taraflı veya bilateral hemisferik lezyonlarda görülmektedir. Ataksik solunum, medüller lezyonlar ve ağır inmeli hastalarda karakteristiktir. Solunum anormallikleri pontin lezyonlarında ve serebellar hematomların beyin sapına basısına bağlı olarak görülebilmektedir. Anatomik lokalizasyonlardaki patolojilere bağlı solunum disfonksiyonu dışında inme sonrası gelişebilen orofaringeal hipotoni ve yutma refleksi kaybı ile aspirasyon pnömonisine bağlı olarak da solunum yetmezliği gelişebilir. Solunum yetmezliği gelişen hastalarda genellikle uzun süreli mekanik ventilasyon ve trakeostomi gerekebilir. Serebellar ve beyin sapı inmelerinde, hemisferik inmelere göre solunum fonksiyonlarında iyileşme olasılığı daha yüksektir.

Beyin Tümörleri

Glioma, ependimoma gibi beyin sapı tümörleri, medullablastomalar ve serebellar astrositomaların solunum disfonksiyonuna neden olma olasılığı serebral hemisfer tümörlerinden daha yüksektir. Supratentorial gliomalar tentoria herniasyondan dolayı solunumu etkileyebilir.

Kronik Respiratuvar Disfonksiyon

Parkinson Hastalığı

Parkinson hastalığı (PH) en sık görülen nörodejeneratif hareket bozukluğudur. İstirahat tremoru, bradikinezi, rijidite ve postural instabilite ile karakterize bir hastalıktır. Solunum fonksiyonlarındaki bozukluk morbidite ve mortalitenin artmasına ve yaşam kalitesinin bozulmasına neden olur. PH ile ilişkili en sık pulmoner semptomlar, eforla nefes darlığı (%35.8), öksürük (%17.9) ve balgam (%13) dir (25).

Konuşma ve yutma işlemi üst hava yollarının koordinasyonunu gerektirir. Bu nedenle üst hava yollarının obstrüksiyonu konuşma ve yutma güçlüğünün yanı sıra hipopne, uykuda solunum bozukluğu, gündüz aşırı uyku hali, akut solunum yetmezliği ve ekstübasyon güçlüğüne neden olabilir. Üst solunum yollarındaki kasların

tutulumu hava akımını kısıtlayarak nefes darlığı ve taşipneye, solunum fonksiyon testlerinde obstruksiyona neden olacaktır. Kas tutulumu şiddetlendiğinde ise nokturnal hipoventilasyon, gündüz uyku hali ve kognitif fonksiyonlarda bozulmaya neden olabilir. Ekspirasyon kaslarında zayıflama konuşma problemlerine yol açar, öksürüğü engeller, mukus retansiyonuna, aspirasyon ve pnömoneye yatkınlık yaratır (26,27). İnspiratuvar ve ekspiratuvar kasların zayıf koordinasyonuna bağlı otonom disfonsiyon PH'da solunum yetmezliğine neden olacaktır (28,29).

PH'da gözlenen en yaygın ölümler pulmoner fonksiyon bozukluklarına bağlı olarak gelişir (30). PH' da pnömoneiden ölüm oranı genel popülasyona göre daha yüksektir (31).

Rijidite ve bradikinezi ile korelasyon gösteren ilerlemiş Parkinson hastalarında restriktif, obstruktif ve mikst tipte solunum fonksiyon bozuklukları, üst hava yolları ve interkostal kas problemleri gelişebilir (32–35).

Levodopa'nın pulmoner disfonsiyonlardaki yararı tartışmalı olmakla birlikte üst hava yolu obstrüksiyonları ve restriktif pulmoner disfonsiyonlarında yararını bildiren çalışmalar mevcuttur (36,37).

Multiple Sistem Atrofisi

Multiple sistem atrofisi (MSA), erişkin dönemde başlayan, otonom disfonsiyon, serebellar ve kortikospinal sistemin tutulduğu nörodejeneratif bir hastalıktır. MSA'da bazal ganglionda, beyin sapında, serebellumda, spinal kordda alfa- sinüklein denilen oligodendriogial sitoplazmik inklüzyonlar birikir. Hastaların %15-30'unda obstruktif uyku apnesi ve santral uyku apnesi gözlenir (38). Uykuya bağlı solunum bozukluğu, MSA'da uyku bozukluğunun en önemli nedenidir. Polisomnografide %90 hastada rüya görme sırasında hareketler gözlenir. Hastalığın herhangi bir döneminde posterior krikaritenoid ve vokal kordların abduktör kaslarının etkilenmesine bağlı noktural stridor hastaların %13'ünde gözlenebilir (39). Stridor hastalığın kötüleşmesi ile ilerleyebilir. Stridorun tedavisinde noninvaziv mekanik ventilasyon (NIMV), laringeal operasyon, trakeostomi uygulanabilir.

MSA'de ölümlerin en sık nedeni respiratuvar disfonsiyonlara bağlıdır. Respiratuvar disritmiler ve noktural stridor ani noktural ölümlere neden olabilir. Tanıda polisomnografi, laringoskopik değerlendirme kullanılabilir.

Diğer Nörolojik Bozukluklar

Düzensiz ventilasyon, diğer bradikinezik sendromlarda, korea, tremor ve diskinezi hastalarında da görülebilir. Postensefalik parkinsonizmde taşipne, gürültülü

solunum, cheyne-skotes solunum, spazmotik öksürük, solunum ritminin istemli değişiminde yetersizlik gelişebilir (40). Spinoserebellar dejenerasyonda, beyin sapı disfonksiyonu, mitokondriyal disfonksiyon ve torasik iskelet deformiteleri solunum yetmezliğine katkıda bulunabilir. Joubert sendromu hipoplastik posterior serebellum ile ilişkili kongenital bozukluktur. Serebellar kontrol yollarının kesintiye uğraması nedeni ile epizodik hiperventilasyon ve apne bildirilmiştir (41).

Periferik Sinir Sistemi Hastalıkları

Periferik sinir sistemi bozukluklarında alveolar hipoventilasyon ($pCO_2 > 50$ mmHg), hipoksi, ilerlemiş aşamalarında apne gelişebilir. Kronik nöromüsküler bozukluklarda hastalar hastalığın doğal sürecinde egzersiz aktivitelerini azalttıkları için başlangıçta dispne semptomunu algılamayabilirler. Hafif solunum disfonksiyonları; anksiyete, terleme, taşikardi, taşipne, kesintili konuşma ve öksürük ile kendini gösterebilir.

Ön Boynuz Hücre Bozuklukları

Amyotrofik Lateral Skleroz

Amyotrofik Lateral Skleroz (ALS) servikal spinal kordda ön boynuz hücrelerinin kaybına bağlı diyafragmatik kas zayıflığı; torasik spinal motor nöronların kaybına bağlı göğüs duvarında zayıflama ile karakterizedir. Solunum yetmezliği hastalığın ileri aşamalarında ortaya çıkar ve en önemli ölüm nedenidir.

Hastalığın erken dönemlerinde egzersiz ve ağır yemeklerden sonra nefes darlığı gelişebilir. FVC oturur pozisyonda normal iken supin pozisyonda düşebilir. MIP ve MEP kas gücünü değerlendirmek için non-invaziv, standart ve ekonomik testlerdir. FVC'den daha duyarlıdır. MIP ve MEP beklenen değerlerin %50'si kadardır (42). Transdiyafragmatik basıncın ölçülmesi, diyaframın gücünü ölçmek için altın standarttır (43).

Hastalığın ilerleyen dönemlerinde solunum disfonksiyonunda artış gözlenebilir. Uyku sırasında, özellikle REM döneminde hipoksi ve hiperkarbi ortaya çıkarak sabahları baş ağrısı, ve somvolans, geceleri sık uyanma, iritabilite ve azalmış konsantrasyon şikayetlerine neden olabilir. Öksürme gücünün azalması ile sekresyonlarını atamayan hastalarda enfeksiyona yatkınlık artabilir. Hastalar ilerleyen dönemlerde yardımcı solunum kaslarını kullanmaya çalışırlar. Diyafram paradoksal hareketlerle çalışır ve göğüs- abdomen sonkronu bozulur. FVC azalır, MIP ve MEP %50'nin altına düşer.

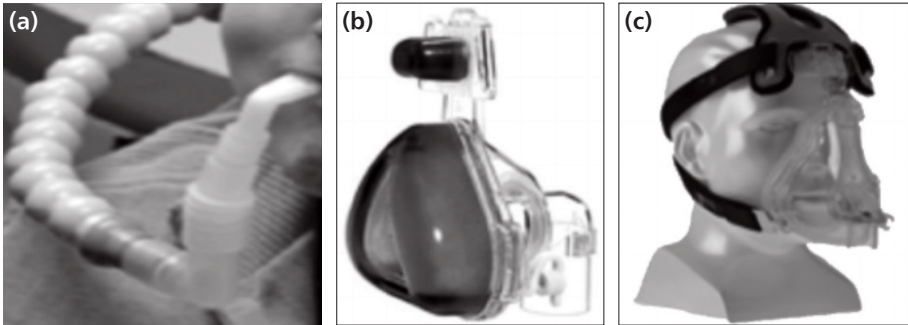
Seri solunum fonksiyon testleri (özellikle FVC), solunum yetmezliğinin seyrinin izlenmesinde faydalıdır (44,45). FVC kas gücünü değerlendirmede fizyolojik sınırlamalara sahiptir ve temel olarak bulber disfonksiyonundan dolayı hastaların yaklaşık %20'sinde teknik olarak zordur (46). FVC'si düşen hastalarda basit enfeksiyonlar bile solunum yetmezliğine neden olabilir (47).

NİMV, pulmoner fonksiyonlarda azalmayı yavaşlatarak erken mortaliteyi engeller (45,48–50). NİMV'le ağız parçası, nazal maske ve oronazal maske ile kullanılabilir (**Şekil 2**) (1). Nokturnal hipoventilasyona bağlı hipoksi ve hiperkarbide düzelmeye sağlar. 5 dakika boyunca nokturnal Hipoksi (sO_2 : 88 ve altında olması), $PCO_2 >45$ mmHg, FVC $< \%50$, MIP $< \%60$ olan hastalarda NİMV kullanımı önerilmektedir. (44,51). NİMV ile hastalarda uyku kalitesi ve egzersiz toleransında artma, solunum sıkıntısında azalma gözlenir. NİMV' da amaç sO_2 'yi %95 üzerinde tutmaktır. Nokturnal O_2 tedavisi ise O_2 desatürasyonunu düzeltirken respiratuar drive'ı azaltır ve hiperkarbinin daha da artmasına neden olabilir. Bu nedenle erken dönemlerde O_2 tedavisi önerilmez.

Hastalığın ilerleyen dönemlerinde kas ve diyafram güçsüzlüğü artan hastalarda NİMV tolere edilemez. Bu aşamada trakeostomi ile invaziv ventilasyona geçilme kararı alınabilir. Ev tipi mekanik ventilatörler ile hastalar takip edilebilir.

Diyafragma pacing yöntemi, ALS'de solunum yetmezliği için bir tedavi seçeneği olarak kabul edilmemektedir. Devam eden çalışmalar, diyafragma pacing'den potansiyel olarak fayda sağlayabilecek özel bir ALS fenotipinin olup olmadığını veya solunum fonksiyonunu artırmak için NİMV'e ek olarak bu tekniğin kullanılıp kullanılmayacağını araştırmaktadır (45).

Kronik solunum yetmezliği NİMV ile etkili bir şekilde desteklenebilse de, akut atakların yönetimi çok daha zordur. Yeterli öksürük oluşumu, bu akut ataklar sırasında mukus klirensi için hayati öneme sahiptir ve ALS'li hastalarda sıklıkla belirgin



Şekil 2: NİMV ağız parçası ve maskeleri. (a) Ağız parçası, (b) nazal maske (c) Oro-nazal maske (1).



Şekil 3: Mekanik insufflation-exsufflation (MIE) cihazı (1).

şekilde sınırlıdır. Öksürüğün başlatılması inspiratuar, ekspiratuar ve bulbar kas koordinasyonunu içeren karmaşık bir mekanizmadır. Bu nedenle, bu kas gruplarının herhangi birindeki zayıflık yetersiz hava yolu klirensine yol açar. Solunum mekaniğini arttırmak ve yeterli bir öksürük üretmek için mekanik insufflation-exsufflation (MIE) cihazları (**Şekil 3**) geliştirilmiştir (1,45). En yaygın kullanılan makinelerde öksürüğü taklit etmek için negatif basınç ve ardından hızlı pozitif basınç sağlayan bir yüz maske veya ağızlık arayüzü bulunur.

Orofaringeal bölgedeki kasların etkilenmesi ile yutkunma refleksi azalan hastalarda aspirasyon riski artmıştır. FVC değeri %50'nin üzerinde olan hastalarda perkütan endoskopik gastrostomi (PEG) açılmalıdır. FVC %50-30 arasında ise PEG için orta risklidir. FVC değeri %30'un altında ise tolere edebildiği kadar oral alım ve palyatif NG beslenme önerilir.

Ultrason incelemesinin ALS'li hastaları değerlendirmede faydalı olabileceğine dair bazı yeni kanıtlar vardır. Göğüs ultrasonunun, çeşitli solunum hastalıklarında plevral ve parankimal anormallikleri tanımladığı ve diyafragmatik fonksiyonu değerlendirdiği iyi bilinmektedir (52–56).

Diğer Ön Boynuz Hücre Bozuklukları

Poliomyelit, gelişmekte olan ülkelerdeki çocuklarda görülen akut solunum yetmezliğinin nadir bir nedenidir. Solunum yetmezliği beyin sapı ve spinal korddaki ön boynuz hücrelerinin tutulumu nedeni ile meydana gelir. Pek çok viral enfeksiyon poliomyelitten sorumludur. Kaslar etkilenerek diyafram ve diğer solunum kaslarında güçsüzlüğe neden olur. Santral solunum merkezlerinin etkilenmesi ile düzensiz solunum paternleri ortaya çıkabilir. Paralizan enfeksiyonun akut fazında bazı hastalar ventilatör ve hemodinamik desteğe ihtiyaç duyarlar. Akut solunum yetmezliğinden kurtulan hastalarda, özellikle 10 yaşından sonra hasta olanlarda, ilerleyen

yıllarda hastalık solunum güçlüğü ve extremité güçsüzlüğü ile tekrar ortaya çıkabilir. Post-polio sendromu denilen bu klinik tabloda kas ağrısı, halsizlik, zayıflık mevcuttur ve nadiren mekanik ventilasyon ihtiyacı vardır (57,58).

Nöropatiler

Guillain- Barre Sendromu

Akut inflamatuvar demiyelinizan polinöropatinin prototipi olan Guillain-Barre Sendromu (GBS), respiratuvar disfonksiyonunun en önemli ve en yaygın nedenlerinden biridir. Solunum yetmezliğinin ana sebebi frenik sinir demiyelinizasyonu sonrası gelişen diyafragma disfonksiyonudur. İnterkostal kaslar ve diğer yardımcı solunum kaslarının zayıflığı, otonom disfonksiyon, sekresyonların birikmesi ve atelektazi diğer solunum yetmezliği nedenleridir. Fransız grubu Guillain-Barre hastalarında solunum yetmezliği oranını %43 olarak bildirmişlerdir (59). Kalita ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada değerlendirilen hastaların %43.1'inde mekanik ventilatör ihtiyacı olmuştur ve ortalama mekanik ventilatör süresi 21 gündür (60). Hastaların yaklaşık üçte birinde 2 hafta içinde weaning sağlanabilir. Ancak bazı formları kötü prognozlu olabilir ve trakeostomi açılması gerekebilir (61). İmmünoterapiler ventilatör bağımlılığının süresini kısaltabilir. Hastaların 2/3'ünde GBS öncesinde grip veya diyare mevcut olabilir. Hastalık sonrası birkaç gün içinde güçsüzlük başlar ve 4 haftaya kadar progrese olabilir. Akut simetrik genel güçsüzlük ve arefleksli hastalarda GBS düşünülmelidir (62). Güçsüz öksürük, taşipne gibi erken solunumsal semptomlara paradoksal karın hareketleri, kesikli nefes alma ve konuşma eşlik edebilir. REM uykusu sırasında solunum kaslarının relaksasyonu ve diyafragmanın zayıflaması sonucu sık uyanmalar olabilir.

Hastalarda vital kapasitesinin kg başına 20 ml, MIP 25 cmH₂O, MEP 40 cmH₂O altında olması mekanik ventilatör ihtiyacını gösterir. FVC basalin %50 altına inerse muhtemelen 36 saat içinde mekanik ventilatör ihtiyacı olacaktır (63). FVC, solunum yetmezliğini ve mekanik ventilatör ihtiyacını tespit etmede MIP ve MEP'den daha duyarlıdır (64). Vital kapasitenin normal olduğu hastalarda bile frenik sinir demiyelinizan sürece girdiğinde solunum yetmezliği yakındır. Mekanik ventilatör gereken hastalarda mortalite oranı %20 civarındadır (65). Entübasyon sırasında pnömoni ve sepsis gibi sistemik komplikasyonlara rastlanabilir. Ayrıca GBS'lu hastalarda otonomik disfonksiyona bağlı olarak ileus ve hareketsizliğe bağlı olarak pulmoner tromboembolizm gözlenebilir. Bu nedenle DVT profilaksisi mutlaka yapılmalıdır.

GBS tedavisinde plazmaferez ve intravenöz immünglobülin (IVIg) dizabilite ve ölümü azaltır, mekanik ventilatör süresini kısaltır (66,67). Guillain-Barré sendromlu erişkinlerde plazmaferez, destekleyici tedaviden daha faydalı olmasına rağmen 6

ay ve 12 ay sonra nüks riskinde anlamlı artış görülmüştür. Ancak 1 yıl sonraki kas kuvvetinin tam iyileşmesi plazmaferezde daha olasıdır (68).

Frenik Sinir Mononöropatileri

Frenik nöropatilerdeki semptomların ciddiyeti değişkendir ve altta yatan nedene bağlıdır (travma, tümör infiltrasyonu, kompresyon, enfeksiyon, radyasyon, idiopatik nöropati). Nefes darlığı ve düz yatınca solunum hızında artış gibi semptomlar gelişebilir. Akciğer grafisinde hemidiyafragmada elevasyon, paralizili tarafta pulmoner ateletaksi, mediastinal şift olabilir.

Kritik Hastalık Polinöropatisi

Yoğun bakım ünitelerinde hastayı ventilatörden ayırmada açıklanamayan bazı zorluklar olabilir. Bu durum sistemik inflamatuvar yanıt sendromu olan hastalarda birkaç nöromusküler rahatsızlıktan kaynaklanabilir. Bu sendrom yoğun bakım ünitelerinde hastaların %20-50'sinde meydana gelir. Bu durum sitokinler ve serbest radikaller gibi inflamatuvar mediatörlerin serbest kalması ile meydana gelen periferik sinir sistemindeki hasara bağlı olarak gelişebilir.

Kritik hastalık polinöropatisi, sistemik enflamatuvar yanıt sendromlu hastaların %50-70'inde meydana gelen ağırlıklı olarak motor, aksonal polinöropatidir. Proksimal ve distal kaslarda zayıflık olur. Hastaların 1/3'ünden azında da distal duysal kayıp olur (69,70).

Sepsis, artmış glukoz düzeyleri, azalmış albümin ve multiorgan yetmezliği yoğun bakım nöropatisi için risk faktörleridir. Sepsisli hastalarda yoğun bakım nöropatisi, mekanik ventilasyon ve hastanede kalma süresini uzatmıştır. Bu hastaların yaşam kalitesi de düşmüştür. Bir haftadan fazla mekanik ventilatöre bağlı kalan hastalarda sıkı glukoz takibi yoğun bakım nöropatisini büyük ölçüde azaltmıştır. Altta yatan enfeksiyonun tedavisi, steroid ve nöromusküler bloke edici ajanların azaltılması ve yeterli doku oksijenizasyonunun sağlanması yoğun bakım nöropatisi insidansını azaltabilir.

Yanık yaralanmalı hastalarda mekanik ventilasyon süresi >7 gün, yanık alanı derin ve toplam vücut yüzeyinin %40'ının üzerinde ve sepsis olan hastalarda polinöropati %4.4 olarak belirtilmiştir (71).

Diğer Nöropatiler

Frenik sinir tutulumundan kaynaklanan solunum yetmezliği diabetes mellitus, kro-

nik böbrek yetmezliği, arsenik maruziyeti, sarkoidoz, kurşun zehirlenmesi, lepra, difteri, kalıtsal motor ve duysal nöropati, infantil aksonal polinöropati gibi edinsel ve kalıtsal patolojilerde ortaya çıkabilir (72–77).

Nöromüsküler Kavşak Bozuklukları

Solunum kas güçsüzlüğü olan hastalarda nöromüsküler kavşak bozukluklarından şüphelenilmelidir. Bu bozukluklar her yaşta, otoimmün, kalıtsal, paraneoplastik ve toksik nedenlerle ortaya çıkabilir. Progressif solunum kas güçsüzlüğü jeneralize myastenia graves (MG) hastalığında yaygın olarak görülür. Hastalığın seyri boyunca, %15-20'sinde, mekanik ventilasyon gerektiren akut solunum yetmezliği ile karakterize myastenik kriz gelişebilir. Bu vakaların mortalitesi %5 civarındadır (78).

MG, 45 yaş altında kadınlarda pik yaparken, 55 yaşının üzerinde kadın ve erkek cinsiyette eşit oranda görülür. Enfeksiyonlar myastenik krizin en yaygın tetikleyicisidir. Bunun dışında steroid tedavisini bloke eden aminoglikozitler, cerrahi, gebelik, fiziksel ve duygusal stres de myastenik krize neden olabilir. Her ne kadar myastenik kriz en yaygın jeneralize MG'de ortaya çıksa da nadiren okülobulbar varyantlarında da ortaya çıkabilir ve izole solunum yetmezliği MG'in ilk belirtisi olabilir. Solunum kas tutulumu baskın olan hastalarda asetilkolin reseptörlerine karşı antikorlar bulunmayabilir. Bunun yerine, bu hastaların bazıları kaslara özgü tirozin kinaz reseptör antikorlarına sahip olabilir ve ağırlıklı olarak boyun, omuz ve solunum kasları veya okülobulbar kas güçsüzlüğü olabilir (79). MG'yi tedavi etmek için kullanılan antikolinesteraz ilaçlar bazen solunum yetmezliğine neden olabilir. Miyozis, terleme, abdominal kramp, ishal, kas seyirmeleri myastenik krizleri karakterize eder. Bronkospazm, aspirasyon, öksürüğün zayıf olmasına bağlı sekresyon birikmesi solunum disfonksiyonuna neden olur. MG'li hastalarda enfeksiyonların tedavisinde kas güçsüzlüğünü artıracak aminoglikozid antibiyotikler ile çeşitli antiaritmiklerden ve diğer nöromüsküler bloke edici ajanlardan kaçınılmalıdır. Myastenik kriz tedavisinde IVIG ve plazmaferez gibi immünomodülatör tedaviler uygulanmalıdır. Myastenik krizden şüphelenen MG'li hastalarda diyafram davranışını belirlemede ve tedaviyi yönlendirmede yatak başı ultrasonografinin yardımcı olabileceğini ve hastayı gereksiz mekanik ventilasyondan koruyacağını bildiren olgu bazında yayınlar mevcuttur (80). Uygun vakalar hasta stabilize edildikten sonra timoma ve timektomi açısından değerlendirilmelidir.

Botulizm ve diğer nöromüsküler toksinler, nöromüsküler bozukluklara sebep olarak solunum yetmezliğine neden olabilir. Botulizm kontamine yiyeceklerle veya yara yolu ile nörotoksinin alınmasıyla oluşur. Hastalarda quadriparazi ve otonomik disfonksiyonla birlikte nöromüsküler solunum yetmezliği görülür. Kas güçsüzlüğü

aşağı doğru olur ve kranial sinir tutulumu ile birlikte pupiller reaksiyon kaybolur. Hastalar görme bulanıklığı, pitozis ve bulber güçsüzlük ile başvurabilirler. Yoğun bakım takiplerinde mortalite düşüktür ve antitoksinin hemen uygulanımı hızlı düzelmeyi sağlar.

Eaton-Lombert Sendromu (ELS); paraneoplastik bir fenomen veya bir primer otoimmün hastalık olarak ortaya çıkabilen nöromusküler bileşke bozukluğudur. Vakaların yarısından fazlası küçük hücreli akciğer kanseri ile ilişkilidir. Patoloji, pre-sinaptik sinir terminallerinde voltaj kapılı kalsiyum kanallarına karşı nörotransmitter olan asetilkolinde bir azalmaya yol açan antikorların üretilmesinden kaynaklanmaktadır (81,82). Malignitesi olan ya da olmayan ELS'lu hastalarda semptomlara yönelik olarak, asetil kolin seviyelerinin artırılmasına yönelik Pridostigmin gibi asetilkolinesteraz inhibitörleri kullanılabilir. Dirençli hastalarda IVIG ile immüsupresyon tedavisi önerilir.

