

50.yıl



Türkiye
Solunum
Araştırmaları
Derneği

SOLUNUM2020

DİJİTAL

2-8 Ekim 2020

KONUŞMA ÖZETLERİ

www.solunumdjital.com

SOLUNUMDİJİTAL

KRONİK TROMBOEMBOLİK PULMONER HİPERTANSİYON

Prof. Dr. H.Tankut Akay, F.A.C.S

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH); Pulmoner Tromboemboli (PTE)'nin uzun dönemde önemli mortalite ve morbiditeye neden olan geç dönem komplikasyonu olarak ortaya çıkan masif, tekrarlayan ve /veya organize olan trombüslerin ya da damar duvarı yeniden biçimlenmesinin (remodeling) pulmoner damarları tıkanması ve kan akımını yavaşlatması sonucunda oluşan prognozu kötü bir hastalıktır. Hastalıkta pulmoner damar direnci artar, pulmoner arter basıncı yükselir ve hastalık giderek ilerleyerek, sağ kalp yetersizliği ve ölümlle sonuçlanabilir. Pulmoner hipertansiyon sınıflamasında grup 4 içerisinde yer alan Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon (KTEPH) tanısı aşağıdaki kriterlerin varlığında konulabilmektedir; Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon (KTEPH) tanısı aşağıdaki kriterlerin varlığında konulabilmektedir;

Önceden bilinen pulmoner tromboemboli (PTE) atağı olsun ya da olmasın; sintigrafide en az segmental düzeyde perfüzyon defektlerinin Bilgisayarlı Tomografi (BT)'de ve/veya Manyetik Rezonans (MR) anjiyografide, ve/veya pulmoner anjiyografide intraluminal dolum defektleriyle beraber olması,

Sağ kalp kateterizasyonu ile pulmoner hipertansiyon tanısının kesinleştirilmesi, istirahat halinde ortalama pulmoner arter basıncının (PAB) ≥ 25 mm-Hg ve pulmoner kapiller wedge basıncının 15 mm-Hg'in altında olması, Ve bu bulguların hasta en az 3 ay süre ile etkili antikoagülan kullandıktan sonra elde edilmiş olması gerekmektedir.

KTEPH'te tedavi kararı Göğüs Hastalıkları; Kardiyoloji, Kalp ve Damar Cerrahisi , Radyoloji, Nükleer Tıp, Anestezi ve Yoğun Bakım uzmanlarından oluşan multidisipliner bir yaklaşımla verilmelidir. KTEPH tanısı konulan hastalarda küratif tedavi bir açık kalp ameliyatı olan pulmoner endarterektomi ameliyatıdır. Ameliyat kararında hasta semptomlarının şiddeti, pulmoner hipertansiyonun derecesi ve sağ ventrikül yetmezliği önemli kriterleri önemli olmakla beraber en önemli parametre pulmoner hipertansiyonun ve sağ ventrikül yetmezliğinin derecesi ile obstrüksiyonun seviyesi ve ulaşılabilirliğidir.

KTEPH'de medikal tedavi esas olarak 3 hasta grubunda düşünülmelidir. a)Endarterektomi materyalinin çok distalde kalması nedeni ile anatomik olarak endarterektomiye uygun olmayan hastalar, b) PEA sonrası persistan pulmoner hipertansiyonu olan hastalar c) Eşlik eden komorbid durumlar nedeniyle PEA'nin multidisipliner konsey kararı ile çok riskli bulunduğu hastalardır. KTEPH'da klasik medikal tedavi diüretik, oksijen tedavisi ve yaşam boyu antikoagülan tedaviden oluşmaktadır. Spesifik tedavi olarak Riociguat onay almış ilk ve tek medikal tedavi olarak kabul edilmektedir. Perkütan pulmoner anjiyoplastinin rolü ileri değerlendirme gerektirir ve KTEPH tedavisi için PEA'yı tamamlayıcı bir rolü mevcuttur ancak kullanımı halen dünyada ve ülkemizde yaygın değildir.

GÜNCEL REHBERLER EŞLİĞİNDE KRONİK ÖKSÜRÜK

Doç. Dr. Kurtuluş Aksu

Öksürük, aspirasyonu önleyen ve hava yolu temizliğini sağlayan koruyucu hayati bir reflekstir. Bununla birlikte, patolojik olarak uzun süreli öksürük, yetişkinlerin yaklaşık % 10'unu etkileyen yaygın ve iş göremezliğe neden olan bir şikayettir. Avrupa, Amerika ve Okyanusya'da görülme sıklığı, Asya ve Afrika'ya göre daha yaygındır. Şiddetli olduğunda yaşam kalitesinde büyük bir düşüşe neden olur. Özellikle inkontinans gibi komorbiditeler sosyal izolasyona, depresyona ve insan ilişkilerinde bozulmalara yol açar. Öksürük hastalarının tıbbi yardım istemelerinin en yaygın nedenleri, altta yatan ciddi bir hastalık endişesi, kusma, bitkinlik, uyku bozukluğu, telefonda konuşma güçlüğü, idrar kaçırma ve aileye - iş arkadaşlarına verilen rahatsızlık hissidir.

Çok çeşitli hastalıklar kronik öksürük ile ilişkili olabilirken, birincil şikayet olarak kronik öksürük ile başvuran yetişkin hastaların çoğunun öksürüğe aracılık eden nöronal yolların artan duyarlılığını düşündüren özellikleri içeren ortak bir klinik tabloya sahip olduğu giderek daha açık hale gelmiştir. Ek olarak, bu hastaların üçte ikisi kadın ve elli yaşlardadır.

Bazı hastalar yıllarca günlük olarak öksürürken, diğerleri için ise hastalık nökseden ve düzelen bir seyir izler. Dolayısıyla tamamen zamansal bir temele dayanan bir tanımlama yapmak zordur. Uzunluk süresi temelinde kronik öksürüğü tanımlamak, açıkça keyfi bir paradigmadır. İlk çalışmalarda süre olarak Medical Research Council'in kronik bronşit tanımına göre 3 ay kullanmışken, daha yeni kılavuzlar yetişkinlerde kronik öksürük için süreyi 8 hafta olarak kabul etmiştir.

Kronik öksürüğün hastalık yükü ile ilgili kesin veri yoktur. Bu durumun temel nedeni, kronik öksürüğün daha önce klinik bir durum olarak değil, diğer solunum rahatsızlıklarından kaynaklanan bir semptom olarak ele alınmasıdır.

Hekimlerin akciğer grafisi ve fizik muayenesi normal olan kronik öksürük hastalarında rutin olarak akciğer bilgisayarlı tomografisi (BT) taraması yapması önerilmez. Bazı prospektif ve retrospektif kohortlar, öksürük ve normal göğüs radyografisi olan hastaların % 6.5 - 58'inde BT bulgularını tanımlamıştır. Ancak bu bulgularda nedensel ilişki ya belirtilmemiş ya da öksürük ile ilişkili olma olasılığı düşük olarak değerlendirilmiştir. BT'nin radyasyon maruziyetinden kaynaklanan potansiyel kanser riski ile ilgili temel bir endişe vardır. Bu nedenle, potansiyel radyasyon riskinin, özellikle çocuklar ve kadınlar gibi hassas bireylerde olası tanısal verimlere karşı tartılması gerekir.

Klinik öyküye bağlı olarak astım, eozinofilik bronşit, reflü ve özofageal dismotilite ve rinosinüzit için daha ileri araştırmalar düşünülmelidir. Kronik öksürüğü olan hastalarda anti-enflamatuvar tedavi yanıtlarını tahmin etmek için uygun ve pratik testlere ihtiyaç vardır. Bununla birlikte, hala kaliteli kanıt eksikliği vardır. Plasebo kontrollü çalışmalar ile faydalarının değerlendirildiği kronik öksürüğü olan hastalarda eşik seviyeleri konusunda fikir birliği gereklidir. Peptik semptomların yokluğunda, reflü hastalığının araştırılması için 24 saatlik pH izleme yararlı değildir. Bununla birlikte, anormal özofagus fizyolojisi kronik öksürüğü olan hastalarda çok yaygındır ve yüksek çözünürlüklü özofageal manometri, hastaların çoğunda dismotilite yeri ve mekanizması hakkında tanısal bilgi sağlar. Üst solunum yolu semptomları bildiren hastalarda fiber optik laringoskopi yapılabilir. Rinoskopi, tekrarlayan sinüs ve burun iltihabı olan hastalarda poliplerin tanımlanmasında ve tıkalı sinüslerden mukusun temizlenmesinde yardımcı olabilir, ancak burun bulguları doğrudan öksürük ile ilişkili olmadığından rutin laringoskopi, rinoskopi veya sinüs BT'si önerilmez.

EV İZOLASYONU DÖNEMİNDE PULMONER REHABİLİTASYON

Dr. Hülya Doğan

COVID- 19 pandemisi ile birlikte 'evde kal' ve 'sosyal mesafeye dikkat et' çağrıları ile birlikte KOAH'lı hastaların inaktivite düzeyleri daha da artmıştır. COVID-19'dan sonra insanların fiziksel olarak tekrar hareket etmesi için çaba gösterilmelidir. Fiziksel aktiviteyi artırmak, sağlık durumunu iyileştirmek ve salgınlarda dayanıklılığını artırmak için gereklidir. Kas dokusu endokrin bir organ olarak kabul edilmekte ve salgıladığı çeşitli hormon ve sitokinlerle immünmodülasyonda rol oynamaktadır. Evde izolasyona alınan hastaların sedanter bir yaşama geçmesi kaçınılmazdır. Oysa ki sadece 2 hafta süreyle günde atılan adım sayısının 1.500 adım ve daha fazla azaltılması olumsuz olayların başlamasına neden olmaktadır: lipid metabolizmasında bozulma, yağsız kitlede azalma, insülin hassasiyetinde bozulma, visseral yağda artma vb. Bu nedenle pulmoner rehabilitasyon(PR) bu dönemde daha da önem kazanmaktadır. Ancak direkt teması engellemek ve bulaş riskini azaltmak için PR'ın telerehabetasyon ve telekoçluk modelleri uygulanmalıdır. Telerehabetasyon; hastaların evlerinden videokonferans şeklinde fizyoterapist ile online bağlantı kurduğu bir yöntemdir. Bu şekilde gruplar halinde, uzun süreli PR seansları uygulanabilir. Yapılan çalışmalar telerehabetasyon sonrası KOAH'lı hastalarında dispnenin azaldığı, fonksiyonel kapasitenin arttığı ve yaşam kalitesinin iyileştiği saptanmıştır. Telerehabetasyonun geleneksel PR programı kadar etkili ve güvenli olduğu aynı zamanda maliyet etkin bir uygulama olduğu belirtilmiştir. Telekoçluk modelinde ise genellikle pedometre ve akıllı cep telefonları kullanılmıştır. Uzman kişi belirli aralıklar ile hastalarla teşvik edici konuşmalar yapar ve adım sayısına göre teni hedefler belirler. Yapılan çalışmalar ile günde atılan adım sayısının ve 6 dakika yürüme mesafesinin arttığı, yaşam kalitesinin iyileştiği gösterilmiştir. Programın süresi, telefon ile konuşma sıklığı ve süresi, hedeflenen adım sayısı gibi pek çok ayrıntı henüz belirlenmemiştir. Standardize edilmiş bir programın olmaması bu modelin dezavantajdır.

Düzenli fiziksel aktivite, mortalite ve hastane başvurularını azaltır. KOAH'lı hastalar, fiziksel aktivitelerini devam ettirmeleri veya artırmaları konusunda teşvik edilmelidir. KOAH'lı hastalara, denetimli egzersiz eğitimi gerekmeden, düzenli fiziksel aktivite rahatlıkla önerilebilir. Önerilen egzersizler: aerobik egzersiz, germe ve direnç egzersizleridir. Aerobik egzersizler içinde en çok önerilen yürüme, yüzme ve bisiklettir, haftada birkaç kez, yarım saat süreyle yapılmalıdır. Uzun süreli oksijen tedavisi alan KOAH'lı hastalar oksijen inhalasyonu ile bu egzersizleri yapabilir. Büzük dudak solunumu bu hastalar için özellikle önemlidir. Hastalarda ateş , enfeksiyon bulguları, göğüs ağrısı ve bulantı bulunması egzersiz için kontrendikasyondur.

Sonuçlar:

- 1-KOAH'lı hastalarda COVID 19 nedeniyle alınan önlemler fiziksel inaktiviteyi daha da artırmaktadır.
- 2-KOAH'lı hastalarda pulmoner rehabilitasyonun telerehabetasyon ve telekoçluk modeli pandemi döneminde daha uygundur.
- 3-Düzenli fiziksel egzersiz yapmak özellikle KOAH'lı hastalar için çok önemlidir.

COVID-19 HASTASINDA AKILCI ANTİMİKROBİYAL TEDAVİ YAKLAŞIMI

Özhan M.H.

Ege Üniversitesi Göğüs Hastalıkları ABD, İzmir

20 yüzyıl pandemilerini gözden geçirirsek COVID-19 pandemisi ile oldukça fazla benzerlik taşıdıklarını görürüz. H1N1 ile oluşan ve İspanyol gribi olarak adlandırılmış olan 1918 pandemisi en yüksek sayıda popülasyonu etkilemiş (dünya nüfusunun 1/3'ü) ve en yüksek sayıda ölüme (tahmini 50 milyon) neden olmuş pandemidir. Daha sonraki yıllarda oluşan 1958 Asya gribi (H2N2), 1968 HongKong gribi (H3N2) pandemileri ise daha ılımlı yayılma ve ölümlere neden olmuştur. Tüm bu pandemilerde bugün içinde geçerli olan maske kullanma, sosyal mesafeye özen gösterme ve izolasyon yöntemleri işe yaramıştır.

COVID-19 pandemisi ise influenza dışı virüslerle oluşan ilk pandemidir. Aralık 2019 tarihinde Çin/Wuhan'da görülen ilk olgular sonrasında şu ana kadar dünya popülasyonunun yaklaşık 30 milyonunu enfekte etmiş ve bir milyona yakın ölüme neden olmaktadır.

Daha önce yaşanan pandemilerden elde edilen bilgi ve deneyimi bir ölçüde COVID-19 pandemisi için de kullanmak yanlış olmaz. İspanyol gribi hastalarının kadavralarından yapılan çalışmalarda, 96 otopsi olgusunun akciğer doku kültürlerinde %23 oranında pnömokok ve %21 olguda ise mikst solunumsal patojenlerin ürediği gösterilmiştir (1). Histopatolojik değerlendirmede ise, birçok olguda solunumsal patojenler ile oluşmuş bronkopnömoni bulgularının bulunduğu saptanmıştır.

COVID-19 pnömonisi nedeni ile ölen hastalarda yapılan post-mortem çalışılarda da benzer şekilde yüksek oranlarda pnömoni varlığı tespit edilmektedir. Diğer pandemi etkenleri ile oluşan ölüm nedenlerinden farklı olarak COVID-19 ölümlerinde ciddi vasküler hasar ve ARDS benzeri değişiklikler görülmektedir. Bu bulgulardan başka, üç otopsi çalışmasında akciğer parenkiminde bronkopnömoni ve diffüz veya fokal nötrofil birikimi olguların %33-55 oranında gözlemlenmiştir (2).

COVID-19 pnömonisi nedeni ile hospitalize edilen hastalarda yapılan 989 olguyu kapsayan bir çalışmada COVID dışı enfeksiyonlar araştırılmış ve olguların %7,2'sinde bakteriyolojik olarak kanıtlanmış pnömoni saptanmıştır. Bu olguların %3,1'inde toplumdan kaynaklanan etkenler saptanırken %4,7'sinde ise ortalama yatıştan 10 gün sonra gelişen hastane kökenli enfeksiyon etkenleri bulunmuştur (3). Bu hasta grubunda HKP hastalarının TKP hastaları ile karşılaştırıldığında hospitalizasyon süresi, yoğun bakım ihtiyacı ve ölüm oranlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır.

COVID-19 pnömonisine eşlik eden bakteriyel enfeksiyonların derlendiği ve toplamda 3338 olgunun değerlendirildiği 24 çalışmanın meta-analizinde hastane başvuru sırasında ko-enfeksiyon şeklinde pnömoni sıklığı %3,5 ve hastane yatışından sonra gelişen süper-enfeksiyon şeklindeki pnömoni sıklığı ise %14,3 olarak bulunmuştur. Tüm pnömoni hasta oranı ise %6,9 olarak saptanmıştır (4).

İzmir'deki iki üniversite hastanesine yatan COVID-19 pnömoni olgularının antibiyotik kullanma ihtiyacı retrospektif olarak değerlendirildiğinde, 376 olgunun 102'sinde (%27,1) izleyen hekim veya ekipler tarafından antibiyotik başlandığı görülmektedir. Olgular incelendiğinde, ateş dışında C-reaktif protein ve prokalsitonin yüksekliği, HRCT de konsolidasyon bulunması ve lökositozun varlığı antibiyotik başlama nedeni olarak öne çıkmaktadır (yayınlanmamış data). Bu seride, antibiyotik kullanma ihtiyacı duyulan hastaların hastane kalış süresi, yoğun bakım ve mekanik ventilasyon ihtiyacı, ARDS gelişimi ve ölüm oranları antibiyotik kullanılmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak, COVID-19 nedeni ile hospitalize edilen hastalarda daha önceki pandemilerden elde edilen bilgiler ışığında %6-9 oranında eşlik eden pnömoni izlenmektedir. Otopsi çalışmalarında bu oran oldukça yüksek olup %33-55 oranına kadar yükselmektedir. Günlük pratikte ise, antibiyotik kullanma ihtiyacı genellikle daha ağır olgularda ortaya çıkmakta olup hastaneye yatış endikasyonu var olan COVID-19 hasta grubunda %27 oranında antibiyotik tercih edilmektedir.

Kaynaklar:

1-Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS: Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic Influenza: Implications for pandemic Influenza preparedness. J Infect Dis.198(7): 962-70, 2008.

2-Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study. Ann Intern Med. <https://doi.org/10.7326/M20-2003>.

3-Vidal GC, Sanjuan G: Incidence of co-infections and superinfections in hospitalised patients with COVID-19: a retrospective cohort study. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.041>.

4- Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V: Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis

AKCİĞER KANSERİNDE BT TARAMA

TÜRKİYE İÇİN UYGUN TARAMA PROGRAMI NASIL OLMALI?

Prof. Dr. Deniz Köksal

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Ülkemizde kanser hızı hem erkekte hem de kadında dünya ortalamasının üzerindedir. Akciğer kanseri hem dünyada hem de ülkemizde en sık görülen kanser ve kansere bağlı ölüm nedenidir. Akciğer kanseri ülkemizde erkeklerde en sık görülen kanser türü iken kadınlarda beşinci sırada yer almaktadır. Akciğer kanserlerinin büyük çoğunluğunu adenokarsinomlar oluşturmakta ve yıllardır olguların yaklaşık %85'ine lokal ileri veya ileri evrede tanı konabilmektedir.

Akciğer kanseri özellikleri nedeniyle taramaya uygun bir tümördür ve düşük doz bilgisayarlı tomografi (DDBT) ile taramanın mortaliteyi azalttığı, biri Amerika (NLST, 2011), diğeri Avrupa (NELSON, 2020) kökenli iki büyük çalışmada gösterilmiştir. Araştırma koşullarında mortalitenin azaldığı gösterilmekle birlikte araştırma koşullarının sağlanamadığı durumlarda ne gibi sonuçların doğabileceği konusunda çekinceler vardır. Bu nedenle Amerika taramayı geri ödeme programına almış olsa da Avrupa'da henüz taramanın uygulamaya ne şekilde konacağı konusunda tartışmalar devam etmektedir. Konuyla ilgili olarak 15 Mart 2016 tarihinde ülkemizde yapılan bir çalıştayda; ülkemizde akciğer kanserinin epidemiyolojik özellikleri göz önüne alındığında, taramaya uygun bir kanser olduğu, ancak mevcut olanaklarla (alt yapı, insan gücü) yapılmasının yarardan çok zarar verebileceği, ülke çapında uygulamanın güç olduğu, taramanın uygulanabilirliğinin tespiti için pilot çalışma yapılmasının gerektiği belirtilmiştir. Hâlihazırda o günden bugüne çok fazla bir şeyin değişmediği, alınan kararın halen geçerli olduğunu düşünmekteyim.

Akciğer kanserinin DDBT ile taraması kompleks ve tartışmalı bir konudur. Şu an için daha çok faydalı gibi görünüyorsa da, taramanın faydaları ve zararları arasında oldukça hassas bir denge mevcuttur. Bu dengeyi yarar tarafına kaydırılması için, yüksek risk grubundaki kişileri taranması, radyasyon dozunun azaltılması ve DDBT bulgularının (nodül, kanser şüphesi, insidental bulgular) doğru yönetilmesi gereklidir. Bunların sağlanması içinde tarama konusunda deneyimli klinisyenler çalışmalı, protokollere uyum sağlanmalı ve tarama merkezlerinin kalite kontrolü yapılmalıdır.

Ülke çapında akciğer kanseri tarama programının uygulamaya sokulması için öncelikle bir ekip oluşturulmalı ve uygulanabilirlik konusunda ön çalışma yapılmalıdır. Bu ekipte konuyla ilgili hekimler, epidemiyologlar, maliyet analizini çıkarabilecek kişiler ve siyasi erk (Sağlık Bakanlığı, Maliye Bakanlığı) bulunmalıdır. Tarama programına önce pilot bölgede başlanmalı, uygulanabilirlik durumu, uygulamada karşılaşılan sorunlar görülmeli, maliyet-etkinlik analizi yapılmalıdır.

Seçilen pilot bölgede, tarama yapılacak yüksek risk grubundaki hedef popülasyon tanımlanmalı, tahmini sayı belirlenmeli ve kurulması gereken merkez sayısı ve kurulacağı yerler belirlenmelidir. Tarama protokolü oluşturulmalı, pozitif taramanın tanımı yapılmalı, nodül tanı ve takip protokolleri oluşturulmalıdır. Merkezlere uygun BT cihazları alınmalı, gerekli donanımlar sağlanmalı ve akredite edilmelidir. Merkezlerde çalışacak multidisipliner ekipler oluşturulmalıdır. Her merkez sigara bırakma programını sistemine entegre etmelidir. Tarama programına alınacak kişi aydınlatılmalı, ortak karar alınmalı ve programa uyum sağlanmalıdır. Oluşturulan tarama merkezleri ortak bir dil kullanmalıdır. Veriler bir merkezde toplanmalı, etkin bir şekilde değerlendirilmeli ve raporlanmalıdır. Maliyet her ülke için farklıdır. Ülkemiz için maliyet-etkinlik analizi yapılmalıdır. Ancak bunlar sağlandıktan sonra, akciğer kanseri tarama programının ülke çapında uygulanabilirliği konusu gündeme gelebilecektir.

KİSTİK/KAVİTER LEZYONLU HASTADA DOĞRU TANIYA GİDEN YOL

Fulsen Bozkuş

Günlük hayatımızda radyolojik görüntülemelerde kavitelere sık rastlanır. Ayırıcı tanıları oldukça geniştir. Bu tanılar arasında çeşitli enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar ve primer veya metastatik maligniteler yer alır. Kaviter akciğer hastalığına ilk yaklaşım, radyolojik olarak saptanan lezyonun kavite olup olmadığını doğrulamak ve bunları klinik ve radyolojik anormalliklerine göre değerlendirmek gerekir.

Kavite, sıklıkla konsolidasyon ve/veya kitle ile ilişkili, kalın duvarlı (>4mm), hava ve/veya sıvı içerikli boşluk olarak tanımlanır. Kavite ile karışabilecek diğer lezyonlar kist, amfizem, enfekte bül, kistik bronşektazidir. Kist, parankim içinde, net olarak fark edilebilir ince duvarlı olan (<2mm) azalmış atenüasyon alanları, amfizem ise, farkedilir bir duvar yapısı bulunmayan, hava dansitesinde fokal lüseni alanlarıdır. Bül, terminal bronşiollerin distalindeki hava boşluklarının destrüksiyonu, dilatasyonu ve bir araya gelmesi ile oluşan, hava içeren akciğer yapılarıdır. Bül terimi 1 cm'den büyük yapılar için kullanılır. Enfekte bül, önceki büllöz hastalığının radyografik kanıtı ve hava-sıvı seviyesinin gelişimi ile oluşur. Kistik bronşektazi ise, bronşların yapısal özelliklerini tümüyle kaybederek kalın duvarlı kistler ile sonlanması ile oluşur ve bronşlar sekresyonlarla dolu kesecikler halini alır. Hava yollarının dallanan ve tübüler yapısı net görülebilir.

Kaviter akciğer hastalığı tanımlandıktan sonra, hastalığın süreci önemlidir. Eğer 12 haftadan daha kısa bir süre ise, akut enfeksiyonlar akla gelmelidir. Bunlar akciğer absesi, nekrotizan pnömoni, septik emboli, fungal enfeksiyonlardır. 12 haftadan daha uzun bir süre var ise, kronik enfeksiyonlar (tüberküloz ve nontüberküloz mikobakteriyel enfeksiyon, fungal ve paraziter enfeksiyonlar), malignite (primer veya metastatik karsinomlar) ve otoimmün hastalıklar (romatoid artrit ve granülomatozis polianjinitis (GPA)) düşünülmelidir.

Burada sunacağımız 33 yaşında kadın hasta, nefes darlığı, hemoptizi ve stridor yakınması ile bize başvurdu. Yaklaşık 1 aydır bu yakınmaları olan hasta, özel bir merkezde hospitalize edilmiş ve kinik düzelme olunca taburcu edilmiş. Yakınmalarının tekrarlaması üzerine kliniğimize gelen hastanın, özgeçmişinde hipotiroidi, gestasyonel diyabet ve glukoz tolerans bozukluğu mevcut idi. Yaklaşık 2 ay kadar önce de kronik seröz otit nedeni ile kulaklarına tüp takılmıştı. Soygeçmişinde özellik yoktu. Sigara alkol kullanımı yoktu. Fizik muayenesi doğaldı. Laboratuvar incelemesinde, lökositoz, sedimantasyon ve CRP yüksekliği mevcuttu. Toraks tomografisinde, trakeada ve her iki ana bronşlarda darlık, bilateral nodüler lezyonlar ve sol alt lob posterior segmentte düzensiz sınırlı kalın duvarlı kaviter lezyon izlenmişti. Hastada öncelikle akut enfeksiyöz nedenler düşünülerek balgam yayma kültür ve kan kültürü gönderildi. Bunlarda üreme saptanmadı. Hastanın risk faktörleri ve BT görüntüleri akciğer absesi, nekrotizan pnömoni, septik emboli ve fungal enfeksiyonları düşündürmedi. Kronik enfeksiyonlardan, tüberküloz ve atipik mikobakteriyel enfeksiyonlar açısından kültürde üreme saptanmadı. Hastanın yaşı ve risk faktörleri göz önüne alındığında malignite ön planda düşünülmedi ve otoimmün hastalıklar yönünden serolojik testleri istendi ve c-ANCA testi pozitif geldi.

ANCA, nötrofil ve monositlerde bulunan intrasellüler antijenlere karşı gelişen antikorlardır. c-ANCA- (sitoplazmik) sitoplazma boyanır ve Proteinaz 3'e (PR3) karşı gelişen antikorlar bu paternden sorumludur. p-ANCA-(perinükleer) nükleus etrafı boyanır ve myeloperoksidaza karşı gelişen antikorlar bu paternden sorumludur. Yaygın olarak kullanılan iki tip ölçüm metodu vardır. İndirek immun florasan (IIF) daha duyarlı, ELISA ise daha özgündür. Optimal yaklaşım; IIF ile önce tarama yapmak, pozitif alınan sonucu doğrulamak için vaskülitlere spesifik hedef antijenlere karşı ELISA testi uygulanmalıdır. PR3'e karşı gelişen ANCA başlıca granülomatozis polianjinitisli (GPA) hastalarda görülür.

Pozitif bir ANCA testi, vaskülit teşhisini kuvvetle düşündürür, ancak tanısız olarak hem yanlış pozitif hem de yanlış negatif sonuçlar görülebilir. Seçilmiş durumlarda, tutulan bir organın (genellikle deri, böbrek veya akciğer) biyopsisi ile elde edilen dokunun histopatolojik incelemesi, tanı koymak için en kesin yöntem olmaya devam etmektedir ve hala sıklıkla gereklidir.

GPA; eskiden Wegener granülomatozu olarak ta bilinen ANCA ile ilişkili vaskülitler (AİV) arasında yer alan küçük-orta damarların nekrotizan vaskülitidir. Her yaşta, kadın ve erkekte eşit görülür. Ateş, iştahsızlık, kilo kaybı ve halsizlik gibi spesifik olmayan şikayetler sıklıkla mevcuttur. Multisistem hastalığı olup bulgular tutulan alana göre değişiklik gösterir. En sık üst ve alt solunum yolu, renal tutulum görülür. Üst solunum yolu bulguları arasında, sinus ağrısı, kronik rinosinüzit, nazal obstrüksiyon, koku alma bozuklukları, prulan/kanlı nazal akıntı, epifora, sinuslerde mukosel oluşumu, mastoidit, işitme kaybı, stridor, orbital psodotümür, nazal septal perforasyon, eyer burun yer alır. Alt solunum yolu bulguları ise, trakeal ve bronşiyal stenoz, kitle lezyonları (inflamatuvar psodotümörler), trakeobronşiyal malazi, trakeoözofageal fistül, subglottik stenoz, bronşiyal ülserasyon ve stenozdur. GPA'lı olgularda, renal tutulum (glomerulonefrit), eklem tutulumu (myalji, artralji, artrit), göz tutulumu (konjüktivit, episklerit, üveit), deri tutulumu (veziküller, purpurik ve hemorajik lezyonlar), sinir sistemi tutulumu (mononöritis multiplaks, kraniyal

sinir anormallikleri, tinnitus, işitme kaybı), kardiyak tutulum (perikardit, miyokardit, iletim sistemi anormallikleri) gözlenebilir.