Myopatiler

Duchenne Müsküler Distrofi

Duchenne Musküler Distrofi (DMD) herediter bir hastalıktır. Kas hücre yüzey membranının yapısal bütünlüğünün sağlanmasında önemli görevi olan subsarkolemmal protein olan distrofinde mutasyon ile karakterizedir (83). Olguların 1/3'ünde X'e bağlı geçişler gösterilmekle birlikte spontan geçişlerde bildirilmiştir.

Bulgular erken çocukluk döneminde kendini gösterir. Motor gelişimde gecikme, proksimal kaslarda zayıflık, lomber lordozda artma başlıca semptomlarıdır. 12-15 yaşına gelen hastalar tekerlekli sandalyeye bağlı kalırlar ve çoğu solunum yetmezliği ile pnömoniden kaybedilirler. Hastalığın ilerlemesi ile artan kifoskolyoz restriktif solunum yetmezliğine neden olur. MIP ve MEP değerleri azalır, ancak teknik nedenlerle bu testlerin 7 yaşından sonra yapılması önerilmektedir. FVC hastalığın solunum kaslarını etkilemede daha güvenilirdir, ancak erken yaşlarda azalmadığı için solunum yetmezliğini maskeleyebilir. 12 yaşından sonra FVC progressif olarak düşer. FVC'nin 1 litre altında olması kötü prognoz ile ilişkilidir (84–87). İspiratuvar ve ekspiratuvar kaslardaki güçsüzlük zayıf öksürüğe neden olur. Sekresyonlarını çıkaramayan hastalarda pulmoner enfeksiyonlar gelişir. DMD'de diyafram kasının geç etkilenmesi nedeni ile hiperkarbi nadiren gözlenir. Diyafram güçsüzlüğü geliştiği zaman ise hastalık çok progressif seyreder.

DMD'nin kesin tedavisi yoktur. Skolyoz cerrahisi FVC'deki düşüşü engelleyebilir. Öksürük ve solunum yolu temizliğinin yeterli olması pnömoni atelektazi gelişmesini

engelleyebilir. Solunum yetmezliğinin ciddi olduğu durumlarda noninvaziv mekanik ventilasyon yaşam süresine katkı sağlayabilir (88–90). DMD hastalarda kortikosteroidlerin FVC ile ölçülen solunum fonksiyonlarında fayda sağladığını ve sağkalımı etkilediği gösterilmiştir (91–93) DMD'li hastalara adapte edilmiş mekanik insuflasyon- exsuflasyon (MIE) cihazı ile hastalarda kısa süreli dispne de fayda sağlanmıştı ancak akciğer volümlerinde ve öksürme gücünde fayda sağlayamamıştır (94). DMD progressif bir hastalıktır ve hastalar sonunda solunum yetmezliğinden kaybedilir.

Myotonik Distrofi

Hereditör müsküler distrofiler arasında erişkinlerde en sık görülen, otozomal dominant geçişli kalıtım paterni gösteren kas hastalığıdır. Genellikle semptomlar adolösan ve erken erişkinlik döneminde kendini gösterir. Solunum kaslarında güçsüzlük sık görülür ve bu da respiratuvar direnci ve iş yükünü artırır. Hastalarda hiperkarbi beklenen bir bulgudur. Gelişen solunumsal yetmezlikte santral nedenlerin de etkili olduğu öne sürülmektedir. Sedatif ve genel anestezi verilmesinden sonra hastalar solunum yetmezliğine girebilir. Bu nedenle hastalar post operatif dönemde dikkatli takip edilmelidir. Myotonik distrofili hastalarda hem santral hem de obstrüktif paternde uyku apneleri ve uyku bozukluğu sık görülür. Kraniofasial anormallikler nedeni ile uyku sırasında üst solunum yolu dienci artar. Nokturnal hiperkarbi ve hipoksi varlığında noninvaziv mekanik ventilatör denenmelidir (95).

Diğer Kas Bozuklukları

Limb-Girdle Distrofi ve fasioskapulohumeral distrofi, otozomal dominant geçişli, erişkin yaşta görülen kas hastalığında yüz ve ekstremitelerin proksimali etkilenmiştir. Genellikle 2. ve 3. dekada ortaya çıkar. Limb-Girdle Distrofi egzersiz dispnesi, kronik öksürük ve tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonlarına sahiptir. Ciddi diyafragma tutulumu olanlarda alveolar hipoventilasyona bağlı sabah başağrıları, aşırı uykusuzluk ve yorgunluk görülür (96). Fasiyopolülohumeral ve skapuloperoneal sendromlu hastalarda genellikle solunum kas tutulumu olmasa da faringeal kasların zayıflığı nedeniyle sık aspirasyon pnömonisi gelişebilirler.

Kongenital miyopatiler genellikle nonprogressif veya yavaş progressif kas hastalıklarıdır. Bazı ağır vakalarda solunum yetmezliği meydana gelebilir (97). İnflamatuvar miyopatilerde (polimiyozit, dermatomiyozit) pulmoner komplikasyonlar sıklıkla; solunum kaslarının zayıflığı, interstisyel akciğer hastalığı ve faringeal kaslarının zayıflığı nedeni ile görülen aspirasyon pnömonisinden kaynaklanmaktadır (98,99).

Pompe Hastalığında (asit maltaz eksikliği), diyafragma kasının tutulumuna bağlı olarak solunum yetmezliği ve REM uyku hipopneleri gelişebilir (100).

Nöromusküler hastalıklarda solunum fonksiyonlarının değerlendirilmesi, çok yönlü düşünmeyi ve klinik karar vermeyi gerektiren dinamik bir süreçtir. Hastanın rutin kontrollere düzenli olarak katılması, günlük yaşamındaki değişimleri izlemesi ve gözlemlerini sağlık profesyonelleriyle paylaşması cesaretlendirilmelidir. Bu süreçte nöromusküler hastalığı olan kişiye tıbbi bakım sağlayan ekibin koordinasyonu, değerlendirme ve tedavi planının daha etkin ve kapsamlı olmasında önemli role sahiptir.

KAYNAKLAR

1. Yıldırım F. Nöromusküler Hastalıklara Bağlı Solunum Yetmezliği Gelişen Hastalarda Evde Bakım Prensipleri. In: Kunter E, Kıraklı C, Aydoğdu M, editors. *Kronik Solunum Hastalıklarında Evde Bakım*. 1st ed. Ankara: Salmat Basım Ltd. Şti; 2017. p. 71-85.
2. Pal PK, Chen R. *Neurology of Breathing*. In: Aminoff MJ, Josephson SA, editors. *Aminoff's Neurology And General Medicine*. 5th ed. Philadelphia: Butterworth Heinemann; 2004. p. 2-23.
3. Baumann A, Audibert G, McDonnell J, Mertes PM. Neurogenic pulmonary edema. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007; 51: 447-55.
4. Raja HM, Herwadkar AV, Paroutoglou K, Lilleker JB. Neurogenic pulmonary oedema complicating a lateral medullary infarct. *BMJ Case Rep* 2018; 2018; pii: bcr-2018-225437.
5. Romero Osorio OM, Abaunza Camacho JF, Sandoval Briceño D, Lasalvia P, Narino Gonzalez D. Postictal neurogenic pulmonary edema: Case report and brief literature review. *Epilepsy Behav Case Rep* 2018; 9: 49-50.
6. Holland MC, Mackersie RC, Morabito D, Campbell AR, Kivett VA, Patel R, et al. The development of acute lung injury is associated with worse neurologic outcome in patients with severe traumatic brain injury. *J Trauma* 2003; 55: 106-11.
7. Bratton SL, Davis RL. Acute lung injury in isolated traumatic brain injury. *Neurosurgery* 1997; 40: 707-12.
8. Atkinson JL. Acute lung injury in isolated traumatic brain injury. *Neurosurgery* 1997; 41: 1214-6.
9. Kennedy JD, Hardin KA, Parikh P, Li CS, Seyal M. Pulmonary edema following generalized tonic clonic seizures is directly associated with seizure duration. *Seizure*. 2015; 27: 19-24.
10. Colice GL, Matthay MA, Bass E, Matthay RA. Neurogenic pulmonary edema. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 941.
11. Lagerkranser M, Pehrsson K, Sylvén C. Neurogenic pulmonary oedema. A review of the pathophysiology with clinical and therapeutic implications. *Acta Med Scand* 1982; 12: 267.
12. Horton JM. The anaesthetist's contribution to the care of head injuries. *Br J Anaesth* 1976; 48: 767-71.
13. Herbst C, Tippler B, Shams H, Simmet T. A role for endothelin in bicuculline-induced neurogenic pulmonary oedema in rats. *Br J Pharmacol* 1995; 115: 753-60.
14. Bahloul M, Chaari AN, Kallel H, Khabir A, Ayadi A, Charfeddine H, et al. Neurogenic pulmonary edema due to traumatic brain injury: evidence of cardiac dysfunction. *Am J Crit Care* 2006; 15:

- 462-70.
15. Mayer SA, Lin J, Homma S, Solomon RA, Lennihan L, Sherman D, et al. Myocardial injury and left ventricular performance after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1999; 30: 780-6.
 16. Diringer MN, Yundt K, Videen TO, Adams RE, Zazulia AR, Deibert E, et al. No reduction in cerebral metabolism as a result of early moderate hyperventilation following severe traumatic brain injury. *J Neurosurg* 2000; 92: 7.
 17. Imberti R, Bellinzona G, Langer M. Cerebral tissue PO₂ and S_{ijv}O₂ changes during moderate hyperventilation in patients with severe traumatic brain injury. *J Neurosurg* 2002; 96: 97.
 18. Dalal K, Di Marco AF. Diaphragmatic Pacing in Spinal Cord Injury. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2014; 619-29.
 19. Roth EJ, Lu A, Primack S, Oken J, Nussbaum S, Berkowitz M, et al. Ventilatory function in cervical and high thoracic spinal cord injury. Relationship to level of injury and tone. *Am J Phys Med Rehabil* 1997; 262-7.
 20. Lu K, Lee TC, Liang CL, Chen HJ. Delayed apnea in atients with mid- to lower cervical spinal cord injury. *Spine* 2000; 25: 1332.
 21. Stricsek G, Ghobrial G, Wilson J, Theofanis T, Harrop JS. Complications in the Management of Patients with Spine Trauma. *Neurosurg Clin N Am* 2017; 28: 147-55.
 22. Carter JL, Noseworthy JH. Ventilatory dysfunction in multiple sclerosis. *Clin Chest Med* 1994; 15: 693.
 23. Howard RS, Wiles CM, Hirsch NP, Loh L, Spencer GT, Newsom-Davis J. Respiratory involvement in multiple sclerosis. *Brain* 1992; 115: 479.
 24. Tzelepis GE, McCool FD. Respiratory dysfunction in multiple sclerosis. *Respir Med* 2015; 109: 671-9.
 25. Lee MA, Prentice WM, Hildreth AJ, Walker RW. Measuring symptom load in idiopathic Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2007; 13: 284-9.
 26. Troosters T, Gosselink R, Decramer M. Respiratory muscle assessment. *Eur Respir Mon* 2005; 31: 57-71.
 27. O'Callaghan A, Walker R. A review of pulmonary function in Parkinson's disease. *Journal of Parkinsonism and Restless Legs Syndrome* 2018; 2018: 13-23.
 28. Polkey MI, Green M, Moxham J. Measurement of respiratory muscle strength. *Thorax* 1995; 50: 1131-5.
 29. Smith PE, Calverley PM, Edwards RH. Hypoxemia during sleep in Duchenne muscular dystrophy. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 884-8.
 30. Torsney KM, Forsyth D. Respiratory dysfunction in Parkinson's disease. *J R Coll Physicians Edlinb* 2017; 47: 35-9.
 31. Pennington S, Snell K, Lee M, Walker R. The cause of death in idiopathic Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2010; 16: 434-7.
 32. Izquierdo-Alonso JL, Jimenez-Jimenez FJ, Cabrera- Valdivia F, Mansilla-Lesmes M. Airway dysfunction in patients with Parkinson's disease. *Lung* 1994; 172: 47.
 33. Sabate M, Rodriguez M, Mendez E, Enríquez E, González I. Obstructive and restrictive pulmonary dysfunction increases disability in Parkinson disease. *Arch Phys Med Rehabil* 1996; 77: 29.
 34. Shill H, Stacy M: Respiratory function in Parkinson's disease. *Clin Neurosci* 1998; 5: 131.
 35. Pal PK, Satyaprabha Tn, Tuhina P, Thennarasu K. Pattern of subclinical pulmonary dysfunctions in Parkinson's disease and the effect of levodopa. *Mov Disord* 2007; 22: 420-4.
 36. De Keyser J, vincken W. L-dopa-induced respiratory disturbance in Parkinson's disease sup-

- pressed by tiapride. *Neurology* 1985; 35: 235-7.
37. Sathyaprabha Tn, Kapavarapu PK, Pal PK, Thennarasu K. Pulmonary functions in Parkinson's disease. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2005; 47: 251-7.
 38. Plazzi G, Corsini R, Provini F, Pierangeli G, Martinelli P, Montagna P, et al. REM sleep behavior disorders in multiple system atrophy. *Neurology* 1997; 48: 1094.
 39. Wenning GK, Tison F, Ben Shlomo Y, Daniel SE, Quinn NP. Multiple system atrophy: a review of 203 pathologically proven cases. *Mov Disord* 1997; 12: 133.
 40. Vincken WG, Gauthier SG, Dollfuss RE, Hanson RE, Darauay CM, Cosio MG. Involvement of upper-airway muscles in extrapyramidal disorders. A cause of airflow limitation. *N Engl J Med* 1984; 311: 438.
 41. Maria BL, Hoang KB, Tusa RJ, Mancuso AA, Hamed LM, Quisling RG, et al. Joubert syndrome revisited: key ocular motor signs with magnetic resonance imaging correlation. *J Child Neurol* 1997; 12: 423.
 42. American Thoracic Society/European Respiratory S. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 518-624.
 43. Akoumianaki E, Maggiore SM, Valenza F, Bellani G, Jubran A, Loring SH, et al. PLUG Working Group (Acute Respiratory Failure Section of the European Society of Intensive Care Medicine). The application of esophageal pressure measurement in patients with respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: 520-31.
 44. Lyall RA, Donaldson N, Polkey MI, Leigh PN, Moxham J. Respiratory muscle strength and ventilatory failure in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 2001; 124: 2000.
 45. Niedermeyer S, Murn M, Choi PJ. Respiratory Failure in Amyotrophic CHEST 2019; 155: 401-8.
 46. Esquinas AM, Garuti G, Pellegrino GM, Sferrazza Papa GF. Survival in amyotrophic lateral sclerosis patients on noninvasive ventilation. What can we do more? *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2017; 18: 305-6.
 47. Shoosmith CL, Findlater K, Rowe A, Strong MJ. Prognosis of amyotrophic lateral sclerosis with respiratory onset. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 629-31.
 48. Sferrazza Papa GF, Pellegrino GM, Shaikh H, Lax A, Lorini L, Corbo M. Respiratory muscle testing in amyotrophic lateral sclerosis: a practical approach. *Minerva Medica* 2018; 109: 11-9.
 49. Carratù P, Spicuzza L, Cassano A, Maniscalco M, Gadaleta F, Lacedonia D, et al. Early treatment with noninvasive positive pressure ventilation prolongs survival in Amyotrophic Lateral Sclerosis patients with nocturnal respiratory insufficiency. *Orphanet J Rare Dis* 2009; 4: 10.
 50. Lechtzin N, Scott Y, Busse AM, Clawson LL, Kimball R, Wiener CM. Early use of non-invasive ventilation prolongs survival in subjects with ALS. *Amyotroph Lateral Scler* 2007; 8: 185-8.
 51. Chen R, Grand'Maison F, Strong MJ, Ramsay DA, Bolton CF. Motor neuron disease presenting as acute respiratory failure: a clinical and pathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60: 455.
 52. Reali F, Sferrazza Papa GF, Carlucci P, Fracasso P, Di Marco F, Mandelli M, et al. Can lung ultrasound replace chest radiography for the diagnosis of pneumonia in hospitalized children? *Respiration* 2014; 88: 112-5.
 53. Fantini R, Mandrioli J, Zona S, Antenora F, Iattoni A, Monelli M, et al. Ultrasound assessment of diaphragmatic function in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Respirology* 2016; 21: 932-8.
 54. Sferrazza Papa GF, Mondoni M, Volpicelli G, Carlucci P, Di Marco F, Parazzini EM, et al. Point-of-Care Lung Sonography: An Audit of 1150 Examinations. *J Ultrasound Med* 2017; 36: 1687-92.
 55. Pinto S, Alves P, Pimentel B, Swash M, de Carvalho M. Ultrasound for assessment of diaphragm in ALS. *Clin Neurophysiol* 2016; 127: 892-7.

56. Sferrazza Papa GF, Pellegrino GM, Di Marco F, Imeri G, Brochard L, Goligher E, et al. A Review of the Ultrasound Assessment of Diaphragmatic Function in Clinical Practice. *Respiration* 2016; 91: 403-11.
57. Morales JJ, Gay PC. Respiratory complications of poliomyelitis and multiple sclerosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2002; 23: 267-74.
58. Shoseyov D, Cohen-Kaufman T, Schwartz I, Portnoy S. Comparison of activity and fatigue of the respiratory muscles and pulmonary characteristics between post-polio patients and controls: A pilot study. *PLoS One* 2017; 12.
59. Efficiency of plasma exchange in Guillain-Barré syndrome: role of replacement fluids. French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1987; 22: 753.
60. Kalita J, Ranjan A, Misra UK. Outcome of Guillain-Barre syndrome patients with respiratory paralysis. *QJM* 2016; 109: 319-23.
61. Lawn ND, Wijdicks EF. Tracheostomy in Guillain- Barré syndrome. *Muscle Nerve* 1999; 22: 1058.
62. Pritchard J. Guillain-Barre syndrome. *Clin Med (Lond)* 2010; 10: 399-401.
63. Chevrolet JC, Deleamont P. Repeated vital capacity measurements as predictive parameters for mechanical ventilation need and weaning success in the Guillain-Barré syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 814.
64. Prigent H, Orlikowski D, Letilly N, Falaize L, Annane D, Sharshar T, et al. Vital capacity versus maximal inspiratory pressure in patients with Guillain-Barré syndrome and myasthenia gravis. *Neurocrit Care* 2012; 17: 236-9.
65. Fletcher DD, Lawn ND, Wolter TD, Bayrakci B. Long-term outcome in patients with Guillain-Barre syndrome requiring mechanical ventilation. *Neurology* 2000; 54: 2311.
66. Buzzigoli SB, Genovesi M, Lambelet P, Logi C, Raffaelli S, Cattano D. Plasmapheresis treatment in Guillain-Barré syndrome: potential benefit over intravenous immunoglobulin. *Anaesth Intensive Care* 2010; 38: 387-9.
67. Kesici S, Tanyildiz M, Yetimakman F, Bayrakci B. A Novel Treatment Strategy for Severe Guillain-Barre Syndrome: Zipper Method. *J Child Neurol* 2019; 34: 277-83.
68. Chevret S, Hughes RA, Annane D. Plasma Exchange for Guillain- Barre syndromu. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 2: CD001798.
69. Zifko UA, Zipko HT, Bolton CF. Clinical and electro-physiological findings in critical illness polyneuropathy. *J Neurol Sci* 1998; 159: 186.
70. Hund EF, Fogel W, Krieger D, DeGeorgia M, Hacke W. Critical illness polyneuropathy: clinical findings and outcomes of a frequent cause of neuromuscular weaning failure. *Crit Care Med* 1996; 24: 1328.
71. Mc Kittrick A, Kornhaber R, Harats M, Cleary M, Visentin DC, Haik J. Critical care polyneuropathy in burn injuries: An integrative review. *Burns* 2017; 43: 1613-23.
72. White JE, Bullock RE, Hudgson P, Home PD, Gibson GJ. Phrenic neu-ropathy in association with diabetes. *Diabet Med* 1992; 9: 954.
73. Zifko U, Auinger M, Albrecht G, Kästenbauer T, Lahrmann H, Grisold W, et al: Phrenic neu-ropathy in chronic renal failure. *Thorax* 1995; 50: 793.
74. Bansal SK, Haldar N, Dhand UK, Chopra JS. Phrenic neuropathy in arsenic poisoning. *Chest* 1991; 100: 878.
75. Beydoun SR, Copeland D. Bilateral phrenic neuropa- thy as a presenting feature of multifocal motor neu-ropathy with conduction block. *Muscle Nerve* 2000; 23: 556.

76. Mohan U, Misra VP, Britto J, Muntoni F, King RH, Thomas PK. *Inherited early onset severe axonal polyneuropathy with respiratory failure and autonomic involvement. Neuromuscul Disord* 2001; 11: 395.
77. Dyck PJ, Litchy WJ, Minnerath S, Bird TD, Chance PF, Schaid DJ, et al. *Hereditary motor and sensory neuropathy with diaphragm and vocal cord paresis. Ann Neurol* 1994; 35: 608.
78. Thomas CE, Mayer SA, Gungor Y, Swarup R, Webster EA, Chang I, et al. *Myasthenic crisis: clinical features, mortality, complications, and risk factors for prolonged intubation. Neurology* 1997; 48: 1253.
79. Sanders DB, El Salem K, Massey JM, McConville J, Vincent A. *Clinical aspects of MuSK antibody positive seronegative MG. Neurology* 2001; 60: 1978.
80. Fryman C, Ahmad S. *A Woman in Her 70 s With a History of Myasthenia Gravis Complains of Shortness of Breath. Chest* 2017; 151: e73-e6.
81. Nakatani Y, Tanaka N, Enami T, Minami S, Okazaki T, Komuta K. *Lambert- Eaton Myasthenic Syndrome Caused by Nivolumab in a Patient with Squamous Cell Lung Cancer. Case Rep Neurol* 2018; 10: 346-52.
82. Jayarangaiah A, Theetha Kariyanna P. *Lambert Eaton Myasthenic Syndrome. StatPearls (internet). Treasure island. StatPearls Publishing* 2018 Oct 27.
83. Tsuda T. *Clinical Manifestations and Overall Mangement TStrategies for Duchenne Muscular Dystrophy. Methods Mol Biol* 2018; 1687: 19-28.
84. Henricson E, Abresch R, Han JJ, Nicorici A, Goude Keller E, Bie E, et al. *The 6-minute walk test and person-reported outcomes in boys with Duchenne muscular dystrophy and typically developing controls: longitudinal comparisons and clinicallymeaningful changes over one year. PLoS Curr Muscular Dystrophy* 2013; 5: ecurrents.md.9e17658b007eb79fcd6f723089f79e06.
85. Connolly AM, Malkus EC, Mendell JR, Flanigan KM, Miller JP, Schierbecker JR, et al. *MDA DMD Clinical Research Network. Outcome reliability in non-ambulatory boys/men with Duchenne muscular dystrophy. Muscle Nerve* 2015; 51: 522-32.
86. Gochicoa-Rangel L, Vargas MH, Alonso-G ´omez JL, Rodr ´iguez-Moreno L, Mart ´inez-Briseño D, Baños-Mej ´ia O, et al. *Respiratory impedance in patients with Duchenne muscular dystrophy. Pediatr Pulmonol* 2016; 51: 1072-9.
87. Mehmood M, Ambach SA, Taylor MD, Jefferies JL, Raman SV, Taylor RJ, et al. *Relationship of right ventricular size and function with respiratory status in Duchenne muscular dystrophy. Pediatr Cardiol* 2016; 37: 878-83.
88. Passamano L, Taglia A, Palladino A, Viggiano E, D’Ambrosio P, Scutifero M, et al. *Improvement of survival in Duchenne muscular dystrophy: retrospective analysis of 835 patients. Acta Myol* 2012; 31: 121-5.
89. Abresch RT, McDonald CM, Henricson EK, Gustavo N, Hu F, Duong T, et al. *Pulmonary function characteristics of boys with Duchenne muscular dystrophy by age groups, ambulatory status and steroid use. Neuromuscul Disord* 2013; 23: 801-2.
90. Rall S, Grimm T. *Survival in Duchenne muscular dystrophy. Acta Myol* 2012; 31: 117-20.
91. Brooke MH, Fenichel GM, Griggs RC, Mendell JR, Moxley RT III, Miller JP, et al. *Clinical investigation of Duchenne muscular dystrophy: interesting results in a trial of prednisone. Arch Neurol* 1987; 44: 812-7.
92. Schram G, Fournier A, Leduc H, Dahdah N, Therien J, Vanasse M, et al. *All-cause mortality and cardiovascular outcomes with prophylactic steroid therapy in Duchenne muscular dystrophy. J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 948-54.
93. McDonald CM, Gordish-Dressman H, Henricson EK, Duong T, Joyce NC, Leinonen M, et al. *CINRG Investigators. Longitudinal pulmonary function testing outcome measures in Duchenne*

- muscular dystrophy: long-term natural history with and without glucocorticoids. Neuromuscul Disord* 2018; 28: 897-909.
94. Cesareo A, LoMauro A, Santi M, Biffi E, D'Angelo MG, Aliverti A. Acute Effects of Mechanical Insufflation- Exsufflation on the Breathing Pattern in Stable Subjects With Duchenne Muscular Dystrophy. *Respir Care* 2018; 63: 955-65.
 95. Rimmer KP, Golar SD, Lee MA, Whitelaw WA. Myotonia of the respiratory muscles in myotonic dystrophy. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1018-22.
 96. Bolton CF. Critical illness polyneuropathy and myo-pathy. *Crit Care Med* 2001; 29: 2388.
 97. Zeman AZ, Dick DJ, Anderson JR, et al. Multicore myopathy presenting in adulthood with respiratory failure. *Muscle Nerve* 1997; 20: 367.
 98. Clawson K, Oddis CV. Adult respiratory distress syn-drome in polymyositis patients with the anti-Jo-1 anti-body. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1519.
 99. Lahrmann H, Grisold W, Zifko UA. Respiratory mus-cle involvement in dermatomyositis. *Neuromusc Disord* 1997; 7: 453.
 100. Mellies U, Ragette R, Schwake C, et al. Sleep-disordered breathing and respiratory failure in acid maltase deficiency. *Neurology* 2001; 57: 1290.

Gebelik, Jinekolojik Hastalıklar ve Akciğer

Elif Yelda Niksarlıoğlu

Gebelikte Akciğer Fizyolojisi

Gebelik sırasında hem solunum sistemini hem de kardiovasküler sistemi etkileyen anatomik ve fizyolojik değişiklikler meydana gelmektedir. Göğüs hastalıkları uzmanlarınca normal fizyolojik değişikliklerin bilinmesi gebelikte yeni gelişen yada mevcut olan hastalıkların değerlendirilmesinde önemlidir. Bu nedenle öncelikle gebelikte fizyolojik olarak meydana gelen pulmoner ve kardiovasküler değişimlere göz atmak gerekir. Bu değişimler **Tablo 1**'de özetlenmiştir.

Gebelikte östrojen artışına ikincil olarak üst hava yolundan başlamak üzere tüm mukozada hiperemi, ödem, sekresyon artışı olur ve özellikle 3. trimesterde belirginleşir. Bu değişimler sonucunda epistaksis, nazal obstrüksiyon, öksürük, seste kabaşma gibi üst solunum yollarına ait semptomlar görülebilir (1,2). Ayrıca bu fizyolojik değişikliklere bağlı olarak nazal polyposis ve allerjik rinit gelişebilir veya olgularda semptomlarda alevlenmeler gelişebilir.

Göğüs duvarında da gebelikte bazı fizyolojik değişiklikler meydana gelir. Diyafragma term gebelikte 4 cm kadar yükselir. Ancak göğüs kafesinin transvers çapında 2.1 cm'lik genişleme ve abdominal kaslardaki tonus azalması ile diyafragmatik disfonksiyon oluşması engellenmiş olur (3). Gebeliğin geç dönemlerinde kostal ligamentlerde gevşeme sonucu subcostal açının 68.5°'den 103.5°'ye çıkması, maksimal inspiratuvar ve ekspiratuvar basınçların devamını sağlar. Subkostal açı genişlemesi dışında tüm değişiklikler gebelik sonrası geri döner (4).

Tablo 1: Gebelikte Pulmoner ve Kardiovasküler Sistemdeki Normal Fizyolojik Değişiklikler (5)	
Pulmoner Değişiklikler	
Reziduel volüm	Azalır
Ekspiratuvar rezerv volüm	Azalır
Fonksiyonel residuel kapasite	Azalır
Total akciğer kapasitesi	Hafif azalır
İnspiratuvar kapasite	Artar
Vital kapasite	Değişmez
Tidal volüm	Artar
Solunum hızı	Değişmez ya da hafif artar
Dakika ventilasyon	Artar
FEV1	Değişmez
Akciğer kompliansı	Değişmez
Total pulmoner kompliansı	Azalır
Difüzyon kapasitesi	Önce azalır sonra artar
Kardiovasküler Değişiklikler	
Kardiak output	Artar
Kalp hızı	Artar
Stroke volüm	Artar
Sistemik vasküler direnç	Azalır
Pulmoner vasküler direnç	Azalır
Kan volüm	Artar
Kan basıncı	Azalır
<i>FEV₁: 1. sn'deki zorlu ekspiratuvar volüm.</i>	

Gebelikte uterusda büyüme ve diyafragmada yükselme sonucu ekspiratuvar rezerv volümde progresif olarak %8-40 oranında azalma, residuel volümde de %7-22 oranında azalma meydana gelir. Bu değişimlere bağlı olarak 3. trimester sonunda fonksiyonel residuel kapasitede %10-25 oranında azalma meydana gelir. Gebelik sırasında progesteron aracılı santral solunum merkezinde uyarılma ve hiperkapnik solunum dürtüsündeki artış olması nedeniyle tidal volümde %30-50 oranında (yaklaşık 150 ml) artış olmaktadır. Olgularda dakika ventilasyon artışı tidal volumdeki

artışa bağlıdır; solunum sayısındaki artış olmamaktadır (5). Bu nedenle gebelikte takipne olması araştırılması gereken önemli bir semptomdur.

Akciğerdeki gaz değişimini gösteren difüzyon testlerinde pulmoner vasküler volümdeki değişime bağlı olarak ilk trimesterde hafif artış olabilirken; ilerleyen trimesterlerde hafif azalma olmaktadır. Arter kan gazı incelemelerinde gebelikteki artmış dakika ventilasyonuna ikincil olarak kompanze respiratuvar alkaloz meydana geldiği görülmüştür. Sonuçta PaCO₂ düzeyinin 28-32 mmHg'ya düştüğü ve kompensatuvar olarak bikarbonat düzeyinin de 18-21 mEq/L'ye gerilemekte pH'da hafif alkali sınırdadır, 7.40-7.45 arasında seyretmektedir. PaO₂ hafif yükselerek 100-105 mmHg civarında iken termde 100 mmHg'ye düşmektedir. Alveolo-arteriyel gradientte bazale göre 5-10 mmHg'lık yükselme olur. Gebelikte izlenen maternal ve fetal metabolik ihtiyaçların artması sonucu gelişen solunum iş yükü ve kardiyak output artışı, oksijen tüketiminde %20-30, CO₂ üretimi de %35 kadar artışa neden olur (5).

Gebelik sırasında en belirgin değişikliklerden birisi de kardiovasküler sistemde olur. Kalp hızı artışı ve sistemik vasküler dirençteki düşme sonucu kardiyak outputta artış görülür. İlk trimesterde başlar ve 25-32. haftalar arasında %30 ila %50 oranında artış olmaktadır. Beraberinde pulmoner vasküler dirençte de düşme olur. Doğum sırasında katekolamin salınımı artışı sonucu kardiyak outputta %10-15'lik artış daha olmaktadır.

Total kan ve plazma miktarında %35-50 oranındaki artışın yanı sıra eritrosit hacminde daha az oranda artış olması nedeniyle, hemodilüsyona bağlı relatif anemi görülebilir. Hemodilüsyona bağlı olarak serum protein düzeyi de azaldığı için plazma onkotik basıncında da yaklaşık 5 mmHg kadar düşme olması nedeniyle gebelerde ödem riski artar (**Tablo 2**).

PaCO ₂	28-32 mmHg'ya azalır
PaO ₂	Önce azalır, sonra artar
pH	7.40-7.45'e yükselir
Serum bikarbonat	18-21 mEq/L'ye düşer
Alveolar-arteriyel gradient	Hafif artar
O ₂ tüketimi	Artar
CO ₂ üretimi	Artar
<i>PaCO₂: Arter kan gazı karbondioksit düzeyi; PaO₂: Arter kan gazı oksijen düzeyi.</i>	

Gebelik ve Akciğer Hastalıkları

Dispne en önemli solunumsal semptomlardan birisidir. Gebe olan kadınların 2/3'den fazlası çeşitli nedenlere bağlı olarak dispne tariflemektedir. Gebeliğin erken dönemlerinde progesteron artışı direk olarak beyin sapında uyarıma ve hiperventilasyona neden olması; yanı sıra karbondioksit duyarlılığında değişiklik nedeniyle dispne olabileceği belirtilmektedir. Ayrıca gebelikte normalde izlenen anemi de dispne hissine katkıda bulunabilir. Ancak gebelerde özellikle 3. trimesterde artan dispne mitral stenoz ve diğer stenotik kalp kapak hastalıkları da akılda tutulmalıdır. Kalp kapak hastalıklarının 3. trimesterde daha sık semptomatik olmasının nedeni kalp volumünde artış ve sağdan sola şantta artışıdır.

Bu bölümde gebelikte dispne ve diğer solunumsal semptomlara neden olan bazı önemli akciğer hastalıkları üzerinde durulacaktır.

Venöz Tromboemboli

Gebelik ve postpartum dönem, venöz tromboemboli (VTE) için iyi tanımlanmış risk faktörlerindedir. VTE 1600 gebede 1 olguda görülür. ABD'de maternal mortalitenin 7. en sık nedeninin pulmoner emboli olduğu saptanmıştır (6–8). Gebelikte VTE izole alt ekstremitte venlerinde thrombus gelişimi ile olabileceği gibi beraberinde pulmoner emboli ile de görülebilir.

VTE için risk faktörlerinden en önemlisi gebeliğin kendisidir. Gebe kadınlarda VTE riski gebe olmayanlara göre 4-50 kat arttığı görülmüştür (7). Diğer risk faktörleri antepartum dönemde multiple doğumlar, varikoz venler, inflamatuvar bağırsak hastalığı, üriner sistem enfeksiyonu, diyabet, doğum dışındaki sebeplerden dolayı 3 günden uzun süreli hastane yatışı, vücut kitle indeksinin 30 kg/m_2 'nin üzerinde olması ve anne yaşının 35 yıldan fazla olmasıdır (9). Postpartum dönemde ise VTE riski antepartum döneme göre 2 ila 5 kat daha fazladır. Postpartum ilk 6 haftada risk en yüksektir; sonrasında giderek düşer ve 13-18. haftalarda normal populasyon ile benzer VTE riski mevcuttur. Postpartum dönemdeki risk faktörleri sezeryan doğum, varikoz venler, kalp hastalıkları, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, vücut kitle indeksinin $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ olması, preterm eylem (< 36 hafta), obstetrik hemoraji, ölü doğum, anne yaşının ≥ 35 olması, hipertansiyon, sigara kullanımı, eklampsi, preeklampsi ve postpartum enfeksiyon olarak saptanmıştır (9).

Virchow tarafından tanımlanmış olan triadda venöz staz, endotel hasarı ve hiperkoagulabilite VTE patogenezindeki temel bileşenlerdir. Gebelik ve postpartum dönemde bu bileşenlerin tamamı mevcuttur. Hem kan volümündeki artış hem de büyüyen uterusun basısı ile venöz dönüşün bozulması ile alt ekstremitte venlerinde staz oluşur. Doğum sırasındaki vasküler hasar ve uteroplental yüzeydeki değişiklikler nedeniyle endotel hasarı gelişmektedir. Gebelik sırasında faktör I, II, VII, VIII,

IX, X gibi pekçok koagulasyon faktöründe artışın yanı sıra protein S de düşme sonucu hiperkoagulabilitede artış meydana gelir.

Gebelikte VTE klinik olarak derin ven trombozu (DVT) veya pulmoner emboli (PE) olarak karşımıza çıkabilir. PE semptomları nonspesifiktir ve dispne gibi gebelikte normal fizyolojik değişikliklere ikincil olan semptomlarla karşımıza çıkabilir. Gherman ve ark. çalışmasında gebelerde PE de en sık rastlanılan semptomların sırasıyla dispne, plöretik göğüs ağrısı, öksürük, terleme olduğunu belirtmişlerdir (10). Gebe olmayan kişilerde olduğu gibi gebelerde de akut başlangıçlı dispne, plöretik göğüs ağrısı ve hemoptizi de PE mutlaka akılda tutulmalıdır.

PE tanısına özgü laboratuvar testi bulunmamaktadır. D-dimer sağlıklı gebelerde yükselir; postpartum dönemde yavaşça düşerek normal düzeyine iner. Bu nedenle gebelerde bakılan D-dimer düzeyinin yüksek olması tanı koydurmazken; normal olması da tanıyı ekarte ettirmez. PE ön tanısı olan olgularda arter kan gazı ölçümü de spesifik bir test değildir. Normal gebelik sırasında genellikle respiratuvar alkaloz gelişmektedir. Ancak akciğer grafisi normal olup arter kan gazında hipoksisi olan gebelerde mutlaka PE ön tanıda düşünülmelidir (9). Ekokardiografi PE ön tanısı olan gebelerde rutin olarak önerilmemekle birlikte kardiomyopati gibi diğer nedenlerin ekarte edilmesi ya da sağ kalp boşluklarını değerlendirmek için yapılabilir.

Gebelerde DVT tanısı için alt ekstremitte venöz Doppler ultrasonografi güvenle yapılabilir. PE'de akciğer grafisi genellikle normaldir. Ancak bazı olgularda lineer atelektazi akciğer periferinde plevraya oturmuş üçgen şeklinde opasiteler (Humpton hörgücü) ya da infiltrasyonlar izlenebilir (11). PE için bir diğer tanı yöntemi ventilasyon/perfüzyon (V/Q) sintigrafisidir. Sadece perfüzyon sintigrafisi yapılarak fetusun aldığı radyasyon dozu azaltılarak tanı konulması sağlanabilir. V/Q sintigrafi de normal/çok düşük olasılık ya da yüksek olasılık olarak raporlandığında tanısaldır. Ancak düşük ya da orta risk olarak raporlandığında olgunun kliniği ve diğer testlerle değerlendirilmesi uygun olur. BT pulmoner anjiyografi (BTPA) PE tanısında en önemli görüntüleme yöntemidir. Pulmoner arter dallarında dolum defektleri olması tanıyı koydurur. Retrospektif çalışmalarda PE şüphesi olan gebelerde BTPA ile %70-83 oranında tanı konulabildiği, olguların %6-30'da ise tanısız olmadığı belirtilmiştir (12,13). Gebelikte PE tanısında manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile ilgili duyarlılık ve özgüllükle ilgili yeterli araştırma bulunmamaktadır. MRG sırasında kullanılan gadalinyum ile ilgili insan çalışmalarında teratojenik etkisi olmadığı saptanmış olsa da yüksek doz gadalinyum verilen hayvanlarda teratojenik etkiler gözlemlenmiştir (14).

Gebelerde fizyolojik olarak bazal taşikardi olması gibi nedenler ile Wells ve modifiye Geneva skorlama sistemlerinin kullanılması önerilmemektedir. Gebelerde PE tanı algoritmasında ilk değerlendirme bacak semptomları olmalıdır. Eğer bacakta ağrı, şişlik ya da homans bulgusu varsa alt ekstremitte venöz doppler USG ile DVT

tanı konulabilir. Eğer venöz doppler USG negatif ise ya da bacak semptomları yoksa akciğer grafisi çekilmelidir. Akciğer grafisi normalse V/Q sintigrafisi ile; anormal ise BTPA ile değerlendirilmelidir. V/Q sintigrafisi orta veya düşük riskli olarak raporlanmış yani tanısız değerilse olguya BTPA yapılmalıdır (9).

Gebelerde ister DVT isterse PE olsun tedavide ilk basamak standart heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparindir. Her ikisi de plasentayı geğmedikleri için fetus için güvenlidir. Ancak uteroplasental alanda kanama riski açısından dikkatli olunmalıdır. Varfarin ve türevleri plasentayı geğtikleri için fetus için hem teratogenik etkiye (santral sinir sistemi patolojileri özellikle de 6-12. haftalarda) neden olabilir; hem de kanama açısından riski yüksektir. Gebelikte inferior vena kava (IVC) filtreleri ile ilgili yeterli araştırma bulunmamaktadır. IVC filtrelerine bağlı migrasyon, perforasyon, filtrede kırılma gibi komplikasyonlar bildirilmiştir (15). Yeterli antikoagulan tedavi alınmasına rağmen tekrarlayan PE ya da iliac vende thrombus olan olgularda IVC filtresi takılması düşünülebilir (16). Yeni oral antikoagulanların (YOAK) yani dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban ile ilgili olarak gebelikte kullanımlarının fetal kayıp, düşük doğum ağırlığı, spontan düşük nedeni olabileceği bildirilmiştir. Bu nedenle gebelikte ve emzirme döneminde kullanılmamalıdır (16).

Amnion Sıvı Emboli Sendromu

Amnion sıvı emboli sendromu (ASES) amniyotik sıvının maternal dolaşıma karışması ile seyreden nadir görülen katastrofik bir sendromdur. İnsidans 100000 doğumda 1-12 vaka olarak bildirilmektedir (17). Amnion sıvısı sistemik dolaşıma geğince akut pulmoner hipertansiyon hızlı gelişen sağ ventrikül yetmezliği akabinde sol ventrikül yetmezliği hiposemik solunum yetmezliği kardiovasküler kollaps ardından sistemik inflamasyon ve nonkardiojenik pulmoner ödem tablosu ile seyreder (18). ASES için risk faktörleri **Tablo 3**'te verilmiştir.

Olguların %90 da ASES doğum sırasında ya da doğumdan hemen sonra gelişir. Semptom ve bulgular çok hızlıdır. Ani gelişen ateş, bulantı, kusma, titreme, ajitasyon, anksiyete ve mental değişiklik olur. Ardından hipoksemik solunum yetmezliği, kardiojenik şok, hipotansiyon, kardiovasküler kollaps ve ve/veya arrest gelişebilir. Dispne, takipne, taşikardi, siyanozu olan olgularda oskültasyonda vizing ve raller duyulur. Dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) gelişirse majör obstetrik kanamalar da dahil olmak üzere hemorajiler gelişebilir. Olguların %30'da tonik/klonik nöbetler olur.

ASES tanısı için spesifik laboratuvar testleri yoktur. Anemi, beyaz küre yüksekliği, DIC bulguları (D-dimerde yükselme fibrinojen düşme ve trombositopeni), arter kan gazında hipoksemi, metabolik asidoz olabilir. Akciğer grafisi ve toraks bilgisayarlı tomografisi nonspesifiktir. Pulmoner ödem ya da hemorajiye bağlı olarak bilateral

Tablo 3: ASES Risk Faktörleri (18)
Sezaryen ile doğum
İleri maternal yaş ≥ 35 yaş
Plasenta previa
plasenta abrasion
Multiparite (≥ 5)
Servikal laserasyon
Fetal distress
Eklampsi
Uterin rupture
Polihidramniyos
Amniosentez
Abortus
Trofoblastik emboli

infiltrasyonlar görülebilir. Doğum gerçekleşmediyse fetal hiposemi ve uterin hipoperfüzyona bağlı olarak fetusta bradikardi ve fetal kayıplar açısından dikkatli olmak gerekmektedir (9).

ASES ayırıcı tanısında kardiomyopati, septik şok, anaflaktik şok, obstetrik nedenlere bağlı şok, akut pulmoner emboli, diğer DIC nedenleri, eklampsiye bağlı nöbetler nedenleri vardır.

Tedavide multidisipliner yaklaşım (kadın doğum, göğüs hastalıkları, kardioloji, anestezi, yoğun bakım uzmanı) gerekmektedir. Destek tedavi olarak oksijenlenmenin sağlanması, sıvı replasmanı, vasopresor destek, kan ürünleri transfüzyonu ile yapılmalıdır. Eğer intrapartum ASES geliştirse acil sezeryan endikasyonu açısından hızlıca karar vermek gerekmektedir.

ASES maternal mortalitesi yüksektir yayınlarda %86'lara çıkmaktadır (19). Neonatal sonuçları da kötüdür. Neonatal mortalite %60 olarak bildirilmiştir (20). Yaşayan bebeklerin %50'de nörolojik bulgular olmaktadır.

Jinekolojik Hastalıklar ve Akciğer

Pulmoner Endometriosis

Endometriosis endometriyum dokusunun uterus dışında olması ile gelişen bir hastalıktır. Genellikle overler fallop tüpleri ve pelviste endometriyum dokusu olur. Ancak

nadiren akciğer parankiminde ve/veya plevrada izlenebilir. İlk olarak 1912'de Hart tarafından pulmoner nodülde endometriyal glandular ve stroma tanımlanmıştır (21). Parankimal endometriosisde endometriyal dokunun hematogen yolla geldiği; plevral endometriosisde ise pelvik ve peritoneal lezyonlardan yayılmış olabileceği düşünölmektedir (22). Thorasik endometriosis sendromunu (TES) katamenial pnömotoraks, katamenial hemotoraks, hemoptizi ve pulmoner nodüllerle karakterize dir. Ayrıca göğüs ağrısı, sağ skapular ağrı ve dispne olabilir. TES en sık 30-35 yaş arasında ve katamenial pnömotoraks kliniği ile ortaya çıkar (23). Parankimal endometriosis genellikle ileri yaşta ve katamenial hemoptizi ile birlikteyken; plevral endometriosis ise daha genç yaşta ve sağda pnömotoraks (%95) kliniği ile ortaya çıkar.

Katamenial pnömotoraks kadınlardaki spontan pnömotoraksların %2.5-5'inde; TES lerin %73'de görölmektedir (24). Katamenial pnömotoraks menstürasyondan 72 saat önce başlar, spontan ve rekkürendir; aynı hastada 2 ile 42 kez meydana gelebilir (24,25). Genellikle sağ tarafta göğüs ağrısı, dispne ve sağ skapular ağrı tipiktir. Tanıda üreme çağındaki kadınlarda tekrarlayan pnömotoraks ve dispne atakları mevcut ise thorasik endometriosisden şüphelenilmelidir.

Katamenial hemotoraks TES lerin %14'de görölmektedir ve sıklıkla sağ taraftadır; ancak izole olarak sol hemitoraksta ya da bilateral olabilir (25). Akut başlangıçlı dispne ve göğüs ağrısı olur. Plevral sıvı 200 ile 2000 mL'ye kadar olabilir. Torakoskopide pelvik ve plevral endometrial plaklar yanı sıra diyafragmada defektler izlenebilir (25).

Katamenial hemoptizi TES olgularının sadece %7'sinde olmaktadır; ancak her menströel siklusta olmayabilir (26). Parankimal ya da endobronşiyal endometriyal odaklardan kaynaklandığı düşünölmektedir. Endometriyal dokunun uterusu yapışan çeşitli girişimler sonucu akciğere mikroembolizasyona neden olduğu düşünölmektedir.

Pulmoner nodüller TES'lerin ancak %6'da mevcuttur. Diğer TES bulgularının aksine 38-39 yaşta, orta yaş kadınlarda ve asemptomatiktir. Bazen hemoptizi görölebilir (25). Nodüllerin etrafında fibrotik doku gelişerek kitle görünümüne neden olabilir ve malignite ile karışabilir.

TES tanısında üreme çağındaki kadınlarda tekrarlayan dispne, göğüs ağrısı, hemoptizi olması ve bunun menstrüel siklus ile ilişkili olması durumunda TES'den şüphelenmek gerekir. Akciğer grafisi normal olabileceği gibi plevral efüzyon, pnömotoraks ve pulmoner nodül görölebilir. Akciğer bilgisayarlı tomografisinde (BT) diafragma üzerindeki endometriyal implantlar izlenebilir. Ancak katamenial hemoptizi de nonspesifik fokal buzlu cam dansiteleri veya konsolidasyon olabilir (26). Toraks manyetik rezonans (MR) görüntöleme ile de plevral plaklar BT'den daha net

ayrılabilir (27). Lezyonların genelde periferik olmaları nedeniyle tanıda fiberoptik bronkoskopinin yeri sınırlıdır. Daha çok kanamanın lokalizasyonu belirlemede işe yarayabilir. Ayrıca lavaj ve fırçalama yapılarak, sitoloji ve mikrobiyolojik testler yapılarak diğer tanılar ekarte edilebilir.