GPA şüphesi olan bir hastanın değerlendirilmesi, eksiksiz bir klinik, laboratuvar, radyolojik ve histopatolojik değerlendirmeyi içerir. Tanı kriterlerinin amacı, hastalığın tanısı koymak, sınıflandırma kriterlerinin amacı ise primer olarak vaskülit tanısı konulduğunda, diğer vaskülitlerden ayrımı sağlamaktır.

Günümüzde sınıflandırmada; Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) ve Chapel Hill tanımlamaları kullanılmaktadır. ACR sınıflandırma kriterleri, bu hastaları diğer vaskülitlerden ayırmaya yardımcı olur. Ancak, tanısal kriterler olarak kullanılmak için yeterli duyarlılık ve özgüllükten yoksundurlar. Chapel Hill ise, hastalık tanımlarını sağlar, ancak sınıflandırma kriterlerini sağlayamaz. Bu tanımlar, etkilenen damarların boyutu ve ilgili organ sistemleri de dahil olmak üzere vaskülitlerin patoloji ile tanımlanmasında geniş kabul görmüştür. ANCA serolojisinin potansiyel değeri not edilmiş, ancak tanı kriteri olarak dahil edilmemiştir. Avrupa İlaç Ajansı algoritmasına göre kriterler ise, biyopsi olmadan GPA tanısının yapılmasına izin verebilmiştir ve ANCA teşhis kriteri olarak dahil edilmiştir.

GPA'da laboratuvar bulguları, lökositoz, trombositoz (>400.000), ESR, CRP artışı, normokrom normositik anemidir. Sınırlı GPA'da plazma kreatinin ve idrar tahlili normaldir. Klasik GPA'da tipik olarak plazma kreatinin konsantrasyonunda değişken bir yükselme, hafif ile orta derecede proteinüri ve hematuri, lökosit, eritrosit ve diğer hücre silindirleri ile aktif idrar sedimenti görülür.

Solunum fonksiyon testlerinde, hem restriktif hem obstrüktif patern görülebilir. En sık görülen anormallik hava akımı obstrüksiyonudur ve yaygın hava yolu tutulumu, fokal trakeal veya bronşiyal stenoz veya lobar kollapsdan kaynaklanabilir. Yaygın interstisyel tutulumda akciğer hacimlerinde ve DLCO da azalma görülür. DLCO, aktif alveolar hemoraji varlığında belirgin şekilde artabilir, ancak bu hastalar genellikle SFT yapamayacak kadar dispneiktir.

Görüntüleme yöntemleri arasında, akciğer grafisi, bilgisayarlı toraks ve sinüs tomografisi yer alır. Akciğer grafisinde, dağınık yerleşimli tek veya çoklu kaviteleşebilen nodüller, retiküler opasiteler, bazen hava bronkogramıyla dağınık opasiteler, lobar veya segmental atelektazi, plevral opasiteler ve hiler adenopati (yaygın olmayan) gözlenebilir.

Bilgisayarlı toraks tomografisinde, nodüller ve kavitelere uzanan damarlar (besleyici damar), pulmoner mikroinfarktları düşündürülen küçük periferik kama şeklinde dansiteler, sıklıkla bronşiyal lümenin daralmasına bağlı lobar segmental ve subsegmental bronkovasküler dallarda manşet görünümü, genişlemiş düzensiz ve yıldız şekilli periferik pulmoner arterler ("vaskülit" işareti) ve daha önce şüphelenilmemiş trakeal veya bronşiyal stenoz gözlenebilir.

Bilgisayarlı sinüs tomografisi ise, nazal semptomlar, yüz ağrısı, hipozmi veya anozmi olan hastalarda rinosinus tutulumunu değerlendirmek için tercih edilen görüntüleme yöntemidir. GPA şüphesi olan hastalarda burun veya sinüs şikayetleri olmasa bile sıklıkla sinüs BT alınmaktadır. Sinonazal GPA olan 28 hastadan oluşan bir vaka serisinde, sinüs BT'sindeki en yaygın bulgular, %61 nazal kavitede ve %75 paranazal sinüslerde mukozal kalınlaşma olarak bildirilmiştir.

Olgumuzda da, klinik bulgular arasında üst ve alt solunum yolu bulguları yer alıyordu. Laboratuvar bulgularında, lökositoz, anemi, sedim ve crp yüksekliği mevcut. Serolojik olarak c-ANCA testi pozitif. Solunum fonksiyon testinde de obstrüktif patern mevcuttu ve akım volüm eğrisi de, ekstratorasik darlık ile uyumlu idi. Radyolojik görüntülemesinde, trakeal ve bronşiyal darlık, bilateral pulmoner nodüller ve kaviter lezyon, sağ maksiller, sağ etmoid ve sfenoid sinüste inflamatuvar opasifikasyonlar ve mastoidit ile uyumlu görünüm izlendi.

Mümkün olduğunda GPA tanısı, şüpheli aktif hastalık bölgesinden biyopsi ile doğrulanmalıdır. Bununla birlikte, AİV için klinik şüphe yüksekse ve zamanında bir doku teşhisi elde edilemiyorsa hastalar ampirik olarak tedavi edilmelidir. Biyopsi bölgesi seçimi, belirli hastalık bölgelerinin erişilebilirliğine ve hastanın planlanan prosedürü tolere edip etmeyeceğine bağlı olarak kişiselleştirilmelidir. Tanı ve/veya prognoz için doku genellikle deri veya böbrek biyopsisinden alınır.

Deri biyopsisi, immüno Floresansta çok az kompleman ve immüno globulin içeren veya hiç olmayan "spesifik olmayan" bir lökositoklastik vaskülit ortaya çıkarır. Böbrek biyopsisi, glomerüler filtrasyon hızında azalma veya aktif idrar sedimenti varsa yapılır, tipik olarak pauci-immün bir glomerülo nefrit gösterir. Böbrek tutulumu yoksa, tanı akciğer biyopsisi ile konulabilir. Akciğer biyopsisi genellikle açık veya torakoskopik akciğer biyopsisi gerektirir. Akciğerin transbronşiyal biyopsisi ile tanı için yeterli doku elde edilebilir; ancak transbronşiyal örneklerde granülomatöz vaskülitin yokluğu tanıyı dışlamak için yeterli kanıt olarak düşünülmemelidir. Endobronşiyal lezyonların biyopsisi GPA ile uyumlu histopatoloji sağlayabilir, ancak örnek boyutu GPA'nın kesin tanısını koymak için çok küçük olabilir. Histopatolojik olarak, granülomatöz inflamasyon görülebilir. BAL, yaygın parankimal opasiteleri olan hastalarda, varsa alveolar kanamayı belirlemek ve mikrobiyolojik ve sitolojik analiz için numune almak için yapılır. Nazal ve sinüs biyopsileri, yumuşak doku kitleleri ve kronik sinüzite bağlı burun tıkanıklığının değerlendirilmesi ve tedavisinin

bir parçası olarak, bulgular genellikle nonspesifik olsa da yapılıdır.

GPA tanısı, uyumlu bir klinik görünümü olan bir hastada serolojik test (PR3 otoantikorlarla pozitif ANCA) ve nekrotizan vaskülitin histopatolojik kanıtı mevcut olduğunda konulur. Değerlendirmenin sırası ve hızı, semptomların şekline ve hastalığın keskinliğine bağlıdır. Hızlı tanı, hayat kurtarıcı ve organ koruyucu olabilecek tedavinin başlatılmasına olanak tanır.

Kaynaklar

- 1-Hansell DM., Bankier AA., MacMahon H., McCloud TC., Müller NL., Remy J.: Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. Radiology 2008; 246: 697-722.
- 2-Ryu J.H., Tian X., Baqir M., Xu K.: Diffuse cystic lung diseases. Front Med 2013;3:316-327.
- 3-Takahashi M., Fukuoka J., Nitta N., et al. Imaging of pulmonary emphysema: a pictorial review. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2008;3:193-204.
- 4-Henao-Martinez A.F., Fernandez J.F., Adams S.G., Restrepo C. Lung bullae with air-fluid levels: what is the appropriate therapeutic approach? Respir Care 2012;57:642-645.
- 5-Cantin L., Bankier A.A., Eisenberg R.L. Bronchiectasis. AJR Am J Roentgenol. 2009; 193:158-171.
- 6-Khalid Gafoor, DO; Shalin Patel, MD; Francis Girvin, MD Cavitary Lung Diseases A Clinical-Radiologic Algorithmic Approach. Chest 2018 ;153(6) :1443-1465.
- 7-Leavitt RY, Fauci AS. Bloch DA et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. Arthritis Rheum 1990;33:1101.
- 8-Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis Rheum 2013; 65:1.
- 9-Watts R,Lane S, Hanslik T et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. Ann Rheum Dis 2007;66-222.
- 10-Lohrmann C, Uhl M, Warnatz K et al. Sinonasal computed tomography in patients with Wegener's granulomatosis. J. Comput Asssit Tomogr 2006;30:122.

NADİR DURUMLARDA ANTİFİBROTİKLER (CLAD, BOOP...)

Dr. Nilgün YILMAZ DEMİRCİ

Çevresel ve mesleki maruziyetler, ilaçlar, kimyasal maddeler gibi bilinen veya bilinmeyen nedenle akciğerde hasar oluştuğu zaman normal akciğer dokusunda kontrollü inflamatuvar cevap ve sınırlı ekstrasellüler matriks (ECM) oluşumu olur, nekrotik ve apoptotik hücrelerin yerini yeni parenkimal hücreler alır. Pulmoner Fibrozisde Parenkimal hücrelerin yerini aşırı ECM doldurur ve akciğerin doğal yapısı kaybolur. Bu durum epitelial ve inflamatuvar mekanizmalarla olur. Hücre hasarı ile dokudan sitokin ve kemokinler salınır. Kandan dokuya lökosit migrasyonu olur. Endotelial hücreler asıl düzenleyicidir. Hücre adezyon molekülleri (CAM) aracılık eder. Vasküler endotel hücrelerinin adezyon molekülü üretimi artar. Lökositler üzerindeki reseptörlerle adezyon moleküllerinin (selektin, integrin) etkileşimi ile dokuya lökosit geçişi olur. Dokuya geçen lökositler daha fazla adezyon molekülü üretimini uyandır. Günümüzde kullanılan iki antifibrotik ajan pirfenidon ve nintedanibdir. Pirfenidone; TGF- β 1 ekspresyonunu ve dolayısı ile de miyofibroblast diferansiyasyonunu ve fibroblast aktivitesini inhibe eder. Nintedanib; tirozin kinaz inhibitörü olup PDGF, FGF, VEGF faktörlerini inhibe ederek miyofibroblast diferansiyasyon yolağını inhibe eder. Kronik akciğer allograft fonksiyon bozukluğu (CLAD) akciğer naklinden sonra sağkalımı etkileyen en önemli durumlardan biridir. İmmunolojik ve/veya immünolojik olmayan mekanizmalar submukozada lenfositik inflamasyonu tetikler. Bunu, ECM degradasyonu, fibroblastların çoğalması, miyofibroblastların çoğalması, antioksidan tükenmesi, kollajen liflerinin anormal birikmesi ve ECM yenilenmesinde homeostazının kaybı ile birlikte bir fibro proliferatif faz takip eder. Hava yolunun fibrotik lezyonlarının, epitelial hücrelerin mezankimal hücrelere (EMT) geçişinin bir sonucu olduğu, ileri evrelerde endoluminal tıkanmalara yol açtığı varsayılmıştır. CLAD'ın 3 fenotipi vardır; Bronşiyolit obliterans sendromu (BOS), Restriktif allograft sendromu (RAS) ve Neutrophilic reversible allograft dysfunction (NRAD). BOS; CLAD in en sık formudur (>%50). BOS' da erken dönemde submukozal lenfositik inflamasyon oluşur ve havayolu epiteli hasarlanır. Epitel hücreler fibroblastta dönüşür. Respiratuvar bronşiyollerin submukozasında yoğun eozinofilik hiyalin fibrozis gelişir. Sonuçta bronşiyol lumenini kısmi ya da tam obstrüke eden fibromiksoid granülasyon dokusu oluşur, çevreleyen alveol korunmuştur. RAS' da alveolar interstisyumda-interlobüler septalarda fibrozis, visseral plevrada fibrozis, obliteratif bronşiyolit bulguları olabilir. Mekanizmalardaki benzerlikler nedeni ile Pirfenidone ve nintedanib; IPF ve CLAD(öz. RAS) patogeneze benzerliği nedeni ile 2000 yılından beri fibrozisini önlemek amacıyla kullanılmaktadır(1).

Antifibrotiklerin kullanıldığı bir diğer durum radyasyon ilişkili komplikasyonlardır. Solunum sisteminin radyasyona bağlı komplikasyonları torasik radyoterapinin yaygın bir yan etkisidir. Aşırı kollajen birikimi radyasyon fibrozunun önemli bir histopatolojik özelliğidir. Bu konuda kontrollü çalışma olmamakla birlikte radyoterapi sonrası 4 haftalık pirfenidon tedavisi uygulanan farelerde, uygulanmayanlara göre sağkalımın uzadığı, akciğerlerde kollajen birikiminin azaldığı gösterilmiştir. Pirfenidon ayrıca akciğer dokularında TGF-21 ekspresyonunu ve Smad3'ün fosforilasyonunu azaltmıştır(2).

Bleomisin, 1966'da bir *Streptomyces verticillus* suşundan izole edilmiş bir antitümör antibiyotiktir. Çoğunlukla germ hücreli tümörler ve Hodgkin lenfoma olmak üzere çeşitli malignitelerin tedavisinde başarıyla kullanılmıştır. Bleomisin tedavisinin en büyük sınırlaması, ilacı alan hastaların %10'una varan oranlarda yaşamı tehdit eden interstisyel pulmoner fibroz (aynı zamanda fibrozan alveolit olarak da adlandırılır) potansiyelidir. Bleomisinin tetiklediği fibrozis tedavisinde de pirfenidon kullanılabilir(3).

Pulmoner fibrozun yüksek prevalansı ile ilişkili bir genetik bozukluk, Hermansky-Pudlak Sendromudur (HPS). HPS, okülökütanöz albinizm, kanama diyatezi, granülomatöz kolit ve çoğu durumda pulmoner fibroz ile karakterize nadir otozomal resesif bozukluktur. Bu hastalarda da pulmoner fibrozisi yavaşlatmak amacıyla pirfenidon kullanılmıştır(4).

Kaynaklar:

1. Pluchart H, Chanoine S, Briault A, Claustre J, Bedouch P. Restrictive allograft dysfunction after lung transplantation: is there a place for nintedanib?-a case report. *Fundam Clin Pharmacol.* 2020;34(3):408-411. doi:10.1111/fcp.12522.
2. Qin W, Liu B, Yi M, et al. Antifibrotic Agent Pirfenidone Protects against Development of Radiation-Induced Pulmonary Fibrosis in a Murine Model. *Radiat Res* (2018) 190 (4): 396-403
3. Sakamoto K, Ito S, Hashimoto N, Hasegawa Y. Pirfenidone as salvage treatment for refractory bleomycin-induced lung injury: a case report of seminoma. *BMC Cancer.* 2017;17(1):526. Published 2017 Aug 7. doi:10.1186/s12885-017-3521-0
4. Gahl WA, Brantly M, Troendle J, et al. Effect of pirfenidone on the pulmonary fibrosis of Hermansky-Pudlak syndrome. *Mol Genet Metab.* 2002;76(3):234-242. doi:10.1016/s1096-7192(02)00044-6

KİSTİK/KAVİTER LEZYONLU HASTADA DOĞRU TANIYA GİDEN YOL

4.10.2020 09:45-10:00-Olgu 4- Akciğer Kanseri-Pınar Akın Kabalak

GİRİŞ: Fleischner grubu tarafından bir kitle, nodül ya da konsolide alan içerisinde gaz içeren bir alan bulunması olup lüsenzi ya da düşük atenuasyon alanı olarak bulgu verir¹. Kist ise değişken kalınlıkta epitel veya fibröz bir duvarla çevrili herhangi bir yuvarlak sınırlı boşluk olarak tanımlanır. Duvar kalınlıkları genelde <4mm'dir¹.

Kaviter lezyonlarda duvar kalınlığı ayırıcı tanıda önemli bir parametredir. 7mm'nin altı sıklıkla benign nedeni düşündürürken, 24 mm ve üzeri maligniteyi akla getirmektedir. Ancak tanımlanmış bir eşik değerden bahsedemeyiz². Nitekim cerrahi olarak çıkarılmış 15 akciğer kanseri olgusunun radyolojik olarak kist duvar çapının <5 mm olduğunu bildiren bir seri mevcuttur³. İnce duvarlı kist ile presente olan akciğer kanserleri sıklıkla orta ve yüksek derece diferansiyasyon gösteren adenokarsinomlardır³.

Direk akciğer grafisinde %2-16, bilgisayarlı tomografide ise %22 oranında kaviter akciğer kanseri saptanır⁴. Yassı hücreli en sık kaviteleşen histopatolojik tip olarak karşımıza çıkmaktadır⁵.

Patolojik düzeyde kist/kavite duvar kalınlığını belirleyen durumun tümörün büyüme hızı olduğu düşünülmektedir. Tümör tarafından bronş etrafında oluşturulan fibroz dokunun check-valve sistemine yol açtığı, yavaş büyüme durumunda ince duvarlı kistlerin, hızlı progresyon durumunda ise nekroz ve kalın duvarlı bir lezyon geliştiği düşünülmektedir⁶⁻⁷. Bu tümörlerde EGFR ekspresyonunun daha yüksek olduğu ve prognozun daha kötü olduğu bildirilmiştir⁵.

Yine radyolojik olarak peri-lezyoner konsolidasyon ya da nodül varlığı non-malign nedenleri telkin etmektedir⁸. Kavite iç duvar yüzeyinde görülen düzensizlik diğer bir malignite işaretidir⁹.

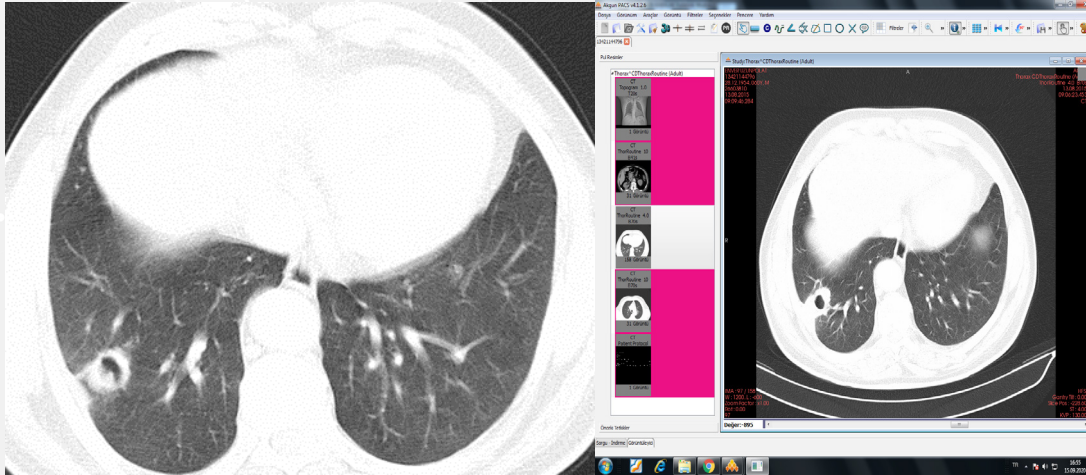
Her ne kadar yapısal semptomlar hem benign hem malign durumlarda eşlik etse de, akut başlangıç genellikle benign etiyojileri telkin etmektedir¹⁰.

Başka organ malignitelerinin de kaviter lezyonlar şeklinde metastaz yaptığı izlenmektedir. Bu lezyonlar subplevral alanda yerleşme eğilimindedir. Sarkomlar ve adenokanserler nadiren de üriner sistem maligniteleri kaviter metastaz yaparlar¹¹. Metastatik sarkomlar pnömotoraksa yol açabilirler.

Tedavilere ikincil de kavitasyonlar gelişebilir. Özellikle antianjiogenik tedaviler sonrası VEGF inhibisyonu nedeni ile nekroza uğrayan lezyon da kaviteleşme izlenmektedir¹². Yine radyofrekans ablasyon sonrası da tümör dokusunda kaviteleşme izlenebilir¹³.

Olgu 1.

65 yaşında erkek hastanın PET-BT sinde sağ akciğer alt lob laterobazalde, kalın ve düzensiz cidar yapısı gösteren, hava-sıvı seviyelenmesi içeren, yaklaşık 4x4 cm çaplı kaviter kitle (SUVmax:6.58) mevcuttur (Figüre 1). EBUS ile örneklenen 4R, 7 ve 4L istasyonlarından squamous hücreli karsinom tanısı elde edildi. Hasta ardışık kemoradyoterapi tedavisini sorunsuz tamamladı.

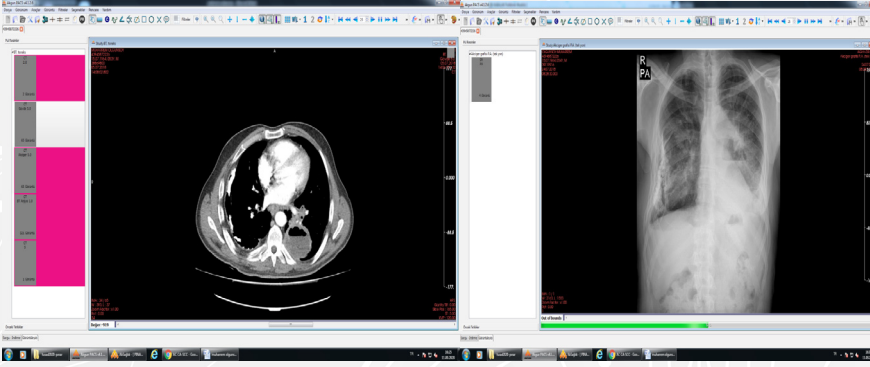


Figür 1. Sağ alt lobta kalın-düzensiz duvar yapısı gösteren kaviter lezyon

Olgu 2.

54 yaşında erkek hastanın PET-BT sinde sol akciğer alt lob superior segmentte paramediastinal alanda plevrada kalınlaşmanın eşlik ettiği, yaklaşık olarak 55x60x45 mm boyutlarında ölçülen, içerisinde hava sıvı seviyesi izlenen kaviter lezyon (SUVmax: 18.14) saptandı (Figür 2). Bronkoskopik biyopsi squamous hücreli karsinom ile uyumlu idi.

Tekrarlayan pulmoner enfeksiyonlar nedeni ile tümöre yönelik tedavi alamadı.

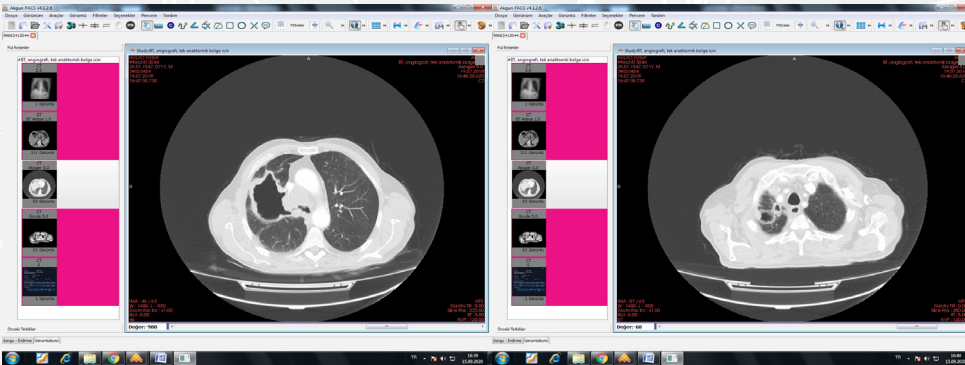


Figür 2. Sol alt lob süperior segmentte hava sıvı seviyesi içeren malign kavite

Olgu 3.

72 yaşında erkek hastanın PET-BT sinde, sağ akciğer üst lobda hilustan apikale uzanan yaklaşık olarak 90x95x78 mm boyutlarında ölçülen, sağ hiler ve alt paratrakeal alana uzanan, içerisinde kaviter görünüm ve ametabolik hipodens alan barındıran, sağ ana bronş ve intermedier bronşu saran ve daraltan, yer yer endobronşial uzanımı izlenen düzensiz sınırlı lezyon duvarında (SUVmax: 9,47) saptandı (Figür 3). Kaviter görünüm sağ ana bronş ile ilişkili idi.

Bronkoskopik biyopsisi squamous hücreli karsinom ile uyumlu geldi. Bronkoskopi sırasında sağ üst lobun parankime açıldığı dikkat çekti. İleri derecede kaşeksi ve komplike pulmoner enfeksiyonlar nedeni ile herhangi bir sitotoksik tedavi alamadı.



Figür 3. Sağ üst lobta sağ ana bronş ile ilişkili düzensiz cidarlı malign kavite

Referanslar

- Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McCloud TC, Müller NL. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. Remy J Radiology. 2008 Mar; 246(3):697-722.
- Guo J, Liang C, Sun Y, Zhou N, Liu Y, Chu X. Lung cancer presenting as thin-walled cysts: An analysis of 15 cases and review of literature. Asia Pac J Clin Oncol. 2016 Mar; 12(1):e105-12.
- Qi Y, Zhang Q, Huang Y, Wang D. Manifestations and pathological features of solitary thin-walled cavity lung cancer observed by CT and PET/CT imaging. Oncol Lett. 2014 Jul; 8(1):285-290.
- Dodd GD, Boyle JJ. Excavating pulmonary metastases. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med. 1961; 85:277-293.
- Onn A, Choe DH, Herbst RS, et al. Tumor cavitation in stage I non-small cell lung cancer: epidermal growth factor receptor expression and prediction of poor outcome. Radiology. 2005;237:342-347.
- Sugimoto Y, Semba H, Fujii S, Furukawa E, Kurano R, Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi Clinical analysis of primary lung cancer with a thin-walled cavity to explain the mechanism of thin-walled cavity formation. 2007 Jun; 45(6):460-4.
- Iwata T, Nishiyama N, Nagano K, Izumi N, Tsukioka T, Hanada S, Kimura T, Kudoh S, Hirata K, Suehiro S. Squamous cell carcinoma presenting as a solitary growing cyst in lung: a diagnostic pitfall in daily clinical practice. Ann Thorac Cardiovasc Surg. 2009 Jun; 15(3):174-7.
- Nin CS, de Souza VV, Alves GR, do Amaral RH, Irion KL, Marchiori E, Hochhegger B. Solitary lung cavities: CT findings in malignant and non-malignant disease. Clin Radiol. 2016 Nov; 71(11):1132-6.
- B-G Li, D-Q Ma, Z-Y Xian, J Guan, K-J Luo, Q-W Fan et al. The value of multislice spiral CT features of cavity walls in differentiating between peripheral lung cancer cavities and single pulmonary tuberculous thick-walled cavities. Br J Radiol. 2012 Feb; 85(1010): 147-152.
- Akinosoglou KS, Karkoulas K, Marangos M. Infectious complications in patients with lung cancer. Eur Rev Med

Pharmacol Sci. 2013 Jan; 17(1):8-18.

Seo JB, Im JG, Goo JM, Chung MJ, Kim MY. Atypical pulmonary metastases: spectrum of radiologic findings. Radiographics. 2001 Mar-Apr; 21(2):403-17.

Sandler AB, Johnson DH, Brahmer J, et al. A study of clinical and radiographic risk factors associated with early onset severe pulmonary hemorrhage in bevacizumab (Avastin) treated patients with advanced non-small cell lung cancer. Proc Am Soc Clin Oncol. 2006;24:7068.

Lee JM, Jin GY, Goldberg SN, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for inoperable non-small cell lung cancer and metastases: Preliminary report. Radiology. 2004;230:125-134.

KİSTİK/KAVİTER LEZYONLU HASTADA DOĞRU TANIYA GİDEN YOL

Özgür Batum

28 yaşında kadın hasta sosyoekonomik düzeyi düşük, ev hanımı 1 yıldan beri devam eden halsizlik 1 haftadır artan öksürük şikayeti ile göğüs hastalıkları polikliniğine başvurdu. Hastanın fizik muayenesinde vital bulguları stabildi. Solunum sistemi muayenesinde solunum sayısı olağan her iki hemitoraks solunuma eşit katılıyordu. Oskültasyonda sol bazalde raller saptandı. Diğer sistem muayeneleri olağandı.

Hastanın rutin laboratuvar tetkiklerinde lökosit:10500 glukoz:120 ast:52 dışında olağan saptandı. Çekilen PA akciğer grafisinde sol üst zonda plevrada çekinti yapan düzensiz ince cidarlı kaviter lezyon ve periferinde santrale doğru uzanan infiltratif değişiklikler görüldü.

Bunun üzerine hastaya çekilen toraks bilgisayarlı tomografide sol üst lob anterior segmentte iki adet ince cidarlı kaviter lezyon ve komşu parankimde aktif enfeksiyonla uyumlu infiltratif lezyonlar mevcut. Kaviteye komşu plavrada fibröz çekintiler saptandı. Mediastinal lenfadenopatiye rastlanmadı.

Hastanın özgeçmişinde bilinen hastalığı olmamakla birlikte 1 yıl önce halsizlik şikayetinin başlamasıyla dış merkeze başvurduğu öğrenildi. 2019 da çekilen pa akciğer grafide de aynıkaviter lezyonların bulunduğu tespit edildi. Hastanın yapılan sorgusunda herhangi bir ek tetkik yapılmadığı öğrenildi.