TES tedavisinde birinci basamak ovaryan östrojen sekresyonunu azaltan oral kontraseptifler, progesteron, danazol ve gonadotropin relasing hormone analoglarıdır (GnRH). Bu tedavilere yanıt vermeyen olgularda ikinci basamakta cerrahi girişimler gündeme gelebilir. Bunlar video yardımcı torakoskopik tedaviler ile eksizyon, lazer uygulama veya plörodezis ile olabilir.

Lenfanjioleiomyomatosis

Lenfanjioleiomyomatosis (LAM) akciğerde vasküler yapı, lenfatikler ve alveollerde düz kas proliferasyonu sonucu parankiminde kistik yapılar gelişimi ile karakterize bir hastalıktır. Ana tutulum akciğerlerde olur ancak nadiren de olsa böbreklerde anjiomyolipomlar ve bazı viseral organlarda perivasküler epiteloid hücre tümörleri de gelişebilir.

LAM sporadik ya da tuberoskleroz ile birlikte olabilir. Sporadik form genellikle 35-45 yaş arası, premenapozal kadınlarda görülür. Sporadik formun prevalansı kesin olarak bilinmemektedir. Sporadik LAM'da östrojen, östrojen reseptör alfa üzerinden hücre büyümesini direk stimüle eder (28). Gebelikte ve oral östrojen kullanımında hastalığın progresse olduğu gözlemlenmiştir.

En sık görülen semptom ve bulgular progresif dispne, halsizlik, spontan pnömotoraks, plevra efüzyondur. Ayrıca öksürük, balgam, göğüs ağrısı, hemoptizi, pulmoner hipertansiyon olabilir. Bazı olgularda vizing duyulabilir; bu nedenle astım ya da kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH) ile karışabilir.

LAM tanısında kullanılacak biokimyasal testler yoktur. Bazı yayınlarda vasküler endotelial growth factor D (VEGF-D) düzeyinin 800 pg/mL ve üzerinde olduğu saptanmıştır (29). Plevral efüzyon gelişmişse örneklerde lenfatik obstrüksiyona ikincil olarak şilomikron saptanabilir. Trigliserid düzeyi de genellikle 110 mg/mL'nin üzerindedir (9). Olguların solunum fonksiyon testlerinde obstruktif patern ve difüzyon testinde düşme izlenir. Akciğer filminde spesifik bulgu yoktur. Ancak yüksek çözünürlüklü toraks BT'de bilateral diffüz dağılan küçük ince duvarlı kistler ve septal kalınlaşmalar izlenir. Kesin tanı transbronşiyal ya da açık/VATS biyopsi ile karakteristik anormal düz kas hücre proliferasyonunun görülmesi ile konur.

Tedavide semptom kontrolü için bronkodilatörler ve pulmoner rehabilitasyon önerilmektedir. Medikal tedavide düz kas hücrelerinin proliferasyonunu durduran sirolimus (mTOR inhibitör) ile hastalık progresyonunun önlenmesi ve yaşam kalitesi-

nin arttırıldığı gösterilmiştir (30). Destek ve medikal tedaviye yanıt vermeyen olgularda akciğer nakli önerilmektedir.

Overyan Hiperstimulasyon Sendromu

Overyan Hiperstimulasyon Sendromu (OHS) infertilite tedavisi için kullanılan ovulasyon indüksiyonu tedavileri sonucunda gelişen bir sendromdur. OHS'de kapillerde permeabilite artışı sonucu intravasküler sıvı, ekstrasvasküler alana geçmektedir. Granuloza hücrelerinden salınan ve human koryonik gonadotropin (hCG) ile salınımı stimule olan vasküler endotelial growth factor (VEGF) kapiller permeabilite artışındaki en önemli faktördür (31). Diğer faktörler ise anjiotensin II, insulin like growth faktör, epidermal growth faktör, transforming growth faktör alfa ve beta, basic fibroblast growth faktör, platelet derived growth faktör, interlökin-1B ve interlökin-6'dır (32).

OHS için risk faktörleri genç yaş, düşük vücut kitle indeksi, polikistik over sendromu ve daha önce OHS geçirmiş olmaktır (33). Serum anti-Müllerian hormon düzeyinin >3.36 ng/mL ve antral folikül sayısının ≥ 24 olmasının OHS gelişimi ile korele olduğu saptanmiştır (34,35). Ayrıca ovarian stimulasyona yanıt olan serum östradiol düzeyinde hızlı yükselme ve serum östradiol konsantrasyonunun >2500 pg/mL olması OHS gelişimini predikte etmektedir (32).

Olgularda klinikte overlerde genişleme, vasoaktif maddelerin salınımı ile damar içi sıvı ekstrasvaze olarak interstisyel alanda birikir ve sonuçta asit, hipovolemi ve bilateral pleural efüzyon meydana gelir. OHS olguların semptom bulgu ve laboratuvar sonuçlarına göre 3 gruba ayrılır.

Hafif şiddeteki (mild) formda overlerde bilateral 8 cm'ye kadar büyüme, multiple foliküller ile batında şişlik, hafif ağrı, hafif bulantı, diare olur. Laboratuvar bulguları normaldir.

Orta şiddeteki (moderate) formda hafif form bulgularına ek olarak ultrasonda batında asid izlenir. Laboratuvar bulguları hematocrit $>41\%$, BK >15000 /microL, hipoproteinemi olur

Ağır şiddeteki (severe) formda hafif ve orta şiddeteki bulgulara ek olarak batında yaygın asit, ciddi abdominal ağrı, dirençli bulantı/kusma, hızlı kilo alımı (>1 kg 24 saatte), pleural efüzyon, ciddi dispne, oliguria/anüri, kan basıncında düşme, hemokonsantrasyon (Hct $>55\%$), BK >25000 /microL, serum kreatinin >1.6 mg/dL, kreatinin klerensi <50 mL/dk, hiponatremi (Na <135 mEq/L), hiperkalemi (K $^{+}$ >5 mEq/L), karaciğer enzimlerinde yükselme ile karakterizedir.

Kritik şiddeteki (critical) formda anüri, akut böbrek yetmezliği, kardiak aritmiler, solunum yetmezliği, DIC (venöz ve arteriyel tromboz), massif pleural efüzyon, perikardiyal efüzyon, sepsis, ARDS gelişmektedir.

Tanıda öykü ve transvajinal ultrasonografi ile konulur. Tedavide sıvı ve elektrolit replasmanı, antikoagulan tedavi, antibiotik tedavisi, dopamine desteği ve parasentez ile asit sıvısının, torasentez ile de plevral sıvının boşaltılmasıdır. Over kistlerinde rüptür, over torsiyonu, ektopik gebelik ve gebelik terminasyonu gerektiğinde cerrahi tedavi uygulanabilir (32).

KAYNAKLAR

1. Koehler KF, Helguero LA, Haldosen LA, Warner M, Gustafsson JA. Reflections on the discovery and significance of estrogen receptor beta. *Endocr Rev* 2005; 26: 465-78.
2. Audie JP, Janin A, Porchet N, Copin MC, Gosselin B, Aubert JP. Expression of human mucin genes in respiratory digestive and reproductive tracts ascertained by *in situ* hybridization. *J Histochem Cytochem Offic J Histochem Soc* 1993; 41: 1479-85.
3. Gilroy RJ, Mangura BT, Lavietes MH. Rib cage and abdominal volume displacements during breathing in pregnancy. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 668-72.
4. Contreras WR, Guitierrez M, Beroiza T, Fantin A, Oddo H, Villarroel L, et al. Ventilatory drive and respiratory muscle function in pregnancy. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 837-41.
5. Tetikkurt C. Respiratory physiology in pregnancy. *Cerrahpasa J Med* 2000; 31: 118-22.
6. Chang J, Elam-Evans LD, Berg CJ, Herndon J, Flowers L, Seed KA, Syverson CJ. Pregnancy-related mortality surveillance—United States 1991-1999. *MMWR Surveill Summ* 2003; 52: 1-8.
7. Marik PE, Plante LA. Venous thromboembolic disease and pregnancy. *N Engl J Med* 2008; 359: 2025-33.
8. Morris JM, Algert CS, Roberts CL. Incidence and risk factors for pulmonary embolism in the postpartum period. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 998-1003.
9. <http://www.uptodate.com>
10. Gherman RB, Goodwin TM, Leung B, Byrne JD, Hethumuni R, Montoro M. Incidence, clinical characteristics and timing of objectively diagnosed venous thromboembolism during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 730-4.
11. Worsley DF, Alavi A, Aronchick JM, Greenspan RH, Ravin CE. Chest radiographic findings in patients with acute pulmonary embolism: observations from the PLOPED study. *Radiology* 1993; 189: 133-36.
12. Cahill AG, Stout MJ, Macones GA, Bhalla S. Diagnosing pulmonary embolism in pregnancy using computed-tomographic angiography or ventilation-perfusion. *Obstet Gynecol* 2009; 114: 124-9.
13. Revel MP, Cohen S, Sanchez O, Collignon MA, Thiam R, Redheuil A, et al. Pulmonary embolism during pregnancy: diagnosis with lung scintigraphy or CT angiography? *Radiology* 2011; 258: 590-8.
14. Lin SP, Brown JJ. MR contrast agent: physical and pharmacological basics. *J Man Reson Imaging* 2007; 25: 884-99.
15. Devis P, Knuttinen MG. Deep venous thrombosis in pregnancy: incidence, pathogenesis and endovascular management. *Cardiovasc Diagn Ther* 2017; 7: S309-S19.
16. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Thromboembolic disease in pregnancy and the puerperium: Acute management. Green-top guideline No.37b (2015).
17. Shen F, Wang L, Yang W, Chen Y. From appearance to essence: 10 years review of atypical

- amniotic fluid embolism. *Arch Gynecol Obstet* 2016; 293: 329-34.
18. Kaur K, Bhardwaj M, Kumar P, Singhal S, Singh T, Hooda S. Amniotic fluid embolism. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2016; 32: 153-59.
 19. Moore J, Baldisseri MR. Amniotic fluid embolism. *Crit Care Med* 2005; 33: 279-85.
 20. Clark SL, Hankins GD, Dudley DA, Dildy GA, Porter TF. Amniotic fluid embolism analysis of the national registry. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1158-67.
 21. Hart C. Histologisch benigne metastasen vom bau eines adenomyoms 22 jahre nach exstirpation eines tumors der genitalen. *Frankf Z Pathol* 1912; 10: 78-90.
 22. Di Palo S, Mari G, Castoldi R, Staudacher C, Taccagni G, Di Carlo V. Endometriosis of the lung. *Respir Med* 1989; 83: 255-58.
 23. Channabasavaiah AD, Joseph JV. Thoracic endometriosis revisiting the association between clinical presentation and thoracic pathology based on thoracoscopic findings in 110 patients. *Medicine (Baltimore)* 2010; 89: 183-89.
 24. Alifano M, Roth T, Broet SC, Schussler O, Magdeleinat P, Regnard JF. Catamenial pneumothorax a prospective study. *Chest* 2003; 124: 1004-8.
 25. Joseph J, Sahn SA. Thoracic endometriosis syndrome new observation from an analysis of 110 cases. *Am J Med* 1996; 100: 164-70.
 26. Azizad-Pinto P, Clarke D. Thoracic endometriosis syndrome case report and review of the literature. *Perm J* 2014; 18: 61-5.
 27. Cassina PC, Hauser M, Kacl G, Imthurn B, Schröder S, Weder W. Catamenial hemoptysis Diagnosis with MRI. *Chest* 1997; 111: 1447-50.
 28. Yu J, Astrinidis A, Howard S, Henske EP. Estradiol and tamoxifen stimulate LAM-associated angiomyolipoma cell growth and activate both genomic and nongenomic signaling pathways. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004; 286: 694-700.
 29. Chang WY, Cane JL, Blakey JD, Kumaran M, Pointon KS, Johnson SR. Clinical utility of diagnostic guidelines and putative biomarkers in lymphangioleiomyomatosis. *Respir Res* 2012; 18: 13-34.
 30. McCormack FX, Inoue Y, Moss J, Singer LG, Strange C, Nakata K, et al. National Institutes of Health Rare Lung Diseases Consortium. MILES Trial Group. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med* 2011; 364: 1595-606.
 31. Pellicer A, Albert C, Mercader A, Bonilla-Musoles F, Remohi J, Simon C. The pathogenesis of ovarian hyperstimulation syndrome In vivo studies investigating the role of interleukin-1beta interleukin-6 and vascular endothelial growth factor. *Fertil Steril* 1999; 71: 482-89.
 32. Namavar Jahromi B, Parsanezhad ME, Shomali Z, Bakhshai P, Alborzi M, Vaziri MN et al. Ovarian hyperstimulation syndrome A narrative review *Iran J Med Sci* 2018; 43: 248-60.
 33. Practice Committee of American Society for Reproductive M. Ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2008; 90: S188-93.
 34. Lee TH, Liu CH, Huang CC, Wu YL, Shih YT, Ho HN, et al. Serum anti-müllerian hormone and estradiol levels as a predictors ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproduction technology cycles. *Hum Reprod* 2008; 23: 160-67.
 35. Jayaprakasan K, Chan Y, Islam R, Haoula Z, Hopkisson J, Coomarasamy A, et al. Prediction of in vitro fertilization outcome at different antral follicle count thresholds in a prospective cohort of 1012 women. *Fertil Steril* 2012; 98: 657-63.

Yanık Hastalarında Akciğer

Celal Satıcı

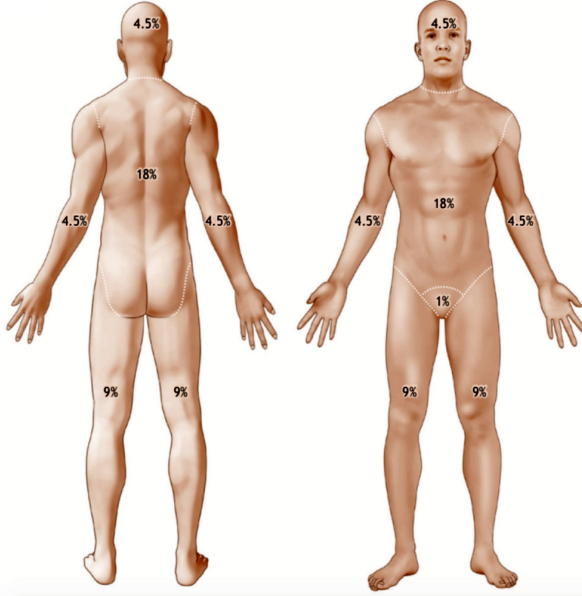
Yanık; yaygın görülen, sık hastane başvurusu gerektiren ve mortalitesi yüksek olan bir yaralanma türüdür. Amerika verilerine göre, her yıl yaklaşık 40.000 yatış gerektiren yanık vakası görülmekte ve 3.000 tanesi ölüm ile sonuçlanmaktadır (1).

Yanık temel olarak termal yanıklar, kimyasal yanıklar, elektrik yanıkları ve radyasyon yanıkları olmak üzere dört grupta incelenir. Termal yanıklar en sık gözükten yanıklar olmakla beraber kaza sonucu meydana gelen ölümlerin en sık üçüncü sebebidir (2). Termal yanıklara soğuk (buz kristalleri) ve sıcak (alev, sıcak su..) maruziyeti sebep olmaktadır. Solunum yollarına direkt olarak hasar verebildiği gibi sıklıkla inhalasyon hasarı da eşlik edebilmektedir. Direkt etkileri lokal ve sistemik olarak görülmektedir. Lokal etkileri, etkilenen bölgede üç zonda incelenebilir. En derin katman koagülasyon zonudur ve bu bölgede temel proteinlerin koagülasyonu meydana gelir. Bunun sonucunda geri dönüşümsüz doku kaybı oluşur. Orta katman, doku perfüzyonunun azaldığı staz zonudur. Potansiyel olarak kurtarılabilen bir katmandır fakat uzamış hipotansiyon, enfeksiyon ya da ödem görüldüğü takdirde doku kaybı yaşanabilir. En yüzeysel katman ise doku perfüzyonunun arttığı hiperemi zonudur. Ağır sepsis ya da uzamış hipoperfüzyon görülmediği takdirde genelde iyileşir. Sistemik etkilerini salgılanan sitokinler ve medyatörlerin neden olduğu inflamatuvar cevap üzerinden gerçekleştirir. Kapiller geçirgenlik artar ve sıvı kaybı meydana gelir. Salınan katekolamin, vazopressin ve anjiyotensin vazokonstriksiyona sebep olur. Bunların sonucunda organ hasarı görülür ve akciğerlerde bu mekanizmaların gelişmesi sonucu Akut Respiratuvar Distres Sendromu (ARDS) gelişebilir. Bu mekanizmalara ek olarak salınan medyatörler bronkokonstrüksiyona sebep olabilmektedir (3).

Yanığın yaygınlığını ölçmek için sıklıkla dokuzlar kuralı kullanılmaktadır. Bu kurala göre vücudun değişik bölgeleri belli yüzde değerler ile tariflenmektedir (**Şekil 1**) (4). Özellikle toplam vücut yüzey alanının %20'sinden fazlası yanmış ise hastalarda inhalasyon hasarı gelişme riski belirgin şekilde artmaktadır. Yanık derecesinin toplam vücut yüzey alanının %25'inden fazla olması durumunda ciddi yanıktan bahsedebiliriz (5).

Yüz yanıkları, yanmış saç ve burun kılları, ağız ve burunda is lekesi, siyah renkli balgam; inhalasyon hasarının yanık maruziyetinin direkt hasarına eşlik ettiğini düşündürür. Inhalasyon hasarının vakalara eşlik etmesi mortaliteyi belirleyen bağımsız bir risk faktörüdür. Inhalasyon hasarı eşlik eden hastalarda, eşlik etmeyen olgulara göre ortalama hastane yatış süresi 3 kat fazla olup, mortalite oranları sırası ile %17.9 ve %0.7 olarak bulunmuştur (6,7). İnhaled edilen havanın özellikleri, inhalasyon hasarının boyutunu belirleyen önemli faktörlerden biridir. Kuru hava, düşük ısı kapasitesine sahiptir ve ısını hızla kaybeder. Bu sebeple yarattığı hasar supraglottik bölgeye sınırlıdır. Bunun aksine nemli hava yüksek ısı kapasitesine sahiptir, ısını korur ve yarattığı hasar alt solunum yollarına kadar ilerler (8).

Inhalasyon hasarı sonucu ilk 48 saatlik dönem akut dönem, 3 ve 5 günlük süreç arası subakut dönem, 1 hafta sonra başlayıp yıllar süren dönem ise kronik dönem olarak tariflenmektedir.



Şekil 1: Toplam vücut yüzey alanının dokuzlar kuralına göre yüzde dağılımı.

Akut dönemde; üst solunum yolları, toksik gaz inhalasyonu sonucu gelişen ciddi ödem sonucu daralır. Bu sürece erken dönemde aşırı miktarda sıvı replasmanı uygulaması da katkı sağlar. Üst hava yollarında gelişen ödem ve bronkokonstriksiyona sekonder stridor, disfoni, disfaji gelişir. Alt solunum yolları; akut dönemde trakeobronşiyel epitel hasarı sonrası gelişen mukosilyer disfonksiyondan dolayı daralır. Bu sürece mukoza ödem ve sekresyon artışı katkı sağlar. Bunun sonucunda alt solunum yollarında obstrüksiyon, atelektazi ve Ventilasyon/Perfüzyon (V/P) eşitsizliği oluşur. Toksik gaz inhalasyonu sonucu gelişen artmış kan akımı ve salınan nitrik oksit (NO) gazının hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonu inhibe etmesi V/P eşitsizliğinin artmasına sebep olur (9).

Subakut dönemde; biriken mukoza debris, sekresyon artışı ve enfeksiyöz komplikasyonlar sonucu solunum kapasitesi azalır. Pnömoni ve bronşit komplikasyonları genelde bu dönemde gelişir. Yara eksizyonu ve greft prosedürleri genelde bu dönemde yapılmaya başlanır (10).

Kronik dönemde; alt solunum yollarındaki hasar stabil hale gelir, bu noktada uzamış entübasyon ve trakeostomi işlemi sonucu trakeal stenoz görülebilir. Deride oluşan skar dokusu sonucu kontraktürler meydana gelebilir. Boyun ve ağız kontraktürleri üst solunum yolu anatomisini bozar, ağzın açılmasını ve boyun hareketlerini kısıtlar. Bu durumlarda rekonstrüktif cerrahi girişimler uygulanmaktadır.

İnhale edilen gazların en ölümcül olanları karbonmonoksit (CO) ve hidrojen-siyanür (HCN) gazlarıdır. Karbonmonoksit gazı renksiz, kokusuz ve rahatsız edici olmayan bir gazdır. Bu sebeple kolay inhale edilmektedir. Duman inhalasyonuna sekonder gelişen ölümlerin %80'inin sebebidir. Hem içeren bileşiklere afinitesi yüksektir. Hemoglobine oksijenden 200 kat daha güçlü bağlanarak fonksiyonel anemiye yol açar ve doku beslenmesini bozar (11). Klinik bulgular baş ağrısı, mide bulantısı ve bulanık görme gibi nonspesifik bulgulardır. Maruziyet sonrası eritem, büll ve ödem gelişebilir, özellikle termal yanıklarda karbonmonoksit zehirlenmesi tanısı atlanabilir. Çok düşük bir maruziyet ciddi sonuçlara yol açabilir. Bu sebeple tanıda geç kalınmamalıdır. Karboksihemoglobin (COHb) oksimetri cihazı ile de ölçülebilir olduğundan yanlış sonuçlar verebilir. Bu sebeple hastanın oksijen saturasyonu ve COHb düzeyleri kan gazı ile ölçülmelidir. COHb düzeylerinin semptomlar ile ilişkisi **Tablo 1**'de özetlenmiştir. Tedavide %100 oksijen verilmesi COHb'nin yarı ömrünün 240 dakikadan 60 dakikaya indirir. Uzun süre dumana maruz kalmış, gebe ya da komadaki (COHb düzeyi %40'ın üzerinde olan) hastalara hiperbarik oksijen tedavisi uygulanmalıdır. Hiperbarik oksijen tedavisi 300kpa altında COHb'nin yarı ömrünü 23 dakikaya kadar indirir (2).

Hidrojen-siyanür gazı inhale edildikten sonra hücre düzeyinde sitokrom oksidaz enzimini inaktive eder ve mitokondriyel oksidatif fosforilasyonu inhibe eder. Oksijen

Tablo 1: Karboksihemoglobin düzeylerinin semptomlar ile ilişkisi	
Karboksihemoglobin düzeyi	Semptom
%0-10	Asemptomatik
%10-20	Hafif baş ağrısı, atipik dispne
%20-30	Baş ağrısı (zonklama)
%30-40	Düşünmede bozulma
%40-50	Konfüzyon, letarji
%50-60	Solunum yetmezliği
>%70	Ölüm

tedavisine rağmen anaerobik metabolizma, aerobik forma çevrilemez (12). Semptomları CO zehirlenmesi ile benzerdir. Artan laktik asit sonucu gelişen metabolik asidoz ile karakterizedir. Tedavi siyanürün vücuttan uzaklaştırılması temeline dayanmaktadır. Tedavide kullanılan ajanlar arasında sodyum tiosülfat, nitrit ve hidroksi-hemoglobin sayılabilir.

Anamnez, klinik bulgular ve laboratuvar testlerin yanında radyolojik yöntemler de tanı koyulmasında yardımcıdır. İnhalasyon hasarı, yanık hastalarında entübasyona sebep olan en sık sebeptir. İnhalasyon hasarı sonucu gelişen parankim hasarının tanı ve tedavisinde akciğer grafisi ve toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) kullanılabilir. Bu iki radyolojik yöntemin karşılaştırıldığı bir çalışmada akciğer filmine kıyasla toraks BT'nin erken dönemde pulmoner anormalliklerin saptanmasında ve takipte pulmoner komplikasyonların görüntülenmesinde daha güvenilir bir yöntem olduğu sonucuna varılmıştır (13). Parankim hasarının daha objektif bir şekilde tanınması ve takip edilmesi için RADS (Radiologist's score) skor sistemi geliştirilmiştir. Toraks BT de 1 cm lik aksiyel kesit alınarak sağ ve sol akciğer dört eşit zona bölünür. Her zonda alınabilecek en kötü puan dikkate alınır. Puanların toplamı sonucu elde edilen test skoru 8'den büyük olması durumunda ciddi etkilenme olduğu sonucuna varılmaktadır (**Tablo 2**) (14).

Proksimal hava yollarının değerlendirilmesinde özellikle tanı ve takipte bronkoskopi standart teknik olarak kabul edilmektedir. Bronkoskopik bulgular ile mortalite arasında pozitif korelasyon bulunmuş ve bronkoskopi bulgularına göre skorlama sistem geliştirilmiştir (**Tablo 3**) (15).