Hastadan balgam tetkiki istendi ancak çıkaramayan hastaya bronkoskopi yapıldı. Yapılan bronkoskopisinde üst lob bronşu hafif hiperemik saptandı. Bronkoalveolar lavaj, fırça yapıldı. Bronş aspirasyonu alındı. Patoloji raporu TANI: benign bronş aspirasyon sitolojisi, benign fırça sitolojisi, sol üst lob. Materyallerde spesifik enfeksiyon bulgusu saptanmadı olarak rapor edildi. Bronş aspirasyonu BAL ve fırça arb sonuçları negatif olarak saptandı. Tüberküloz pcr sonuçları negatif saptandı.

Ekarte etmek amaçlı hastaya covid burun ağız sürüntüsü alındı. Negatif olarak saptandı.

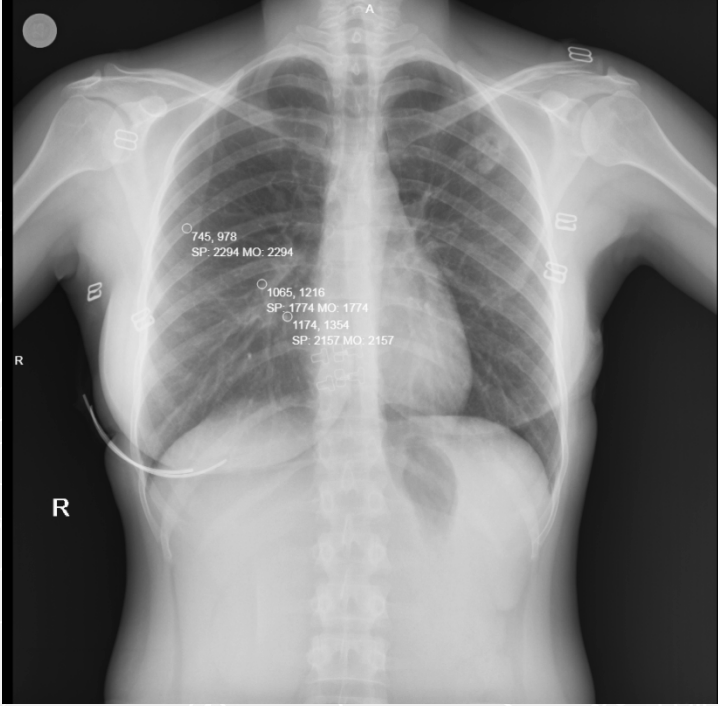
Hasta interne edildi ve nonspesifik antibiyotik mukolitik tedavileri uygulandı. Hastadan indükte balgam alındı ARB sonucu tekrar menfi olarak rapor edildi.

Hastanın kaviter lezyonlarının radyolojik olarak kuvvetle muhtemel tüberkülozla uyumlu olması üzerine hastaya 2. Kez bronkoskopi yapıldı. Bu kez hastanın arb sonuçları negatifken tüberküloz pcr sonuçları pozitif saptandı. Hasta tüberküloz servisine nakil verilerek 4'lü antitüberküloz tedavisi başlandı.

Tedavi alırken ik bronkoskopi kltür sonucunda da üreme saptandı. Hasta halen tedavi altında.

Hastalığın aktivitesi hakkında akciğer radyografisine bakarak yeterli bir değerlendirme yapılamaz. Aktif enfeksiyon akciğer grafisinde, genellikle eksüdatif lezyonlar ve kavitasyonla birlikte olmasına karşın, fibroproduktif lezyonlar da aktif hastalığın bir göstergesi olabilir. Radyografik iyileşme ve kalsifikasyona rağmen balgam kültürü pozitif olabilir. Kavitasyon, hastaların %40- 87'sinde akciğer radyografisinde görülür (Resim 2) Tanıda BT (YRBT) daha duyarlıdır. Kaviteler genellikle (%54-76) birden fazladır ve çapları birkaç mm.den birkaç cm.ye kadar değişir.Tipik olarak konsolide alan içerisinde görüldüğü gibi izole de gözükabilir.

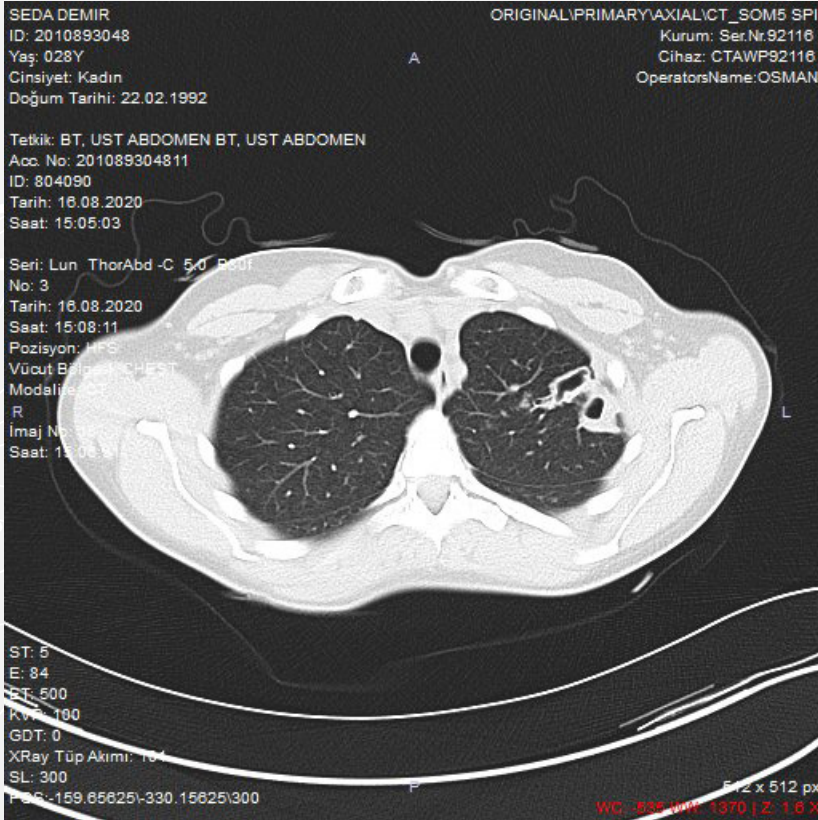
Kavite tek veya çok sayıda olabilir.Kavite duvarı başlangıçta kalın ve düzensizdir, iyileşmeyle birlikte giderek inceler ve içi hava dolu kist halini alır. Sıklıkla anaerobik absenin veya superenfeksiyonun göstergesi olan kavite içi hava-sıvı seviyesi görülür (%20-25). Tüberküloz kavitasyonunun en sık komplikasyonu endobronşiyal yayılımdır. Radyografik olarak %19-58, YRBT ile %98 olguda tanınır. Endobronşiyal yayılım, 5-10 mm boyutlu, düzensiz sınırlı nodüller olup akciğer kaidelerinde üzüm salkımı şeklinde görünüm verirler. YRBT'de bu nodüller peribronşiyal ve sentrilobuler lokalizasyondadırlar, buna "tree-in-bud" görünümü adı verilir, aktif tüberkülozun göstergesidir.



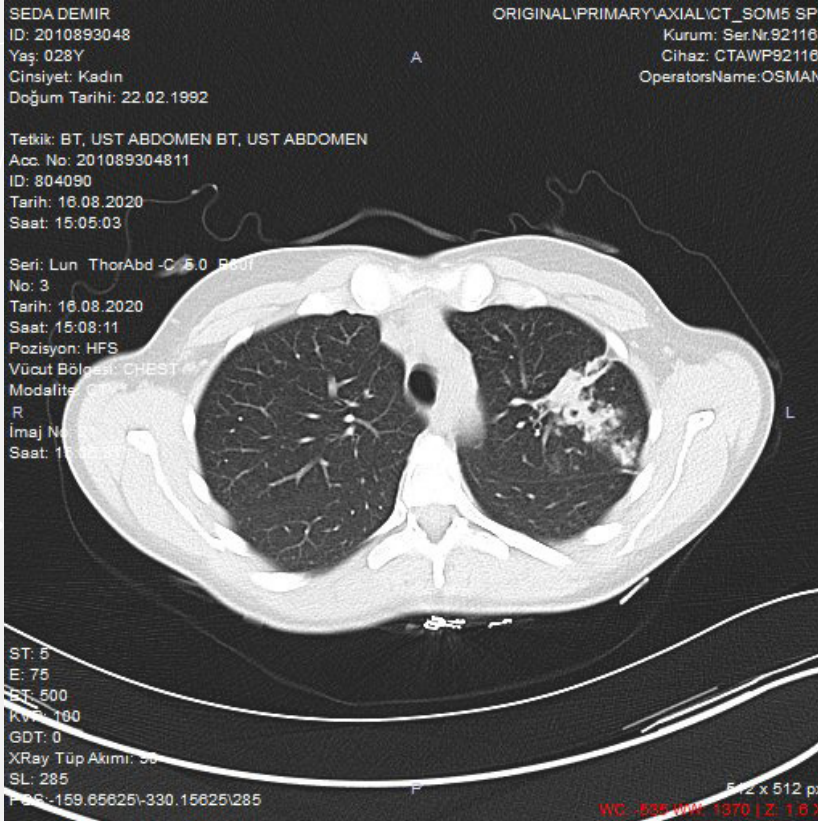
Resim 1: Ekim 2019



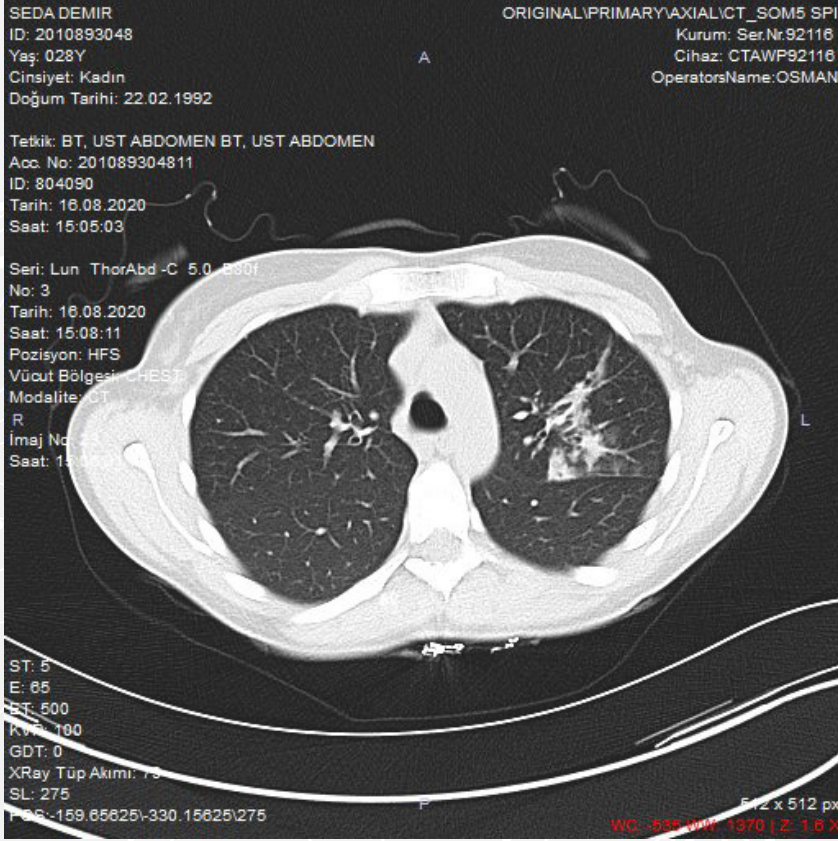
Resim 2: Ağustos 2020



Resim 3



Resim 4



Resim 5

OTURUM 36: MALİGN PLEVRAL EFÜZYONA MULTİDİSİPLİNER YAKLAŞIM: PATOLOJİK DEĞERLENDİRME

Prof. Dr. Funda Demirağ
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı
Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Malign plevral efüzyonlar (MPE) eksüdatif plevral efüzyonun en sık nedenidir. Kanser insidansının artışı malign plevral efüzyonlarla daha sık karşılaşmamıza neden olmaktadır. Neoplastik ve nonneoplastik plevral hastalıkların klinik, radyolojik, ve makroskopik özellikleri, plevral ağrı, plevral tabanlı kitleler, plevral kalınlaşma ve efüzyon gibi bulguları benzerdir. Oysa bu hastalıkların tedavi ve prognozları farklıdır. Bu nedenle malign plevral efüzyonların tespiti için plevral sıvının sitolojik incelenmesi rutin bir işlemdir.

Benign ve malign plevral hastalıkların ayırımında torasentez ile elde edilen plevra sıvısının sitolojik incelenmesi, patolojik incelemenin ilk aşamasını oluşturur. Sitolojik inceleme için 20-40 ml plevra sıvısı yeterlidir. 3000 devirde 3 dk santrifüj edilir. Çökeltiden konvansiyonel yayma preparatlar ve sitospin preparatları hazırlanır. Yayımlar hematoksilen eozin, PAP ve May-Grünwald Giemsa ile boyanır.

Sitolojik incelemenin ikinci aşamasını hücre bloğu hazırlamak oluşturur. Hücre bloğu hazırlamak için plevra sıvıları 3000 devirde santrifüj edilip çökelti üzerine %50 oranında %98'lik etil alkol ve %50 oranında tamponlu formalinden oluşan karışım eklenerek bekletilir. Daha sonra rutin parafin takibe alınır. Böylece immünohistokimya ve moleküler çalışmalar için hücre bloğu elde edilmiş olur.

Malign plevral efüzyonların %40'ından fazlasında konvansiyonel sitoloji negatiftir. Bazı kaynaklar MPE'u sitolojinin tespit etme oranını %55 olarak bildirmektedir. Sitolojik incelemenin başarısı; kanserin tipine, patoloğun deneyimine, analiz için gönderilen sıvının miktarına, sayısına, kullanılan yöntemlere bağlıdır. Bu negatiflik oranı mezotelyoma ve skuamöz hücreli karsinomda yaklaşık %70-85'i bulabilir. Ayrıca malign melanom, küçük hücreli karsinom az sayıda hücre içeren efüzyonlara neden olduklarından zor tanı alan malignitelere aittir. İlk tanı amaçlı aspirasyonda sitoloji %60 pozitifdir. İki örnekten fazla gönderilmesinin tanıya katkısı düşüktür. Bir çalışmada ikinci spesmen alındığında ekstra %27, üçüncü spesmen alındığında ise ekstra %5 pozitiflik izlenmiştir.

Malign efüzyonlarda yayma ve hücre bloğunun tümör hücre içeriği her zaman uyumlu olmaz. Plevra sıvılarının yayma ve hücre bloğu ile beraber değerlendirildiği bir çalışmada %11'inde yayma negatifken hücre bloğu pozitif; %15'inde yayma pozitifken hücre bloğu negatiftir. Bu nedenle malignitenin tespiti için yayma ve hücre bloğu beraber incelenmelidir.

Plevra sıvısı malign mi benign mi?

Plevra sıvısında reaktif mezotel hücreleri, mezotelyoma ve adenokarsinomun sitolojik özelliklerini temel alan lojistik regresyon analizinde; uniform hücre popülasyonu, merkeze yerleşmiş nükleus, monolayer topluluklar reaktif mezotel hücrelerinin özellikleridir. Özellikle monolayer topluluklar reaktif mezotel hücrelerini mezotelyomadan ayırmada yardımcı olur. Çünkü büyük hücre topları (>50) ve berry sınır malign mezotelyomanın sitomorfolojik özellikleridir. Mezotelyomada hücreler reaktif mezotel hücrelerinden büyüktür. Hiperkromatik nükleus, papiller yapı, ekzantrik nükleus, periferik vakuol, nükleer pleomorfizm adenokarsinomun sitolojik özellikleridir. Nükleer pleomorfizm ve asiner yapı karakteristik özelliğidir. Ancak proliferatif mezotel hücrelerinde multinükleasyon, mitoz, vakuolizasyon, taşlı yüzük görünümü, hücre içi hücre görünümü maligniteyi taklit edebilir (Tablo 1).

Efüzyonda bulunan hücrelerin tamamının tümör hücresi olması; tek düze atipik hücrelerden oluşan efüzyonlar, ikinci farklı bir hücre tipinin olmaması nedeni ile tanınamayabilirler. Orta boy tümör hücreleri (mezotel ve makrofaja benzer) tanıyı güçleştirir. Düşük dereceli seröz kanser ve memenin lobüler karsinomu mezotele benzeyen tümörlerdir.

Tablo1: Malign mezotelyoma, adenokarsinoma ve reaktif mezotel hücrelerinin sitolojik özellikleri (1).

Table L Cytologic Features of Malignant Mesothelioma, Adenocarcinoma and Reactive Mesothelial Proliferation

	Mesothelioma	Adenocarcinoma	Mesothelial proliferation
Uniform cell population (%)	100	35	100
Centrally place nucleus (%)	92.5	75	100
Cell ball* (%)	87.5	45	3.3
Binucleation (%)	82.5	57.5	86.7
Berry contour (%)	80	62.5	32.5
Dense cytoplasm (%)	75	55	66.6
Giant atypical mesothelial cell* (%)	62.5	7.5	20
Peripheral vacuole (%)	60	87.5	56.7
Perinuclear vacuole (%)	60	62.5	36.7
Cell in cell engulfment* (%)	57.5	32.5	3.3
Multinucleation (%)	57.5	35	56.7
Hyperchromatic nuclei (%)	52.5	92.5	20
Smooth contour (%)	50	57.5	0
Increased n/c ratio (%)	50	75	10
Eccentric nuclei (%)	50	87.5	30
Blebbing (%)	47.5	17.5	50
Papillae formation* (%)	45	90	13.3
Monolayer aggregates* (%)	40	12.5	96.7
Cell to cell apposition (%)	20	15	36.7
Irregular nucl. Membr. (%)	17.5	50	13.3
Balloonlike vacuolation (%)	17.5	55	13.3
Acinar structures* (%)	15	62.5	20
Mitoses (%)	15	37.5	13.5
Macronucleoli (%)	10	15	0
Nuclear pleomorphism* (%)	7.5	85	6.7
Collagen core (%)	5	2.5	0
Inflammatory ground (%)	17.5	27.5	73.4

Malign mezotelyomanın sitolojik tanısı

Mezotelyomanın plevra sıvılarından sitolojik tanısının duyarlılığı %30-75 kadar değişir. Bu hem örnekleme hem de benign ve malign mezotel hücrelerinin özelliklerinin örtüşmesine bağlıdır.

Sarkomatoid mezotelyoma hücreleri plevra sıvısına dökülmediği için sitolojik tanı epiteloit subtip ile sınırlıdır. Ayrıca eksofoliyatif sitoloji ile mezotelyoma tanısında kullanılan invazyon tespit edilmez.

Benign ve malign mezotelyal proliferasyonların ayırıcı tanısı

Ayırıcıda benign mezotelyal hücreler için desmin, malign hücreler için immünohistokimyasal olarak p53, EMA, GLUT-1 ve IMP-3 gibi markerlar kullanılmaktadır. Ancak bu markerların hiçbirinin duyarlılıkları yüksek değildir (Tablo2). Hatta hücre metabolik aktivite ile ilişkili GLUT-1 bile bazı benign proliferasyonları da boyayabilir. Diğer bir problem de GLUT-1 in eritrositleri de boyayarak yorum zorluğuna neden olmasıdır.

Tablo 2: Benign ve malign mezotelyal proliferasyon ayırımında kullanılan markerlar (2).

Antibody	Benign Mesothelial Proliferation (Positive Cases/ Total Number of the Studied Cases)	Malignant Mesothelioma (Positive Cases/Total Number of the Studied Cases)	References
GLUT-1	0/40 (%0)	40/40 (100%)	Kato
TGF- α	14/20 (70%)	29/38 (76%)	Cai
EGFR	1/30 (3%)	17/39 (45%)	Cai
Osteopontin	19/20 (95%)	7/7 (100%)	Tigrani
EMA cloneMc5	12/20 (60%)	14/20 (70%)	Saad
EMA cloneE29	0/20 (0%)	15/20 (75%)	Saad
Desmin	34/40 (85%)	6/60 (10%)	Attaoos
EMA clone E29	8/40 (20%)	48/60 (80%)	Attaoos
p53	0/40 (0%)	27/60 (45%)	Attaoos
Bcl-2	0/15 (0%)	0/15 (0%)	Attaoos
P-glycoprotein	0/15 (0%)	2/15 (13%)	Attaoos
PDGF- β	6/15 (40%)	15/15 (100%)	Attaoos
repp86 (Lb>%21)	0/22 (0%)	20/36 (55%)	Taheri
Ki-67 (LI>%25)	0/22 (0%)	14/36 (38%)	Taheri
Desmin	47/56 (84%)	1/12 (8%)	Davidson
N-cadherin	48/56 (86%)	12/12 (100%)	Davidson

Abbreviation: PDGF- β , platelet derived growth factor- β .

BRCA1 asosiye protein 1(BAP1) mutasyonları epiteloid mezotelyomaların %40-60'ında, sarkomatoid mezotelyomaların %20'sinden azında görülür. Bu mutasyonlar genellikle somatiktir, %5 inden azında germlinedir. Germline olduğunda oküler ve kutanöz melanomlar, renal hücreli karsinom gibi maligniteler ile beraber görülür. Güvenilir bir immünohistokimyasal markerdir. Gendeki mutasyon nükleer boyanmayı ortadan kaldırır.

P16 delesyonu gp21 lokusunun homozigot delesyonu en sık karşılaşılan genetik değişikliktir. Bu alan bir gen grubu olup siklin bağımlı kinaz inhibitör 2A (p16/CDKN2A), 2B (p15), p14ARF ve methylthioadenosine phosphorylase (MTAP) içerir. Kromozom 9 üzerinde ki bu alan bağımlı kinaz inhibitör kodlayarak hücre siklusunu kontrol eder. FISH ile p16 kaybı benign mezotelyal proliferasyonlarda gözlenmez. Malign mezotelyomadan ayırımında güvenilirdir. FISH ile P16 kaybının tespitini sınırlayan özellikler vardır. Plevral malign mezotelyomada p16/CDKN2A delesyonu %80, sarkomatoid % 90, epiteloid % 70 ve peritoneal MM % 25 oranında gözlenir. Ayrıca malign mezotelyomayı adenokarsinomdan ayırmada kullanılamaz. p16 delesyonunun tespiti yalnızca malign mezotelyomalarda gözlenmez diğer malignitelerde de gözlenir, tek başına mezotelyoma tanısı koydurmaz. İmmünohistokimya çalışmaları ile p16 proteininin belirlenmesi aynı sonucu vermez.

Malign efüzyonlarda karsinom tanısı

Plevral efüzyon başka hiçbir klinik bulgu olmaksızın malignitenin ilk bulgusu olabilir. Torasentez ya da kataterden elde edilen plevral sıvının incelenmesi ilk adımdır. Akciğer, meme, over, gastrointestinal sistem kanserleri sıklıkla malign efüzyona neden olur. Efüzyonda epitelyal atipik hücreler tespit edildiğinde mezotelyoma ve karsinom arasında ayırım yapmak gerekir. Mezotelyoma için Calretinin, Keratin5/6, WT-1, D2-40 ve pulmoner adenokarsinom içinse CEA (monoklonal), TTF-1, NapsinA, MOC31, Ber-EP4 kullanılır. Nöroendokrin tümörler için sinaptofizin, kromogranin, CD56 hücre bloklarına immünohistokimyasal olarak çalışılır. Ekstratorasik organlardan metastaz düşünülüyorsa mezotel hücresi olup olmadığını tespit etmek için calretinin, karsinom olduğunu göstermek için CEA ve düşünülen organı işaretleyecek sensitivite ve spesifitesi yüksek belirteçlerden oluşan bir panel çalışılır. Örneğin böbrek için PAX8, CD10, RCC; meme için GATA-3, mamagloblin, ER, PR, GCDFP-15; tiroid için PAX8, TTF-1 ve tiroglobulin kullanılır. Plevra sıvısından elde edilen hücre bloğunda subtiplendirme için lenfomalara immünohistokimya çalışılabileceği gibi, plevra sıvıları flow sitometri için de uygun materyallerdir.

Moleküler testler:

Hedefe yönelik tedavileri yönlendirecek olan biyobelirteçler PCR, sekanslama (Sanger, Pyrosequencing, NGS), FISH ve immünohistokimya metodları ile tespit edilmektedir. PCR belirli mutasyonları hedeflerken, NGS minimum DNA kullanılarak birden fazla geni aynı anda tanımlanmasını sağlar. PCR ve NGS'in bu işlemleri yapabilmesi için minimum DNA ve bunu içerebilecek tümör hücrelerine ihtiyaç vardır. Plevra sıvılarında yeterli DNA konsantrasyonu vardır. Fakat içerdiği benign hücrelerden dolayı düşük tümör fraksiyonu bulundurur. Makro ve mikrodiseksiyon uygulanarak tümör fraksiyonu zenginleştirilir. Yapılan bir çalışmada MPE'lu 56 adenokarsinom olgusunda

plevra hücre bloklarında EGFR, BRAF, ALK, ROS1 ve KRAS içeren tam bir mutasyon analizi olguların %71.4'ünde yapılabilmektedir. Onkojenik sürücü mutasyonlar için yeterlilik oranı %75.8'dir. Bir başka çalışmada 12 onkojenik mutasyon olguların %86'ında taranabilmektedir. Primer tümör dokusu ve plevral efüzyonlarda EGFR mutasyon yüzdeleri sırasıyla %62 ve %59'dur. Çalışmalar plevral sıvıların yaymaları, hücre blokları hem de süpernatantta EGFR mutasyonları tespit edilebilir. Aynı zamanda plevral sıvı örnekleri T790M mutasyonunu tespit etmek için de yeterli materyallerdir. Eğer materyal %20'nin üzerinde tümör hücresi içeriyorsa test için yeterli görülmeyle beraber daha düşük konsantrasyonlarda da başarılı sonuçlar alındığı belirtilmiştir. ALK'ın tespiti için hem yaymalar hem de hücre bloklarında 50 tümör hücresi olması değerlendirme için yeterlidir. Doku ve sitoloji materyallerini karşılaştıran çalışmalarda PD-L1 pozitif hücre sayısı sitoloji materyallerinde daha fazladır. Ancak %50'nin üzerindeki pozitiflik açısından doku ile plevra sıvısı arasında fark yoktur. Ancak içerdiği inflamatuvar hücreler ve makrofajların pozitif olmaları nedeniyle değerlendirilmeleri zordur. Sonuç olarak hücre blokları ve yaymalar, hatta hücresiz DNA içeren süpernatantlar da moleküler testler için uygundur.

Kaynaklar:

1. Cakir E, Demirag F, Aydin M, Unsal E. Cytopathologic differential diagnosis of malignant mesothelioma, adenocarcinoma and reactive mesothelial cells: A logistic regression analysis. *Diagn Cytopathol* 2009;37:4-10.
2. Zeren EH, Demirag F. Benign and Malignant Mesothelial Proliferation. *Surg Pathol Clin*. 2010 Mar;3(1):83-107. doi: 10.1016/j.path.2010.03.010. Review
3. Köksal D, Demirağ F, Bayız H, Koyuncu A, Mutluay N, Berktaş B, Berkoğlu M. The cell block method increases the diagnostic yield in exudative pleural effusions accompanying lung cancer. *Turk Patoloji Derg*. 2013;29(3):165-70. doi: 10.5146/tjpath.2013.01184.PMID: 2402230.
4. Cakir E, Demirag F, Aydin M, Erdogan Y. A review of uncommon cytopathologic diagnoses of pleural effusions from a chest diseases center in Turkey. *Cytojournal*. 2011;8:13. doi:10.4103/1742-6413.83026. Epub 2011 Jul 16.PMID: 21799700.
5. Husain AN, Colby TV, Ordonez NG, et al. Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma. *Arch Pathol Lab Med*. Doi: 10.5858/arpa.2017-0124-RA
6. Porcel JM. Diagnosis and characterization of malignant effusions through pleural fluid cytological examination. *Curr Opin Pulm Med*. 2019 Jul;25(4):362-368. doi: 10.1097/MCP.0000000000000593.PMID: 31082996.
7. Porcel JM. Biomarkers in the diagnosis of pleural diseases: a 2018 update. *Ther Adv Respir Dis*. 2018 Jan-Dec;12:1753466618808660. doi: 10.1177/1753466618808660.PMID: 30354850.
8. Asciak R, Rahman NM. Malignant Pleural Effusion: From Diagnostics to Therapeutics. *Clin Chest Med*. 2018 Mar;39(1):181-193. doi: 10.1016/j.ccm.2017.11.004. Epub 2017 Dec 13. PMID: 29433714.
9. Dacic S, Kothmaier H, Land S, Shuai Y, Halbwedl I, Morbini P, Murer B, Comin C, Galateau-Salle F, Demirag F, Zeren H, Attanoos R, Gibbs A, Cagle P, Popper H. Prognostic significance of p16/cdkn2a loss in pleural malignant mesotheliomas. *Virchows Arch*. 2008 Dec;453(6):627-35. doi: 10.1007/s00428-008-0689-3. Epub 2008 Oct 29. PMID: 18958493.

HEMOPTİZİYE NE ZAMAN MÜDAHİL OLMALIYIM?

Uzm. Dr. Derya Hoşgün (Göğüs Hastalıkları Uzmanı- Yoğun Bakım Uzmanı)

Sbü Atatürk Göğüs Hastalıkları Ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji Yoğun Bakım Ünitesi

Pulmoner veya bronşial vasküler sistemden kaynaklanan kanamalar sonucu alt solunum yollarından gelen kanın tükürülmesidir. Kanamanın miktarına göre farklı sınıflandırmalar mevcuttur. Masif hemoptizi için sıklıkla 600 ml/st fazla olan kanamalar için kullanılmaktadır. Yoğun bakım ünitelerinde 50 ml /st olan bir kanama bile kardiyopulmoner rezervi sınırlı olan hasta hayatı tehdit eden sınıflamaya girebilmektedir. Kanamaya bağlı ventilasyon perfüzyon oranında bozulma, hava yolu obstrüksiyonu, taşipne, hipoksemi, akut solunum yetmezliği, kanama bağlı hipovolemik ve kardiyojenik şok gelişebilmektedir. Erken tanı, tedavi ve multidisipliner yaklaşım önemlidir. Masif hemoptizili hastalar mutlaka yoğun bakımda takip edilmelidir. Yoğun bakımda hemoptizi yönetiminde hava yolu, solunum ve dolaşım sağlandıktan sonra kanama lokalize edilmesi gereklidir. Kanayan taraf biliniyorsa sağlam kalan akciğer yukarıda olacak şekilde trendelenburg pozisyonu verilmelidir. Mutlaka geniş intravenöz periferik veya santral damar yolu açılmalıdır. Hızlı bir şekilde öncelikle kristaloid intravenöz sıvı transfüzyonu yapılmalıdır. Bu tip hastalar için yoğun bakımda zor hava yolu protokolleri bulundurulmalıdır. Gerektiğinde sağ veya sol bronş selektif entübasyon yapılması gerekebilir. Kardiyopulmoner rezervi kısıtlı, hemodinamik instabilitesi ve fazla miktarda kanaması olan hastalarda entübasyon geciktirilmemelidir. Tanıda hastanın hemodinamik monitorizasyon durumuna göre fleksible bronkoskopi, rijit bronkoskopi, bilgisayarlı akciğer tomografisi kullanılabilir. Yoğun bakım hastalarında multiorgan fonksiyonların değerlendirilmesi oldukça önemlidir. Tedavi kararında tanıda olduğu gibi hastanın hemodinamik monitorizasyon durumu, kaogülasyon ve kanama parametreleri gibi laboratuvar sonuçlarına göre karar verilmelidir. Fleksible bronkoskopi daha ayrıntılı havayollarının değerlendirilmesi sağlar fakat iç çap genişliği nedeniyle sınırlı aspirasyona neden olur. Rijid bronkoskopi ile hastanın tidal volümün havalandırılması dolayısıyla solunum yolunun kontrolü sağlanmakta ve aspirasyon etkili yapılabilir. İnvaziv mekanik ventilasyonda takip edilen hastalarda fleksible bronkoskopinin uygulanabilmesi için oral yolla uygulanmış olan endotrakeal tüp çapının 7,5-8 mm olması gereklidir. Entübe hastalarda bronkoskop ile havayollarının tıkanması artmış hava yolu direnci, azalmış akciğer kompliansı, ventilasyon perfüzyon bozukluğu, gaz değişiminde bozulma ve hemodinamik değişiklikler olmaktadır. Bu nedenle mekanik ventilatör ayarlarında tidal volüm, PIP (peak inspiratuvar basınç), PEEP (pozitif ekspirasyon sonu basınç) da değişiklikler olur. Bu hemoptizi hastalarında daha belirgin hale gelmekte ve hemodinamik değişikliklere daha çok yansiyabilmektedir. Bu nedenle bronkoskopi işlemi yapılmadan önce hastanın invaziv mekanik ventilatör ayarları ve hemodinamik durumuna dikkat edilmelidir. Masif hemoptizide transfüzyon ihtiyacında eritrosit süspansiyonu ile beraber 1:1 veya 1:2 oranında taze donmuş plazma kullanılmalıdır. Kanama kontrollü yoğun bakımda takip edilen kardiyopulmoner rezervi kısıtlı olan hastalar olması sebebiyle hızlıca sağlanmalıdır. Mutlaka yoğun bakım, anestezi, göğüs hastalıkları, göğüs cerrahisi ve girişimsel radyoloji ekibi ile beraber multidisipliner takip edilmelidir. Hemoptiziye pulmoner, kardiyak, neoplastik, iatrojenik, vasküler, ilaçlar ve sistemik hastalıklardan kaynaklanabildiği için yoğun bakım ekibi olarak her zaman müdahil olmamız gereklidir.

Kaynaklar

Yılmaz A. Masif Hemoptizi. İç: Levent Dalar, Aydın Yılmaz eds. Tanısal Ve Terapötik Bronkoskopi Uzlaş Raporu. İstanbul: TÜSAD Eğitim Kitapları Serisi; 2017: 201-212.

Mal H, Rullon J, Mellot F, et al. Immediate and long-term results of bronchial artery embolization for life-threatening hemoptysis. Chest 1999; 115: 996-1001.

Gompelmann D, Eberhardt R, Herth FJ. Interventional pulmonology procedures: an update. Panminerva Med 2013; 55: 121-129.

Guerreiro da Cunha Fragoso E, Goncalves JM. Role of fiberoptic bronchoscopy in intensive care unit: current practice. J Bronchology Interv Pulmonol 2011; 18: 69-83.

Kathuria H, Hollingsworth HM, Vilvendhan R, Reardon C. Management of life-threatening hemoptysis. J Intensive Care 2020 Apr 5; 8: 23.

8 MM'DEN BÜYÜK SOLİTER PULMONER NODÜL: ŞİMDİ OLSAM NE YAPARDIM?

Prof. Dr. Ufuk YILMAZ

Asemptomatik kişilerde akciğer nodülünün tesadüfi olarak saptanması, göğüs hastalıkları uzmanlarının günlük pratik içinde sıkça rastladıkları, kimi zamanda klinik bir problem oluşturan durumdur. Malign nodüllerin doğru ve erken dönemde saptanarak şifa şansını yakalamalarını sağlamak benign nodüllerde ise gereksiz müdahaleler ve onların getireceği morbiditelerden kaçınmayı sağlayacak kolay algoritmaların ortaya konması çabaları devam etmektedir.

Çeşitli bilimsel dernekler, akciğer nodüllerinin yönetimi için birbirleri arasında küçük farklılıklar içeren değişik algoritmalar yayınlamışlardır. Klinik olarak malignite risk faktörleri, nodül özellikleri ve var ise geçmiş grafilerine göre farklılık göstermesi dikkate alınarak malignite riski ve uygun yönetim tarzı oluşturulur. Multidisipliner yaklaşım ile yönetilmesi konusunda bir fikir birliği oluşturulmuştur.

3 cm ve daha küçük boyutta, sınırları seçilebilen yuvarlak gölgeler pulmoner nodül olarak adlandırılır. Normal akciğer parenkimi ile çevrili olması, hiler/mediastinal lenf bezi büyümesi ve plevral sıvının eşlik etmemesi beklenir. Tomografik dansitelerine göre solid, kısmi solid ve buzlu cam nodül olmak üzere üç farklı tip olarak sınıflandırılır. Tek veya birden fazla (multipl) olabilir. Nodül sayısı arttıkça malignite riskinde azalma görülmektedir. Genel kabul, multipl nodüller içinde en büyük veya malign şüpheli nodüle göre planlama yapılması önerilirken, her bir nodülün ayrı ayrı değerlendirilmesini öneren de vardır. Nodül yerleşim yeri, kenar özellikleri, kalsifikasyon içeriği ve tipi, kavitasyon gibi görüntüleme özellikleri ayırıcı tanıda yol göstericidir.

Aktif ve eski tütün ürünleri kullanım öyküsü, ileri yaş, mesleksi olarak kanserojenlere maruziyet, uzun yaşam süresine sahip tedavi almış akciğer kanserinin olması, ailede akciğer kanseri öyküsü varlığı, KOAH ve IPF varlığı tesadüfi saptanan akciğer nodülünün kanser olma riskini artırır.

Nodül boyutunun 6 mm'den küçük olduğu yüksek riskli kişilerde, nodülün malign olma riski %1'den az iken, 8 mm ve daha büyük solid nodüllerde bu risk %9,7 dir. VDT (volume doubling time), en önemli göstergelerden olmasına rağmen günlük pratik içinde sık kullanılamamaktadır. 30-400 gün arası VDT sahip nodüller yüksek malignite riskine sahiptirler. 400-600 gün arası VDT, düşük olmayan bir malignite riski taşırlar. 1000 gün üzeri VDT durumunda malignite riski %1'in altındadır. Perifissüral (fissüre 1 cm'den az uzaklıkta) subplevral nodüller, spülasyon taşıyor veya fissürde yer değişikliğine sebep oluyor ise klinik risk faktörleride dikkate alınarak malignite yönünden yönetilmelidir. Akciğer kanserli olguların %10'unda kalsifikasyon olduğu bilinmektedir. Kalsifikasyonun radyolojik görünümünü iyi tanımlanmalı, ekzentrik, punktat veya amorf kalsifikasyonların maligniteyi ekarte ettirmeyeceği hatırlanmalıdır. Tanısal yaklaşım ayrıntılı klinik öykü (yukarıda tanımlanan risk faktörleri yönünden) ve görüntüleme değerlendirmeleri ile başlamalıdır. Bu bilgilerin kullanılarak malignite riskinin ölçümlendiği değişik modeller mevcuttur. Tüm modelleri değişmez üç ögesi, yaş, sigara durumu ve nodül boyutudur. Bazı rehberlerde, 8 mm ve büyük nodüllerde PET ile değerlendirmenin (Herder model) uygulanması tavsiye edilir.

Tesadüfi saptanan nodüllerde yönetim tipleri:

Hiçbir şey yapma

Nodül boyutu ve klinik riske göre belirlenen aralıklar ile BT izlem

PET/BT ile ileri tetkik

Cerrahi dışı biyopsi yöntemleri ile ileri tetkik

Cerrahi histolojik tanı ve küratif tedavinin birlikte uygulanması

Medikal inoperabil hastalarda steryotaktik vücut radyoterapi (SBRT) veya radyofrekans ablasyon tedavi

Kombine uygulamalar

En uygun yöntemin seçiminde göz önüne alınan ögeler:

Nodül boyutu

Malignite klinik riski

Hasta (ve yakınlarının) tercihi, birlikte karar verme

Hastanın genel sağlık durumu

Büyük solid nodüller (≥ 8 mm, 250 mm³): Malignite riski yüksektir bu nedenle enerjik bir yönetim gerekir. Yönetimde kabul edilebilir alternatifler, Kısa aralıklar ile BT izlem (3 ay), PET/CT, cerrahi dışı biyopsi veya direkt cerrahi rezeksiyon olabilir. Bu yaklaşımların eşit etkinlikte olduğunu söylemek zordur. Nodül boyutunun doğru ölçümü, nodülün morfolojik ve yerleşim yeri özellikleri, hastanın sağlık durumu, rezeksiyona uygunluğu ve tercihi, ekibin deneyimi önemlidir. Doğru nodül boyutunu ölçmek her zaman mümkün değildir. Radyologlar arasında +/- 2.5 mm oynayabilmektedir. Otomatize boyut veya hacim ölçümü ile yola devam etmek daha doğrudur.

Büyük sub-solid nodüller ($\geq 5-6$ mm): Kısmi solid nodüllerin malignite riski solid nodüllere göre daha yüksektir. Yeni gelişen veya izlem sırasında boyutu artan solid kısım, sub-solid nodülün malign olabileceğinin önemli bir işaretidir. 10 mm'nin, özellikle 15 mm'nin üzerine çıkan persistan buzlu cam nodüllerde malignite riski artmaktadır. Buzlu cam

alanı içinde havalı alan, bronkogram veya plevral retraksiyonun olması malignite riskini artırır. Sub-solid nodüller yavaş büyüyebilir bu nedenle izlemdeki hastalar için 5 yıla varan stabilite aranmalıdır. Pür buzlu cam nodüllerde PET/BT'nin yeri sınırlıdır. Solid kısmı arttıkça yararı ortaya çıkmaktadır. Kısmi solid kısmı ≥ 8 mm olan nodüllerde daha enerjik bir yaklaşım sergilenmelidir.

PANDEMİ SÜRECİNDE RUH SAĞLIĞI

Doç. Dr. Münevver Hacıoğlu Yıldırım

Salgınlar yalnızca bedensel olarak hastalığa neden olmaz. Bedensel hastalık yanında merkezi sinir sistemi etkilenmesine bağlı olarak nöropsikiyatrik etkileri olabileceği gibi, salgın sırasında enfeksiyon ajanından bağımsız olarak, salgınla birlikte yaşamın zorluklarından kaynaklanan ruhsal belirtiler ortaya çıkabilir. Bu belirtilerin ortaya çıkmasına neden olan durumların ve baş edilmesi zor duyguların bilinmesi, önceden öngörülmesi, yaşanılacak ruhsal zorlukların daha kolay aşılmasını, etkilenme ve tükenmeye bağlı ruhsal hasarın azalmasını sağlayacaktır.

Salgınlar pek çok sıkıntılı duygunun yoğun olarak yaşandığı dönemlerdir. Yoğun yaşanan olumsuz duygular var olan ruhsal sorunların artmasına ya da daha önce olmayan ruhsal sorunların ortaya çıkmasına neden olabilir. Baş etmekte zorlanılan duygular ve özellikli durumlar genellikle, belirsizlik ve belirsizliğe tahammülsüzlük, izolasyon, duygusal paylaşımın uzak kalma, korku, yalnızlık, endişe, üzüntü, damgalanma olarak sayılabilir.

Ocak ayında Çin de salgın başladığında kimse için sonuçlarını öngörmek mümkün değildi. Sonra İtalya da yaşananlar ve ülkemizde ilk olguların görülmeye başlaması ile tıbbın neredeyse her alanında olduğu gibi psikiyatri alanında da salgın konusunda çalışmalar yapılmaya başlandı. Çin ve İtalya deneyimi salgında ruh sağlığı hizmetlerinin önemine vurgu yapmaktaydı. Türkiye de özellikle sağlık çalışanlarının desteklenmesi öncelenerek pek çok farklı kurum tarafından ruh sağlığı hizmeti sunuldu. Sağlık çalışanlarının zaman zaman yoğun sıkıntılar yaşadığı ve bu süreçte ruhsal destek varlığının önemli olduğu izlendi. Özellikle Nisan ve Mayıs aylarında başvurular yoğunlaştı. Türkiye Psikiyatri derneği tarafından pek çok kılavuz metin oluşturuldu. Haziran ayı ile birlikte yeni normale geçiş ile birlikte sağlık çalışanlarının başvuru oranlarında bir azalışla paralel olarak önce Türkiye Psikiyatri Derneği nin sonrasında Sağlık Bakanlığı nın sağlık çalışanlarına yönelik hatları kapandı. Sağlık çalışanları için hastalığa yakınma korkusu, hastalığı eve, sevdiklerine taşıma korkusu, damgalanma, çalışma koşullarında oluşan değişiklikler, karantinada kalma, depresif yakınmalar en sık görülen yakınmalar olarak sayılabilir.

Kaynakça

1. Huremović D, Mental Health of Quarantine and Isolation Huremović, D. (Ed.). (2019). Psychiatry of pandemics: a mental health response to infection outbreak. Springer. 95-119
2. Yıldırım EA, Sercan M, Güvenç R, Tabak S, Yıldırım M, Altınyazar V, Varna G S, Aydemir Ö, Vahip S, Yıldız Başar K, Oral ET Türkiye Psikiyatri Derneği, COVID-19 tedavisinde önleyici, koruyucu ve tedavi edici psikiyatrik hizmetler, <https://www.psikiyatri.org.tr/2191/COVID-19-tedavisinde-onleyici-koruyucu-ve-tedavi-edici-psikiyatrik-hizmetler>. 2020; Erişim tarihi: 22.07.2020.
3. Zhu S, Wu Y, Zhu CY, Hong WC, Yu ZX, Chen ZK et al., (The immediate mental health impacts of the COVID-19 pandemic among people with or without quarantine managements. Brain, behav, and immun 2020.

SAĞLIK POLİTİKALARI AÇISINDAN

SOLUNUM YOLU İLE BULAŞAN HASTALIKLARDA ULUSAL SALGIN YÖNETİMİ

Levent AKIN¹

İnsanlık tarihine bakıldığında, bulaşıcı ve salgın hastalıkların ortaya çıkışı ve çok hızlı bir biçimde yayılmasında insanların hem göçlerle yer değiştirmeleri hem de yerleşik yaşam düzenine geçmelerinin önemli rolleri olduğu görülmektedir. Kalabalıklaşan kentsel alanlarda çöpler, atıklar, suların kirlenmesi bulaşıcı hastalıklar için oldukça uygun zemin hazırlamakta ve sonunda salgınlarla karşılaşmaktadır. Bunlara mevsimsel özellikler, iklim değişiklikleri, kullanılan zirai üretim teknikleri, yeni yerleşim alanlarının açılarak doğal yaşamla temasın artması da önemli etkiler yaratmaktadır(1).

Salgınlar ülkeleri aşarak kıtalar boyunca yayılarak yıllarca süren büyük salgınlara ve pandemilere neden olmuştur. Pandemi, "dünya çapında veya çok geniş bir alanda, uluslararası sınırları aşan ve genellikle çok sayıda insanı etkileyen salgın" olarak tanımlanır. Mevsimsel grip salgınları uluslararası sınırları aştığı ve çok sayıda insanı etkilediği göz önüne alındığında, pandemilerin her yıl ılıman güney ve kuzey yarım kürelerin her birinde meydana geldiği söylenebilir. Bununla birlikte, mevsimsel grip salgınları pandemi olarak kabul edilmez(2).

Hava yolu ile bulaşıp salgına yol açan etmenler arasında kızamık, kabakulak, suçiçeği, boğmaca, difteri, meningokoksik menenjit ve tüberküloz sayılabilir. Ancak kullanımda olan aşılardan vasıtasıyla bu pandemilerin önüne kolaylıkla geçilebilmektedir.

İnfluenza pandemileri ise genellikle bir avian influenza virusunun insana adapte olması sonucu önce bölgesel sonra da global hale geçerek pandemilere yol açabilmektedir. 2000 yılında itibaren influenza virusunun yanı sıra coronavirus pandemileri de yaşanmış ve halen yaşanmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü olabilecek influenza pandemilerine karşı ülkelerin hazırlık planları yapmasını önermekte, bu planların nasıl yapılacağına dair rehberler yayınlamaktadır. Dünya Sağlık Örgütü pandemilerde 6 safha olduğunu belirtmektedir (3). Bu safhalar:

Safha 1: Hayvanlarda bir virüs enfeksiyona neden olmuş, insanlarda vaka görülmemiştir.

Safha 2: Bir hayvan virüsü insanlarda enfeksiyona neden olmuştur.

Safha 3: İnsanlarda dağınık vakalar veya hastalık küçük kümeler halindedir. Eğer hastalık insandan insana yayılıyorsa, toplum düzeyinde salgınlara neden olacak kadar geniş değildir.

Safha 4: Hastalık toplum düzeyinde doğrulanmış salgınları ile kişiden kişiye yayılıyor.

Safha 5: Hastalık Dünya Sağlık Örgütü bölgelerinden birinde birden fazla ülkede insanlar arasında yayılmaktadır.

Safha 6: Safha 5'de bahsedilen bölgelerden farklı bir bölgede en az bir ülkede daha toplum düzeyinde salgınlar görülmektedir.

Ancak halen yaşamakta olduğumuz COVID-19 pandemisi için bu safhalarda farklılıklar gözlenmektedir.

Ülkemizde de mevcut bir pandemi planı olup son revizyonu Aralık 2019'da yapılmıştır (4).

Pandemiler de dahil olmak üzere tüm salgınların bazı epidemiyolojik, mikrobiyolojik ve klinik özellikleri bilindiği takdirde alınacak kontrol ve korunma önlemleri düzenlenebilmekte, tedavi protokolleri geliştirilebilmekte, alınan bireysel ve toplumsal önlemlerin etkisi ölçülebilmektedir. Bu nedenle salgınlarda literatür taramaları ve yapılan araştırmalarla aşağıdaki özellikler ortaya çıkarılmaya çalışılır. Bunlar:

Mikrobiyolojik Özellikler: Morfolojik, fenotipik ve genotipik özellikleri, kaynak ve rezervuar, bağışıklık oluşma,

Epidemiyolojik özellikler: Duyarlı gruplar, atak hızı ve Ro değeri, bulaşıcılık süresi, kuluçka süresi, seri aralığı, bulaşma yolları,

Klinik özellikler: Semptomatik asemptomatik vaka sıklığı, tedavi protokolu, hastaneye yatma hızı, yoğun bakım kullanma hızı, vaka ölüm hızı (fatalite),

Toplumsal Özellikler: Bireysel korunma araçları ve yöntemleri, toplumsal korunma yöntemleri

Bir influenza pandemisi göz önüne alınarak ülkede yapılan hazırlıklar ve salgın yönetimi için aşağıda influenza pandemisi hazırlık planı güzel bir örnek teşkil eder.

Bir influenza pandemisine etkili bir şekilde müdahale edebilmek amacıyla yapılan hazırlıklar:

Ülkemizdeki influenzayla ilişkili araştırmaların geliştirilmesi,

Hastalığın fark edilmesine yönelik surveyans çalışmalarının sürdürülmesi ve güçlendirilmesi,

Hastalıktan korunma ve kontrol önlemlerine yönelik hazırlıkların yapılması,

Halk sağlığı hizmetlerinin planlanması ve laboratuvar hizmetlerinin desteklenmesi,

Sağlık sistemlerinin tüm topluma hizmet verecek şekilde hazırlıklı olma durumunun iyileştirilmesi,

İnfluenza tedavisinde kullanılan antiviral ilaçların veya ilaç hammaddesinin depolanması,

İnfluenza aşısı ve antiviral ilaçların üreticileri ve kapasitesilerinin takip edilmesi,

İnfluenza aşısı kullanımının artırılmasına yönelik programlar şeklinde özetlenebilir.

Stratejik olarak önce salgınla ilgili vakaların görüldüğü bölgelerin sınırladırma çalışmaları (containment) yapılmalı, **daha sonra salgının geniş coğrafik alanlara yayılması sonucu hastalık yükünü azaltacak (hastalanma ve ölümleri)**

1 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, email: leventa@hacettepe.edu.tr

kontrol önlemleri (mitigation) alınmalıdır.

Salgın başlamadan önce ülkedeki tüm kişi, kurum ve kuruluşların influenza pandemisini tanımalarına, rollerini ve sorumluluklarını yerine getirmek üzere en uygun şekilde hazırlık yapmalarına ve pandemi durumunda koordinasyon içinde hareket etmelerine yardımcı olacak bilgi ve çerçeveyi sağlamak büyük önem taşımaktadır.

Salgının koordinasyon merkezi olan kurum Sağlık Bakanlığı olup illerde de sağlık müdürlüklerinin salgın şeklinde seyreden solunum yolu enfeksiyonuna karşı ilgili birim ve uzmanlıklardan oluşan kurulların teşkili, salgın hazırlık planlarında öngörülen koruyucu tıbbi malzeme, ilaç stoklarını oluşturması, toplum ve medya ile ilişki kuracak kurum ve kanalları belirlemesi önemlidir. Ayrıca Pandemi hazırlık planı içeriğinde epidemiyoloji, sörveyans, korunma ve tedavi gibi genel bilgilerin yanı sıra, mevzuat, kurum bazında hizmetlerin organizasyonu ve iletişim gibi pandemi durumunda gerekli olacak konulara dair çalışmalar yer almaktadır.

Detaylı ve bütüncül bir pandemik plan için çok paydaşlı yaklaşım ve halkın katılımına ihtiyaç duyulmaktadır. Çok paydaşlı yaklaşım; konuyla ilgili birçok kamu ve özel sektör kademesinden uzmanın, politik gelişim, mevzuat/kanun hazırlama, hayvan sağlığı, halk sağlığı, hasta bakımı, laboratuvar tanısı, aşı ve ilaç tedariki, iletişim ve afet yönetimi gibi konularla ilgilerinden dolayı konuya müdahil olmaları olarak tanımlanmaktadır. Halkın katılımı ise, kişilerin pandemi ile ilgili sorumluluklarını bilmelerini ve fikir beyan etmelerini sağlayarak ihtiyaç duyulacak yerel bilgi ile kaynakların en verimli şekilde kullanılması ve koruyucu önlemlere uyumlarını azami seviyeye çıkaracak etkili bir yöntemdir.

Kaynaklar

Özden K, Özmat M. Salgın ve Kent: 1347 Veba Salgınının Avrupa'da Sosyal, Politik ve Ekonomik Sonuçları, Idealkent, 2014;12: 60-87. 2.

Kelly H. The classical definition of a pandemic is not elusive, Bulletin of the World Health Organization 2011;89:540-541. doi: 10.2471/BLT.11.088815.3.

<https://www.who.int/influenza/preparedness/pandemic/h5n1phase/en/>

T. C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Pandemi İnfluenza Ulusal Hazırlık Planı 2019, Ankara, Aralık 2019.

YENİ GELİŞMELER IŞIĞINDA MESLEKTE KAZANMA GÜCÜ KAYBI TESPİTİ

Dr. Adem Koyuncu

Göğüs hastalıkları klinik pratiğinde sıklıkla "bu yazdığınız raporla emekli olabilir miyim", "özür oranım %48 ne yapabilirim", "engelli indiriminden yararlanabilir miyim?" şeklinde hastalar tarafından veya sağlık kurulu tarafından "hocam bu hastaya oran belirtmeyeceğiz" gibi ifadeleri sıklıkla duymaktayız. Devlet sosyal olarak, riskler konusunda ortaya çıkabilecek problemleri yasal düzenlemeler ile çözerek, insanların hayatın tüm alanlarında yaşamlarını sağlıklı ve mutlu sürdürmelerini sağlamakta yükümlüdür. Devlet her ne kadar koruyucu, kollayıcı olsa da bazen ortaya çıkan olumsuzlarda bireyin sağlığındaki bozulmaların oranlarını belirleyerek mağduriyeti bir nebze gidermeye çalışması gerekmektedir.

Çalışma hayatında kazasız, risksiz ve hastalısız çalışma, her kesimin beklentisidir. Bir başka beklenti de kaza sonrası veya hastalık sonrası yaşanan mağduriyetin giderilmesidir. 01.07.1946 tarihinde yürürlüğe giren 4772 sayılı İş Kazaları, Meslek Hastalıkları ve Analık Sigortası Kanunu ile çalışmaya hayatında zarara uğrayan çalışan için bazı haklar tanımlanmıştır. 2008 yılında çıkarılan Çalışma Gücü ve Meslekte Kazanma Gücü Kaybı Tespit İşlemleri Yönetmeliği ile çalışanların İş Kazası veya Meslek Hastalığına bağlı zarara uğraması durumunda meslekte kazanma gücü kaybitespitinin nasıl yapılacağı belirtilmiştir.

Herhangi bir travma (iş kazası, trafik kazası, ateşli silah yaralanması, darp, yüksekten düşme vb.) sonucunda meydana gelen ve insan vücudunun bütünlüğünü farklı ağırlık derecelerinde bozan yaralanmaların ya da çalıştıkları meslekle ilgili ortam koşullarından kaynaklanan veya bu ortamlarda kullanılan fiziksel ve kimyasal ajanlara bağlı olarak vücut organ ve dokularında meydana gelen rahatsızlıkların (silikozis, asbestozis, pansitopeni vb.) uygulanan tüm tedavilerden sonra tamamen iyileşemeyip, bu arızanın sekel halinde devam etmesi durumuna maluliyet hazırlanan cetvellerden yararlanılarak belirlenen orana (Tüm vücudun meslekte kazanma gücüne oranla kayıp miktarının saptanmasına) Meslekte kazanma gücü kayıp oranı denilmektedir.

İş kazası veya meslek hastalığı sonrasında gelişebilecek maluliyet sebebi ile kişide kazanç veya iş kaybı olabilir. Maluliyet derecesi aynı zamanda meslekte kazanma gücü kaybı, sürekli/kalıcı iş göremezlik olarak ifade edilebilir. 5510 Sayılı Sosyal Sigortalar ve Genel Sağlık Sigortası Kanununa göre Meslekte kazanma gücü en az % 10 oranında azalmış bulunduğu tespit edilen sigortalı, sürekli iş göremezlik gelirin hak kazanır. Çalışma gücünün en az % 60'ını veya vazifelerini yapamayacak şekilde meslekte kazanma gücünü kaybettiği Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Kurulunca tespit edilen sigortalı, malül sayılır.

Sigortalı, meslek hastalığı şüphesi ile en son çalıştığı işyerinin bağlı bulunduğu sosyal güvenlik il müdürlüğü/sosyal güvenlik merkezine başvuracak ve yapılan başvuru sonucu, meslekte kazanma gücü kaybı oranları tespitinde esas alınacak sağlık kurulu raporlarını düzenlemeye yetkili sağlık hizmet sunucularına sevk işlemleri gerçekleştirilecektir. Meslek hastalığı sonucu oran tespitine esas alınacak sağlık kurulu raporlarını düzenlemeye Sağlık Bakanlığı meslek hastalıkları hastaneleri, Eğitim ve araştırma hastaneleri, Devlet üniversitesi hastaneleri yetkilidir. Bu hastanelerde oluşturulan raporlar İş Kazası ve Meslek Hastalığı değerlendiren Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Kurullarında değerlendirilir. Meslek hastalığı veya iş kazası tanısı konduktan sonra MKGKO Kurum Sağlık Kurullarınca hesaplanır. Yönetmelik ekinde A B C D E olmak üzere 5 cetvel mevcuttur. Cetvellerde hastalık ya da arızanın vücudun hangi uzvunu veya kısmını kapsadığı, çalışılan işin niteliği, sigortalının yaşı dikkate alınarak oran hesaplanır. Kurum sağlık kurulu kararlarına itiraz yüksek sağlık kuruluna yapılmaktadır. Yüksek Sağlık Kurulu kararlarına karşı sigortalılar, İş Mahkemelerinde dava açabilirler.