Yanık sonrası gelişen havayolu ve parankim hasarı, kontraktürler sonrası oluşan göğüs duvarı restriksiyonları solunum kapasitesini etkilemektedir. Yanık sonrası hastaların solunum kapasitelerini inceleyen bir çalışmada yanık hastalarının, sağlıklı hastalara göre 1.saniyedeki zorlu ekspiratuvar hacimlerinin (FEV_1) belirgin olarak

Tablo 2: İnhalasyon hasarını ölçmek için düzenlenen skor sistemi (RADS)

Radyolojik bulgu	Skor
Normal	0
İntersitsiyel işaretlerde artış	1
Buzlu cam danistesisi	2
Konsolidasyon	3

Tablo 3: Bronkoskopik bulgulara göre kısaltılmış hasarlanma ölçeği

Sınıf	Sınıf	Tanım
0	Hasar yok	Karbon depozitleri, eritem, ödem, bronkore ve obstrüksiyon yok
1	Hafif hasar	Hafif veya yamalı karbon depozitleri, eritem, ödem, bronkore ve obstrüksiyon
2	Orta hasar	Orta dereceli karbon depozitleri, eritem, ödem, bronkore ve obstrüksiyon
3	Ağır hasar	Ciddi inflamasyona eşlik eden karbon depozitleri, eritem, ödem, bronkore ve obstrüksiyon
4	Çok ağır hasar	Mukozal dökülme, nekroz ve endolüminal obstrüksiyon

düşük olduğu bulunmuştur (Ortalama FEV₁ değerleri 3.90 L/s, 4.76 L/s). Bununla birlikte yanık sonrası hastalarda düşük aerobik kapasite, fiziksel aktivitede azalma, egzersiz sırasında daha düşük oksijen saturasyon değerleri gözlenmiş ve hastalara düzenlenen pulmoner rehabilitasyon programlarının bu bulgular dikkate alınarak, kardiyopulmoner fonksiyon kaybını minimize etmek amacı ile düzenlenmesi gerektiği önerilmiştir (16).

Yanık sonrası hastalara uygulanan erken tedaviler sonucunda bu hastaların en sık ölüm nedeni olan hipovolemik ya da ozmotik şok, yerini günümüzde enfeksiyöz sebeplere bırakmıştır (17). İnhalasyon hasarı eşlik eden yanıklarda akciğer enfeksiyonu riski yaklaşık 2 kat daha fazla olup bu hastaların pnömoni ya da trakeobronşit geçirme oranı %35 olarak bulunmuştur (18). İnhalasyon ile oluşan termal hasar sonrası akciğerde enfeksiyon gelişimi üç mekanizma ile açıklanmaktadır (19):

1. Solunum yolu epitelin yapısal hasara uğraması
2. Sürfaktan üretimi, mukosilyer aktivite ve makrofaj fonksiyonlarının bozulması
3. Atelektazi gelişimi

Inhalasyona sekonder gelişen direk termal hasar ile birlikte entübe hastalarda ventilatör ilişkili pnömoni sık görülmektedir. Ventilasyon ilişkili pnömonilerde *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aerus* gibi mikroorganizmalar sıklıkla rol oynamaktadır. Bunun dışında, özellikle daha geç dönemde yanık bölgesindeki deri bütünlüğünün bozulması sonucu enfeksiyonun derin dokulara ilerlemesi ve hematogen yayılım ile akciğerlere mikroorganizmaların migre olması sepsise sebep olarak akciğerlerde ARDS'ye sebep olabilmektedir. Klasik sepsis kriterleri dışında yanık hastalarına spesifik sepsis kriterleri geliştirilmiştir (Tablo 4) (3). Yanık ünitelerinde yapılan bir çalışmada yanık hastalardan alınan trakeal sekresyon numularında üreyen mikroorganizmalar sıklık sırası ile *Staphylococcus species* (%19.8), *Hemophilus species* (%12.3), *Streptococcus species* (%11.1) bulunmuş olup örneklerin %22.2 sinde *Candida albicans* izole edilmiştir. Fakat bu hastaların sadece %46'sı sistemik antifungal tedaviye ihtiyaç duymuştur. Yanık hastalarında *C.albicans* izole edilmesi ciddi bir problem oluşturmamış, bu hastalarda mortalite oranı %0.9 bulunmuştur (20). Enfeksiyon kontrolünde mikroorganizmaların üreme sıklığı göz önüne alınarak başlanan profilaktik sistemik antibiyoterapi önemli yer tutmaktadır. Trakeal sekresyon örnekleri mümkün olduğunca en hızlı şekilde kültüre ekilmeli ve antibiyogram yapıp etken spesifik tedaviye hızlı bir şekilde geçilmelidir (Tablo 4).

Tedavide hava yolu yönetimi çok önemli bir yer tutmaktadır. Akut dönemde hastanın entübasyon endikasyon kriterleri gözden geçirilmelidir. Ciddi yanık varlığı (toplam vücut yüzey alanı >%25), üst hava yolu obstrüksiyon belirtileri (stridor, ses kısıklığı...), inhalasyon hasarını düşündüren bulgular, hipoksemi, şuur bulanıklığı eşlik eden hastalarda entübasyon düşünülmelidir. Hava yolu açıklığını sağlamak öncelikli hedef olmasına rağmen endikasyon konulmayan hastalar gereksiz yere entübe edilmemelidir. Yanık merkezine gelen hastaların çoğunun erken dönemde eks-

Tablo 4: Yanık hastalarına spesifik sepsis kriterleri

Ateş >39°C ,<36.5 °C

Taşikardi > 110 nabız/dk

Progresif taşipne >25/dk, mekanik ventilasyon altında dakika ventilasyon >12 L/dk

Hiperglisemi (diyabet hastalığı olmayanlarda plazma glukozu >12.8 mmol/L)

Trombositopeni <100.000/μL

24 saatten uzun süre enteral beslenmeye geçilememesi

*dk: dakika; L: litre; mol: milimol; μl: mikrolitre. *Yukarıdaki kriterlerin en az 3 tanesine ek olarak dökümente edilmiş enfeksiyon (kültür pozitifliği, patolojik olarak dokuda enfeksiyon kanıtı ya da antimikrobiyal tedaviye klinik cevap görülmesi).*

tübe edilmesi gözleminden yola çıkılan bir çalışmada yanık hastalarının üçte birinin yanık merkezlerine ulaşmadan önce gereksiz yere entübe edildiği bulunmuştur (21). Bu dönemde gerektiğinde fazla sıvı tedavisinden ziyade yeterli sıvı tedavi vermek gerekmektedir. Aksi takdirde damar duvarındaki hasar sebebi ile verilen sıvı ekstrasvasküler alana geçer ve sonucunda hava yollarında gelişen ödem obstrüksiyonu arttırır. Akut dönemde hastaların çoğu aç olmadığından ve yaşanan travma ile stresin etkisinden dolayı mide boşalmasının yavaşlaması, belirgin aspirasyon riskine yol açmaktadır ve bu hastaların aspirasyon riski çoğunlukla göz ardı edilmektedir. Akut dönemde ancak entübasyon girişimleri sonuçsuz kaldığında trakeostomi düşünülmelidir. Subakut dönemde inflamasyon ve masif sıvı tedavisine bağlı hava yollarında yaygın ödem mevcuttur. Bu dönemde sıklıklı hava yolu aspire edilmelidir. Mekanik ventilatör altındaki hastalarda akciğer koruyucu ventilasyon (tidal volüm: 6 mL/kg), optimal pozitif end ekspiratuvar pressure (PEEP) altında seri kan gazı ölçümlerindeki parsiyel oksijen basıncına (PaO_2) göre inspire edilen oksijen fraksiyonu (FiO_2) uygulanmalıdır. Uzun süren entübasyon vakalarında trakeostomi kararı hasta bazlı kar-zarar oranı göz önünde bulunularak verilmelidir (22). Kronik dönemde gelişen kontraktürler ağız açıklığını, boyun ekstansiyonunu ve mandibula mobilitesini ciddi şekilde kısıtlamaktadır. Hava yolu açıklığını sınırlayan bu kontraktürlerin tedavi amacı ile bu dönemde rekonstrüktif cerrahi işlemler uygulanmaktadır. Hastalar ekstübe edilmeden önce re-entübasyonu zor olan bu hasta grubunda çok dikkat edilmeli, hastaların sekresyonlarını temizleyebilecek kadar yeterli öksürme refleksinin olduğuna emin olunmalıdır.

Özetle, yanık hastalarında morbidite ve mortaliteyi temel olarak belirleyen faktör gelişen akciğer hasarıdır. Havayolu değerlendirmesi optimal şekilde yapılmalı, ileride gelişmesi muhtemel solunum kapasitesindeki kaybın minimize edilmesi için farmakolojik ve girişimsel tedavi yöntemleri öneriler doğrultusunda dikkatlice uygulanmalı ve pulmoner rehabilitasyon programı etkin bir şekilde sağlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. American Burn Association: 2015 Burn Incidence Fact Sheet. Available at: http://www.ameriburn.org/resources_factsheet.php. Accessed 3 January 2016.
2. McClure J, Moore EC. Burns and inhalational injury. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine* 2011; 12: 393-8.
3. Bourdeaux C, Manara A. Burns and smoke inhalation. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine* 2008; 9: 404-8.
4. Henry S, Brasel K, Stewart RM. Thermal Injuries. In: Merrick C, editor. *Advanced Trauma Life Support*. 10th ed. American College of Surgeons; 2018. p. 168-85.
5. Kaiser HE, Kim CM, Sharar SR, Oliver HP. Advances in perioperative and critical care of the burn patient: anesthesia management of major thermal burn injuries in adults. *Adv Anesth* 2013;

- 31: 137-61.
6. Tredget EE, Shankowsky HA, Taerum TV, Moysa GL, Alton JD. The role of inhalation injury in burn trauma. A Canadian experience. *Annals of Surgery* 1990; 212: 720-7.
 7. Chen MC, Chen MH, Wen BS, Lee MH, Ma H. The impact of inhalation injury in patients with small and moderate burns. *Burns* 2014; 40: 1481-6.
 8. Rong YH, Liu W, Wang C, Ning FG. Temperature distribution in the upper airway after inhalation injury. *Burns* 2011; 37: 1187-91.
 9. Rehberg S, Maybauer M, Enkbaater P, Maybauer DM, Yamamoto Y, Traber DL. Pathophysiology, management and treatment of smoke inhalation injury. *Expert Rev Respir Med* 2009; 3: 283-97.
 10. Shirani KZ, Pruitt BA, Mason AD. The influence of inhalation injury and pneumonia on burn mortality. *Ann Surg* 1987; 205: 82-7.
 11. Cone DC, MacMillan D, Parwani V, Van Gelder C. Threats to life in residential structure fires. *Prehosp Emerg Care* 2008; 12: 297-301.
 12. Geller RJ, Barthold C, Sainers JA, Hall AH. Pediatric cyanide poisoning: causes, manifestations, management, and unmet needs. *Pediatrics* 2006; 118: 2146-58.
 13. Spyropoulou GA, Iconomou T, Tsagarakis M, Tsoutsos D. The Value and Prognostic Role of the CT Scan versus Chest Radiography in the Follow-up of Intubated Burn Patients with Possible Inhalation Injury. *Annals of Burns and Fire Disasters* 2005; 18: 79-82.
 14. Park MS, Cancio LC, Batchinsky AI, McCarthy MJ, Jordan BS, Brinkley WW, et al. Assessment of severity of ovine smoke inhalation injury by analysis of computed tomographic scans. *J Trauma* 2003; 55: 417-27.
 15. Albright JM, Davis CS, Bird MD, Ramirez L, Kim H, Burnham EL, et al. The acute pulmonary inflammatory response to the graded severity of smoke inhalation injury. *Crit Care Med* 2012; 40: 1113-21.
 16. Willis CE, Grisbrook TL, Elliott CM, Wood FM, Wallman KE and Reid SL. Pulmonary function, exercise capacity and physical activity participation in adults following burn. *Burns* 2011; 37: 1326-33.
 17. Bang RL, Sharma PN, Sanyal SC, Najjadah IA. Septicaemia after burn injury: a comparative study. *Burns* 2002; 28: 746-51.
 18. Sheridan R. Sepsis in pediatric burn patients. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6: S112-S9.
 19. Centers for Disease Control and Infection. National Center for Injury Prevention and Control. Web-based Injury Statistics Query and Reporting System (WISQARS). www.cdc.gov/injury/wisqars.
 20. Liodaki E, Kalousis K, Mauss KL, Kisch T, Mailaender P, Stang F. Epidemiology of pneumonia in a burn care unit: the influence of inhalation trauma on pneumonia and of pneumonia on burn mortality. *Ann Burns Fire Disasters* 2015; 28: 128-33.
 21. Romanski KS, Palmieri TL, Sen S, Greenhalgh DG. More than one third of intubations in patients transferred to burn centers are unnecessary: proposed guidelines for appropriate intubations of the burn patient. *J Burn Care Res* 2016; 37: e409-e14.
 22. Aggarwal S, Smailes S, Dziewulski P. Tracheostomy in burns patients revisited. *Burns* 2009; 35: 962-6.

Akciğer ve Deri

Belma Akbaba Bağıcı

Sistemik hastalıklar hem tanı aşamasında hem de hastalığın seyri sırasında diğler organ tutulumlarının yanında deride farklı bulgularla karşımıza çıkabilmektedir. Bu bulguların fark edilmesi tanı koyma sürecini hızlandırabileceğı gibi hekime prognoz hakkında da bilgi verdiğı için önemlidir. Bu bölümde solunum sistemini etkileyen bazı hastalıkların deri bulgularından bahsedilecektir.

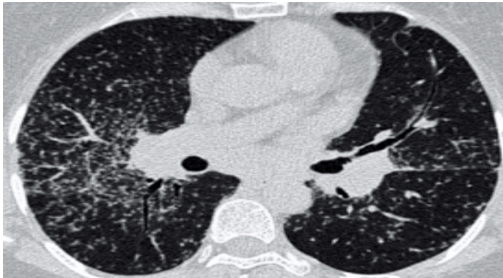
1. Sarkoidozis
2. Tüberküloz
3. Behçet Sendromu
4. Churg-Strauss Sendromu
5. Hipereozinofilik Sendrom
6. Wegener Granülomatozu
7. Romatoid Artrit
8. Skleroderma
9. Dermatomyozit
10. Lupus Eritematozis
11. Lenfomatoid Granüloatozis
12. Multisentrik Retikülohistiyositozis
13. Langerhans Hücreli Histiyositozis
14. Birt-Hogg-Dubé sendromu
15. Herediter Hemorajik Telenjektazi

16. Tuberoz Skleroz
17. Nörofibromatozis
18. Akciğer Kanserlerinin Deri Metastazları
19. Paraneoplastik deri bulguları (Akontozis Nigrikans, Eritema Giratum Repens, Akkiz Hipertrikozis Lanuginoza)
20. Lipoid Proteinozis
21. Amiloidozis
22. Ehler Danlos Sendromu
23. Kutis Laksa
24. Sweet Sendromu
25. Degos Hastalığı
26. Eritema Multiforme, Stevens-Johnson Sendromu, Toksik Epidermal Nekroliz
27. omak Parmak, Sarı Tırnak Sendromu, Atopik Dermatit

Sarkoidozis

Sarkoidoz nedeni bilinmeyen ama en sık olarak akciğerleri ve intratorasik lenf nodlarını tutan, multisistemik, kazeifikasyon göstermeyen granülom oluşumu ile karakterize bir hastalıktır (**Şekil 1**). Kardiyak, nörolojik, renal, göz ve laringeal tutulum önemli sistemik mortalite nedenleridir.

Sarkoidozda deri lezyonları yaklaşık %25 vakada görülür. Spesifik ve non-spesifik olarak ikiye ayrılır. Spesifik deri lezyonları "Lupus Pernio, plaklar, papüleri erüpsiyonlar, nodüller, subkutan nodüller, infiltratif skarlar" olup nonspesifik lezyonlar ise "eritema nodozum (EN)" dur. Bunlar dışında nadiren psoriasis benzeri papulosquamöz lezyonlar, iktiyozis benzeri tablo, tırnak tutulumu, eritema multiforme, alopesi gibi lezyonlar da görülebilir (1–5).



Şekil 1:

Sarkoidozlu hastada Torax BT'de çok sayıda perilymfatik dağılımlı nodüller ve bilateral hiler LAM (6).

Deri lezyonları çoğunlukla hastalığın başlangıcında ortaya çıkar ancak herhangi bir dönemde de görülebilir. Deri lezyonların varlığı hastalığın şiddet ve yayılımı ile ilgili değildir. Klinikte EN ve makülopapüler lezyonların görülmesi iyi prognoz işareti olarak kabul edilirken anuler lezyonlar ve plaklar, lupus pernio, sağlıklı deri lezyonları, iktiyozis benzeri döküntü görülen olgularda prognoz biraz daha kötü seyreder (4).

Eritema nodozum; bir hipersensitivite reaksiyonudur ve etyolojisinde tanımlanmış birçok faktör vardır. Sarkoidoz, tüberküloz, streptokok enfeksiyonları, yersinia, blastomikozis, koksidiomikozis, histoplazmozis, bazı ilaçlar ve enteropatiler bunlardan bazılarıdır. Sarkoidozluların yaklaşık %35'inde rastlanır. Genellikle alt ekstremitelerin ekstansör yüzlerinde lokalize olan, simetrik, akut başlangıçlı, eritemli, hassas nodül ya da plaklarla karakterize, spontan gerileyen bir septal pannikülitir (**Şekil 2**). Lezyonlar genellikle 3-6 haftada ülserleşmeden, atrofi ve skar bırakmadan sonlanırlar (7). Ateş, lökositoz, sedimentasyon yüksekliği, karın ağrısı döküntüye eşlik edebilir. EN, bilaterral hiler lenfadenopati, artralji, üveit ve pulmoner tutulum birlikteliği 'Löfgren Sendromu' olarak bilinir. Bu sendrom görülen vakalar genellikle 1 yıl içinde inaktif hala gelir (1,5).

Lupus Pernio; özgül bir sarkoidoz lezyonudur ve organ tutulumları ile birlikte seyreder. Persistan sarkoidozlu kadınlarda daha sık görülür. Burun, kulak, dudak ve yüze yerleşimli, kronik, mavi-mor, indure, plak benzeri deri lezyonlarıdır. Ciddi kemik ve akciğer tutulumu ile birlikte seyreder. Lezyonlar tedaviye dirençli olup ciddi skar bırakabilirler (1,5,8).

Papüler lezyonlar; sarkoidozda en sık görülen lezyonlardır. 1-5 mm çaplarında, çoğunlukla birden çok sayıda, yüz, dudaklar, göz kapağı, sırt ve ensede yerleşim gösteren, şeffaf ya da sarımsı-kahverengi görünümünden kırmızı-mor renge değişim gösteren lezyonlardır (1).



Şekil 2: Eritema nodozum (3).

Plaklar; kronik sarkoidozlu vakalarla birliktelik gösteren, kalçalar, ekstremiteler, yüz ve sırta daha çok yerleşen, deriden kabarık, indure morumsu renkli, bazılarının ortası atrofik ve soluk olan, yuvarlak veya oval lezyonlardır (1,5).

Subkutan nodüller; sıklıkla hastalığın geç dönemlerinde görülen, gövde ve ekstremitelere yerleşen, ağrısız, sert, hareketli, nadiren ülserleşen, 0.5-2 cm çaplarında lezyonlardır. Varlığı "Darier-Roussy sarkoidozu" olarak adlandırılır (5).

İnfiltratif skarlar; hastalığın herhangi bir döneminde var olan skarın sarkoidal infiltrasyona uğraması ile mor, şiş ve hassas görünüm halini almasıdır (1,5).

Sarkoidozda deri lezyonlarının tanısında; diaskopi ile elma jölesi görünümü alınması önemlidir ancak spesifik değildir. Biyopsi ile tanı doğrulanmalıdır. Tedavide 1. seçenek sistemik kortikosteroidlerdir. Farklı durumlarda antimalaryaller, metotrekstat, azotiyopurin, klorambusil, siklofosamid, siklosporin A kullanılabilir (1,5).

Tüberküloz

Deri tüberkülozları, tüm tüberküloz olgularının yaklaşık %1.5 kadarını oluşturur. Ülkemizde insidansı bilinmemektedir. Deri tüberkülozu sıklığı ile akciğer tüberkülozu sıklığı arasında paralellik vardır. Deri tüberkülozları M. tuberculosis, M. bovis, nadiren de M. bovis'in attenüe suşu Bacillus Calmette-Guerin (BCG) tarafından oluşturulur. Basiller deriye vücut dışından (ekzojen yayılma) veya vücut içindeki bir tüberküloz odağından (endojen yayılma) gelir. Lezyonların oluşum mekanizmalarına göre 4 temel grupta sınıflandırma yapılabilir (9–12).

- a) Mikroorganizmanın bir dış kaynaktan deriye girmesi sonucu oluşan deri tüberkülozları
 - Primer inokülasyon tüberkülozu
 - Tüberkülozis verrukoza kutis
- b) Mikroorganizmanın otoinokülasyon veya komşuluk yoluyla, bir iç kaynaktan deriye yayılması sonucu oluşan deri tüberkülozları
 - Skrofuloderma
 - Tüberkülozis kutis orifisiyalis
- c) Mikroorganizmanın deriye kan yoluyla ulaşması sonucu oluşan deri tüberkülozları
 - Lupus vulgaris
 - Akut miliyer tüberküloz
 - Tüberküloz gomu veya absesi
- d) Tüberküloz basiline karşı aşırı duyarlılık sonucu gelişen deri lezyonları (tüberküloidler)

- Eritema induratum bazin
- Papülonekrotik tüberkülid
- Liken skrofulosorum

Lupus vulgaris ülkemizde en sık görülen tiptir; bunu skrofuloderma, ardından tüberkülozis verrukoza kutis izlemektedir. Bazen aynı hastada birden fazla deri tüberküloz tipine rastlanabilir (10).

Primer inokulasyon tüberkülozu; Daha önce tüberküloz basili ile infekte olmamış kişilerde basilin travma ile zedelenmiş deriye inoküle olması ile gelişir. Daha çok çocuklarda yüz, el ve alt extremitede yerleşir. İnokulasyondan 2-4 hafta sonra ağrısız, kahverengimsi kırmızı bir papül, indüre bir plak veya nodül ortaya çıkar. Daha sonra zemini granülasyon dokusu ile kaplı, keskin sınırlı bir ülser haline gelir (tüberküloz şankrı). İnfeksiyondan 3-8 hafta sonra ağrısız, bölgesel lenfadenopati gelişir ve şankrıyla birlikte klasik tüberküloz kompleksini oluşturur. Tedavi edilmediği takdirde uzun süre sonra kendiliğinden skarla iyileşebilir, lenf nodu ise kalsifiye olabilir (11,12).

Tüberkülozis verrukoza kutis; daha önceden tüberküloz basili ile infekte olmuş ve orta dercede veya güçlü duyarlanmış kişilerde egsojen re-infeksiyon sonucu gelişen deri tüberkülozudur. Lezyon mor renkli bir hale ile çevrili, asemptomatik papül şeklinde başlar, daha sonra hiperkeratotik hal alır. Travmaya açık alanlarda özellikle ellerde yerleşir. Bölgesel lenfadenopati görülmez. Tedavi edilmediği takdirde yıllarca devam eder ya da atrofik skar bırakarak iyileşebilir (11,13).

Lupus Vulgaris; Basille karşılaşmış, tüberküloza karşı güçlü immünitesi ve PPD pozitifliği olan hastalarda gelişen, kronik ve ilerleyici bir deri tüberkülozu tipidir. En sık görülen deri tüberkülozudur. Kadınlarda ve baş-boyun bölgesinde daha çok yerleşir. Pulmoner tüberküloz (%10-20) veya servikal tüberküloz lenfadenit (%40) kaynaklı basillerin hematogen, lenfojen veya komşuluk yolu ile deriye gelmesi sonucu oluşur (9-11). Lezyon genellikle asemptomatiktir. Sarımsı-kırmızı renkli makül veya papül olarak başlayan lezyon giderek infiltrate hale gelir, koyu renk alarak deriden kabarılaşır ve yavaş yavaş düzensiz şekilde çevreye doğru genişler. Ülserasyonlar ve atrofik alanlar izlenir. Kronik seyirli ve ilerleyicidir. En önemli komplikasyonu yüksek metastaz riskine sahip squamöz hücreli karsinoma gelişimidir (9,11).

Skrofuloderma; kemik veya eklem tüberkülozu, tüberküloz lenfadenit gibi bir odaktan çevreye yayılma sonucu ortaya çıkan subkutan tüberküloz formudur. Boyun, submandibuler, supraklavikuler bölge ve parotis bölgesine en sık yerleşir. Sert subkutanöz bir nodül olarak başlayan lezyon daha sonra yumuşayarak kırmızı-mor renk alır, aylar sonra nodüller açılarak pürülan ve kazeöz bir materyal boşalır. Tipik olarak lineer skarlar bırakarak iyileşirler (9,11).