Cetvel İçerik Açıklaması

A Cetveli iş kazalarının neden olduğu hastalık ve arızalarla, meslek hastalıklarını ve bunların neden olduğu arızaları, vücuttaki yerlerine göre sınıflandıran liste

B Cetveli sigortalının çalıştığı iş kolları ve meslek veya iş çeşidi listesi

C Cetveli sürekli iş göremezlik simgeleri

D Cetveli arızaların ağırlık ölçülerine ve sürekli iş göremezlik simgelerine göre meslekte kazanma gücünün azalma oranını bulmaya yarar.

E Cetveli D cetveline göre bulunan orana ve sigortalının yaşına göre meslekte kazanma gücünün azalma oranını tespiti yarar.

MKGKO organ eksilmesi veya organ zayıflaması sonucu beden gücünün belli bir oranda azalması durumudur. Bu durumdaki kişi çalışmasını sürdürebilir ise de, yaşlarına ve aynı işi yapanlara göre (sakatlığı oranında) daha fazla güç ve çaba harcayacağından, kazançlarında bir azalma olmasa bile sakatlığı oranında harcadığı fazla çabanın (güç, efor) tazminatının ödenmesi gerekmektedir.

COVID-19 enfeksiyonu, yönetmelik ekindeki meslek hastalıkları listesinde henüz yer almamaktadır. Bununla birlikte "Çalışma Gücü ve Meslekte Kazanma Gücü Kaybı Oranı Tespit İşlemleri Yönetmeliği" nin mesleki bulaşıcı hastalıklarla ilgili hükümleri şu şekildedir:

"MADDE 19 - (1) Meslekî bulaşıcı hastalıklar Listesinin "D Grubu"nda yer alan bulaşıcı hastalıkların, görülen işin gereği olarak veya işyerinin özel koşullarının etkisiyle oluşması ve enfeksiyonun laboratuvar bulguları ile de kanıtlanması gereklidir.

(2) Bu listede yer almayan fakat görülen iş ve görev gereği olarak bulaştığı kesin olarak saptanan diğer bulaşıcı hastalıklar da meslek hastalığı sayılır. Bu husustaki teşhisin laboratuvar deneyleriyle kanıtlanması gereklidir. Hastalığın en uzun kuluçka süresi yükümlülük süresi olarak alınır." Yönetmeliği madde 19 yükümleri gereğince Covid-19 enfeksiyonu sağlık çalışanları için meslek hastalığı olarak kabul edilmedi. Bu hastalığı geçiren sağlık çalışanlarının bazılarında sekel kalmazken bazılarında sekel kalabilmektedir. Sekel kalan sağlık çalışanlarının MKGKO tespit edilerek uygun şekilde tazmin edilmelidir.

EYVAH 65 YAŞ ÜSTÜ HASTA!

OLGU-4 AKCİĞER KANSERİ

Melahat Uzel Şener

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Girişimsel Pulmonoloji Kliniği
melahatuzeldr@yahoo.com.tr

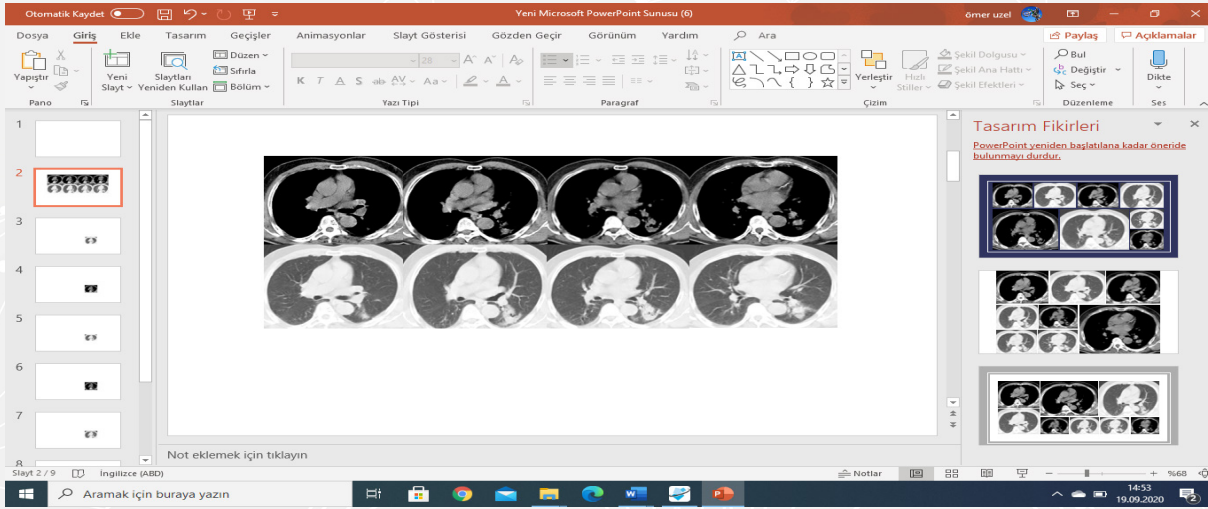
Akciğer kanseri dünyada kansere bağlı ölüm nedenlerinin başında gelmektedir ve olguların yaklaşık 2/3 'ü 60 yaş ve üzerindedir. Yaşlılarda akciğer kanserine bağlı ölüm, en sık görülen diğer malignitelerden kolon, meme ve prostat kanseri kaynaklı ölümlerden daha fazla görülmektedir. Ancak yaşlı hastalarda çalışmalar kısıtlı olduğundan ve çoğu çalışmada 70 yaş dışlanma kriteri olarak kullanıldığından hasta yönetiminde kullanılan bir kılavuz yoktur. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri erken evre hastalıkta standart tedavi cerrahidir. Hastanın preoperatif değerlendirmesinde performansı ve komorbiditeleri yaşından daha önemlidir. Perioperatif komplikasyon riski yüksek olanlarda radyoterapi diğer tedavi seçeneğidir. Stereotaktik vücut radyoterapisi (SBRT) tedavi almayanlara göre daha iyi sağkalım sağlamaktadır ve 80 yaş ve üzerine güvenli bulunmuştur. Yaşla birlikte erken evre ve rezektabil tümör sıklığı artmaktadır. Ancak yaşlılarda cerrahi tedaviyi reddetme oranı daha yüksektir. Cerrahi ve SBRT arasında 30 ve 90 günlük mortalite arasında SBRT lehine fark saptanmıştır. Adjuvan kemoterapi nodal tutulumu olan veya Evre 1B tümör olup 4 cm'den büyük tümör olan, kötü histolojik diferansiyasyon olan, vasküler veya visseral plevra invazyonu olan ve inkomplet lenf nodu diseksiyonu olan olgularda önerilir. Evre 2 hastalarda kemoterapi ardından cerrahi önerilmektedir ancak yaşlı hastalar için kabul edilen bir standart yoktur.

Lokal ileri evre hastalıkta; medikal inoperabil veya rezektabil olmayan Evre 3A veya Evre 3B olgularda etoposid-platin veya paklitaksel-platin kombinasyonları ile eşzamanlı radyoterapidir. 70 yaş ve üzeri hastaların değerlendirildiği bir çalışmada karboplatin içeren kemoradyoterapi tek başına radyoterapiden daha uzun surveye sahip bulunmuş. Ardışık kemoradyoterapi bir diğer tedavi seçeneği olmakla birlikte bir metaanalizde sağkalım eşzamanlı kemoradyoterapiye göre daha düşük saptanmış.

İleri evre hastalıkta ise tek ajan vinorelbin kullanımı destek tedaviden daha üstün bulunmuş. Platinle kombine ikili tedaviler diğerlerinden daha üstün bulunmuş ancak ileri yaşta hematolojik toksisitesi daha yüksek saptanmış. İleri evre hastalıkta EGFR/ ALK/ ROS1 pozitifliği olan hastalarda hedefe yönelik tedavi kemoterapiden öncelikli düşünülmelidir.

Yaşlı hastalarda akciğer kanseri tanısı konusunda kapsamlı geriatrik inceleme yapılmalıdır. Bu incelemede; fonksiyonel durum, komorbid medikal durumlar, kognitif fonksiyonlar, psikolojik durum, sosyal destek, sosyoekonomik durum, nutrisyonel durum ve kullanılan ilaçları kapsamalıdır. 65 yaş ve üzeri hastalar için CGA (comprehensive geriatric assessment) değerlendirmesinin önerilmektedir.

OLGU: 78 yaşında erkek hasta, nefes darlığı ile hastaneye başvurdu. KOAH ve OSAS tanıları olan hasta düzenli inhaler kullanımı mevcuttu. Fizik muayenede solunum sesleri hafif azalmış. Ekspiryum uzun, ronküsleri mevcuttu. Çekilen Akciğer grafisinde sol hiler alanda kenarları düzensiz opasite olması üzerine toraks bilgisayarlı tomografi (BT) çekildi. Sol alt lob süperior segmentte düzensiz çekintili kontürlü 37 mm boyutunda kavite gösteren lobüle kontürlü lezyon, çevresinde infiltrasyonlar saptandı (resim 1). Evreleme amacıyla Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) çekildi. PET-BT'de sol akciğer alt lob süperorda izlenen 41x36 mm boyutlu lezyon (SUVmax:6,31), sağ alt paratrakealde patolojik metabolik aktivite tutulumu olmayan 21x7 mm lenf nodu, sol alt paratrakealde 20x8 mm lenf nodu (SUVmax:3,60) saptandı. Metastaz düşündürülecek başka patolojik tutulum saptanmadı. Beyin MR görüntülemesinde metastaz yoktu. Sol akciğerdeki lezyondan transtorasik biyopsi yapıldı. Patoloji sonucu adenokarsinoma olarak raporlandı. Mediastinal evreleme amacıyla endobronşiyal ultrason (EBUS) yapıldı. Subkarinal, sol alt paratrakeal alanda saptanan hipoekoik homojen lenf nodlarından EBUS-TBIA yapıldı, antrakotik ve benign olarak raporlandı. Hastanın postoperatif değerlendirmesinde yapılan kantitatif akciğer perfüzyon sintigrafisinde sol pnömonektomi yapılması halinde tahmini postoperatif FEV1 değeri 1,72 lt olacağı öngörüldü. Hastanın tedaviyi kabul etmesi üzerine cerrahiye yönlendirildi. Sol video-assisted torakoskopi ile sol alt lobektomi ve lenf nodu diseksiyonu yapıldı. Postoperatif patolojide papiller patern baskın tip invaziv adenokarsinom (%40 oranında papiller, %30 oranında mikropapiller, %20 oranında asiner, %10 oranında solid patern), tümör visseral plevrayı infiltre etmiş, elastik membranı geçmiş, mezotelyal yüze ulaşmış ancak aşmamış, bronş cerrahi sınırda ve vasküler cerrahi sınırda tümör mevcut değil, tümör çevresindeki akciğer parankimine intraalveoler yayılım göstermektedir olarak raporlandı. Bunun üzerine hastaya adjuvan vinorelbin-karboplatin içeren kemoterapi uygulandı. KT sürecinde belirgin toksisite izlenmedi. Hasta tedavi bitimi sonrası takibi devam etmektedir.



Resim 1: Cerrahi öncesi BT kesitleri



Resim 2: Subkarinal ve sol alt paratrakeal lenf nodları(EBUS)

Kaynaklar:

- Barta JA, Zinner RG, Unger M. Lung Cancer in the Older Patient. *Clin Geriatr Med.* 2017;33(4):563-577. doi:10.1016/j.cger.2017.06.008
- Shinde A, Li R, Kim J, Salgia R, Hurria A, Amini A. Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for early-stage lung cancer in the elderly. *Semin Oncol.* 2018;45(4):210-219. doi:10.1053/j.seminoncol.2018.06.002
- Radovic M, Kanesvaran R, Rittmeyer A, et al. Multidisciplinary treatment of lung cancer in older patients: A review. *J Geriatr Oncol.* 2019;10(3):405-410. doi:10.1016/j.jgo.2018.09.005
- Palma DA, et al. Stage I non-small cell lung cancer (NSCLC) in patients aged 75 years and older: Does age determine survival after radical treatment? *J Thorac Oncol* 2010;5(6):818-24.
- Kanesvaran R, et al. Analysis of prognostic factors of comprehensive geriatric assessment and development of a clinical scoring system in elderly Asian patients with cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(27):3620-7.

ÜLKEMİZDE İNHALER CİHAZLARIN DURUMU

Dr. Onur Turan

Asm ve KOAH tedavisinde kullanılan inhaler cihazlar, hastalar tarafından sıklıkla yanlış olarak kullanılabilir. Tedavi uyumu, hastanın kendi sağlık yönetimi içerisinde aktif rol alması anlamına gelir. Tedavi uyumsuzluğu, hastalığı ve tedavisi ile ilgili yeterli eğilim olmayan, bilişsel veya fiziksel yetersizliği olan, çoklu ilaç kullanan, ruhsal problemleri olan, düşük sosyoekonomik ve kültürel düzeyde olan hastalarda daha sık görülür. Ülkemizde inhaler tedavi uyumsuzluğu ile ilgili %26-49 arasında değişken oranlar vardır, yaşlı hastalarda bu oranın %90'lara kadar ulaşığı gözlenmektedir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ileri yaş, sosyoekonomik düzey, kognitif durum, inhaler eğitimi veren kişi ve eğitimi şekli, inhaler cihazın "pi gibi faktörler inhaler tedaviye uyumu etkileyen başlıca faktörler olarak görülmüştür. Ülkemizde inhaler cihaz uyumunun artması için sağlık poli"kasında gerekli önlemler alınmalı, sağlık çalışanlarının bu yöndeki eksiklikleri giderilmeli ve hastaların inhaler cihaz kullanımı açısından daha yeterli bir şekilde eğitilebilmeleri için gerekli çalışmalar yapılmalıdır. Asm ve KOAH tedavisinde kullanılan inhaler cihazlar, hastalar tarafından sıklıkla yanlış olarak kullanılabilir. Tedavi uyumu, hastanın kendi sağlık yönetimi içerisinde aktif rol alması anlamına gelir. Tedavi uyumsuzluğu, hastalığı ve tedavisi ile ilgili yeterli eğilim olmayan, bilişsel veya fiziksel yetersizliği olan, çoklu ilaç kullanan, ruhsal problemleri olan, düşük sosyoekonomik ve kültürel düzeyde olan hastalarda daha sık görülür. Ülkemizde inhaler tedavi uyumsuzluğu ile ilgili %26-49 arasında değişken oranlar vardır, yaşlı hastalarda bu oranın %90'lara kadar ulaşığı gözlenmektedir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ileri yaş, sosyoekonomik düzey, kognitif durum, inhaler eğitimi veren kişi ve eğitimi şekli, inhaler cihazın "pi gibi faktörler inhaler tedaviye uyumu etkileyen başlıca faktörler olarak görülmüştür. Ülkemizde inhaler cihaz uyumunun artması için sağlık poli"kasında gerekli önlemler alınmalı, sağlık çalışanlarının bu yöndeki eksiklikleri giderilmeli ve hastaların inhaler cihaz kullanımı açısından daha yeterli bir şekilde eğitilebilmeleri için gerekli çalışmalar yapılmalıdır.

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de astım ve KOAH tedavisinde çok sayıda birbirinden farklı inhalasyon cihazı kullanılmakta olup yeni cihazların geliştirilme süreci devam etmektedir. Kronik havayolu hastalıklarının tedavisinde farmakolojik tedavi seçimi kadar uygun inhaler cihaz seçimi de önemlidir. Cihazların çeşitliliği ve kullanım farklılıkları hastalarda karmaşaya, cihazların hatalı kullanımına ve sonuç olarak inhaler tedaviye uyumsuzluğuna neden olabilmektedir. Inhaler uyumsuzluğu, önemli bir sağlık sorunu olduğu kadar, ciddi anlamda bir ekonomik yükü de beraberinde getirmektedir. Inhalasyon cihazlarının hatalı kullanımı, ülkemizde de pek çok boyutta gözlenen önemli bir problemdir; hastaların en az yarısının cihazlarını kullanmada kritik hata yaptığı bilinmekte olup, yaşlı hastalarda bu oran %90'lara kadar yükselmektedir. Türkiye'de inhaler cihaz kullanımıyla ilgili çalışmalar, ileri yaş, sosyoekonomik düzey, kognitif durum, inhaler eğitimi veren kişi ve eğitim şekli, inhaler cihazın tipi gibi parametrelerin inhaler tedaviye uyumu etkileyen başlıca faktörler olduğunu göstermektedir. Ülkemizde yapılan INTEDA 1 ve 2 çalışmalarında, doktorlar hastalarına verdikleri ilk inhalasyon cihaz eğitimlerini yeterli bulmamakta, hastalar ise kontrollerinde cihaz kullanımlarının yeterince test edilmediğini söylemektedir.

Sonuç olarak, ülkemizde inhaler cihaz kullanımı ile ilgili, hasta-sağlık çalışanı-cihaz kaynaklı problemler bulunmaktadır. Bunun sonucunda astım ve KOAH hastalarında inhaler tedavi uyumsuzluğu ciddi seviyelerdedir. Inhaler tedaviye uyumu yükselten önlemlerin alınması yeni cihaz ve ilaç gelişim çalışmalarından daha önemli olup, ülkemizde inhaler cihaz uyumunun artması için sağlık politikasında gerekli önlemler alınmalı, sağlık çalışanlarıyla ilgili problemler giderilmeli ve hasta için en uygun cihaz seçilerek, hastanın cihaz kullanma eğitimleri eksiksiz ve düzenli olarak gerçekleştirilmelidir.

AKILCI İLAÇ KULLANIMI

Uzm. Dr. Kaan KARA

SBÜ Trabzon Ahi Evren Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi EAH, Göğüs Hastalıkları

Akılci ilaç kullanım tanımı, ilk kez 1985 yılında Dünya Sağlık Örgütü'nün Nairobi'de yaptığı toplantıda yapılmıştır. Bu tanıma göre akılcı ilaç kullanımı, kişilerin klinik bulgularına ve bireysel özelliklerine göre; uygun ilacı, uygun süre ve dozda, en düşük fiyata ve kolayca sağlayabilmeleri olarak tanımlanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü'nün tahminlerine göre, ilaçların %50'sinden fazlası uygun olmayan şekilde reçetelenmekte, temin edilmekte veya satılmaktadır. Tüm hastaların yarısı da ilaçlarını doğru şekilde kullanamamaktadır.

Akılci olmayan ilaç kullanımı nedeni ile hastalık ve ölümlerde artış, kaynak ve para israfı, ilaç yan etki riski artış, ülke kaynaklarının yanlış tüketilmesi kaynaklı temel ilaçlara ulaşamama, ilaçlara karşı direnç gelişebilir.

Akılci ilaç kullanımında sorumlu taraflar hekim, eczacı, diğer sağlık personelleri, hasta ve hasta yakınları, üretici, düzenleyici otorite ve medyadan oluşmaktadır.

Akılci olmayan ilaç kullanım sebepleri; piyasadaki reçeteli ilaçlara kolay erişilebilirlik, tezgah üstü ilaçların artan ve kolay bulunabilirliği, hastanın hekime reçete yazması için baskı yapması, hekim veya eğitim göre stajyerlerin yetersiz bilgisi, beceri eksikliği veya bağımsız bilgi, sağlık personelinin artan sorumluluk ve işi yükü, uygunsuz ilaç tanıtımı ve reklamları, arkadaşlar, akrabalar ve kişiler gibi sağlık personeli olmayan personelin ilaç alması için akıl vermesi olarak sayılabilir.

Akılci ilaç kullanımının etkin bir şekilde uygulanması için Dünya Sağlık Örgütü'nün önerileri; mezuniyet öncesi farmakoterapi ve reçeteleme eğitimi müfredat programında yer almalı, sürekli hizmet içi tıp eğitimler düzenlenmeli, kanıta dayalı 'Tanı ve Tedavi Kılavuzları' hazırlanmalı, ilk seçenek tedavileri esas alan temel ilaçlar listesi oluşturulmalı, hastanelerde ilaç ve tedavi komiteleri oluşturulmalı, kurumsal alanda izlem, denetleme ve geri bildirim yapılmalı, kamuoyunun ilaçlar hakkında bilgilendirilmesi, ilaç kullanım politikalarını koordine edecek ve bunların koordinasyonunun sağlayacak bir kurum kurulması.

Ülkemizde akılcı ilaç kullanım ile ilgili olarak 12 Ekim 2010 tarihinde Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü bünyesinde; "Akılcı İlaç Kullanımı Şube Müdürlüğü" kurulmuş ardından 19 Mart 2012 tarihinde Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu bünyesinde Akılcı İlaç Kullanımı, İlaç Tedarik Yönetimi ve Tanıtım Dairesi kurulmuştur. 81 ilin Sağlık Müdürlüklerinde illerde koordinasyonu sağlamak için 'Akılcı İlaç Kullanımı İl temsilcisi' atanmıştır ve hastanelerde planlama yapmak ve faaliyette bulunmak için 'Akılcı İlaç Kullanımı Ekipleri' kurulmuştur.

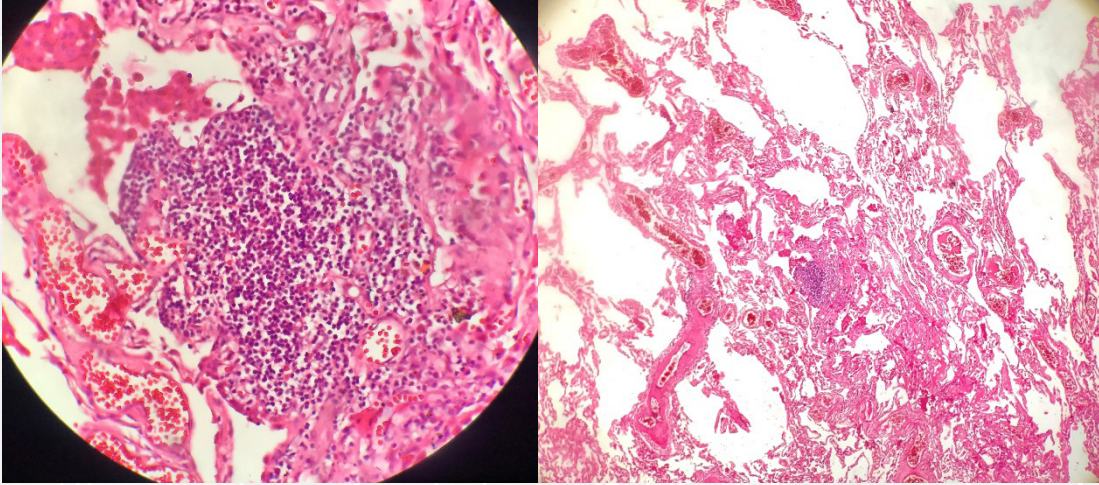
2018 yılında sosyal güvenli kurumunun sağlık giderleri 91.5 milyar lira olarak açıklanmış, bunun 30.9 milyar lira ile yaklaşık %30'unu ilaç harcamalar oluşturmaktadır. 2017 yılına göre ilaç harcamalarında %22.2'lik artış saptanmıştır. 2018 yılında yayınlanan sağlık istatistiği yıllık verilerine göre Türkiye yıllık antibiyotik tüketim miktarlarına göre Güney Kore'den sonra dünyada 2. sırada yer almaktadır. 2011 yılında uygulamaya geçen akılcı ilaç kullanımı ulusal eylem planı ile antibiyotik bulunan reçete oranı 2011-2018 yılları arası dikkate alındığında %34'ten %24'e düşmüştür.

ISITILMIŞ TÜTÜN ÜRÜNÜ İLİŞKİLİ SUBAKUT AKCİĞER HASARI

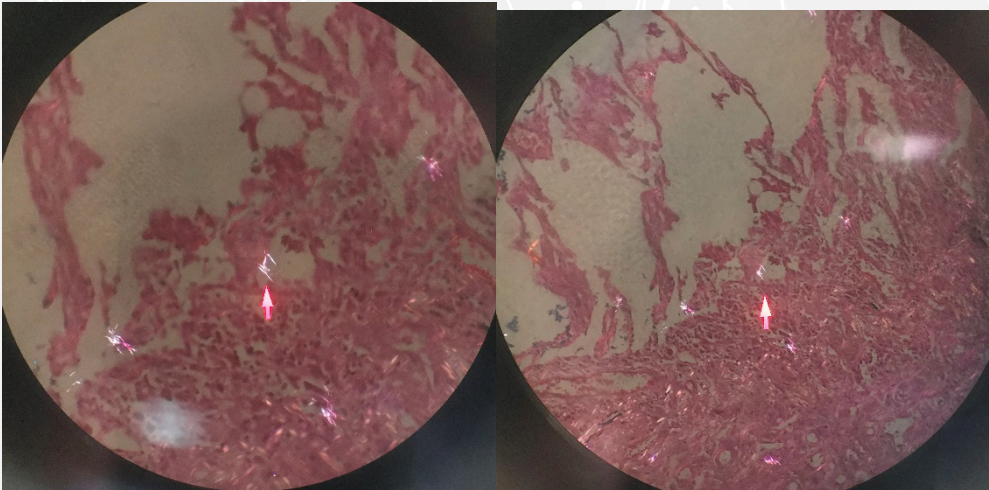
Esen Sayın Gülensoy
Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları

Giris: Geleneksel sigaralarda, tütün 600 ° C'nin üzerine ısıtıldığında, yanma meydana gelir ve zararlı kimyasallar içeren duman açığa çıkar. Isıtılmış tütün ürünleri ise tütünü 350 ° C'ye kadar ısıtırak uçucu bileşenler açığa çıkarır. Isıtılmış tütün ürünleri elektronik olarak kontrol edilen bir ısıtma elemanı kullanılarak tütün yakmadan nikotin içeren emisyonları serbest bırakır. Tütün şirketleri ısıtılmış tütün ürünlerini sigaradan daha güvenli olduklarını iddia eden mesajlar kullanılarak pazarlamaktadır. Isıtılmış tütün ürünlerinden IQOS cihazı Philip Morris International (PMI) tarafından geliştirilmiş ve 2014 ortalarında uluslararası pazarlarda piyasaya sürülmüştür. 2020 yılı mayıs ayında 51 ülkede ulaşılabilir durumdadır.

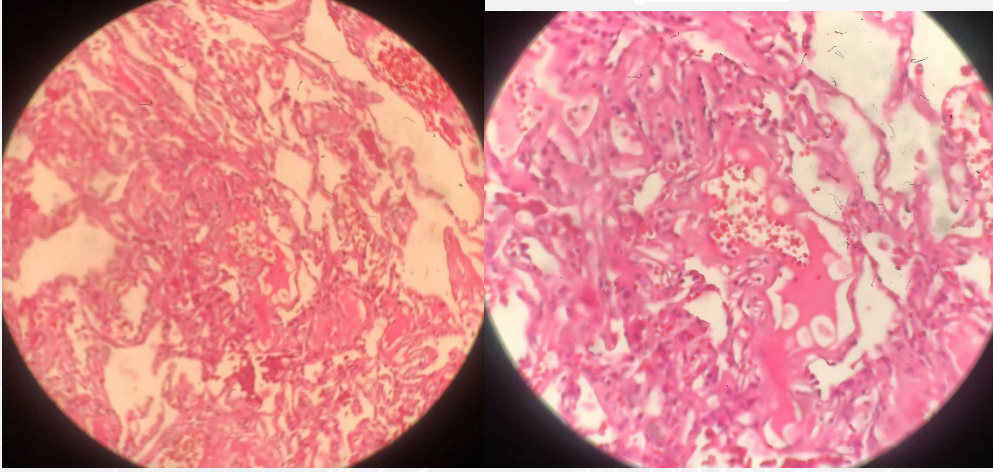
Vaka: 56 yaşında erkek hasta ani başlayan göğüs ağrısı, nefes darlığı şikayetiyle başvurdu. Hastanın, KOAH, koroner arter hastalığı ve geçirilmiş pulmoner emboli öyküsü vardı. Yaklaşık 25 p/y sigara kullanıp bırakmıştı. 2,5 yıldır ısıtılmış tütün ürünü (IQOS) kullanıyordu. Çekilen tomografi tetkikinde sağ akciğer posterobazal segmentte plevra tabanlı parankimal infiltrasyon ve eşlik eden fibroatelektatik dansiteler izlendi. Hastaya başlanan antibiyoterapi altında klinik kötüleşme, akciğer grafisinde progresyon izlenmesi nedeniyle yeniden toraks bt tetkiki yapıldı. Sağ akciğer alt lobda plevra tabanlı atelektazi ve fibroatelektatik değişiklikler, sağ üst lobda plevral sıvı, sol akciğerde fibroatelektatik değişiklikler ve plevral kalınlaşma izlendi. Hastaya VATS yapıldı. Alınan biyopsi sonucunda akciğerde nodüler halinde lenfoid agregasyon ve çevresinde yaygın antrakoz (resim 1-2), alveol içinde ışığı çift kıran fibriler materyal (resim 3-4), alveol içinde hyalin membran benzeri materyal (resim 5-6), fibrotik nodüller (resim 7) izlendi.