Metastatik tüberküloz apseleri; “tüberküloz gomu” olarak da adlandırılan bu tip primer bir odaktan mikobakterilerin hematogen yayılımı ile ortaya çıkar. Daha çok çocuklarda ve immünitenin düşük olduğu durumlarda görülür. Gövde, ekstremiteler veya baş bölgesine yerleşebilen ağrısız, fluktuasyon veren subkutan apseler ve bunların açılması ile ülserler şeklinde karşımıza çıkar (11,14).

Orifisyal tüberküloz; otoinokulasyona bağlı bir deri tüberkülozudur. İlerlemiş iç organ tüberkülozu olan hastalarda orifislerin etrafındaki deri ve mukozalarda görülür. Akciğer tüberkülozu olan hastalarda dil, dudak ve damaklarda görülürken barsak tüberkülozunda anüs ve çevresinde, genito-üriner tüberkülozda vulva veya glans penis üzerinde ortaya çıkabilir. Sarımsı-kırmızı nodüller halinde başlayarak hızla ülserleşen ağrılı lezyonlardır (11,15).

Akut milier deri tüberkülozu; çocuklarda ve immün yetmezlikli erişkinlerde basilin hematogen yayılımı sonucu ortaya çıkar. Nadir görülür ancak prognozu kötüdür. Tüm vücuda yayılmış çok sayıda papüller, veziküller, püstüller, subkutanöz nodül ve purpuralarla ile karakterizedir (11,16).

Papülonekrotik tüberküloid; Simetrik yerleşimli, kümeler oluşturan, en çok ekstremitelerin ekstansör yüzlerine yerleşen, atrofik skar bırakarak spontan iyileşme gösteren kronik, tekrarlayıcı nekrotizan papüler lezyonlar ile karakterizedir (17).

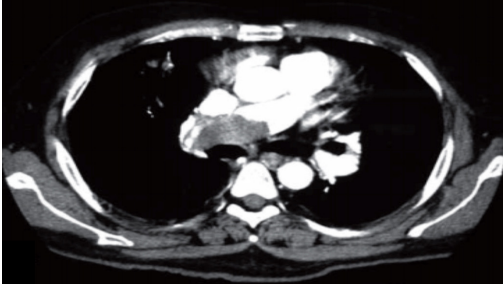
Liken skrofulozorum; çocuklarda gövdeye yerleşen, sarımsı pembe renkli, likenoid papüllerdir (18).

Eritema induratum; daha çok orta yaşlı kadınlarda, sıklıkla baldırlarda, daha az olarak kalça, uyluk ve kollarda yerleşen, hassas, eritemli, 1-2 cm çapta deri altı nodül veya plaklarla başlayan aylar sonra kendiğinden gerileyen veya ülserleşen, atrofik skar bırakarak iyileşebilen, kronik nodüloülseratif bir hastalıktır (18).

Deri tüberkülozunun tanısı basilin kültür, PCR veya histopatolojik olarak gösterilmesi ile konur. Bu vakalarda mutlaka sistemik bir tüberküloz odağı aranmalıdır. Tedavisinde klasik antitüberküloz tedavi kullanılır.

Behçet Sendromu

Çeşitli sistemik bozukluklarla birlikte tekrarlayan orogenital ülserlerle karakterize, HLA-B51 ile ilişkilendirilen, familyal, genetik bir sendromdur. %8 vakada pulmoner tutulum görülür. En yaygın olarak nekrotizan arteritin neden olduğu pulmoner arter anevrizması ile karşılaşılır (**Şekil 3**) (19). Pulmoner trombozis ve pulmoner hemorajiyeneden olabilir. Ayrıca plörezi, pulmoner fibrozis, bronşiyal ülserasyonlar ve stenozada sebep olabilir.



Şekil 3: Behçet Hastalığında Torax BT'de pulmoner arter anevrizması ve trombozu (19).



Şekil 4: Oral aftöz ülser (20).

Behçet hastalığında en sık gözlenen deri, mukozal bulguları; oral aftöz ülser, genital ülser, papülopüstüler lezyon, eritema nodozum benzeri lezyonlar ve yüzeysel tromboflebiti (20).

Tekrarlayan oral aftöz ülseler; Behçet hastalığının seyri boyunca olguların hemen tamamında gözlenirler. Yuvarlak veya oval, etrafı eritemli bir hale ile çevrili, üzeri sarı-beyaz renkte bir psödomembran ile örtülü yüzeysel ülserasyon şeklinde görülürler (**Şekil 4**). Yerel travma sonrası oral aftlarda artış görülebilir. Minör aftlar, major aftlar ve herpetiform aftlar olmak üzere 3 farklı formda görülürler. En sık olarak %80-85 oranında minör aftlar görülür. Büyüklükleri 1 cm'in altında olan minör aftlar 5-10 gün içinde skariz bırakmadan iyileşirler. Major aftlar %15 oranında görülürler. Çapları 1 cm'den büyük olup ileri derecede ağrılı ülserler şeklinde dudak mukozası, dil kenarı ve bukkal mukozanın dışında damak, farinks ve tonsillerin üzerinde de yerleşebilirler. Minör aftlara göre daha geç iyileşirler. Büyük major aftların iyileşmesi altı haftayı bulabilir. İyileştiklerinde yerlerinde skariz kalabilir. Herpetiform aftlar %5 oranında daha nadir olarak görülen aftlardır. Ataklar halinde sayıları 10 ile 100 arasında değişen çok sayıda herbiri 1-3 mm çapında yüzeysel ülserasyonlar şeklinde görülürler (21).

Genital ülseler; oral aftlarla benzer görünümde ağrılı ülselerdir. Oral aftlara göre daha az sıklıkla tekrarlarlar, oral aftlardan daha derindirler ve skariz bırakarak iyileşirler. Bu nedenle Behçet hastalığının tanısında aktif lezyonlar kadar skarizlerin de araştırılması önemlidir.

Papülopüstüler lezyonlar; en sık görülen deri lezyonlarıdır. En çok alt ve üst ekstremitelere yerleşmekle birlikte gövde, yüz ve boyunda da lokalize olabilirler. Eritemli bir papül şeklinde başlayıp 24-48 saat içinde püstül haline gelirler (**Şekil 5**) (22).

Eritema nodozum benzeri lezyonlar; olguların yaklaşık yarısında (%15-78) izlenir. En sık alt ekstremitelere yerleşmekle birlikte, gluteal bölge, üst ekstremiteler, yüz boyun gibi diğer vücut bölgelerine de yerleşebilirler. Ülserasyon eğilimi göstermeyen, eritemli, ağrılı nodüler lezyonlar olarak izlenirler ve 10-20 gün içinde skatris bırakmadan bazı olgularda ise pigmentasyonla gerilerler (21).

Yüzeysel tromboflebit; Behçet hastalarının %10-20'sinde görülür. Sıklıkla alt ekstremitelere ven trasesi boyunca lineer uzanan eritemli, ağrılı bir endurasyon şeklinde izlenir. Palpasyonla ven içinde trombus hissedilir. En sık vena saphena magna etkilenir (23).

Ekstragenital ülserasyon; hastaların yaklaşık %3'ünde görülen ancak hastalık için oldukça karakteristik lezyonlardır. Görünümleri aftöz ülser şeklinde olup en sık inguinal bölge, aksiller bölge, göğüsler, boyun, ayaklarda interdigital bölgeye yerleşirler. Skatris bırakarak iyileşirler (**Şekil 6**) (24).

Sweet Sendromu Benzeri Lezyonlar; Olgularda sıklıkla ateş ve lökositozla birlikte yüz, boyun ve ekstremitelere 1-4 cm çaplı eritemli plak ve nodüller izlenir. Bazı lezyonlarda püstül oluşumu görülebilir (**Şekil 7**) (25).



Şekil 5: Papülopüstüler lezyon (20).



Şekil 6: Ekstragenital ülser (20).



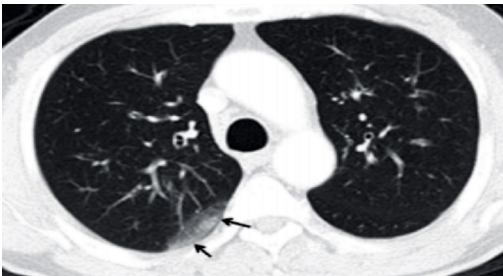
Şekil 7: Sweet sendromu benzeri lezyon (20).

Churg-Strauss Sendromu

Churg Strauss sendromu (CSS), küçük-orta çaplı arter ve venleri etkileyen, astım, iki veya daha fazla akciğer dışı organı tutan, sistemik vaskülit veya periferik eozinofili ile karakterize nadir bir hastalıktır (**Şekil 8**). Hastaların %70'inde deri lezyonları vardır. Bunlar; kutanöz nodüller, peteşiden ekimozlara kadar değişen hemorajik lezyonlar, eritema multiforme benzeri lezyonlardır. Daha az sıklıkla maküler eritem, yüzde ödem, ülserler, tırnak yatağı infarktları, papüloveziküler lezyonlar ve livedo retikülaris görülebilir. Purpuralar en yaygın deri bulgusudur. Kutanöz nodüller hastaların yaklaşık 1/3'ünde görülür ve merkezinde nekrozun izlenebildiği bu hassas nodüller çoğunlukla kolların ekstansör yüzünde ve saçlı deride saptanır. Histopatolojik olarak deri lezyonlarının %50'sinde ekstrasvasküler granüloma, %33'ünde lökositoklastik vaskülit, %17'sinde kutanöz poliarteritis nodozaya uyumlu bulgular vardır. Eozinofilik infiltrat belirgindir (26,27). Tedavide ilk seçenek kortikosteroidlerdir, şiddetli vakalarda siklofosamid, metotreksat, azotiyoprin kullanılabilir.

Hipereozinofilik Sendrom

Hipereozinofilik Sendrom (HES); önemli oranda mortalite riski bulunan, eozinofili yapan diğer durumlardan uzaklaşıldıktan sonra persistan periferik eozinofili sap-



Şekil 8: Churg-Strauss sendromlu hastada Torax BT'de sağ akciğerde buzlu cam dansitesi ve bronş duvarında kalınlaşma (6).

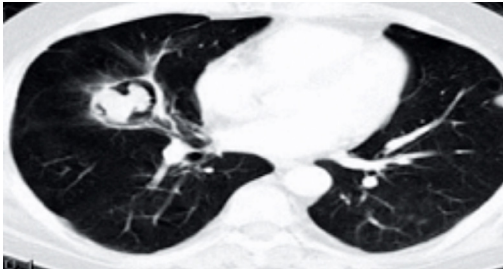
tanan, özellikle sinir sistemi, kalp, akciğerler ve deriyi etkileyen sistemik multipl organ tutulumuna karşılık lösemi kriterlerinin yokluğu ile karakterize lökoproliferatif bir hastalıktır. HES'te deri lezyonları hastaların %50'sinde görülür. En çok görülen lezyonlar gövde ve ekstremitelere yerleşen, kaşıntılı makülopapüler ve nodüler lezyonlardır. Daha az olarak ürtiker, anjiödem, vaskülit, vezikülobüllöz lezyonlar, eritrodermi, raynaud fenomeni görülebilir. Mukozada ülserasyonlar varlığında prognoz kötüdür. HES tanısında kutanöz histopatolojik bulgular diagnostik değildir. Deri biyopsilerinde genellikle mikst sellüler infiltrat görülür (28,29). Tedavide prednizolan, interferon alfa ve dirençli durumlarda sitostatikler kullanılır.

Wegener Granülomatozu (Polianjitis Granülomatozis)

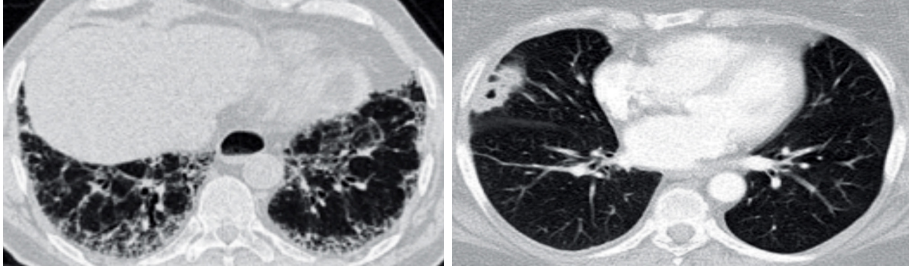
Wegener granülomatozu (WG); orta ve küçük çaplı damarların nekrotizan vaskülit ile karakterize, alt ve üst solunum yolunda granümatöz inflamasyon ve fokal nekrotizan glomerulonefrit ile seyreden bir hastalıktır (**Şekil 9**). WG'lu hastaların %50 kadarında deri bulguları görülebilir. Generalize formda daha fazla görülür. Çoğunlukla hastalığın seyri sırasında ortaya çıkarken %10 vakada başlangıç bulgusudur. Lezyonların şiddeti hastalık aktivitesi ile paralellik gösterir. En sık görülen deri lezyonları; palpabl purpura ve nekrotik ülserasyonlardır. Nazofaringeal ülserasyonlar ve burun septumu perforasyonu klasik bulgular arasındadır. Daha az olarak papüller, püstüller, nodüller, papülonekrotik lezyonlar, büller, ağız ülserleri, jinjival hiperplazi de görülebilir (27,30,31). Histopatolojik görünümleri lökositoklastik vaskülit, Churge-Strauss sedromundakine benzer granülomlar, granümatöz vaskülit, granüloma anulare benzeri değişiklikler ve pannikülit şeklindedir. Lökositoklastik vaskülit varlığında prognoz daha kötü seyreder (30). Tedavide sistemik kortikosteroid, siklofosamid, metotreksat veya kombine preparatlar kullanılır.

Romatoid Artrit

Romatoid Artrit (RA), eklemlerin ve orta çaplı arterlerin tutulması ile karakterize bir



Şekil 9: Wegener Granülomatozisli hastada Torax BT'de bazıları kaviteye gösteren nodüller (6).



Şekil 10: Romatoid artritli bir hastanın Toraks BT'sinde interstisyel fibrozis ve periferik kaviteleşen nodüller (6).

hastalıktır. Akciğerlerde pnömoni, interstisyel pnömoni, plörezi, parankimal nodül, bronşektazi, bronşiolit gibi birçok bulguya neden olabilir (**Şekil 10**). Cilt bulguları arasında romatoid nodüller, vaskülitik lezyonlar, pyoderma gangrenozum, romatoid nekrobiyozis, romatoid nötrofilik dermatoz sayılabilir.

Romatoid nodüller; RA'in en iyi bilinen deri bulgusudur. Hastaların %25-50'sinde özellikle hastalığın aktif döneminde ön kolların ekstansör yüzlerinde, olekranon gibi basınca maruz kalan kemik çıkıntılarının üzerinde yerleşim gösteren, yaklaşık 0,5 cm çapında, sert, hassas olmayan, deri renginde nodüllerdir. Görülmesi hastalığın ciddiyetine işaret eder (32-34).

Romatoid vaskülit; periferik nöropati, parmaklarda gangren, tırnak kıvrımı infarktları, palpabl purpura, deride ülserasyonlara neden olabilir. Peteşi ve parmak pulpasındaki papüller lezyonlar, küçük ülserasyonlar ve tırnak kıvrımındaki telenjektazilerin görülmesi hastalığın daha hafif seyirli olduğuna işaret eder (33).

Pyoderma gangrenozum; Derinin ciddi ülseratif hastalığıdır. Ani başlangıçlı, ağrılı, genişleyen ülserlere dönen papül, püstül ve nodüllerle karakterizedir. En çok alt ekstremitelerde yerleşen bu ülserlerin karakteristik olarak kenarları morumsu renktedir (33,35).

Romatoid nekrobiyozis; genellikle alt ekstremitelerde, simetrik, çok sayıda, sarımsı-kırmızı renkte ülserler şeklinde görülürler. Telenjektazi ve atrofi eşlik edebilir (33).

Romatoid nötrofilik dermatoz; nadir görülür. Keskin sınırlı, eritemli, ürtiker benzeri papül ve plaklar şeklinde görülen kronik seyirli lezyonlardır (33).

Skleroderma

Skleroderma, deride ve iç organlarda küçük arterlerin atrofisine, vazomotor bozukluklara, fibrozis ve atrofiye yol açan kronik, progresif bir otoimmün hastalıktır. Has-

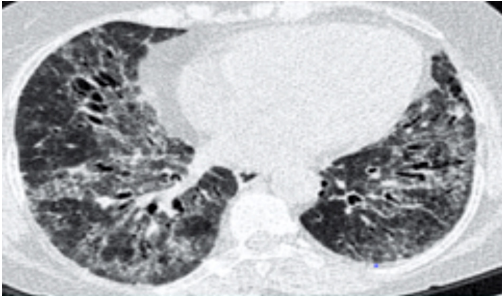
talığın lokalize (Morfea) ve sistemik formları vardır. Lokalize formda deri dışında organ tutulumu beklenmez (3). Sistemik sklerozda ise birçok organ tutulabilirken özellikle interstisyel akciğer hastalığına neden olması açısından akciğer tutulumu önemlidir (36) (**Şekil 11**).

Sistemik form deri tutulumunun yaygınlığına göre sınırlı ve diffüz olarak 2 gruba ayrılır. Sınırlı formda ön kol, el, ayak, yüz gibi bölgeler etkilenirken, diffüz formda kollar, göğüs, karın, bacaklar gibi daha yaygın deri tutulumu gözlenir. Deri tutulumu genellikle akral bölgelerden başlar. Sınırlı veya diffüz sistemik sklerodermanın deri belirtileri; ödemli, indure veya sklerotik ve atrofik olmak üzere 3 dönem gösterir (3,37).

Ödemli dönemde; deri gergin, şiş ve kalınlaşmıştır. Bu nedenle yüz klasik maske görünümü alır, parmaklar sosise benzer görünümündedir ve el hareketleri kısmen kısıtlanmıştır.

Indurasyon/sklerotik döneminde; derideki sert ve gergin görünüm artmış, deri alttaki dokulara yapışmıştır. El hareketleri oldukça kısıtlanmıştır. Etkilen bölgelerde kıllar dökülür, terleme kaybolur. Sağlı deri, göğüs bölgesi ve ön kollarda noktasal kahverengi pigmentasyonlar ve hipopigmente alanlar görülür. Bu görünüme 'tuz-biber manzarası' denir.

Atrofik dönemde; ülserasyonlar, telenjektaziler ve atrofi izlenir. Artık parmaklar kontrakte hal alır, bu görünüme 'sklerodaktili' denir (**Şekil 12**). Yüz derisi gerilir,



Şekil 11: Sklerodermalı hastada traksiyon bronşiektazileri, buzlu cam alanları ve interstisyel fibrozis (6).



Şekil 12: Avuç içinde telenjektaziler ve kontrakte parmaklar (sklerodaktili) (3).

alttaki kemiğe fiske olur, ağız küçülür, dudaklar inceler, burun sivrilir ve gaga görünümü alır. Yüz, el ve gövdede telenjektaziler, tırnak kıvrımında dilate kapillerler görülür.

Raynaud fenomeni; sistemik sklerozun ilk klinik belirtisidir ve hastaların çoğunda görülür. Hastalarda önce vazospazm sonucu parmaklarda beyazlaşma, soğuma ve ağrı, daha sonra siyanoz ve son olarak reaktif hiperemiye bağlı kırmızlaşma izlenir (3). Kalsinozis kutis, raynoud fenomeni, özafagus tutulumu, sklerodaktili ve telenjektazi birlikteliği 'CREST sendromu' olarak adlandırılır. Bu sendrom sklerodermanın daha yavaş seyirli bir varyantıdır (3,37).

Dermatomyozit

Dermatomyozit, çizgili kaslarda hasara yol açan ve deride karakteristik döküntülere neden olan otoimmün inflamatuvar bir hastalıktır. Karakteristik deri bulgularını gösteren fakat kas tutulumu olmayan formuna 'amiyopatik dermatomyozit', deri tutulumu olmadan sadece kaslarda hasar oluşturan formuna 'polimiyozit' adı verilir (38). Dermatomyozitte deri bulguları genellikle kas tutulumundan önce ortaya çıkar. Akciğerlerde aspirasyon pnömonisi, özellikle nonspesifik interstisyel pnömoni ya da organize pnömoni tablosu ile karşımıza çıkabilir. Karakteristik deri bulguları heliotrop döküntü ve Gottron papülleridir (38–39).

Heliotrop belirtisi; göz kapaklarında simetrik yerleşimli, morumsu-koyu kırmızı renkte, bazen kapaklarda ödemin eşlik ettiği döküntülerdir (39).

Gottron papülleri; özellikle ellerde metakarpofalengeal ve interfalengeal eklemler olmak üzere kemik çıkıntılarının üzerine yerleşen, mor renkli, deriden hafif kabarık, düz yüzeyle, nadiren üzerinde squamlar olabilen papül veya plaklardır (**Şekil 13**). Genellikle telenjektaziler de eşlik eder. Sadece mor renkli eritem olması 'Gottron işareti' olarak bilinir (39,40).



Şekil 13: Gottron papülleri (3).

Maküler lezyonlar; saçlı deri, yüz, ekstremitelerin ekstansör yüzleri, boyun, sırt ve göğüsün üst kısmında aşırı kaşıntılı, morumsu renkte, birbirleriyle birleşmiş olarak görülürler ve tipiktirler. Boyun V bölgesindeki bu lezyonlara 'V işareti', boynun arka kısmına yerleştiğinde 'Şal bulgusu' olarak adlandırılır (39,40).

Ayrıca tırnak çevresinde eritem, telenjektazi, kütikilanın hipertrofisi, ellerde tamerici eli olarak tanımlanan hiperkeratoz ve hiperpigmentasyon alanları, deride sert, küçük papül ya da nodüller halinde deri kalsifikasyon alanları ve vaskülopatiyeye bağlı ülserasyonlar izlenebilir (38,39).

Lupus Eritematozis

Lupus Eritematozis (LE), deri ve birçok organı tutabilen, kronik inflamatuvar, otoimmün bir hastalıktır. Akciğerlerde interstisyel pnömoni, difüz alveolar hasar, pulmoner hipertansiyon, pulmoner hemoraji, plörezi, diafram yükselmesi ile birlikte büzüşen akciğer bulgusu gibi tablolar ile karşımıza gelebilir. LE'li hastaların %70'inde deri lezyonları görülebilir ve %20 deri lezyonları hastalığın ilk bulgusu olarak görülür (41). Hastaların yaklaşık yarısında diskoid lezyonlar, eritem ve ülserasyonlar görülürken ayrıca skarlı veya skarsız alopesi, palmar eritem, vaskülit, telenjektaziler ve livedoretikülaris görülebilir. Lezyonlar akut, subakut ve kronik formda farklı bulgular ile ortaya çıkar.

Akut kutanöz lupus eritematozis (AKLE); yanaklar ve burun sırtında ani den ortaya çıkan, tipik olarak nazolabial kıvrımların tutulmadığı, kelebek tarzında, eritemli, ödemli lezyonlar şeklinde görülür (**Şekil 14**). Bu lezyonlar UV ışığına maruziyette artar ve genellikle ciddi sistemik hastalığın belirtisidir (41–44).

Subakut kutanöz lupus eritematozis (SKLE); annuler-polisiklik ve papülosquamöz olmak üzere 2 ayrı tip lezyon oluşturur. Annuler-polisiklik lezyonlar; etrafı hafifçe kabark, eritemli, bazen hafif squamli, ortası normal döküntülerdir. Papülosquamöz lezyonlar; gevşek squamlarla kaplı, eritemli papüller veya plak-



Şekil 14: Akut kutanöz lupus eritematozis (kelebek rash görünümü) (3).



Şekil 15: Subakut kutanöz lupus eritematozus (papülosquamöz patern) (3).

lar şeklinde görülür. Her iki lezyon bir arada bulunabilir. Lezyonlar boyun, kollar veya gövdenin üst kısmı gibi güneş alan bölgelere yerleşir (**Şekil 15**). Bu hastaların %50'sinde genellikle hafif seyirli sistemik bulgularda vardır (3,42).

Kronik kutanöz lupus eritematozis (KKLE); farklı deri lezyonları görülür. Diskoid lezyonlar; hiperpigmente ve eritemli bir keskin sınır ile etrafa doğru genişleyen, kenarları deriden kabarık, ortası atrofik ve hipopigmente, kırmızı-mor renkli, üzerinde squamlar bulunan plaklar şeklindedir (43). En çok saçlı deri, yüz ve kulağa yerleşir ve skar alopesiye neden olabilir. Lupus profundus veya lupus panniküliti, çoğunlukla kollar, yüz ve kalçalara yerleşen, sert, bazen hassas olabilen, 1-3 cm çapında, çoğunlukla üzerindeki deride çökük görünüm olan nodüllerdir. Hastaların yaklaşık yarısında sistemik semptomlar vardır (41).