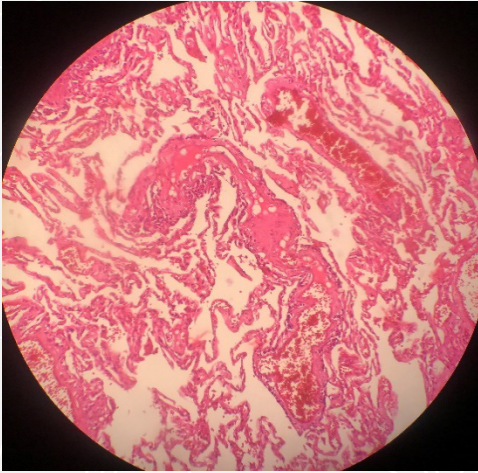
Resim 1-2: Akciğerde nodüler halinde lenfoid agregasyon ve çevresinde yaygın antrakoz



Resim 3-4: Akciğerde alveol içinde ışığı çift kıran fibriler materyal



Resim 5-6 Akciğerde alveol içinde hyalin membran benzeri materyal



Resim7 : Akciğerde fibrotik nodüller

Tartışma: Amerikada 2019 yılında son 90 gün içinde e-sigara kullanım öyküsü olan hastalarda başka bir hastalıkla açıklanamayan çoğu zaman viral bir hastalığı taklit eden akut solunum yolu hastalıkları tespit edildi. Bu hastalık görüntüleme yöntemleri ve histopatolojik olarak değerlendirildiğinde akut akciğer hasarı ile olarak adlandırıldı. (EVALI) EVALI hastaları tipik olarak solunum, gastrointestinal ve konstitüsyonel semptomların bir kombinasyonu ile karakterize edilen spesifik olmayan bir kliniğe sahipti. EVALI'daki bilgisayarlı tomografi bulguları en sık pnömoni ve yaygın alveoler hasarıdır. Akut eozinofilik pnömoni ve yaygın alveoler kanama dahil olmak üzere daha az görülen akciğer hasarı formları bildirildi. Histolojik bulgular spesifik değildi. Alveollerde lipit ve granüler kahverengi-siyah refraktil yabancı madde içeren makrofajlar mevcuttu. Az miktarda nötrofil ve eozinofil mevcuttu. Belirgin nükleol ve multinükleasyon ile belirgin tip 2 pnömosit hiperplazisi vardı. Ayrıca dağınık mitotik figürler vardı. Bulgular, akut fibrinöz pnömonit, yaygın alveolar hasar veya genellikle bronşiyosentrik ve bronşiolit ile birlikte görülen pnömoni dahil olmak üzere akut akciğer hasarı paternleri gösterdi. Tüm olgularda köpüklü makrofajlar ve pnömosit vakuolizasyonu görüldü. Pigmentli makrofajlar bazen mevcuttu, ancak baskın bir özellik değildi. Bulguların bir veya daha fazla inhale toksik maddeden bir hava yolu merkezli kimyasal pnömonit düşündürdüğü bildirildi.

Bizim olgumuzda da akciğerde nodüler halinde lenfoid agregasyon ve çevresinde yaygın antrakoz , alveol içinde ışığı çift kıran fibriler materyal, alveol içinde hyalin membran benzeri materyal, fibrotik nodüller, tip 2 pnömosit hiperplazisi, interstisyel bir organizasyon ve ekzojen lipoid materyalin izlenmekte olduğu bir subakut akciğer hasarı tablosu mevcuttu.

E-sigara ilişkili akut akciğer hasarı ve e-sigaranın akciğer patolojileri tanımlanmış olsada literatürde ısıtılmış tütün ürünleri kullanımı ile ilişkilendirilmiş bir tanımlama bulunmamaktadır. Tütün üreticilerinin ısıtılmış tütün ürünlerini, sigaraya göre daha güvenli bir ürün olarak piyasaya sunmalarına rağmen yapılan çalışmalarda ısıtılmış tütün ürünlerinin emisyonlarının da insan bronş epiteline sitotoksik etki gösterdiği gösterilmektedir. Isıtılmış tütün ürünleri de geleneksel sigaralar gibi önemli düzeyde tütüne özgü nitrozaminleri yayar. Isıtılmış tütün ürünleri yanıcı sigaralardan daha düşük miktarda tütüne özgü nitrozaminler yaymasına rağmen, miktarlar e-sigaralardan önemli

ölçüde daha yüksektir.

Sonuç olarak; Tütün şirketlerinin geleneksel sigaraya göre daha az zararlı bir alternatif olarak sunumlarına rağmen, ısıtılmış türün ürünleri ile ilgili ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Kaynaklar

1. Goniewicz ML, Knysak J, Gawron M, et al. Levels of selected carcinogens and toxicants in vapour from electronic cigarettes. *Tob Control* 2014;23:133-9.
2. Caraballo RS, Pederson LL, Gupta N. New tobacco products: do smokers like them? *Tob Control* 2006;15:39-44.
3. Smith MR, Clark B, Lüdicke F, et al. Evaluation of the Tobacco Heating System 2.2. Part 1: description of the system and the scientific assessment program. *Regul Toxicol Pharmacol* 2016;81:S17-26.
4. Kim M. Philip Morris International introduces new heat-not-burn product, IQOS, in South Korea. *Tobacco control* 2017. <http://dx.doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2017-053965>
5. Noel J Leigh, Phillip L Tran, Richard J O'Connor, Maciej Lukasz Goniewicz, Cytotoxic effects of heated tobacco products (HTP) on human bronchial epithelial cells, 2018;27:s26-s29.
6. Noel J Leigh, Mary N Palumbo, Anthony M Marino, Richard J O'Connor, Maciej Lukasz Goniewicz, Tobacco-specific nitrosamines (TSNA) in heated tobacco product IQOS, 2018;27:s37-s38
7. Yasmeen M. Butt, Maxwell L. Smith, Henry D. Tazelaar, Laszlo T. Vaszar, Karen L. Swanson, More on the Pathology of Vaping-Associated Lung Injury, *N Engl J Med* 2020; 382:387-390
8. Matthew J. Cecchini, Jennifer M. Boland, Melanie C. Bois, James H. Boyum, Adam T. Froemming, Pathology of Vaping-Associated Lung Injury, *N Engl J Med* 2019; 381:1780-1781

GÖĞÜS HASTALIKLARINDA MESLEKİ RİSKLER

Dr. Nur Şafak Alıcı

Sağlık hizmetleri, emek yoğun bir endüstridir ve sağlık çalışanları işgücünün önemli bir bölümünü oluşturur (1). Sağlık hizmetleri işyeri tehlike sınıfları listesinde ise çok tehlikeli sınıfta yer alır. Çeşitli ortamlarda çalışan farklı profesyonel, teknik ve destek personelinden oluşan sağlık çalışanları içerisinde göğüs hastalıklarına özel ve genel birçok tehlike ve risk tanımlanabilir. Bunların başında biyolojik (bakteriler, virüsler), fiziksel (ısı, toz, radyasyon ve gürültü), kimyasal (toksik temizlik maddeleri, kemoterapi ilaçları..), ergonomik, işyerinde stres ve şiddet gibi psikososyal tehlike ve riskler sayılabilir (2).

Biyolojik Tehlikeler ve Riskler

Enfeksiyona, alerjiye veya zehirlenmeye yol açabilen mikroorganizmalar, hücre kültürleri ve insan endoparazitleri "biyolojik etkenler" olarak tanımlanır (2). Hepatit B virüsü (HBV) sağlık sektörü çalışanları için neredeyse evrensel bir tehdit olsa da özellikle son dönemde pandemiye neden olan COVID-19 gündemde olan risktir. COVID-19'dan sorumlu virüs, zarflı RNA virüsü olup, virüsün yeni isimlendirmesi SARS-CoV-2 olarak kabul edilmiştir. Hastalık spektrumu basit soğuk algınlığından ağır akut solunum sendromuna kadar değişkenlik gösterebilmektedir. Hastalık esas olarak damlacık yoluyla bulaşmaktadır (3).

Yaşanan pandemide en ön safta savaşan, en temel ve en etkin olması beklenen işgücü olarak adı geçen sağlık çalışanları içerisinde göğüs hastalıklarında riskin belirgin artmış olduğu bilinmektedir. OSHA tarafından hazırlanan dokümanda mesleksel maruz kalım grup 1 çok yüksek riskli grup ile grup 4 düşük riskli grup olarak değerlendirildiğinde sağlık çalışanları, özellikle göğüs hastalıkları grup 1 olarak değerlendirilebilir (4). Temas ve yakın temas ile maruz kalım sonucu gelişen hastalık meslek hastalığı olarak sayılmalıdır.

DSÖ, sağlık çalışanlarını COVID-19'dan korunmak için rutin bakım sırasında cerrahi maske kullanılmasını, aerosol üretme prosedürleri sırasında respiratör kullanılmasını önermektedir. Uzun süreli kullanım ve yeniden kullanım yüksek riskli uygulamalar olup kullanıcıya enfeksiyon bulaştırabilir ve bundan kaçınılmalıdır (5).

Bir diğer önemli biyolojik risk olan tüberküloz enfeksiyonu eskiye göre daha az olmakla birlikte önemini korumaktadır.

Fiziksel Tehlike ve Riskler

Gürültü, termal konfor, yetersiz havalandırma, radyasyon sağlık işkolunda çalışma ortamı riskleri olarak sayılabilir. Özellikle pandemi nedeniyle özel koruyucu ekipman ile çalışan sağlık çalışanlarında termal konfor sağlanamaması sonucu sıcak çarpması, bitkinlik, kramplar ve bayılma, yorgunluk, rahatsızlık ve konsantre olamama gibi sığağa bağlı sağlık etkileri ortaya çıkabilir bunların sonucunda kaza riski artabilir. Termal konfor ile ilgili sıkıntıları engellemek için çalışanları, periyodik olarak rahatlatmak için rotasyona tabi tutmak, serin alanlarda molalar planlamak, dehidratasyonun engellenmesi için soğuk suya ulaşımın kolaylaştırılması gereklidir.

Hava yoluyla bulaşan bulaşıcı ajanların bulaşmasını önlemek için havanın devridaimini kontrol etmek ve özel ekipman (örneğin, uygun filtreler ve ultraviyole lambalar) kullanmak gerekir.

Kimyasal Tehlike ve Riskler

Dezenfeksiyon ve sterilizasyon maddeleri, sitotoksik ilaçlar, anestezi gazları, nanomalzemeler, temizlik kimyasalları, lateks sağlık sektöründe kimyasal riskler olarak sayılabilir. Genel olarak dezenfektanlar deri veya mukoza ile temas ettiğinde aşındırıcı ve tahriş edicidir. Bazı bileşenler sistemik etkilerinin yanı sıra deride ve solunum yollarında duyarlılık oluşturabilir. Formaldehit ve etilen oksit gibi bazıları mutajen, teratojen ve kanserojen olarak sınıflandırılır.

Ergonomik Tehlike ve Riskler

Ergonomi kısaca çalışma koşullarını ve çalışma ortamını çalışana uygun hale getirme bilimidir. İşin fiziksel gereksinimleri ile ilgili olarak çalışanın fiziksel kapasitelerini (örneğin, güç, dayanıklılık, el becerisi, esneklik, pozisyonlara ve duruşlara tahammül etme yeteneği, görsel ve işitsel keskinlik) ve bununla ilişkili olarak zihinsel ve duygusal durumuna hitap eder. Göğüs hastalıkları poliklinik uygulamalarında, bronkoskopi ve girişimsel uygulamalarda sürekli statik pozisyonda kalma, tekrarlayan el bilek, dirsek, baş- boyun hareketleri, boyun öne eğik çalışma gibi ergonomik riskler sonucu kas iskelet sistemi rahatsızlıkları ortaya çıkabilmektedir.

İdeal olarak, çalışanın risk almadan yeterince performans göstermesini sağlamak için kullandığı ekipman ve aletlere ve çalışma ortamına uyarlamalar yapılmalıdır. Fiziksel zorlanma, sağlık çalışanlarının verdikleri sağlık bakımının kalitesinin temel belirleyicilerinden biridir.

Psikososyal Tehlike ve Riskler

Psikososyal riskler en genel anlamda "iş tasarımı, örgütlenmesi ve yönetimiyle, işin gerçekleştirildiği toplumsal ve çevresel koşulların psikolojik, toplumsal veya fiziksel hasara yol açma potansiyeli taşıyan boyutları" olarak tanımlanır.

Çalışma ortamı- fiziksel etmenler, süre, ücret, organizasyonel etmenler (vardiya esnek çalışma) iş yaşamında ruh sağlığına etki yapabilecek etmenlerdir. İş memnuniyetsizliği, mobbing, monoton iş, zaman baskısı, yetersiz denetçi ve iş arkadaşı desteği, yeterli dinlenme molalarının eksikliği, yetersiz organizasyonel etkenler özellikle sağlık çalışanları için psikososyal risk faktörleri olarak değerlendirilebilir.

Psikososyal tehlikelere maruz kalan çalışanlarda huzursuzluk, gerginlik, kaygı, öfke, yoğun depresif içerikli duygular, fizyolojik düzeyde gerginlik tipi baş ağrıları, alerjik reaksiyonlar, gastrointestinal rahatsızlıklar, soğuk algınlıklarında artışlar, alkol ve madde bağımlılığı sorunları ve bağışıklık sisteminin zayıflamasına bağlı ortaya çıkan diğer hastalıklar görülebilir. Özellikle pandemi döneminde sağlık çalışanları ile yapılan çalışmalarda yüksek düzeyde depresyon, stres, anksiyete, sıkıntı, öfke, korku, uykusuzluk ve travma sonrası stres bozukluğu olduğunu göstermektedir (6).

Mesleki tehlike ve risklerin önlenmesinde, genel iş sağlığında en önemli husus 'önleyici yaklaşım prensipleri'dir. İşyerinde tehlike ve risklerin belirlenmesi, kaynaktan kontrol, mühendislik önleme yöntemlerini içermektedir. Yönetimsel önlemler her basamakta etkin olmalıdır. Personelin eğitimi de bu önlemler içerisinde yer almaktadır.

Başvurular

1. *Encyclopedia of Occupational Health and Safety*, Fourth (4) Edition, Vol.1. available from; <https://www.iloencyclopaedia.org/part-xvii-65263/health-care-facilities-and-services/item/433-health-care-its-nature-and-its-occupational-health-problems>.
2. **Sağlık sektöründe tehlike ve riskler. Çalışma ve Sosyal Güvenlik Eğitim ve Araştırma Merkezi'nin (ÇASGEM) 2016. available from; <http://casgem.gov.tr/dosyalar/kitap/104/dosya-104-7290.pdf>.**
3. *Li X et al. Clinical characteristics of 25 death cases with COVID-19: a retrospective review of medical records in a single medical center, Wuhan, China. Int J Infect Dis. 2020 Apr 3. pii: S1201-9712(20)30186-7. .*
4. *Occupational Safety and Health Administration (OSHA), Worker Exposure Risk to COVID-19, 2020. available from; <https://www.osha.gov/Publications/OSHA3993.pdf>.*
5. *Chughtai AA, Seale H, Islam MS et al. Policies on the use of respiratory protection for hospital health workers to protect from coronavirus disease (COVID-19). Int J Nurs Stud. 2020 Mar13;105:103567. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32203757>.*
6. *Shaukat et al. Physical and mental health impacts of COVID-19 on healthcare workers: a scoping review. International Journal of Emergency Medicine (2020) 13:40.*
7. *Chughtai AA, Seale H, Islam MS et al. Policies on the use of respiratory protection for hospital health workers to protect from coronavirus disease (COVID-19). Int J Nurs Stud. 2020 Mar13;105:103567. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32203757>.*

COVID-19'UN İLAÇLARLA TEDAVİSİNDE SON GELİŞMELER

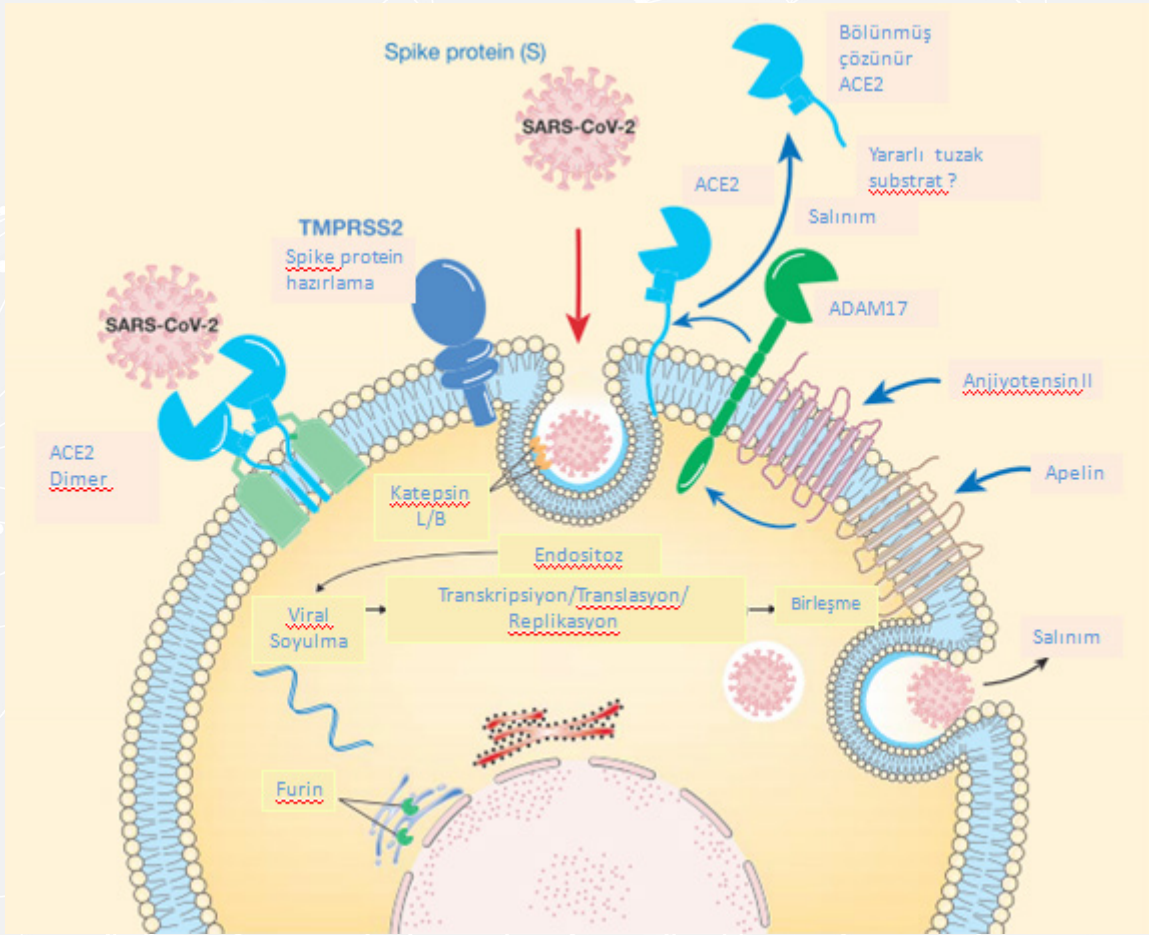
Prof. Dr. Yeşim Tunçok
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı
Balçova, 35340, İzmir
yesim.tuncok@gmail.com

COVID-19'un tedavisinde etkili ve güvenli bir ilaç ve aşı henüz yoktur. Diğer taraftan ilaç ve aşı geliştirme çalışmaları tüm hızıyla devam etmektedir. Bu konuşmada COVID-19 tedavisinde ilaç geliştirme çalışmaları ve Türkiye'deki durum tartışılacaktır.

İlaç ve aşı hedefleri farmakodinamik açıdan incelendiğinde ilk sırayı proteinazlar (ACE2, anjiyotensin dönüştürücü enzim 2; TMPRSS2, transmembran proteinaz serin 2; ADAM17, ADAM Metallopeptidaz Domain 17; katepsin L ve B gibi) alırken ikinci sırada viral RNA polimeraz ile endoribonükleaz kompleks inhibitörleri almaktadır (1, Şekil 1).

Yeni ilaç geliştirmede in vitro ortamda yapılacak taramaların önceliği virüsün özelliklerini ve yaşam döngüsünü tanıyıp çoğaltmak olmalıdır. Bu yöntem, spike ve membran proteinleri gibi viral proteinlerin posttranslasyonel modifikasyonlarını saptamaya yardımcı olacaktır. COVID-19'u tedavi edecek yeni ilaçların geliştirilmesinde, hastalık sırasında sıklıkla zarar gördüğü bilinen kardiyovasküler ve solunum sistemi üzerindeki advers etkilerin azaltılması amaçlanmalıdır. Ayrıca, aday ilaçların IL-6 (Interlökin-6) gibi proinflamatuvar sitokinlerin aktivitesini artırmaması, böylece sitokin fırtınasını tetiklememesi istenmektedir. Kanser tedavisinde de örnekleri olduğu gibi, hedefe yönelik tedavi yaklaşımı viral döngünün birkaç basamağına yönelik gerçekleştirilebilir (1).

İlaç metabolizması ve farmakokinetik açıdan bakıldığında ise geliştirilecek ilacın, metabolik enzim ve/veya taşıyıcıları etkilememesi ve ilaç-ilaç etkileşimine neden olmaması yararlı olacaktır. İlaç formülasyonları yönünden, profilaktik veya hafif semptomu olan hastaların tedavisi için kullanılanların oral ya da inhaler formda, daha ciddi bulguları olan, solunum sorunu yaşayan hastalarda ise inhale aerosol formların etkili kullanımı zor olacağından sıvı formların intravenöz yolla uygulanması uygun olacaktır. Virüs ve bakteriler gibi mikroorganizmaların, bağışıklık sistemimizden gizlenmek için evrildikleri önceki küresel salgınlarda da görülmüştür. Yaşamakta olduğumuz küresel salgının da etkili ve güvenli bir aşının hızlı bir biçimde geliştirilmesiyle sonlanacağına inanılmaktadır. Bununla birlikte birçok farklı viral hastalığın farmakolojik tedavi ile başarılı şekilde tedavi edildiği bilinmektedir. İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsünün (HIV) neden olduğu Edinsel Bağışıklık Eksikliği Sendromu (AIDS) geçen yüzyılda yüksek morbidite ve mortalite ile sonuçlanırken, hastalığa özgün antiviral ilaçların keşfi ile iki kişiden birinin tedavi edildiği kronik bir hastalık haline gelmiştir. Bir başka örnek de aşıya direnç gösterdiği halde antiviral ilaçlarla vücuttan atılan Hepatit C virüsüdür. Tüm bu bilgiler, kısa bir dönem içerisinde SARS-CoV-2'yi yenecek bir tedavi yaklaşımının bulunmasına ilişkin umudu artırmaktadır (1).



Şekil 1. SARS-CoV-2'nin yaşam döngüsü ve olası ilaç hedefleri (1 no'lu kaynaktan modifiye edilmiştir).

SARS-CoV-2 için geliştirilmiş etkili ve güvenli bir molekül olmamasına karşın küresel salgının başladığı günden beri ilaç yeniden konumlandırma ile tedavide çeşitli ilaçlar kullanılmaya başlanmıştır. Tek sarmallı RNA zarflı bir virüs olan SARS-CoV-2, anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörüne bağlanan viral yapısal spike (S) proteini yoluyla hücreye girmektedir. Virüs parçacığı reseptöre bağlandıktan sonra hücreye girmek için konak hücre reseptörlerini ve endozomları kullanır. Bir konakçı tip 2 transmembran serin proteaz, TMPRSS2, S proteini yoluyla hücre girişini kolaylaştırır. Hücre içine girdikten sonra, replikaz-transkriptaz kompleksini kodlayan viral poliproteinler sentezlenir. Virüs daha sonra RNA'yı RNA'ya bağımlı RNA polimeraz yoluyla sentezler. Yapısal proteinler, viral partiküllerin toplanmasına ve salınmasına yol açar (1, 2, Şekil 1). Bu viral yaşam döngüsü adımları, ilaç tedavisi için potansiyel hedefler sağlar. Gelecek vaad eden ilaç hedefleri, 3-kimotripsin benzeri proteaz, papain benzeri proteaz ve RNA'ya bağımlı RNA polimeraz gibi yapısal olmayan proteinleri içerir. Ek ilaç hedefleri arasında viral giriş ve bağışıklık düzenleme yolları bulunmaktadır (2).

COVID-19 tedavisi ile ilgili clinicaltrials.gov'a kayıtlı 1891 girişimsel klinik araştırma (17/09/2020 itibarıyla) bulunmaktadır. Bunların 31'i Türkiye'de yapılmaktadır (3). SARS-CoV-2 enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan, etkililik ve güvenlik çalışmaları devam eden 13 ilaç/ilaç grubu bulunmaktadır (Tablo 1). Bu ilaçlar arasında yalnızca ikisi, remdesivir ve deksametazon, umut verici kanıtlar sunmaktadır. Remdesivir (geliştirme kodu GS-5734), nükleotid analogları sınıfına ait yeni bir antiviral ilaçtır. Gilead Sciences tarafından Ebola virüsü tedavisi için geliştirilmiştir. COVID-19 tedavisinde FDA tarafından acil durumda kullanım onayı verilen ilk ilaçtır. Bu bileşik, viral RNA polimeraz adlı enzimin çalışmasını engelleyerek etkisini gösterir. Etki mekanizması yönünden favipiravirle benzerdir. Remdesivirin, klinik araştırmalarda, COVID-19 nedeniyle hastanede yatan hastaların iyileşme sürelerini kısalttığı gösterilmiştir (4,5). National Institutes of Health (NIH) COVID-19 tedavi rehberinde remdesivirin yalnızca oksijen desteği ihtiyacı olan ancak yüksek akım oksijen, noninvaziv ventilasyon, mekanik ventilasyon veya ECMO tedavisi altında olmayan hastalarda kullanılması önerilmektedir. Remdesivir henüz ülkemizde kullanıma sunulmamıştır bu nedenle Sağlık Bakanlığı tarafından oluşturulan ve güncellenen tedavi rehberinde yer almamaktadır (6). Ucuz ve geniş kullanım alanı olan deksametazon, birçok bağışık yanıtı baskılamaktadır. Uzun süredir alerji, astım ve inflamasyon tedavisinde kullanılan deksametazonun 6000'den fazla hasta gönüllünün dahil edildiği bir çalışmada COVID-19 nedeni ölümleri azalttığına ilişkin kanıtlar bulunmaktadır (7). Ancak NIH kaynaklı COVID-19 tedavi rehberinde deksametazonun oksijen desteği ihtiyacı olmayan hastalarda kullanılması önerilmezken, mekanik

ventilasyon veya oksijen desteği ihtiyacı olan hastalarda kullanılması önerilmektedir (8). COVID-19 tedavisinde birçok farklı antimalaryal (klorokin/hidroksiklorokin gibi), antiviral (lopinavir/ritonavir, remdesivir ve favipiravir gibi), antibiyotik (azitromisin gibi) ve antiparaziter (ivermektin ve niklozamid gibi) ilaçlar ile biyolojik ürünler (immünomodülatörler, monoklonal antikorlar) ve konvolesan plazmanın etkililik ve güvenliğini araştıran çok sayıda klinik çalışma yürütülmektedir (Tablo 1, 5).

Tablo 1. COVID-19 tedavisinde kullanılan ilaçlar, etki mekanizmaları ve kanıt durumu (5, 9-11).

İlaç ismi	Etki mekanizması	Kanıt durumu
Remdesivir	RNA polimerazi inhibe eder.	İnsanlarla yapılmış çalışmaların ilk kanıtları etkili olduğunu göstermekte ancak ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir.
Deksametazon	İnflamasyonu baskılar.	İnsanlarla yapılmış çalışmaların ilk kanıtları etkili olduğunu göstermekte ancak ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir.
Favipiravir	RNA polimerazi inhibe eder.	Hücre kültürü ve hayvan çalışmalarında etkili olduğunu gösteren bilimsel kanıtlar bulunmaktadır ancak insanlarla yapılan çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.
İvermektin	Hücre membranından klor iyon girişini artırarak hiperpolarizasyona neden olur	Hücre kültürü ve hayvan çalışmalarında etkili olduğunu gösteren bilimsel kanıtlar bulunmaktadır ancak insanlarla yapılan çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.
EIDD-2801	RNA replikasyonunu inhibe eder.	Hücre kültürü ve hayvan çalışmalarında etkili olduğunu gösteren bilimsel kanıtlar bulunmaktadır ancak insanlarla yapılan çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.
Rekombinant ACE-2	Virüsün hücreye bağlanmasını engeller.	Hücre kültürü ve hayvan çalışmalarında etkili olduğunu gösteren bilimsel kanıtlar bulunmaktadır ancak insanlarla yapılan çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.
MK-4482	Viral RNA replikasyonu sırasında hatalara neden olur.	Hücre kültürü ve hayvan çalışmalarında etkili olduğunu gösteren bilimsel kanıtlar bulunmaktadır ancak insanlarla yapılan çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.
Konvolesan plazma	İmmün sistemi güçlendirerek etki gösterir.	Hücre kültürü ve hayvan çalışmalarında etkili olduğunu gösteren bilimsel kanıtlar bulunmaktadır ancak insanlarla yapılan çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir. ABD'de acil kullanımı onaylanmıştır.
Monoklonal antikorlar	İmmün sistemi güçlendirerek etki gösterir.	Hücre kültürü ve hayvan çalışmalarında etkili olduğunu gösteren bilimsel kanıtlar bulunmaktadır ancak insanlarla yapılan çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.
İnterferonlar	İmmün sistemi güçlendirerek etki gösterir.	Hücre kültürü ve hayvan çalışmalarında etkili olduğunu gösteren bilimsel kanıtlar bulunmaktadır ancak insanlarla yapılan çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.
Sitokin inhibitörleri (Tosilizumab, anakinra gibi)	COVID-19'un ciddi semptomlarının nedeni olan sitokin fırtınasını baskılar.	Hücre kültürü ve hayvan çalışmalarında etkili olduğunu gösteren bilimsel kanıtlar bulunmaktadır ancak insanlarla yapılan çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.
Kök hücre tedavisi	Bazı kök hücre türleri anti inflammatuar moleküller üretmektedir. Sitokin fırtınası baskılanmaktadır.	Hücre kültürü ve hayvan çalışmalarında etkili olduğunu gösteren bilimsel kanıtlar bulunmaktadır ancak insanlarla yapılan çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.
Antikoagülanlar	COVID-19 nedeniyle artan pıhtılaşma sorunu için kullanılmaktadır.	Hücre kültürü ve hayvan çalışmalarında etkili olduğunu gösteren bilimsel kanıtlar bulunmaktadır ancak insanlarla yapılan çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.
Lopinavir/ ritonavir	3CL proteaz inhibitörüdür.	İlk kanıtlar etkili olmadıklarını göstermektedir.

Klorokin/ hidrokliklo-rokin	Birçok farklı meka-nizma ile virüsün hücreye girişini ve endositozu inhibe eder. İmmunomodülatör etki: Hücrede sitokin üretimi, otofaji ve lizozomal aktivite inhibisyonu	İlk kanıtlar etkili olmadıklarını göstermektedir.
Poliklonal IgG antikorları (IVIg)	İmmunomodülatör ve antiinflammatuvar etki gösterir.	Olgu raporları düzeyinde kanıt vardır. Klinik çalışmalar (18 adet) devam etmektedir.

Sonuç

COVID-19 tedavisinde yeni ilaç adayı moleküllerle de klinik öncesi çalışmalar yapılmasına karşın insanlarda yapılan klinik araştırmaların çoğu, yeniden konumlandırma(drug repurposing) sonucu COVID-19 tedavisinde etkili olabileceği öngörülen, başka endikasyonlarda ruhsatlı ilaçlarla gerçekleştirilmektedir. İlaç yeniden konumlandırma ile etkili ve güvenli bir ilacın COVID-19 tedavisinde kullanılabilir olması, yeni bir ilacın keşfi için gerekli uzun süreçte zaman kazandıracaktır. Bununla birlikte, içinde bulunduğumuz küresel salgın sürecinde ilaçlarla klinik araştırmaların tasarımı ve yürütülmesi aşamasındaki kısıtlılıklar araştırma sonuçlarının güvenilirliğini etkilemektedir.

Kaynaklar:

Alexander SPH, Armstrong JF, Davenport AP, et al. A rational roadmap for SARS-CoV-2/COVID-19 pharmacotherapeutic research and development: IUPHAR Review 29 [published online ahead of print, 2020 May 1]. *Br J Pharmacol.* 2020;10.1111/bph.15094. doi:10.1111/bph.15094

Harris C, Carson G, Baillie JK, Horby P, Nair H. An evidence-based framework for priority clinical research questions for COVID-19. *J Glob Health.* 2020;10(1):011001. doi:10.7189/jogh.10-011001

Clinicaltrials.gov (cited 2020 September 17, Available from: <https://clinicaltrials.gov/>

Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report [published online ahead of print, 2020 May 22]. *N Engl J Med.* 2020;10.1056/NEJMoa2007764. doi:10.1056/NEJMoa2007764

Coronavirus Drug and Treatment Tracker (cited 2020 September 18) Available from: <https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-drugs-treatments.html>.

What's New in the Guidelines (cited 2020 September 18) Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/whats-new/>

RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 - Preliminary Report [published online ahead of print, 2020 Jul 17]. *N Engl J Med.* 2020;NEJMoa2021436. doi:10.1056/NEJMoa2021436

Corticosteroids (Including Dexamethasone) (cited 2020 September 17) Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/immune-based-therapy/immunomodulators/corticosteroids/>.

Rizk JG, Kalantar-Zadeh K, Mehra MR, Lavie CJ, Rizk Y, Forthal DN. Pharmaco-Immunomodulatory therapy in COVID-19. *Drugs.* 2020;80(13):1267-1292. doi:10.1007/s40265-020-01367-z.

Cao W, Liu X, Bai T et al. High-dose intravenous immunoglobulin as a therapeutic option for deteriorating patients with Coronavirus Disease 2019. *Open Forum Infect. Dis.* 7(3), ofaa102 (2020).

Cao S, Li Q et al. Effect of regular intravenous immunoglobulin therapy on prognosis of severe pneumonia in patients with COVID-19. *J. Infect.* 81(2), 318-356 (2020).

PROGRESE MUTASYON POZİTİF KHDAK TEDAVİSİNDE FARKLI SENARYOLARIN TEDAVİSİ

Prof. Dr. Ülkü Yılmaz

Geçtiğimiz son dekatta küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastaların tedavisinde köklü değişiklikler olmuştur. Küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda moleküler yolakların daha iyi anlaşılması ve **sürücü mutasyonların ortaya çıkarılması bireysel hedefe yönelik tedavilerin uygulanmasına** olanak sağlamıştır. Epidermal büyüme faktörü tirozin kinaz inhibitörleri (Epidermal Growth Factor Tyrosine Kinase Inhibitors: EGFR-TKI), EGFR mutasyonu pozitif akciğer adenokarsinomlu hastalarda %80 yanıt oranı ve 10-14 aylık progresyonsuz sağ kalım sağlamaktadır (1, 2). Bu tedavi ile başlangıçta tedavi yanıtı alınmakla birlikte, tedavinin birinci yılında progresyon gelişmektedir. Kazanılmış dirence ilişkin farklı mekanizmalar üzerinde durulmuştur. En sık mekanizma; EGFR T790M mutasyonudur (3). Bu ilaçları birinci veya ikinci basamak tedavide kullanan hastalarda gelişen T790M mutasyon prevelansı benzer bulunmuştur (4).

EGFR mutasyonu bulunan KHDAK'li hastalarda kazanılmış direnç; tedaviye yanıtı veya stabil hastalık seyri gösteren hastada tedavinin altıncı ayından sonra gelişen hastalık progresyonu olarak tanımlanmaktadır (5). Sürücü mutasyonu olan hastalarda sonrasında tedavi modeli geliştirebilmek için progresyon bölgelerine göre üç alt tip tanımlanmıştır: Oligoprogresyon (maksimum dört odakta progresyon), sistemik progresyon ve santral sinir sistemi progresyonu (leptomeningeal metastaz hariç) (6, 7). İzole santral sinir sistemi metastazı, oligoprogresiv hastalık durumunda kullanmakta olduğu hedef tedaviye devam ederek lokal metastaza yönelik tedavi önerilmektedir. Bu yaklaşım ile altı ayın üzerinde hastalık kontrolü sağlanabilmektedir (8).

Kazanılmış direnç mekanizmaları; hedef gen modifikasyonu, alternatif yolak aktivasyonu ve histolojik veya fenotipik transformasyon ile olabilir. Hedef gen modifikasyonları içerisinde en sık gözlenen EGFR Exon 20 T790M mutasyonudur. Bu bölüm, ATP nin bağlandığı hidrofobik cepte anahtar konumdadır bu nedenle 'Gatekeeper: Bekçi mutasyon' olarak adlandırılır. Diğer nokta mutasyonlarında mekanizma tam olarak ortaya konmamıştır (7). Alternatif yolak aktivasyonları içerisinde en sık gözlenen MET amplifikasyonudur. Bu bypass yolak aktivasyonu ile ERBB3 dimerizasyonu ve sinyallenmeyi yönlendirerek EGFR'den bağımsız PI3K-AKT yolağı sinyalizasyonu aktive edilebilir (7). Bir diğer direnç mekanizması histolojik ve fenotipik transformasyondur. Olguların %5'inde küçük hücreli akciğer kanserine dönüşüm ortaya çıkabilmektedir. Bu dönüşümde olası teori; orijinal tümörde var olan küçük hücre komponentinin ekspansiyonu olmasıdır (9). Tümör hücrelerinde epitel-mezenkimal geçişin (EMT) uygunsuz indüksiyonu, tümör invazyonuna, metastaza, ilaç direncine ve kök hücre özelliklerine neden olabilir. Morfoloji açısından, kanser hücreleri epitel özelliklerini (örn., E-kaderin ekspresyonu) kaybetmiş ve vimentin kazanımı ile iç benzeri mezenkimal hücrelere dönüştüğü gösterilmiştir (10).

Mutasyon, gen amplifikasyonları veya alternatif sinyal yolları ile ALK direnci ortaya çıkmaktadır. Nüks sıklıkla tedavi başlangıcını izleyen 1-2. yılda meydana gelmektedir. ALK mutasyonu olan hastaların %50'sinde tedavi sürecinde kraniyal metastaz ortaya çıkabilmektedir. Olguların %20'sinde kazanılmış direnç mekanizması L1196M mutasyonu ile olmaktadır (11). G1202R substitisyonu ise en sık ikinci aşama ALK TKI tedavi direnç mekanizmasıdır, krizotinib dirençli hastaların %2'sinde gözlenir (12, 13).

Birinci aşama hedefe yönelik tedavi alan bir hastada progresyon düşünülüyorsa tümör direnç mekanizmasının ortaya konması temel yaklaşımdır. Tekrar biyopsi, özellikle EGFR mutasyonu olan hastalarda anahtar yaklaşım olmaktadır; Genotip çalışma, EGFR T790M mutasyonu veya diğer genetik değişikliklerin belirlenmesi ile ikinci aşama tedavi planlaması yapılabilir (7,14). Çalışmalarda re-biyopsinin başarı oranı %75-95, ciddi komplikasyon oranı %1 olarak bildirilmektedir (7,15). Tümör heterojenitesi bu tanısal işlemin etkiliğini etkileyen önemli bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır (16). Tekrarlayan biyopsiler klinik pratikte güvenli bir yaklaşım olarak görülse de hasta çekincesi veya hekim tercihi nedeniyle klinik pratikte halen uygulanması sınırlıdır. Likit biyopsi, dolaşımdaki tümör DNA'sının tespit edilerek, tüm tümörün genetik yapısını ortaya koyma fırsatı verebilen bir tanısal yöntemdir. Yapılan çalışmalarda EGFR T790M mutasyonunun tespitinde %35 yalancı negatiflik oranları belirtilmiştir (17). Bu nedenle likid biyopsi ile T790M mutasyon sonucu negatif olarak bildirilirse bu sonucu konfirme etmek için doku biyopsisi gerekmektedir (18).

Birinci aşama EGFR-TKI ile tedavi sonrası progresyon gelişen hastalarda tedavi; gelişen direnç mekanizması ve progresyonun asemptomatik/semptomatik, tek metastaz/sistemik progresyon olmasına göre planlanır (19). Asemptomatik, progresyon sonrası tedaviye devam edilen hastalarda, kemoterapi alan hastalara göre sağ kalım farkı olduğu bildirilmiştir (20).

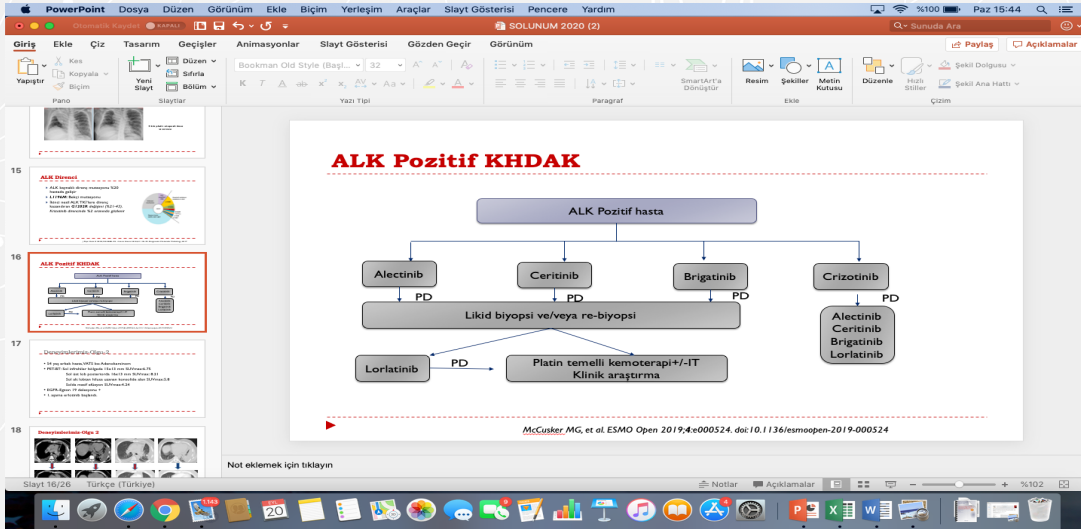
Tekrarlayan biyopsi kazanılmış direnç profili ile ilgili bilgi sağlayacaktır. Hedeflenebilir sürücü mutasyonları / bypass yolları ve bunlara karşılık gelen hedef ilaçlar yoksa, kemoterapi EGFR TKI'lere direnç sonrası seçkin tedavidir (19). En sık ortaya çıkan direnç mekanizması EGFR T790M mutasyonudur, bu direnç mekanizması doğrultusunda üçüncü

kuşak TKİ'ler etkin tedavi seçeneği olmaktadır (21,22).

İkinci kuşak ALK-TKİ sonrası progresse olan KHDAK'lı hastalarda, üçüncü kuşak TKİ Lorlatinib etkin tedavi seçeneği olmaktadır. Birinci ve ikinci kuşak ALK-TKİ tedavi sonrası progresyon gelişen olgularda tedavi algoritması Şekil 1'de verilmiştir (7).

Hedef tedavi sonrası immünoterapi yanıtı sınırlı olmaktadır (23).

Sonuç olarak sürücü mutasyonu olan hastalarda gelişen direnç mekanizmaları doğrultusunda etkin tedavi seçenekleri vardır. Progresyon sonrası doku biyopsisi veya likid biyopsisi gelişen direnç mekanizmasını ortaya çıkarmak için önemli bir yaklaşımdır. Farklı hedef mutasyonlarda gelişen direnç mekanizmalarını hedefleyen yeni tedavi seçenekleri gelişmeye açık bir konudur.



Şekil 1: ALK pozitif KHDAK'lı hastalarda tedavi algoritması (7).

KAYNAKLAR

- Mok TS, Wu Y-L, Thongprasert S, Yang C-H, Chu D-T, Saijo N, Sunpaweravong P, Han B, Margono B, Ichinose Y, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2009; 361:947-57.
- WuYL,ZhouC,HuCP,FengJ,LuS,HuangY,LiW,HouM,ShiJH,LeeKY, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15:213-22.
- Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, Janne PA, Kocher O, Meyerson M, Johnson BE, Eck MJ, Tenen DG, Halmos B. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*. 2005;352:786-92.
- Wu SG, Liu YN, Tsai MF, Chang YL, Yu CJ, Yang PC, Yang JC, Wen YF, Shih JY. The mechanism of acquired resistance to irreversible EGFR tyrosine kinase inhibitor-afatinib in lung adenocarcinoma patients. *Oncotarget*. 2016; 7:12404-13.
- Jackman D, Pao W, Riely GJ, Engelman JA, Kris MG, Janne PA, Lynch T, Johnson BE, Miller VA. Clinical definition of acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28:357-60.
- Gandara DR, Li T, Lara PN, Kelly K, Riess JW, Redman MW, Mack PC. Acquired resistance to targeted therapies against oncogene-driven non-small-cell lung cancer: approach to subtyping progressive disease and clinical implications. *Clinical Lung Cancer*. 15:1-6.
- Wu SG, Shih YS. Management of acquired resistance to EGFR TKI-targeted therapy in advanced non-small cell lung cancer. 2018:17-38. <https://doi.org/10.1186/s12943-018-0777-1>
- Weickhardt AJ, Scheier B, Burke JM, Gan G, Lu X, Bunn PA Jr, Aisner DL, Gaspar LE, Kavanagh BD, Doebele RC, Camidge DR. Local ablative therapy of Oligoprogressive disease prolongs disease control by tyrosine kinase inhibitors in oncogene-addicted nonsmall-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2013;7:1807-14.
- Oser MG, Niederst MJ, Sequist LV, Engelman JA. Transformation from non-small-cell lung cancer to small-cell lung cancer: molecular drivers and cells of origin. *Lancet Oncol*. 2015;16:e165-72.
- Thiery JP, Acloque H, Huang RY, Nieto MA. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease. *Cell*. 2009;139:871-90.
- Solomon BJ, Mok T, Kim D-W, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2014;371:2167-77.
- Gainor JF, Dardaei L, Yoda S, et al. Molecular mechanisms of resistance to first- and second-generation ALK inhibitors in ALK- rearranged lung cancer. *Cancer Discov* 2016;6:1118-33.
- McCusker MG, Russo A, Scilla KA, et al. How I treat ALK-positive non-small cell lung cancer. *ESMO Open* 2019;4:e000524. doi:10.1136/esmoopen-2019-000524

Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.

Akın Kabalak P, Kızılgöz D, Kavurgacı S, et al. The Clinical Impact of Re-biopsies in Lung Adenocarcinoma: a Retrospective Multicenter Study. Pathology & Oncology Research <https://doi.org/10.1007/s12253-020-00876-2>

de Sousa VM, Carvalho L. Heterogeneity in Lung Cancer. Pathobiology 2018;85:96-107.

Takahama T, Sakai K, Takeda M, et al. Detection of the T790M mutation of EGFR in plasma of advanced non-small cell lung cancer patients with acquired resistance to tyrosine kinase inhibitors (West Japan oncology group 8014LTR study). Oncotarget. 2016;7:58492-9.

Oxnard GR, Thress KS, Alden RS, et al. Association between plasma genotyping and outcomes of treatment with Osimertinib (AZD9291) in advanced non-small- cell lung cancer. J Clin Oncol. 2016;34:3375-82.

NCCN Guideline Version 8. 2020 Non-Small Cell Lung Cancer https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf

Nishie K, Kawaguchi T, Tamiya A, Mimori T, Takeuchi N, Matsuda Y, Omachi N, Asami K, Okishio K, Atagi S, et al. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors beyond progressive disease: a retrospective analysis for Japanese patients with activating EGFR mutations. J Thorac Oncol. 2012;7:1722-7.

Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, Shepherd FA, He Y, Akamatsu H, Theelen WS, et al. Osimertinib or platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. N Engl J Med. 2017;376:629-40.

Govindan R. Overcoming Resistance to Targeted Therapy for Lung Cancer. N Engl J Med. 2015;372:1760-61.

Mazières J, Drilon A, Lusque A et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. Ann Oncol 2019; 30: 1321-1328.

NONSPESİFİK İNTERSTİSYEL PNÖMONİ: PATOLOJİK KARMAŞA

Prof. Dr. Halide Nur Ürer
SBÜ Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi EAH
Tıbbi Patoloji Kliniği

Giriş: Nonspesifik interstisyel pnömoni (NSİP) ilk kez 1994 yılında Katzenstein tarafından nonneoplastik bir akciğer hastalığının histolojik paterni olarak tanımlandı.¹ Patolojik değerlendirmede kategorize edilemeyen 64 olgu özgün klinik ve radyolojik bulgu içerirken olağan interstisyel pnömoni ile karşılaştırıldığında daha iyi prognoza sahipti. Karakteristik patolojik NSİP paternin idiyopatik pulmoner fibrozis (İPF)le ilişkisi ve bu hastalığın erken dönemi olup olmadığı önemli bir konu idi.² Başlangıçta sınıflanamayan tüm olgular bu potada toplanmakla birlikte daha sonra NSİP adının tersine spesifik bir hastalık olduğu ortaya çıktı. Bu süreçte NSİP'in İPF'nin erken formu olup olmadığı da sorgulandı.^{3,4}

İPF paterni olağan interstisyel pnömoniyle karşılaştırılan NSİP paternin patogenezinde ortak yönler araştırılmaktadır. Yaşlanmaya bağlı hücrel minör hasarların kümülatif travmatik etkisi ve telomeraz enzim eksiliğinden farklı olarak NSİP'te inflamatuvar ve otoimmün yolakların patogenezinde rol oynadığı ileri sürülmektedir. NSİP komponentli otoimmün hastalık ve antisentetaz sendromunda paternin varlığı bu hipotezi desteklemektedir.^{5,6} Tetikleyici etken alveolar epitelin epitelyal mezenkimal transformasyonla fibrozise neden olan miyofibroblast ve fibroblastlara dönüşmesine yol açar.⁷ Keza interstisyel yerel fibroblastlar ve dolaşımdaki serbest fibroblastlar göç ederek parankimde birikerek kalıcı, süregelen proliferasyonla fibrozisin devamlılığını sağlar.

NSİP kendine özgü klinik ve radyolojik bulgular gibi tipik patolojik paterne sahiptir. Akciğer parankimal çatıda tek düze interstisyel fibrozis ve/veya inflamasyonla tanımlanır. Etiyolojide idiyopatik, ailesel, hipersensivite pnömoni, kollajen doku hastalıkları, ilaç reaksiyonu, infeksiyon, immünosüpresyon gibi çeşitli nedenler yer alır.

Bir interstisyel akciğer hastalığının patolojisinde olası NSİP değerlendirme sürecini iki ana başlık altında toplamak mümkündür.

- 1) NSİP paterni ve sekonder lezyonların saptanması
- 2) Ayırıcı tanı ve olası etyolojik nedeni belirleme

NSİP paterni ve sekonder lezyonların saptanması

Yavaş seyirli progresif NSİP üç tip paterni bulunur: Hücrel, fibrotik ve mikst NSİP. Ayırım mikroskopik değerlendirmede kronik inflamasyon veya interstisyel fibrozisin baskınlığı ya da aynı oranda birlikte bulunmasıdır. Hücrel ve mikst tip, fibrotik tipe göre daha iyi seyirlidir.

Hücrel NSİP'te kronik interstisyel inflamasyon hafif veya orta şiddettedir. Sıklıkla lenfosit ve plazmasitik inflamasyon vardır. Seyrek lenfoid kolleksiyonlar içerebilir. Nadiren histiosit, makrofaj veya eozinofilik lökositlere rastlanabilir. Tip II pnömosit hiperplazisi gelişebilir. Alveolar boşluklarda makrofaj artışı tipik değildir. Nadiren seyrek gruplar halinde olabilirler.

Fibrotik tipte interstisyel fibrozis diffüz, homojendir ve lezyonun tüm alanlarında aynı yaşıdadır. Zamansal homojen fibrozis, NSİP'i olağan interstisyel pnömoniden ayıran en önemli kriterdir. Hafif veya orta şiddette kronik inflamasyon eşlik edebilir. Fibroblastik odak nadir veya hiç bulunmaz.⁸

Fibrotik NSİP'de interstisyel çatı hemen hemen son evreye kadar korunur. Suplevral bal peteği tipi fibrokistler ancak ilerleyen dönemde ortaya çıkabilir.

Ayırıcı tanı ve olası etyolojik nedeni belirleme

Hücrel ve mikst tip NSİP nadiren ayırıcı tanı güçlüğüne neden olur. Akut inflamasyon hücreleri, intraalveolar eksuda/fibrin birikimi, hiyalin membran varlığı akut akciğer hasarını gösterir. Eozinofili varlığı hücrel tipte NSİP'de beklenen bir durum değildir. İlaç reaksiyonunu düşündüren köpüksü makrofajlar, granülom yapıları, vaskülit aranır. Bu noktada patolojik lezyonların çarpıcı farklılığı ayırımı kolaylaştırır. Ancak idiyopatik NSİP'te akut atak ve süperenfeksiyonlar değerlendirmede dikkate alınır.

İnterstisyel pnömoni tanı algoritmaları, aşık klinik ve radyolojik bulguların varlığını genellikle hastalığın tanısı için yeterli bulur. Eğer bulgular yetersiz veya uyumsuz ise biyopsiyle patoloji doku tanısı önerilir.^{9,10} Bu durumun diğer bir ifadesi histopatolojik değerlendirme ve tanının klinikoradyolojik tablosu belirsiz ve daha güç olgularda yapılması gerektirir. Fibrotik NSİP ve diğer progresif fibrotik interstisyel pnömonilerde, tipik paternin yanı sıra beklenmedik lezyonların eşlik etmesine yol açar. Böylece patoloji örneklerinde birden fazla sayıda ve birbiriyile iç içe geçmiş paternler tespit edilir. Bu karmaşa ayırıcı tanı güçlüğüne yol açabilir. Teorikte son derece sabit bir patern olarak algılanan NSİP gerçek hayatta tam tersine dönüşerek patolojik bir kaosa neden olur. Kambouchner ve arkadaşları yaptıkları çalışmada fibrotik paterne en sık olağan interstisyel pnömoni ve hipersensivite pnömoni birlikteliği gösterdiler.¹¹ Paternler baskın veya ikincil konumda olabilirler. Hatta lenfoid interstisyel pnömoni, diffüz alveolar hasar, yaygın organize pnömoni, deskuamatif interstisyel pnömoni ve sınıflanmayan interstisyel pnömoni de eklenebilir. Sekonder lezyonların varlığı hastalığın seyrini belirleyen önemli faktörler arasındadır.

NSİP'le birlikte lobül santralinde bronkosentrik fibrozis varlığı oldukça önemlidir.¹² Prototipik hastalığı kronik hipersensivite pnömoni (KHP) dir. Bu olgularda beklenen gevşek granülomlar ve izole dev hücreler bulunmayabilir (ki

en yüksek olasılıkla olguların 1/3'de granülom saptanır). Eğer yabancı cisim ya da yabancı cisim içeren granülomlar tespit edilirse aspirasyon pnömonisi de araştırılır. Bazı KHP olgularında bronkosentrik tutulum olmaksızın sadece NSİP paterni bulunur ki bu durumda idiyopatik ayırımı güçleştirir. Doku örneklerinin üst ve alt lobdan yapılmasıyla fibrotik lezyonların dağılımı ve ağırlığı KHP yönünde fikir verebilir.

İleri evre NSİP'te bal peteği tipi fibrokistleri ve bunlara bağlı olarak lobulde periferik subplevral, paraseptal fibrozis gelişebilir. Fibroblastik odakların yaygınlığı olağan interstisyel pnömoni destekler. Bununla birlikte iki patern hem idiyopatik hem de KHP'de bir arada bulunabilir.

Benzer şekilde kollajen doku hastalıklarında birden farklı yapıyı içermeleri beklenen olağan bir durumdur. NSİP sistemik sklerozis, romatoid artrit, polimiyozit/dermatomyozit, Sjögren sendromunda en sık rastlanan interstisyel pnömonidir. Histopatolojik ayırıcı tanıda artmış lenfositik odaklar, yoğun plazmasitik inflamasyon, plörit, vaskülit ve köprüleşen fibrozis varlığı yardımcı olabilir.

Intraalveolar organize fibroblastik odaklar NSİP paternine eklenebilir. Minör komponent olarak olguların %79'unda saptanmıştır. Eğer organize pnömoni dominant ise NSİP dışlanır. Benzer şekilde deskuamatif makrofaj toplulukları abartılı değildir. Diffüz dağılmış alveolar boşlukların dolduran ve genişleten bir makrofaj deskuamasyonu söz konusu ise tanıda öncelikle deskuamatif interstisyel pnömoni irdelenir.

İnterstisyel inflamasyonun lenfositten zengin olması nadir saptanan lenfoid interstisyel pnömoniyi dikkate almayı gerektirir.

Ayırıcı tanıda histokimyasal ve immünohistokimyasal analiz tanıya ek destek sağlayabilirler. Enfeksiyon durumunda örneğin *Pneumocystis jirovecii* gibi ajanların tespiti, IgG4 hastalığında spesifik plazmasitler gösterilebilir.

Sonuç olarak NSİP patolojik paterni kendine özgü lezyonlarıyla tanımlanır. Tıpkı diğer progresif fibrotik interstisyel pnömonilerde olduğu gibi NSİP patolojik değerlendirmesi bazı güçlükler içerebilir. Bu nedenle rehberler olguların multidisipliner konseylerde değerlendirilerek ortak tanı kararlarını önerir.

Kaynaklar

- 1) Katzenstein AL, Fiorelli RF. Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis. Histologic features and clinical significance. *Am J Surg Pathol.* 1994 Feb;18(2):136-47.
- 2) Flaherty KR, Travis WD, Colby TV, Toews GB, Kazerooni EA, Gross BH, Jain A, Strawderman RL, Flint A, Lynch JP, Martinez FJ. Histopathologic variability in usual and nonspecific interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Nov 1;164(9):1722-7. doi: 10.1164/ajrccm.164.9.2103074.
- 3) Nicholson AG, Wells AU. Nonspecific interstitial pneumonia-nobody said it's perfect. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Nov 1;164(9):1553-4.
- 4) Travis WD, Matsui K, Moss J, Ferrans VJ. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: prognostic significance of cellular and fibrosing patterns—survival comparison with usual interstitial pneumonia and desquamative interstitial pneumonia. *Am J Surg Pathol* 2000;24:19–33.
- 5) Romagnoli M, Nannini C, Piciucchi S, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: an interstitial lung disease associated with autoimmune disorders? *Eur Respir J* 2011;38(2):384–391
- 6) Watanabe K, Handa T, Tanizawa K, et al. Detection of antisynthetase syndrome in patients with idiopathic interstitial pneumonias. *Respir Med* 2011;105(8):1238–1247
- 7) Wells, A. U. & Denton, C. P. *Nat. Rev. Rheumatol.* 10, 728–739 (2014)
- 8) Morgenthau AS, et al. Spectrum of fibrosing diffuse parenchymal lung disease. *Mt Sinai J Med.* 2009. PMID: 19170214.
- 9) Cottin V, Hirani NA, Hotchkin DL, Nambiar AM, Ogura T, Otaola M, Skowasch D, Park JS, Poonyagariyagorn HK, Wuyts W, Wells AU. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev.* 2018 Dec 21;27(150):180076
- 10) Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. American Thoracic Society, European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society, and Latin American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018 Sep 1;198(5):e44-e68.
- 11) Kambouchner M, Levy P, Nicholson AG, Schubel K, Magois E, Feuillet S, Valeyre D, Bernaudin JF, Nunes H. Prognostic relevance of histological variants in nonspecific interstitial pneumonia. *Histopathology.* 2014 Oct;65(4):549-60
- 12) Tomassetti S, Ryu JH, Piciucchi S, Chilosi M, Poletti V. Nonspecific Interstitial Pneumonia: What Is the Optimal Approach to Management? *Semin Respir Crit Care Med.* 2016 Jun;37(3):378-94. doi: 10.1055/s-0036-1583176

OSAS VE ASTIM

**Dr. Öğr. Üyesi Burcu Yormaz,
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD.**

Uyku sağlıklı bir yaşam için önemli bir unsurdur. Uyku bozuklukları yaşam kalitesinin azalmasına ve kişinin sağlığında bozulmaya neden olur. Obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS), uykuda solunum bozuklukları arasında en çok görülen gruptur. OSAS, uyku sırasında üst solunum yolunun tam veya parsiyel kapanması ile karakterize bir hastalıktır. Astım, hava yollarının daralması ile kendini gösteren, ataklar halinde gelen, öksürük, nefes darlığı ve göğüste sıkışma hissinin ön planda olduğu kronik enflamasyonun neden olduğu enflamatuvar bir durum olup çeşitli alerjik, bulaşıcı ve diğer tetikleyiciler tarafından aralıklı olarak şiddetlenmektedir. Astım ve OSAS birlikteliği sık görülmektedir.