Lenfomatoid Granülomatozis

Lenfomatoid Granülomatozis (LG); başta deri, akciğerler, santral sinir sistemi, böbrekler olmak üzere sistemik tutulum gösteren bir hastalıktır. Bazı otörler tarafından anjiosentrik periferik T hücreli lenfoma olarak kabul edilir. %10 olgu ilk deri bulguları ile ortaya çıkar. Lezyonlar lokalize veya jeneralize olabilir. Bazen simetrik, kırmızimsı mor renkte, makülopapüler, dermal veya subkutan nodüller şeklindedir. Kaşıntılı veya hassas olabilir ve ülserasyon gösterebilirler. Bazen kendiliğinden iyileşirler. Deri tutulumu olması kötü prognostik faktördür (45).

Multisentrik Retikülohistiyositozis

Multisentrik Retikülohistiyositozis (MR), etyolojisi bilinmeyen, başta deri, mukozalar, kemik, eklemleri tutan, nadir görülen, sistemik granümatöz bir hastalıktır. Akciğerlerde infiltrasyon, konsolidasyon ve plevral efüzyona neden olabilir. Karakteristik bulguları kutanöz nodüller ve destrüktif artritir. Deri lezyonları; yüz, eller ve ön kola

yerleşmiş, kahverengimsi, birkaç cm'ye ulaşabilen boyutlarda, nadiren ülserleşen, genellikle kaşıntılı nodüllerdir. Nodüller özellikle eklemlerin etrafında ve tırnak kıvrımının etrafında gruplar oluşturabilir. Hastalık 5-8 yıllık bir süre sonra inaktif hale gelebilir ancak eklem deformiteleri ciddi ve kalıcıdır. Malignitelere eşlik edebilir (46).

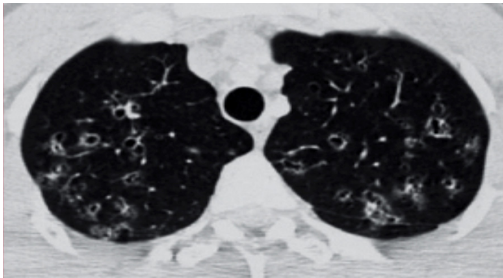
Langerhans Hücreli Histiyositozis (Histiositozis X)

Langerhans hücreli histiyositozis (LHH), langerhans hücrelerinin proliferasyonu ile karakterize, sebebi bilinmeyen bir hastalıktır. Pulmoner tutulumu; difüz, bilateral, simetrik ve daha çok üst zonları tutan, başlangıçta nodüler daha sonra retikülonodüler ve kistik yapılanma gösteren ve sigara ile ilişkili olduğu bilinen bir tablodur (**Şekil 16**). LHH; Letterer-Siwe hastalığı (LSH), Hand-schuller-Christian hastalığı (HSCH), Eozinofilik granüloma (EG), Hashimoto-Pritzker hastalığı (HPH) olarak 4 ayrı klinik formda incelenir (47,48).

LSH; LHH'nin akut, dissemine, multisistemik formudur. Daha çok infantlarda görülür. Hastaların yaklaşık yarısında akciğer tutulumu görülür. Ayrıca organomegali, lenfadenopati ve kemik tutulumu görülebilir. Deri lezyonları daha çok sağlıklı deri, gövdenin üst kısmı ve kıvrım bölgelerine yerleşen kırmızimsı papüllerdir. Desquamasyon, püstül formu görülebilir. Sağlı derideki lezyonlar seboroik dermatite, kıvrım bölgesindekiler intertrigoya benzer (48,49).

HSCH; LHH'nin kronik, multifokal, progressif formudur. Daha çok 2-6 yaşlarda başlar. Egzoftalmi, diabetes insipitus, deri ve kemik lezyonları görülür. Akciğer tutulumu %20 vakada görülür. Deri lezyonları yaklaşık 1/3 vakada bulunur. Lezyonlar daha çok temporoparietal bölge, göğüsün orta kısmı ve sırta lokalize olan sarımsı-kırmızı papüllerdir. Müköz membran lezyonları genellikle nodülo-ülseratifdir (48,49).

EG; daha çok 30-50 yaşlar arasında başlar. En çok etkilenen organ olan akciğerde nodüller ve fibrozis ile karakterizedir. Deri ve mukoza lezyonları nadirdir. Lezyonlar genital bölge, anal bölge ve ağız çevresine yerleşen, ülser olabilen nodüller şeklindedir (48).



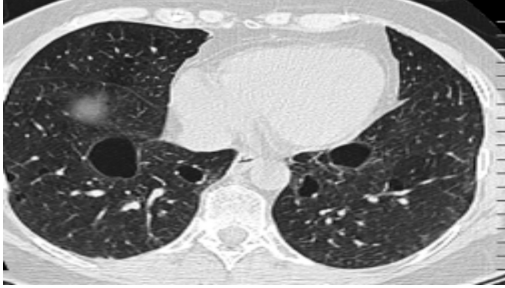
Şekil 16: LHH'lu hastada akciğerlerin üst zonlarında kavitasyon gösteren nodüller (6).

HPH; LHH'nin spontan remisyon gösteren formudur. Genellikle sistemik semptom bulunmaz ve doğum sonrası ortaya çıkar. Deri lezyonları kırmızimsı sert nodüller olarak ortaya çıkar ve atrofik skar bırakarak iyileşirler. Mukoza lezyonu yoktur (48).

Birt-Hogg-Dubé Sendromu

Bu nadir ailesel hastalık, çoklu benign cilt tümörleri, çeşitli renal tümörler ve pulmoner kistler ile karakterizedir.

Pulmoner kistler genellikle birkaç mm çapında, ince duvarlı kistlerdir. Yetişkinlerde çoğunlukla plevral boşluğa rüptüre olarak pnömotoraksa neden olabilirler. Bazı mutasyonel durumlarda, cilt lezyonları ve renal tümörlerin olmadığı ailesel pnömotoraks vakaları mevcuttur. Bu vakaların teşhisinde apikal olmayan kistlerin varlığı önemlidir. Birt-Hogg-Dubé sendromunda karakteristik deri lezyonları sıklıkla burun, alın, yanaklarda, boyunda, daha az oranda gövdede çok sayıda 2-4 mm, beyaz veya deri renginde, yumuşak, kubbe şekilli fibrofoliküloma veya daha az sıklıkla trikodiskomadır (**Şekil 10**). Göz kapakları, aksilla ve deri kıvrımlarında yumuşak fibromlar da görülür. Daha az olarak lipomlar, angiolipomlar, mukoz fibromlar, melanom, kollajenom gibi cilt lezyonlarına rastlanabilir (50,51) (**Şekil 17, 18**).



Şekil 17: Birt-Hogg-Dube sendromunda Toraks BT'de ince duvarlı pulmoner kistler (50).



Şekil 18: Birt-Hogg-Dube sendromlu hastada burun ve paranasal alanda çok sayıda deri renginde, sert papüller. Biyopside fibrofollikülomalar izlenmiş (50).

Herediter Hemorajik Telenjektazi (Osler-Weber-Rendu Sendromu)

Herediter hemorajik telenjektazi (HHT); muköz membranlarda ve ciltte telenjektazi, arteriovenöz malformasyonlar (AVM) ve anevrizmalara neden olan, otozomal dominant kalıtım gösteren, bazen hayatı tehdit edici kanamalarla seyreden sistemik bir hastalıktır (52). Hastaların %15 kadarında saptanan pulmoner arteriovenöz fistüller, beyin gibi organlarda infarktüs ve apseye neden olan paradoksal embolilere izin verir. Tekrarlayan ağız-burun kanamaları, gastrointestinal sistem kanamaları ve AVM'nin nedeniyle hemotoraks, siyanoz, dispne, çomak parmak görülebilir (53-54). Tipik deri lezyonları yüz, ağız ve burun mukozası, dudaklar, dil, kulak, tırnak yatağı ve gövdenin üst kısmına yerleşen telenjektazilerdir.

Tuberoz Skleroz

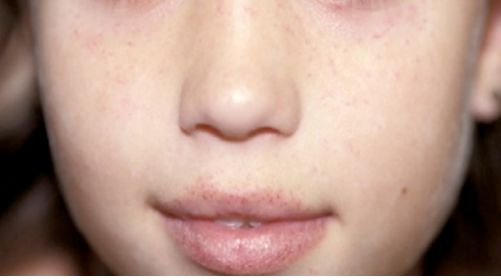
Tuberoz Skleroz (TS); başlıca deri, kalp, böbrek, sinir sistemi gibi çeşitli organlarda hamartomlarla karakterize otozomal dominant geçişli bir hastalıktır (55). Hastalık, %2.3 oranında akciğerlerde klinik olarak kanıtlanmış lenfanjioleiyomiyomatozise neden olabilir (56). Bununla birlikte %34 vakada radyolojik taramalarda sessiz akciğer kistleri saptanmıştır (57). Bilateral, simetrik, difüz, ilerleyici interstisyel akciğer hastalığı, bal peteği görünümü ve sub plevral kistlerin rüptürü nedeniyle pnömotoraks görülebilir. Mental retardasyon, epilepsi, fasial anjiofibromlar tipik bulgularıdır. Karakteristik deri bulguları hipomelanotik maküller, fasial anjiofibromlar, periungual fibromlar ve shagreen plaklarıdır (58–60).

Hipomelanotik maküller; doğumda veya erken çocukluk döneminde görülür, hastalığın en erken ve en sık görülen deri bulgusudur. Gövde veya ekstremitelere yerleşen, sayıları değişken açık renkli lezyonlardır (**Şekil 19**).

Fasial anjiofibromlar; TS için patognomonik kabul edilebilir. Tipik olarak nazolabial kıvrımlarda simetrik olarak yerleşmiş, kırmızımsı, düz, parlak yüzeyli, telen-



Şekil 19: Hipopigmente makül (Ash-leaf macule) (61).



Şekil 20: Adenoma sebaceum (61).

jiyektatik papüllerdir. 'Adenoma sebaceum' olarak ta adlandırılırlar. Yaş ile birlikte sayıları ve büyüklükleri artabilir (58–60) (**Şekil 20**).

Periungal fibromlar; genellikle puberteden sonra ortaya çıkan, tırnak kıvrımından kaynaklanan, düz, sert, deri renginde papüllerdir (58,59).

Shagreen plakları; daha çok lumbo-sakral bölgede görülen, deri renginde, düzensiz kenarlı, portakal kabuğu görünümünü andıran, 1-10 cm büyüklüğünde plaklardır (58,59).

Nörofibromatozis

Otozomal dominant geçişli olup, Tip 1 (Von Recklinghausen hastalığı) ve Tip 2 olarak 2 ayrı tipi olan Nörofibromatozis (NF), hiperpigmente maküller (cafe-au-lait), axiller-inguinal çillenme, nörofibromlar ve iris hamartomları (lisch nodülleri) ile karakterizedir. NF, akciğerlerde büllöz değişiklikler, interstisyel fibrozis ve pulmoner hipertansiyona neden olabilir (62–64).

Hiperpigmente maküller; keskin sınırlı, 2-5 cm çapında, kahverengi lekelerdir. Yaşla sayıları artar. Prepubertel dönemde 5 mm ve üstü, postpubertel dönemde 15 mm ve üstü 6 veya daha fazla sayıda olması tanı için önemlidir (61,62,65) (**Şekil 21**).



Şekil 21: Multipl cafe-au-lait lekeleri (61).



Şekil 22: Kutanöz nörofibromlar (61).

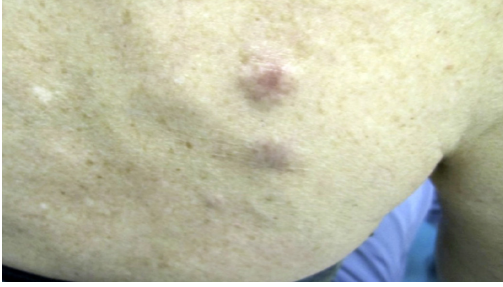
Nörofibromlar; orjini sinir kılıfı hücreleri olan lezyonlardır. Kutanöz olanlar; deri renginde, yumuşak, birkaç cm çapa ulaşabilen, parmakla basıldığında dermise invagine olabilen tümörlerdir (**Şekil 22**). Subkutan olanlar, daha sert veya lastik kıvamında, sıklıkla ağrılı olan formudur. Nodüler pleksiform nörofibromlar, dorsal sinir kökleri veya sinir pleksusları boyunca gruplaşmış, sert, hassas, büyük nodüllerdir. Difüz pleksiform nörofibromlar derinin tüm katlarını tutan, iç organlara kadar ilerleyebilen, vasküler yapılar içeren, üzerindeki deride hiperpigmentasyon ve hipertrikoz olan nodüllerdir (65).

Akciğer Kanserlerinin Deri Metastazları

Kutanöz metastazlar, tüm cilt kanserlerinin sadece %2'sini oluşturur ve bu metastazların tanınması yeni ve tekrarlayan malignitelerin erken farkedilmesinde önemlidir (67). Genellikle kanserlerin geç dönem bulgusudur ve kötü prognoz işareti olarak düşünülür (68). Kadınlarda memeden sonra ikinci, erkeklerde ise birinci sırada en sık cilde metastaz yapan tümör malign melanomadır. Deri metastazları erkeklerde baş-boyun, göğüs ön yüzü ve karın bölgesine yerleşirken, kadınlarda daha çok göğüs ön yüzü ve karın bölgesine yerleşir. Genellikle primer tümörün histolojik tipinden bağımsız benzer görünümle ortaya çıkarlar. Çoğunlukla deri renginde ya da morumsu kırmızı, ağrısız, ülser olabilmeyen, tek ya da birden çok sayıda dermal veya subkutan nodüller şeklinde izlenirken daha az olarak sklerotik plaklar, hemanjiom benzeri lezyonlar şeklinde de görülebilirler (69–71) (**Şekil 23**).

Akciğer kanseri, kutanöz metastaz vakalarının %1.8-7.6'sının nedenidir. Erkeklerde melanomdan sonra ikinci en sık kutanöz metastaz yapan kanser çeşididir. Sıklıkla üst lop kanserleri cilde metastaz yapmaktadır. Büyük hücreli ve adenokanserler cilde daha çok metastaz yaparken, küçük hücreli kanserler daha az metastaz yaparlar (72,73).

Akciğer kanserinin deri metastazları %30-40 squamöz, %20-30 adenomatöz, %40 indifferansiyel değişiklikler gösterir (71). Deride az veya orta derecede diferan-



Şekil 23: Akciğer kanseri metastazı genellikle soliter nodüller şeklinde ortaya çıkar (74).

siye adenokarsinoma varlığında primer taramada önce akciğerler akla gelmelidir. Diferansiye olmamış deri metastazlarında melanoma dışlandıktan sonra ikinci olarak akciğerler taranmalıdır. Deride squamöz hücreli karsinom metastazı saptandığında ise ağız içi ve özafagustan sonra akciğerler taranmalıdır (69).

Son yıllarda moleküler hedefli tedavilerin kullanımında hızlı bir artış olmuştur. Özellikle küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tedavisinde kullanılan epidermal büyüme faktörü reseptör inhibitörlerinin (EGFRI) sağkalıma önemli katkıları olduğu görülmektedir. Bu ajanın kullanıma girmesiyle geleneksel kemoterapi veya radyoterapi ile daha az görülebilen dermatolojik toksisiteler bildirilmiştir. Bu toksisiteler, genellikle akneiform döküntü, kseroz, pruritus, paronşi, saç değişiklikleri ve mukozit şeklinde kendini gösterir (**Şekil 24–26**). Genel insidans; deri döküntüsü %47-100,



Şekil 24: Papüler ve püstüler lezyonlar (76).



Şekil 25: Kserozis (76).



Şekil 26: Paronişi (76).

kseroz %10-49, pruritus %8-5, paronişi %3-25, saç anormallikleri %0-13, mukozit %0-44 oranlarındadır. Cilt reaksiyonları monoklonal antikorlarda (mAb) tirozin kinaz inhibitörlerinden (TKI) daha sık görülür. Cilt toksisiteyi genellikle enfeksiyona, ağrıya, rahatsızlığa yol açar, bu durum yaşam kalitesini ve hastaların anti-kanser tedavilerini büyük ölçüde etkileyebileceğinden önemlidir. Tedavide glukokortikoidler ve antibiyotikler kullanılır (75,76).

Paraneoplastik Deri Bulguları

Kansere eşlik eden ancak malign potansiyel taşımayan lezyonlar olarak bilinen bu lezyonlar kanserli hastaların yaklaşık %7-15'inde saptanabilmektedir. Kanserden önce görülebilmeleri nedeniyle erken tanıda önemlidirler. Kanserle birlikte veya daha sonra da deride saptanabilirler (69). Akantozis Nigrikans, Eritema Giratum Repens, Akkiz Hipertrikozis Lanuginoza daha çok akciğer kanserleri ile ilişkili paraneoplastik deri lezyonlarıdır.

Akantozis Nigrikans; özellikle mide adenokarsinomlarına eşlik etmekle birlikte akciğer adenoca, squamöz ve küçük hücreli karsinomlarıyla da birlikte görülebilir. Genellikle boyun, axilla, inguinal bölge, antekubital, popliteal fossa ve göbek gibi kıvrımlı alanlara simetrik olarak yerleşen, deriye kadifemsi görünüm veren hiperpigmente, hiperkeratozik, verrüköz plaklar ile karakterize lezyonlardır (3,69,77).

Eritema Giratum Repens; daha çok akciğer, mide, safra kesesi, prostat, göğüs kanserleri ile birlikte görülebilen, deriden hafif kabarık, eritemli, squamli dalgalar halinde yayılan lezyonlar nedeniyle derinin ağaç deseni görünümü aldığı bir tablodur. Daha çok gövde ve ekstremitelere yerleşir (77).

Akkiz Hipertrikozis Lanuginoza; bronş, safra kesesi, rektum kanserlerine eşlik eden yüz ve gövdede lanugo benzeri kılların aşırı büyümesi ile karakterize bir tablodur (3,77).

Palmar akantoz; bronş kanserlerine eşlik eden, avuç çizgilerinin belirginleştiği ve avuç içinin kalınlaştığı, ellere kadifemsi veya bal peteği görünümü veren lezyonlardır. Akantozis nigrikans ile birlikte bulunabilir (3).

Bazex Sendromu; özellikle akciğer, farinks, özafagus ve dil kanserine eşlik eden el, ayak, burun ve kulakta simetrik yerleşen, eritemli, psöriaziform lezyonlardır. Lezyonlar daha sonra diz, dirsek, gövdeye doğru yayılır ve tırnaklarda subungual hiperkeratoz görülür (3,77).

Akkiz İktiyozis; daha çok Hodgkin hastalığı olmak üzere akciğer, göğüs ve serviks kanserlerine eşlik eden özellikle ekstremitelerde sonradan ortaya çıkan deri kuruluğu ve squamalar ile karakterize bir tablodur (3).

Karsinoid sendromda; serotonin salınımına bağlı yüz, boyun ve göğüste epizodik flushing görülür.

Lipoid Proteinozis

Lipoid Proteinozis (LP); otozomal resesif kalıtmı, nadir görülen, deri ve mukozalarda inflamatuvar olmayan, sarımsı-beyaz, balmumu renginde papüller ile karakterize bir tablodur. Yüz, aksilla, el parmakları ve skrotum en sık yerleşim yeridir. Göz kapaklarının kenarında boncuk gibi dizilmeleri ve dudaklarda sarı renk değişikliği tipiktir. Dil infiltrasyonu, larinks infiltrasyonu neticesi doğumda ilk bulgu olarak ortaya çıkan ses kısıklığı, trakea ve bronş infiltrasyonu sonucu solunum yetmezliğine neden olan darlıklar izlenir (78,79).

Amiloidozis

Amiloidoz, proteinokazeöz bir maddenin farklı organlarda anormal depolanması ile karakterizedir. Sistemik ve lokalize olarak sınıflandırılır. Her iki formda akciğer tutulumu görülebilir. Akciğerde nodüller, interstisyel patern, laringotrakeal infiltrasyon şeklinde ortaya çıkabilir. Deri tutulumu sistemik formun bir parçası olabileceği gibi lokalize deri amiloidozu olarak ta karşımıza çıkabilir. En çok primer ve myeloma ile ilişkili formlarda görülür. En sık karşılaşılan deri lezyonları kan damarlarının amiloid infiltrasyonu nedeniyle, spontan veya minör travmayla ortaya çıkan peteşi, purpura ve ekimozlardır. Purpuralar özellikle fleksural bölgelerde görülürken göz çevresinde de görülmesi sistemik amiloidozun klasik ve karakteristik bulgusudur. Amiloidozun diğer karakteristik deri lezyonu daha çok göz kapakları, burun çevresi ve fleksural bölgelere yerleşen, kaşıntısız, hassas olmayan, parlak, düz papüllerdir. Balmumu görünümünde parlak plaklar ise daha çok yüz ve ellere

yerleşir. Difüz infiltrasyonda eller, ayaklar ve yüzde sklerodermatik bir görünüm izlenir. Histopatolojik olarak amiloid fibrillerin görülmesi ve özel boyama yöntemleri ile tanı konur (80,81).

Ehler Danlos Sendromu

Tip III prokollajen zincirlerini şifreleyen genin mutasyonunun neden olduğu eklem laksitesi, aşırı deri elastikiyeti, deri ve kan damarlarının frajilitesi ile karakterize kalıtsal bir bağ dokusu hastalığıdır. Akciğerlerde trakeobronkomegali, amfizem, pulmoner arter ve aort disseksiyonu, hematoraks, pnömotoraks görülebilir (82). Deri elastikiyeti ana bulgudur. Deri çekilince uzar ancak bırakılınca eski halini alır. Göz altı kıvrımları artmış, el, ayak ve yüzde yaşlı derisi görünümü oluşabilir. Travma alanlarında yara iyileşmesi gecikir ve atrofik skar dokusu bırakır. Tekrarlayan travma alanlarında yalancı tümörler, özellikle ekstremitelerde kalsifiye olmuş sert subkutan nodüller görülebilir (83,84). Ehler-Danlos sendromu ve cutis laxa, Mounier – Kuhns ve Klippel-Trenaunay sendromları ile ilişkilendirilmiştir.

Kutis Laksa

Kutis Laksa, kalıtsal ya da akkiz olabilen elastik dokunun heterojen bir grup hastalığıdır. Akciğer, aorta, gastrointestinal sistem, genitoüriner sistemi tutabilen, yaygın deri elastikiyeti ile karakterize bir grup hastalıktır. Dermiste elastik liflerin sayısının azalması nedeniyle deri gevşektir ve sarkmalar gösterir. Akkiz formların %50'den fazlası inflamatuvar bir olayı takip eder (83,85). Örneğin ürtiker, anjioödem, sistemik lupuseritematozis, eritema multiforme, Sweet sendromu, lenfomalardan sonra gelişebilir (83,86). Akkiz form lokal deri tutulumu ile seyredebileceği gibi akciğerde amfizem, aort ruptürü, kor pulmonaleyi de içeren sistemik tutulumla karşımıza gelebilir. Otozomal dominant formu genellikle iç organları tutmaz.

Sweet Sendromu

“Akut febril nötrofilik dermatoz” olarak da isimlendirilen bu sendrom ateş, nötrofil sayısında artış, dermiste nötrofillerin yoğun infiltrasyonu, ağrılı kırmızı renkli papül, nodül ve plaklarla karakterizedir (87). Deri dışında akciğer, kemik, eklem, böbrek, karaciğer, gastrointestinal sistem, santral sinir sistemi gibi multisistemik tutulum gösterebilir. Akciğerlerde yama tarzı pnömonik infiltrasyonlar, homojen opaasiteler, interstisyel pnömoni ve plevral sıvı karşımıza gelebilir (88).

Sweet Sendromu; özellikle 30-50 li yaşlardaki kadınları etkileyen ve mukoza lezyonlarının daha az görüldüğü "idiyopatik form", hematolojik malignansiler başta olmak üzere "kansere eşlik eden form" ve özellikle granülosit koloni stimüle edici faktörün neden olduğu "ilaçlara bağlı form" olmak üzere 3 farklı formda ortaya çıkabilir. Deri lezyonları, özellikle üst ekstremitelerde, yüz ve boyuna yerleşen, büyüme eğiliminde, skar bırakmadan iyileşen hassas ve ağrılı lezyonlardır. Bazı durumlarda hemorajik büller ve ülserasyonlar, jeneralize formlar görülebilir. Tedavide ilk seçenek kortikosteroidlerdir (87,89,90).

Degos Hastalığı

Küçük damarlarda tromboz ile karakterize lenfositik bir vaskülit olan bu hastalık 'malign atrofik papüloz' olarak da adlandırılır (**Şekil 27**). Deri, gastrointestinal sistem ve nörolojik tutulum sık görülür. Akciğer dahil birçok organda infarktüslere neden olur. Gastrointestinal sistemde perforasyon ve peritonite neden olabilir ve bu bulgular deri lezyonlarından birkaç ay sonra ortaya çıkar. Deri lezyonları, özellikle gövde ve üst ekstremitelere yerleşen, genellikle asemptomatik, aynı hastada farklı gelişim evreleri gösterebilen tipik lezyonlardır. 2-5 mm çapında pembe, gri veya sarı renkte küçük, sert papül olarak başlayan lezyonun birkaç gün sonrasında ortasında beyaz atrofik alan oluşur. Bu alan eritemli, hafif kabarıklıkla çevrilidir. Bu sınır kaybolduğunda su çiçeği skarını andıran alanlar kalır. Genellikle prognoz kötüdür. Tedavide fibrinolitik ajanlar, antikoagulanlar ve immünosupresifler kullanılmaktadır (91,92).

Eritema Multiforme, Stevens-Johnson Sendromu, Toksik Epidermal Nekroliz

Klasik olarak aynı hastalığın farklı şiddetteki formları olarak kabul edilmektedirler.

Eritema Multiforme (EM); etyolojisinde başta herpes ve mikoplazma olmak üzere genellikle infeksiyonların olduğu, ilaçların da etyolojide yer aldığı, tekrarlayıcı



Şekil 27: Degos hastalığında alt ekstremitelerde dağınık yerleşimli tipik lezyonlar (92).

cı, kendini sınırlayan bir hastalıktır. Lezyonlar genellikle el, ayak ve ekstremitelerin ekstansör yüzlerine simetrik olarak yerleşirler. Minör ve major formları mevcuttur. Minör formda lezyonlar yuvarlak, koyu kırmızı renkte, ortası daha siyanotik olan purpurik, vezikülerpapül veya plaklar şeklindedir. Görünümleri nedeni ile hedef tah-tasına benzetilir. Major formda vezikülobüllöz lezyonlar ağırlıktadır ve mukozal tutulum daha çok görülür (3) (Şekil 28).

Stevens-Johnson Sendromu (SJS) ve Toksik Epidermal Nekroliz (TEN) aynı olayın farklı şiddetteki formlarıdır. Etkilenen deri bölgesi %10'un altında ise SJS, %10-30 arasında ise SJS-TEN overlap, %30'dan fazla ise TEN olarak adlandırılır (93,94). Genellikle etyolojide ilaç reaksiyonları vardır. En sık sülfonamidler, nonsteroid anti inflamatuvar ilaçlar, antikonvülzanlar, penisilin ve tetrasiklin grubu antibiyotikler ve allopurinoldür (95). Genellikle prognoz kötüdür. Ağız, göz, genital mukoza, solunum yolları mukozası tutulumu yaygındır. Deri lezyonları ortaya



Şekil 28: Eritema Multiforme (3).



Şekil 29: Stevens-Johnson Sendromu'nda mukozal tutulum (3).



Şekil 30: Sarı tırnak sendromu (61).

çıkmadan 2-3 gün önce ateş, konjonktivit, kaşıntı, öksürük gibi semptomlar ortaya çıkar. Genellikle mukozalar önce tutulur. Yüz ve gövdenin üst kısmından başlayan ağrılı, koyu kırmızı, eritemli maküller, düzensiz hedef benzeri lezyonlar görülür. Etkilenen alanlarda büller gelişir ve tipik olarak epidermis tam kat halinde soyulur (**Şekil 29**). Göz tutulumu tipik ve ciddidir, %40 oranında sekel bırakır (93,95). Üst solunum yolu hasarı, pnömoni, pnömotoraks, mediastinal amfizem, sıvı-elektrik dengesi bozukluğu, sepsis önemli komplikasyonlarıdır. Tedavide sebep olan ilaç kesilir ve destekleyici tedavi yapılır (96).

Çomak Parmak, Sarı Tırnak Sendromu, Atopik Dermatit

Çomak parmak; Proksimal tırnak kıvrımı ile tırnak yatağı arasındaki açının artarak 180 derecenin üzerine çıkması ile birlikte distal falanksta yumuşak doku artışının izlenmesi durumudur. İdiyopatik veya sekonder nedenlerle ortaya çıkabilir. Siyanotik konjenital kalp hastalıkları, bronkopulmoner hastalıklar, siroz, crohn-ülseratif kolit, maligniteler, endokrinolojik hastalıklar, malabsorbsiyon başlıca sekonder nedenlerdir (32).

Sarı tırnak sendromu; muhtemelen lenfatik damarların konjenital hipoplazisi nedeni ile ortaya çıkan, sarı renkli, kalın, mat, yavaş büyüyen ve üzerinde transvers çizgiler bulunan tırnaklara kronik sinüzit, bronşektazi, plevral sıvı, özellikle ekstremiteelerde lenfödem gibi bulguların eşlik ettiği bir durumdur (**Şekil 30**). Etiyolojide; malignite, immunolojik bozukluklar, endokrinolojik bozukluklar, romatoid artrit, AIDS, D-penisilamin kullanımı olabileceği bildirilmiştir (32,53,97).

Atopik Dermatit; patogenezinde immunolojik, genetik, farmakolojik faktörlerin olduğu, çoğunlukla çocukluk döneminde ortaya çıkan, aile öyküsü, alerjik rinit ve astım ile birliktelik gösteren, kronik olarak tekrarlayan, kaşıntılı lezyonlardır (98). Klinik olarak olmazsa olmaz bulgu olan kaşıntı ile birlikte eritem, papül, papülovezikül, krut, likenifikasyon, ekzoriasyon, deri kuruluğu ile karşımıza çıkabilir. Lezyonların görünümü ve dağılımı yaşlara göre değişir.

KAYNAKLAR

1. English JC, Patel PJ, Greer KE. Sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 725-43.
2. Provost TT, Moller DR, Royal W. Sarcoidosis. In: Provost TT, Flynn J A, editors. *Cutaneous medicine*. London: BC Decker; 2001. p. 513-23.
3. Habif TP. *Clinical dermatology*. 3th ed. St Lois: Mosby; 1996. p. 702-12.
4. Young RJ, Gilson RT, Yanase D, Elston DM. Cutaneous sarcoidosis. *Int J Dermatol* 2001; 40: 249-53.

5. Sharma OP. Sarcoidosis of the skin. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Goldsmith AK, Katz SI, Fitzpatrick TB, editors. *Dermatology in general medicine*. 5th ed. NewYork: Mc Graw-Hill; 1999. p. 2099-106.
6. Başaran Demirkazık F. İnterstisyel Akciğer Hastalıklarının Tanı ve Takibinde Radyolojinin Rolü. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi 2014*; 2: 291.
7. Requena L, SanchezYus E. Erythema nodosum. *Dermatol Clin*. 2008; 26: 425-38.
8. Tekin NS. Sarkoidoz. *Turk J Dermatol* 2012; 6: 80-6.
9. Gawkrödger DJ. Mycobacterial infections. In: Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG, Champion RH, Burton JL, editors. *Textbook of dermatology*. 6th ed. Oxford: Blacwell-Science, 1998. p. 1181-214.
10. Baykal C. Deri tüberkülozu: 64 olgunun retrospektif değerlendirmesi. *Türkderm* 2001; 35: 103-7.
11. Tüzün Y, Mat MC. Mikobakteri hastalıkları. In: Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransü O, editors. *Dermatoloji*. İstanbul: Nobel; 1993. p. 121-43.
12. James WD, Berger TG, Elston DM, editors. *Andrews' Diseases of the Skin*. *Clinical Dermatology*. 10th ed. Canada: Saunders Elsevier; 2006. p. 333-42.
13. Pereira MB, Gomes MK, Pereira F. Tuberculosis verrucosa cutis associated with tuberculous lymphadenitis. *Int J Dermatol* 2000; 39: 856-8.
14. Saral Y, Coskun BK, Ozturk P, Bulut Y, Cobanoğlu B. Multiple metastatic tuberculosis abscesses in a patient with Pott disease and lung tuberculosis: a case report. *J Cutan Pathol* 2005; 32: 629-33.
15. Panzarelli A, Acosta M, Garrido L. Tuberculosis cutis orrificialis. *Int J Dermatol* 1996; 35: 443-4.
16. High WA, Evans CC, Hoang MP. Cutaneous miliary tuberculosis in two patients with HIV infection. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 110-3.
17. Mitsuishi T, Lida K, Kawana S. Papulonecrotic tuberculid with spontaneous remission. *J Dermatol* 2006; 33: 112-4.
18. Park Ym, Hong JK, Cho SH, Cho BK. Concomitant lichen scrofulosorum and erythema induratum. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 841-3.
19. Uzun O, Erkan L, Akpolat I, Findik S, Atici AG, Akpolat T. Pulmonary involvement in Behçet's disease. *Respiration* 2008; 75: 310-21.
20. Boyvat A. Behçet Hastalığında Deri ve Mukoza Belirtileri. *Türkderm* 2009; 43: 42-7.
21. Alpsoy E, Zouboulis CC, Ehrlich GE. Mucocutaneous Lesions of Behçet's disease. *Yonsei Med J* 2007; 48: 573-85.
22. Alpsoy E, Aktekin M, Er H, Durusoy C, Yılmaz E. A randomized, controlled and blinded study of papulopustular lesions in Turkish Behçet's patients. *Int J Dermatol* 1998; 37: 839-42.
23. Alpsoy E, Donmez L, Onder M, Gunasti S, Usta A, Karıncaoğlu Y, et al. Clinical features and natural course of Behçet's disease in 661 cases: a multicentre study. *Br J Dermatol* 2007; 157: 901-6.
24. Azizlerli G, Ozarmagan G, Ovül C, Sarica R, Mustafa SO. A new kind of skin lesion in Behçet's disease: Extragenital ulcerations. *Acta Derm Venereol* 1992; 72: 286.
25. Lee ES, Bang D, Lee S. Dermatologic Manifestation of Behçet's Disease. *Yonsei Med J* 1997; 38: 380-9.
26. Davis MDP, Daoud MS, McEvoy MT, Daniel Su WP. Cutaneous manifestations of Churg-Strauss syndrome: A clinicopathologic correlation. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 199-203.
27. Mandell BF, Hoffman GS. Systemic necrotizing arteritis. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Goldsmith AK, Katz SI, Fitzpatrick TB, editors. *Dermatology in general medicine*. 5th ed.

- NewYork: Mc Graw-Hill; 1999. p. 034-44.
28. Leiferman Km. Syndromes associated with eosinophilia. In: Sams WM, Lynch PJ, editors. *Principles and practise of dermatology*. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone; 1996. p. 677-82.
 29. Kim HS, Chun Y. Hypereosinophilic syndrome: Correlation between clinical severity and cutaneous microthrombi. *Int J Dermatol* 2001; 40: 330-2.
 30. Walsh JS, Gross DJ. Wegener's granulomatosis involving the skin. *Cutis* 1999; 64: 183-6.
 31. Hellmann DB, Provost TT. Vasculitis. In: Provost TT, Flynn JA editors. *Cutaneous medicine*. London: BC Decker; 2001. p. 173-99.
 32. Dawber RPR, Baran R, Berker D. Disorders of nails. In: Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG, Champion RH, Burton JL, editors. *Textbook of dermatology*. 6th ed. Oxford: Blacwell-Science; 1998. p. 2815-68.
 33. Sutej P, Jorizzo JL. Rheumatoid arthritis, rheumatic fever, and gout. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Goldsmith AK, Katz SI, Fitzpatrick TB, editors. *Dermatology in general medicine*. 5th ed. NewYork: Mc Graw-Hill; 1999. p. 2061-7.
 34. Flynn JA, Provost TT. Rheumatoid arthritis. In: Provost TT, Flynn JA editors. *Cutaneous medicine*. London: BC Decker; 2001. p. 201-4.
 35. Köktürk A, Yazar A, Kata Tİ, Koca A. Romotoid artritlin eşlik ettiği bir piyoderma gangrenozum olgusu. *Türkderm* 2002; 36: 221-2.
 36. Schoenfeld SR, Castelino FV. Interstitial lung disease in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 2015; 41: 237-48.
 37. Hausteiu UF. Systemic sclerosis-scleroderma. *Dermatol Online J* 2002; 8: 3.
 38. Sontheimer RD: Dermatomyositis. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Goldsmith AK, Katz SI, Fitzpatrick TB, editors. *Dermatology in general medicine*. 5th ed. NewYork: Mc Graw-Hill; 1999. p. 2009-22.
 39. Callen JP. Dermatomyositis. *Lancet* 2000; 355: 53-7.
 40. Provost TT, Flynn JA. Dermatomyositis. In: Provost TT, Flynn JA, editors. *Cutaneous Medicine*. London: BC Decker; 2001. p. 83-103.
 41. Lee LA. Lupus erythematosus. In: Sams WM, Lynch PJ, editors. *Principles and practise of dermatology*. 2nd ed. New York: Churchill Living-Stone; 1996. p. 581-98.
 42. Faille HB. Dermatological aspects of SLE, especially regarding the ARA/ARC criteria. *Neth J Med* 1998; 53: 141-2.
 43. Provost TT, Flynn JA. Lupus erythematosus. In: Provost TT, Flynn JA, editors. *Cutaneous Medicine*. London: BC Decker, 2001. p. 42-81.
 44. Kapadia N, Haroon TS. Cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus: Study from Lahore, Pakistan. *Int J Dermatol* 1996; 35: 408-9.
 45. Wood GS: Inflammatory diseases that simulate lymphomas: Cutaneous pseudolymphomas. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Goldsmith AK, Katz SI, Fitzpatrick TB, editors. *Dermatology in general medicine*. 5th ed. NewYork: Mc Graw-Hill; 1999. p. 1259-74.
 46. Holubar K. Multicentric reticulohistiocytosis. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Goldsmith AK, Katz SI, Fitzpatrick TB, editors. *Dermatology in general medicine*. 5th ed. NewYork: Mc Graw-Hill; 1999. p. 2095-8.
 47. Mejia R, Dano JA, Roberts R, Wiley E, Cockerell CJ, Cruz PD Jr. Langerhans' cell histiocytosis in adults. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 314-7.
 48. Caputo R. Langerhans cell histiocytosis. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Goldsmith AK, Katz SI, Fitzpatrick TB, editors. *Dermatology in general medicine*. 5th ed. NewYork: Mc Graw-Hill; 1999. p. 1882-92.

49. Piette WW. Benign and malignant disorders of Langerhans cells and histiocytes. In: Sams WM, Lynch PJ, editors. *Principles and practise of dermatology*. 2nd ed. New York: Churchill living-stone; 1996. p. 325-32.
50. Dal Sasso AA, Belém LC, Zanetti G, Souza CA, Escuissato DL, Irion KL, et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome. State-of-the-art review with emphasis on pulmonary involvement. *Respir Med* 2015; 109: 289-96.
51. Birt AR, Hogg GR, Dube WJ. Hereditary multiple fibrofolliculomas with trichodiscomas and acrochordons. *Arch Dermatol* 1977; 113: 1674-7.
52. Shovlin CL, Letarte M. Hereditary haemorrhagic telangiectasia and pulmonary arteriovenous malformations: issues in clinical management and review of pathogenic mechanisms. *Thorax* 1999; 54: 714-29.
53. Franks AG. Cutaneous aspects of cardiopulmonary disease. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Goldsmith AK, Katz SI, Fitzpatrick TB, editors. *Dermatology in general medicine*. 5th ed. NewYork: Mc Graw-Hill; 1999. p. 1935-45.
54. Morelli JG. Disorders of vascular tissue. In: Sams WM, Lynch PJ, editors. *Principles and practise of dermatology*. 2nd ed. New York: Churchill Living-stone; 1996. p. 275-89.
55. Provost TT. Tuberous sclerosis. In: Provost TT, Flynn JA, editors. *Cutaneous Medicine*. London: BC Decker; 2001. p. 503-6.
56. Castro M, Shepherd CW, Gomez MR, Lie JT, Ryu JH. Pulmonary tuberous sclerosis. *Chest* 1995; 107: 189-95.
57. Moss J, Avila NA, Barnes PM, Litzenberger RA, Bechtle J, Brooks PG, et al. Prevalence and clinical characteristics of lymphangiomyomatosis (LAM) in patients with tuberous sclerosis complex. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 669-71.
58. Goldsmith LA. Tuberous sclerosis complex. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Goldsmith AK, Katz SI, Fitzpatrick TB, editors. *Dermatology in general medicine*. 5th ed. NewYork: Mc Graw-Hill; 1999. p. 2148-51.
59. Jozwiak S, Schwartz RA, Janniger CK, Michalowicz R, Chmielik J. Skin lesions in children with tuberous sclerosis complex: their prevalence, natural course, and diagnostic significance. *Int J Dermatol* 1998; 37: 911-7.
60. Caldemeyer KS, Mirowski GW. Tuberous sclerosis. Part I. Clinical and central nervous system findings. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 448-9.
61. Sidbury R, Nelson L. Turcios. *Pulmonary Manifestations of Dermatologic Diseases* 2009: 256-73.
62. Provost TT. Neurofibromatosis. In: Provost TT, Flynn JA, editors. *Cutaneous Medicine*. London: BC Decker; 2001. p. 507-10.
63. Aoki Y, Kodama M, Mezaki T, Ogawa R, Sato M, Okabe M, et al. Von Reclinghausen disease complicated by pulmonary hypertension. *Chest* 2001; 119: 1606-8.
64. Israel-Asselain R, Chebat J, Sors C, Basset F, Lerolland A. Diffuse interstitial pulmonary fibrosis in a mother and son with von Recklinghausen's disease. *Thorax* 1965; 20: 153-7.
65. Pivnic EK, Riccardi VM. The neurofibromatoses complex. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Goldsmith AK, Katz SI, Fitzpatrick TB, editors. *Dermatology in general medicine*. 5th ed. NewYork: Mc Graw-Hill; 1999. p. 2152-8.
66. Caldemeyer KS, Mirowski GW. Neurofibromatosis type 1. Part I clinical and central nervous system manifestations. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 1025-6.
67. Alcaraz I, Cerroni L, Rütten A, Kutzner H, Requena L. Cutaneous metastases from internal malignancies: a clinicopathologic and immunohistochemical review. *Am J Dermatopathol* 2012; 34: 347-93.

68. Saeed S, Keehn CA, Morgan MB. Cutaneous metastasis: a clinical, pathological, and immunohistochemical appraisal. *J Cutan Pathol* 2004; 31: 419-30.
69. Brenner S, Tamir E, Maharshak N, Shapira J. Cutaneous manifestations of internal malignancies. *Clin Dermatol* 2001; 19: 290-7.
70. Provost TT. Cutaneous metastasis. In: Provost TT, Flynn JA, editors. *Cutaneous Medicine*. London: BC Decker; 2001. p. 357-66.
71. Ürer SM, Saraçoğlu ZN, Sabuncu İ, Özkan M, Doğan C. Deri metastazı olan iki akciğer kanseri olgusu. *T Klin Dermatoloji* 1996; 6: 152-4.
72. Kovacs KA, Hegedus B, Kenessey I, Timar J. Tumor type-specific and skin region-selective metastasis of human cancers: another example of the "seed and soil" hypothesis. *Cancer Metastasis Rev* 2013; 32: 493-9.
73. Lookingbill DP, Spangler N, Helm KF. Cutaneous metastases in patients with metastatic carcinoma: a retrospective study of 4020 patients. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 228-36.
74. Strickley JD, Jenson AB, Jung JY. Cutaneous Metastasis. *Hematol Oncol Clin North Am* 2019; 33: 173-97.
75. Tischer B, Huber R, Kraemer M, Lacouture ME. Dermatologic events from EGFR inhibitors: The issue of the missing patient voice. *Support Care Cancer* 2017; 25: 651-60.
76. Peng Y, Li Q, Zhang J, Shen W, Zhang X, Sun C, Cui H. Update review of skin adverse events during treatment of lung cancer and colorectal carcinoma with epidermal growth receptor factor inhibitors. *Biosci Trends* 2019; 12: 537-52.
77. McLean DI, Haynes HA. Cutaneous manifestations of internal malignant disease. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Goldsmith AK, Katz SI, Fitzpatrick TB, editors. *Dermatology in general medicine*. 5th ed. NewYork: Mc Graw-Hill; 1999. p. 2106-20.
78. Bozdağ KE, Gül Y, Araman A. Lipoid proteinosis. *Int J Dermatol* 2000; 39: 203-4.
79. Lapiere M. Lipoid proteinosis. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Goldsmith AK, Katz SI, Fitzpatrick TB, editors. *Dermatology in general medicine*. 5th ed. NewYork: Mc Graw-Hill; 1999. p. 1825-29.
80. Breathnach SM. Amyloidosis of the skin. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Goldsmith AK, Katz SI, Fitzpatrick TB, editors. *Dermatology in general medicine*. 5th ed. NewYork: Mc Graw-Hill; 1999. p. 1756-65.
81. Ahmed I, Cronk JS, Crutchfield CE, Dahl MV. Myeloma-associated systemic amyloidosis presenting as chronic paronychia and palmodigital arthematous swelling and induration of the hands. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 339-42.
82. Kawabata Y, Watanabe A, Yamaguchi S, Aoshima M, Shiraki A, Hatamochi A, et al. Pleuropulmonary pathology of vascular Ehlers–Danlos syndrome: Spontaneous laceration, haematoma and fibrous nodules. *Histopathology* 2010; 56: 944-50.
83. Pyeritz RE, Provost TT. Inherited connective tissue diseases. In: Provost TT, Flynn JA, editors. *Cutaneous Medicine*. London: BC Decker; 2001. p. 287-97.
84. Wenstrup RJ. Heritable disorders of connective tissue with skin changes. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Goldsmith AK, Katz SI, Fitzpatrick TB, editors. *Dermatology in general medicine*. 5th ed. NewYork: Mc Graw-Hill; 1999. p. 1835-47.
85. Chartier S, Faucher L, Tousignant J, Rochette L. Acquired cutis laxa associated with cutaneous angiocentric T-cell lymphoma. *Int J Dermatol* 1997; 36: 772-6.
86. George S, Jacob M, Pulimood S, Chandi SM. Cutis laxa. *Clin Exp Dermatol* 1998; 23: 211-3.
87. Cohen PR, Kurzrock R. Sweet's syndrome: A neutrophilic dermatosis classically associated with acute onset and fever. *Clin Dermatol* 2000; 18: 265-82.

88. *Vignon-Pennamen MD. The extracutaneous involvement in the neutrophilic dermatoses. Clin Dermatol 2000; 18: 339-47.*
89. *Wilson BD, Lynch PJ. Sweet's syndrome and related disorders. In: Sams WM, Lynch PJ, editors. Principles and practise of dermatology. 2nd ed. New York: Churchill Living-stone; 1996. p. 671-6.*
90. *Burrall B. Sweet's syndrome (Acute febrile neutrophilic dermatosis). Dermatol Online J 1999; 1: 8.*
91. *Dubertret I. Malignant atrophic papulosis (Dego's disease). In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Goldsmith AK, Katz SI, Fitzpatrick TB, editors. Dermatology in general medicine. 5th ed. NewYork: Mc Graw-Hill; 1999. p. 1157-61.*
92. *Chave TA, Varma S, Patel GK, Knight AG. Malignant atrophic papulosis (Dego's disease): clinicopathological correlations. J Eur Acad Dermatol Venereol 2001; 15: 43-5.*
93. *Becker DS. Toxic epidermal necrolysis. Lancet 1998; 351: 1417-20.*
94. *Le Cleah L, Roujeou JC. Toxic epidermal necrolysis. J Dermatol Treat 1998; 9: 35-7.*
95. *Levine N, Kunkel M, Nguyen T, Ackerman L. Emergency department dermatology. Curr Prob Dermatol 2002; 14: 183-220.*
96. *Huff JC. Erythema multiforme syndromes. In: Sams WM, Lynch PJ, editors. Principles and practise of dermatology. 2nd ed. New York: Churchill Living-stone; 1996. p. 607-17.*
97. *Decoste SD, Imber MJ, Baden HP. Yellow nail syndrome. J Am Acad Dermatol 1990; 22: 608-11.*
98. *Holden CA, Parish WE. Atopic dermatitis. In: Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG, Champion RH, Burton JL, editors. Textbook of dermatology. 6th ed. Oxford: Blacwell-Science; 1998. p. 681-708.*