OSAS'lı olgularda görülen hipoksemi karotis cisimciklerinin stimülasyonu ile bronkospazma yol açmakta, hava yolu çapındaki azalma da vagus stimülasyonuna sebep olup hastalığı daha da provake etmektedir. Ayrıca Astım ve obezite arasındaki ilişkide obezitenin akciğer kapasiteleri üzerindeki fiziksel etkisinin yanı sıra, TNF-alfa salınımını arttırdığı ve hava yollarında gelişen lokal enflamasyonun bronşial hiperaktivite ve bronş spazmını da tetiklediği anlaşılmıştır. Astımlı hastalarda OSAS sıklığının yüksek olması ise rinite bağlı nasal konjesyon, nasal obstrüksiyon, obeziteye bağlı farenkste artmış yağ dokusu, noktürnal semptomlara bağlı uyku bozukluğu gibi mekanizmalarla açıklanmıştır.

Uyku sırasında parasempatik tonüs artışı, sabaha karşı nonadrenerjik, nonkolinerjik bronkodilatör tonüs azalması, kortikosteroid ve katekolamin seviyelerinde gece boyunca azalma olması da noktürnal astım gelişimine yol açmaktadır. Bu hastalarda uyku kalitesi bozulmakta, ona bağlı olarak da gündüz aşırı uykululuk ve yorgunluk ortaya çıkmaktadır. Noktürnal semptomu bulunmayan astımlılarda ise uyku kalitesinde bozulma görülmemektedir. Bu semptomlar beraberinde iş kazaları, ekonomik kayıplar gibi sorunlara yol açtığından dolayı uyku bozuklukları bireyin ve toplumun sağlığını olumsuz yönde etkilemektedir.

Dünya genelinde önemli bir sağlık problemi olan obezite, vücut yağ kütlelerinin insan sağlığını olumsuz yönde etkileyecek şekilde aşırı veya anormal birikmesidir. Her iki hastalık gelişiminde de obezite önemli rol oynar. Astım ve obezite prevalansının eşzamanlı olarak artması, artmış vücut ağırlığının astıma öncülük ettiğini düşündürmektedir. Obezite ve astım arasındaki ilişkinin sebebi tam anlamıyla açık olmasa da obezitenin akciğerler üzerindeki mekanik etkisi, tümör nekroz faktör (TNF)-alfa, İnterlökin ve leptin gibi mediatörleri yoluyla immün sistem ve inflamatuvar cevap üzerindeki etkisi ve hormonal değişime yol açması olası faktörler olarak düşünülmektedir. Bunun yanı sıra medikal uygulamalar, farklı diyetler ya da bariatrik cerrahi yöntemleri ile verilen fazla kıloların astımın klinik seyrinde iyileşmeye yol açması gözardı edilemez bir sonuçtur.

Tedavi protokollerinde ise Pozisyon tedavisi, Cerrahi uygulamalar(septoplasti, tonsillektomi vb), Ağız içi aygıt, Pozitif hava yolu basıncı uygulamaları (CPAP, APAP, BIPAP vb) gibi yöntemler hastaların mevcut durumunu iyileştirmeye yönelik uygulamalardır.

Sonuç olarak İki hastalığın da daha iyi kontrol altına alınabilmesi için OSAS lı, obez hastalarda astım semptomları sorgulanmalı ve şüphe halinde astıma yönelik tetkikler yapılmalı ve ona uygun küratif veya hayat kalitesini artırıcı tedaviler uygulanmalıdır.

PULMONER ARTERİYEL HİPERTANSİYON

Dr. Onur Yazıcı

Pulmoner Hipertansiyon (PH) hemodinamik olarak sağ kalp kateterizasyonu (SKK) ile belirlenen, dinlenme konumundaki ortalama pulmoner arter basıncının (oPAB) ≥ 25 mmHg olması şeklinde tanımlanmaktadır (1). 2009 yılında Kovasc ve ark. sağlıklı bireylerde yapılan SKK çalışmalarından elde edilen verileri inceleyerek sağlıklı bireylerde istirahat sırasında oPAB'ın 14.0 ± 3.3 mmHg olduğunu belirlemiş ve bu ortalama değer 2 standart sapma üzeri olan > 20 mmHg 'lik değeri anormal pulmoner arter basıncı için bir eşik değer (> 97.5 . persentil) olarak tespit etmişlerdir (2). 6. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu (DPHS)'nda da oPAB için üst limitin 20 mmHg alınması gerektiği önerilmiş ve PH tanımı için oPAB > 20 mmHg değerinin sınır olarak alınması önerilmiştir (3). Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) ise hemodinamik olarak oPAB değerinin > 20 mmHg, pulmoner kapiller uç basıncın (PKUB) ≤ 15 mmHg ve pulmoner vasküler direncin (PVD) > 3 WU olduğu prekapiller pulmoner hipertansiyon grubunda bulunur. PAH tanısının kesinleştirilmesi için prekapiller PH'na neden olabilecek diğer hastalıkların dışlanması gerekmektedir (4).

Epidemiyoloji

PAH insidansı 5-10 olgu/1000000/yıl ve prevalansı 15-60 olgu/1000000 olarak bildirilmektedir (4). PAH alt gruplarından idiopatik (I)PAH'da yıllık insidansın 1-2 olgu/1000000 ve tüm PAH vakalarının en az %40'ını oluşturduğu düşünülmektedir (5). Kalıtsal (K)PAH nedenlerine ilişkin teşhisler günümüzde gittikçe artsa da bu gruptaki hasta sayısı toplam PAH içerisinde küçük bir grubu oluşturmaktadır. İPAH, KPAH ve ilaç ilişkili PAH'ın tüm PAH hastalarının yaklaşık yarısını oluşturduğu tahmin edilmektedir. Diğer hastalıklarla ilişkili PAH grubunda ise başlıca nedenin bağ doku hastalıkları (BDH) özellikle de bu grupta sistemik skleroz (SSk) olduğu bilinmektedir (4,6). PAH özellikle genç yaşta kadınlar arasında daha sık görülmektedir. Son 30 yılda PAH hastalarında epidemiyolojik verileri belirleyen çok sayıda çalışma yapılmıştır (7-15). 1980'li yıllarda yapılan ilk çalışmada PAH hastalarının ağırlıklı olarak genç yaş kadınlarından oluştuğu belirlenmiştir (ortalama yaş 36 ve K/E = 1,7/1) (15). Daha sonraki çalışmalarda kadınlarda görülme yaşı daha yüksek tespit edilmiştir.

Patogenez

PAH hastalarında periferik pulmoner arterler (100-1000 μ m) etkilenmektedir. PAH'da görülen patolojik değişiklikler intimal hiperplazi ve fibrozis, medial hipertrofi, adventisyal kalınlaşma, in situ tromboz, perivasküler inflamasyon ve pleksiform lezyonlar ile karakterizedir (17).

Sınıflama

PAH, PH gruplarından 1. grubu temsil etmektedir. PAH altta yatan hastalık patogenezine göre alt gruplara ayrılmaktadır. Bu alt gruplar içerisinde idiopatik, kalıtsal, ilaçlara ve toksinlere bağlı, diğer hastalıklarla ilişkili (BDH, HIV virüsü, portal HT, doğumsal kalp hastalığı (DKH), şistozomiyazis), uzun süreli kalsiyum kanal blokerine yanıt veren, belirgin venöz/kapiller tutulum özellikleri olan PAH ve yenidoğan persistan pulmoner hipertansiyonu sendromu vardır (3).

Klinik

PH semptomları özgül olmayıp esas olarak ilerleyici sağ ventrikül işlev bozukluğuna bağlıdır. Başlangıç semptomları genellikle efora bağlıdır. PH'de görülebilecek şikayetler arasında nefes darlığı, halsizlik, bitkinlik, göğüs ağrısı, senkop ve kuru öksürük vardır. Nadiren egzersizle ortaya çıkan mide bulantısı ve kusma da olabilir. Ağır olgularda dinlenme konumunda da semptomlar görülebilir. Hastalarda sağ ventrikül yetersizliğinin gelişmesi ve ilerlemesiyle karında şişlik ve ayak bileklerinde ödem görülebilir. Klinik PH'na yol açan veya PH ile ilişkili hastalıklara bağlı olarak da değişebilir. Bazı hastalarda klinik tablo, PH'nun mekanik komplikasyonlarına ve kan akımının pulmoner damar yatağındaki anormal dağılımına bağlı olabilir. Bu hastalarda semptomlar arasında bronşiyal arterlerin yırtılmasına bağlı hemoptizinin yanısıra pulmoner arter genişlemesine bağlı sol rekürren laringeal sinire bası sonucu oluşan ses kısıklığı, büyük hava yollarına bası sonucu oluşan hırıltılı solunum ve sol ana koroner artere bası sonucu oluşan myokard iskemisinin yol açtığı angina da yer alır. Pulmoner arterin önemli düzeyde genişlemesi, yırtılma ya da diseksiyona yol açarak, kalp tamponadı semptom ve bulgularına sebep olabilir.

Fizik Muayene

Erken dönemde fizik muayene bulguları normal olabilir. Hastalık ilerledikçe görülebilen muayene bulguları arasında, sol parasternal yukarıya kalkış, P2'de şiddetlenme, sağ ventriküle ait 3.kalp sesi, pansistolik üfürüm ve diyastolik üfürüm vardır. Sağ ventrikül yetmezliğinin gelişmesiyle de hastalarda juguler venöz dolgunluk, hepatomegali, asit ve periferik ödem görülebilir. Klinik muayene PAH'nun altta yatan bir nedeni olduğunu akla getirebilir. Örneğin SSK'da telenjektazi, parmak uçlarında ülserler ve sklerodaktili, karaciğer hastalıklarında spider nevüsler, testiküler atrofi ve palmar eritem, pulmoner veno-oklüzif hastalık (PVOH) ve siyanotik DKH'da çomak parmak görülebilir.

Tanı

PAH aslında bir dışlama tanısıdır. PH'nun bilinen nedenlerinin dışlanması sonucunda tanı konulmaktadır. PH'ü düşündürülen öykü, semptom, bulgu ve /veya laboratuvar testleri varlığında ilk önce ekokardiyografi (EKO) ile PH olasılığının değerlendirilmesi gerekmektedir. EKO ile orta veya yüksek riskli PH olasılığı saptanırsa ve bu hastalar PAH açısından riskli ise (aile öyküsü, genetik mutasyon, BDH, DKH, HIV, porto-pulmoner HT veya PAH'a neden olabilecek ilaç veya toksin kullanımı) erken aşamada uzmanlaşmış PH merkezlerine sevk edilmelidir. Eğer bu risk faktörleri yoksa kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) taraması için ventilasyon/perfüzyon (V/Q) sintigrafisi çekilmelidir. V/Q incelemesi anormal ise hastalar yine uzmanlaşmış PH merkezlerine sevk edilmelidir. Eğer V/Q incelemesi normale hastalar PH'nun sık görülen nedenleri olan sol kalp hastalıkları ve akciğer hastalıkları açısından (Grup 2 ve 3) değerlendirilmelidir. Eğer değerlendirme sonucunda hastalarda anlamlı sol kalp veya akciğer hastalığı tespit edilmezse yine uzmanlaşmış PH merkezlerine sevk edilmelidir.

Uzmanlaşmış PH merkezlerinde ise ilk önce V/Q incelemesi gözden geçirilir. Normal perfüzyon saptanması durumunda hemodinamik özelliklerin belirlenmesi için SKK'u yapılmalıdır. Elde edilen sonuçlar mutlaka multidisipliner PH ekibi tarafınca değerlendirilmeli ve karar verilmelidir.

Tanı aşamasında yapılacak testler içerisinde; elektrokardiyografi, akciğer grafisi, solunum fonksiyon testleri, arter kan gazı analizi, EKO, akciğer V/Q, yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi, kontrastlı bilgisayarlı tomografi, pulmoner anjiyografi, kardiyak manyetik rezonans, kan testleri ve immünoloji, batin ultrasonografi, sağ kalp kateterizasyonu ve vazoreaktivite ve gereken olgularda genetik testler vardır.

Tedavi:

PAH tedavisindeki yaklaşımlar içerisinde ilk önce genel önlemler, destek tedavisi ve kronik kalsiyum kanal blokeri tedavisi için akut vazoreaktivite testi yapılması vardır. Daha sonraki aşamada ise akut vazoreaktivite testi pozitif olan hastalara yüksek doz kalsiyum kanal blokeri, test sonucu negatif olanlarda ise hastanın prognostik riskine göre PAH spesifik tedavilerin tek veya kombine olarak verilmesi vardır. Tedavi başlanan hastalarda alınan yanıtı göre tedaviyi şekillendirmek gereken olgularda basamak arttırmak veya akciğer transplantasyonunu düşünmek gerekmektedir.

PAH patogenezinde rol oynayan 3 yolak vardır. Bunlar; endotelin, nitrik oksit (NO) ve prostasiklin yolaklarıdır. Günümüzde PAH tedavisinde kullanılan ilaçlar bu yolakları hedeflemektedir

PAH tedavisinde kullanılan ilaçlar

1. Endotelin reseptör antagonistleri (ERA): Ülkemizde Grup 1 PAH hastalarında monoterapi ya da kombinasyon tedavisinde onayı bulunmaktadır. Bu grup içerisinde bosentan, ambrisentan ve masitentan bulunmaktadır.

2. Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri (PDE-5i) ve guanilat siklaz (sGC) stimülatörleri: Bu grup içerisinde PDE-5i olarak sildenafil, tadalafil ve vardenafil ve sGC stimülatörü olarak riociguat bulunmaktadır. PDE-5i'ler ülkemizde Grup 1 PAH hastalarında monoterapi ya da kombinasyon tedavisinde onayı bulunmaktadır. Riociguat ise ülkemizde hem Grup 1 PAH hastalarında monoterapi ya da kombinasyon tedavisinde hem opere edilemeyen ya da operasyon sonrası persistan pulmoner hipertansiyonu bulunan Grup 4 KTEPH hastalarında onayı bulunmaktadır.

3. Prostatiklin analogları ve prostatiklin reseptör agonistleri: Bu grup içerisinde epoprostenol, iloprost, treprostiniil, beraprost ve selexipag vardır.

PAH spesifik tedavileri öncelikle Grup 1 PAH ve inoperabl ve/veya post operatif persistan KTEPH hastaları için önerilmektedir. Grup 2 ve 3 PH hastalarında PAH spesifik tedaviler önerilmemektedir. Bununla birlikte bu gruptaki ciddi PH durumlarında ve Grup 5'te prekapiller komponenti hakim PH'de PAH spesifik tedaviler uzmanlaşmış merkezlerde denenebilir.

Kaynaklar

- 1.Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, Langleben D, Manes A, Satoh T, Torres F, Wilkins MR, Badesch DB. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D42-50.
- 2.Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, et al. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. Eur Respir J 2009; 34: 888-894.
- 3.Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. Eur Respir J 2019;24;53(1).pii:1801913.
- 4.Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guideline for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J 2016;37:67-119.
5. Girerd B, Lau E, Montani D, Humbert M. Genetics of pulmonary hypertension in the clinic. Curr Opin Pulm Med. 2017;23(5):386-391.

6. McGoon MD, Benza RL, Escribano-Subias P, et al. Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: D51–D59.
7. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France. Results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1023–1030.
8. Escribano-Subias P, Blanco I, Lopez-Meseguer M, et al. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *Eur Respir J* 2012; 40: 596–603.
9. Ling Y, Johnson MK, Kiely DG, et al. Changing demographics, epidemiology, and survival of incident pulmonary arterial hypertension: results from the pulmonary hypertension registry of the United Kingdom and Ireland. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 790–796.
10. Jansa P, Jarkovsky J, Al-Hiti H, et al. Epidemiology and long-term survival of pulmonary arterial hypertension in the Czech Republic: a retrospective analysis of a nationwide registry. *BMC Pulm Med* 2014; 14: 45.
11. Zhang R, Dai LZ, Xie WP, et al. Survival of Chinese patients with pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Chest* 2011; 140: 301–309.
12. Thenappan T, Shah SJ, Rich S, et al. Survival in pulmonary arterial hypertension: a reappraisal of the NIH risk stratification equation. *Eur Respir J* 2010; 35: 1079–1087.
13. Hoeper MM, Huscher D, Ghofrani HA, et al. Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Int J Cardiol* 2013; 168: 871–880.
14. Lee WT, Ling Y, Sheares KK, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension in the UK. *Eur Respir J* 2012; 40: 604–611.
15. Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, et al. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. *Chest* 2010; 137: 376–387.
16. Jing ZC, Xu XQ, Han ZY, et al. Registry and survival study in Chinese patients with idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2007; 132: 373–379.
16. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987; 107: 216–223.
17. Rich S, et al. Long-term effects of epoprostenol on the pulmonary vasculature in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2010; 138(5):1234–9.

BÜYÜMÜŞ MEDIASTİNAL LENF NODLARINA MULTİDİSİPLİNER TANISAL YAKLAŞIM: KİME, NE ZAMAN, NASIL?

Dr. Özlem Soğukpınar

Mediastinal Lenfadenopatiler 14 istasyonda tanımlanır. Primer yada metastatik akciğer kanseri gibi malign nedenlerle yada sarkoidoz, tüberküloz, pnömokonyoz gibi benign nedenlerle büyüme gösterebilirler. Bilgisayarlı tomografi, PET-BT gibi noninvaziv yöntemlerle belirlenen büyümüş lenf nodları endoskopik ya da cerrahi biyopsi gibi invaziv yöntemlerle tanımlanır. EBUS ve EUS gibi minimal invaziv yöntemler ve servikal mediastinoskopi, video yardımcı torakoskopi (VATS), anterior mediastinotomi, video yardımcı mediastinoskopik lenfadenektomi (VAMLA), transservikal genişletilmiş mediastinal lenfadenektomi (TEMLA) gibi invaziv yöntemler tanı için kullanılan yöntemlerdir. Mediastinal büyümüş lenf nodlarında tanisal sonuca ulaşmak hastalık tanısını koymada, tedavi planını belirlemede stratejik bir durumdur. Akciğer kanserinde operabilite ve planlanacak tedavi ile sağkalım doğrudan lenf nodu tanımlamasıyla ilişkilidir.

Klinik takip sırasında mediastende santimetre sınırında büyüyen lenf nodlarında tanisal olarak netliğe ulaşmak klinisyeni zora sokmaktadır. Çoğu zaman hangi lenf nodunun takip edileceği hangi lenf nodlarında tanisal yöntemlere başvurulacağı konusunda arada kalınmaktadır.

Pandemi döneminde pekçok hastalığın tanı ve tedavisinde gecikmeler yaşanmaktadır. Özellikle malign olguların kaybettikleri zaman nedeniyle ileri evrelerde tanı alabildiği, dolayısıyla tedavide gecikildiği düşünülmektedir. Pandemi döneminde başvurması, santimetre sınırında büyümüş lenf nodlarının varlığı ve olgunun tanı sürecinin uzaması nedeniyle olgumuzu sunmayı hedefledik.

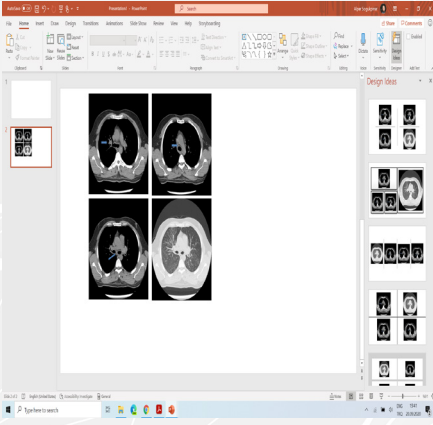
Olgu: Otuz yaşında erkek olgu, Nevşehir doğumlu, İstanbul'da yaşıyor, hal çalışanı olarak çalışıyordu. 6 aydır giderek artan öksürük şikayetiyle daha evvel üç kez dış merkezde doktora başvurmuştu. 2019/Kasım, 2020/Mart, 2020/Nisan tarihlerinde olmak üzere toplam üç kez Toraks BT çekilmişti. Nisan başvurusu esnasında pandemi süreci sebebiyle Covid PCR testi alınmış ve (-) saptanmış. Ön planda enfeksiyon düşünülerek ayaktan mükerrer antibiyotik tedavileri verilmişti. Seftriakson, sefiksım, Amoksisilin-Klavulonik Asit, Diritromisin kullanma öyküsü olan olgu öksürük, terleme ve eforla artan nefes darlığı şikayetiyle merkezimize başvurarak interne edildi.

Özgeçmiş ve soygeçmişinde 20pk/yıl sigara maruziyeti dışında özellik yoktu. Fizik muayenesinde; genel durum orta, bilinç açık, kooperasyon oryantasyon tam idi. TA: 130/80mmHg, Nb: 96/dakika-ritmik, Ateş:36.1 derece, SDS: 18/dakika, SO₂ %98 (oda havasında) saptandı. Solunum Sisteminde bilateral bazallerde raller dışında diğer sistem muayeneleri olağandı. Laboratuvar incelemelerinde; D-Dimer: 1.9 mg/L, AST: 64 U/L, ALT: 93U/L, GGT: 232 U/L, ALP: 307 U/L değerleri dışında diğer değerleri normal aralıkta idi. Merkezimizde çekilen akciğer grafisinde bilateral parankimal retiküler dansite artışları izleniyordu. Dış merkezde çekilen Nisan BT'si incelendiğinde kısa çapı 1cm civarında 4R ve 7. İstasyonlarda mediastinal lenf nodları, sağ üst lob bronşu düzeyinde santral yerleşimli 2cm çapında yumuşak doku dansitesinde lezyon ve parankimal interlobüler septal kalınlaşmalar ve yer yer parankimal buzlu cam nöüller izlendi. Eski BT'ler ile mukayeseli değerlendirilmede bu bulguların Kasım 2019 tarihli BT'de belirgin olmadığı güncel BT'de lezyonların progresyon gösterdiği izlendi.

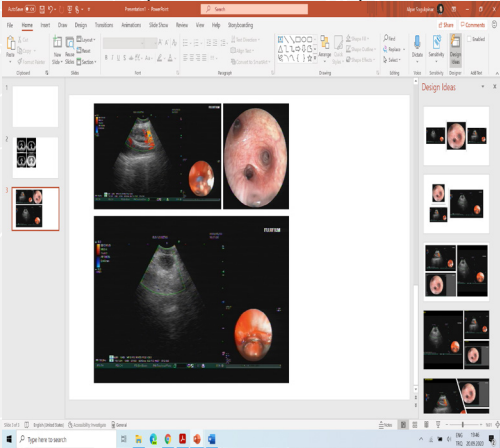
Olguya yatışında olası atipik enfeksiyonları düşünerek levofloksasin ile antibiyotik tedavisi, DMAH tedavisi ve destek tedavisi verildi. Olası enfeksiyonların ayırıcı tanısı ve takibi için TİT, Balgam ARB, Balgam kültürü, Prokalsitonin istendi. Prokalsitonin; 0,104µg/L saptandı. TİT, Balgam ARB ve kültürlerde patolojik bulguya rastlanmadı. Sarkoidoz ön tanısıyla bakılan Serum ACE düzeyi normal sınırlardaydı. D-dimer yüksekliği göz önünde bulundurularak Alt ekstremite venöz dopler USG değerlendirilmesinde trombus lehine bulgu izlenmedi. Kardiyoloji değerlendirilmesinde patolojik kardiyolojik bulgu izlenmedi. Olası bağ doku hastalığı açısından bakılan romatolojik markerlar da normal sınırlarda idi. KC enzim yüksekliği ile Batın USG değerlendirilmesi yapılmış olup hepatosteatoz dışında patoloji saptanmadı. Covid-19 açısından nazofarengeal sürüntü örneği tekrar alındı ve tekrar (-) saptandı.

Olguda ayırıcı tanı için eş zamanlı bronkoskopi ve EBUS birlikte planlandı. Bronkoskopisinde; tüm lob ve segment girişleri açık izlenmiş olup, sağ üst lob ve orta lob girişlerinde submukozal nodülerite şeklinde milimetrik hafif düzensizlikler izlendi. Bu alanlardan forseps ile mukozal biyopsi alındı. Hastada planlanan BAL kollaps nedeniyle yapılamadı. EBUS'ta 7. istasyonda biri 1cm'lik eliptik, diğeri subsantimetrik yuvarlak şekilli homojen ekojenitede keskin sınırlı LAP, 4R lokalizasyonunda ise 1cm çapta, eliptik şekilli ortasında çekirdek yapısı izlenen homojen LAP tespit edilerek İİAB ile örnekledi. Olgudan alınan bronkoskopik biyopsinin de EBUS ile alınan lenf nodu biyopsilerinde de Adenokarsinom tespit edildi. Olgunun PET-BT incelemesinde akciğerdeki sağ üst lob santral tümörü destekleyen FDG tutulumu ve mediastinal LAP'lerde metastaz ile uyumlu tutulumlar haricinde L1 vertebra ve sol 6. Kotta metastaz ile uyumlu FDG tutulumu saptandı. Olgu onkoljik takip ve tedavisi için Onkoloji bölümüne devir edildi.

Sonuç olarak; lenf nodlarının kısa aksı santim sınırında da olsa, benign hastalık ön planda da düşünülse tanisal sonuca ulaştırmak için tanısı olası akılda tutulmalıdır.



Resim 1: Olgunun Toraks BT görüntüleri



Resim-2: Olgunun bronkoskopi ve Ebus görüntüleri

BRONŞIEKTAZİDE YENİ İLAÇLAR VE İNHALER TEDAVİLER

Prof. Dr. Emel Ceylan

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD

Kistik fibrozis dışı bronşektazide (KFDB) küçük-orta büyüklükteki havayollarında tekrarlanan hasarlanma ya da oluşan obstrüksiyondan kaynaklanan kronik inflamatuvar durum, etkilenen havayollarında sabit dilatasyona ve yapısal distorsiyona neden olur. Bu alanda gelişen mukus klirensinin sağlanamaması, kronik kalıcı enfeksiyonlar ve gelişen kronik inflamasyon sonucu akciğerde yapısal hasarlanma meydana gelir. Bronşektazide tedavi şekli, ilk kez Cole ve ark tarafından tanımlanan kısır-döngü hipotezi üzerinden kurgulandı (1). Tedavide öncelik akut ve kronik bronşiyal enfeksiyonları engellemek, bronş obstrüksiyonunu gidermek, mukus stazını ve bununla ilişkili olarak bronş tıkaçları gelişmesini önlemek ve mukosilyer klirensi iyileştirmek yoluyla yapısal akciğer hasarının azaltılması; bu yolla kısır döngünün kırılması hedeflenir. Eylül 2017'de erişkin bronşektaziye yönelik olarak ilk kez European Respiratory Society (ERS) tarafından yayınlanan kılavuzda, bronşektazi için halen etkin tedavinin olmadığı vurgulanmıştır (2). ERS kılavuzlarındaki temel tedavi önerilerinden yalnızca biri - pulmoner rehabilitasyon - yüksek kaliteli kanıtlarla desteklenmiştir.

Bronşektazi ile izlenen hastada mevcut durumda kullanılabilen ilaçlar ile alevlenmelerin önlenmesi, semptomların kontrolü, yaşam kalitesinin iyileştirilmesi, akciğer fonksiyonlarının korunması ve altta yatan hastalığın tedavisi hedeflenir. Teknolojinin gelişmesi ile gelecek tedaviler olarak hasarın düzeltilmesi, bronşektazide kür sağlanması ve mortalitenin önlenmesi gibi hedefler üzerinde de çalışılabilir. Organize multimodal hastaya özel yaklaşımda öncelik bronşektaziye neden olabilecek altta yatan durumların saptanarak bu durumların tedavisi olmalıdır (3). Örneğin immün yetersizlik söz konusu ise intravenöz immünoglobulin (IVIG) tedavisi ya da alfa 1 antitripsin eksikliğinde intravenöz alfa 1 antitripsin yerine koyma tedavisi gibi.

Hastaya özel yaklaşımda diğer bir aşama hastalık şiddetinin risk sınıflandırma ölçekleri ile belirlenmesidir. Hastalık şiddeti ve mortalite riskini gösterebilecek Bronşektazi Şiddeti İndeksi (BSI) ve FACED isimli başlıca iki skorlama söz konusudur (3,4,5). Son yıllarda İspanya kılavuzlarında hastane yatışı gerektiren alevlenme datası da içeren E-FACED de hasta değerlendirilmesinde önerilmektedir. BSI ve FACED sınıflandırmalarında kullanılan parametreler dispne ve alevlenme gibi semptomlar, FEV1 ölçümü ile gösterilen akciğer fonksiyon değerlendirmesi, psödomonas kolonizasyonu gibi mikrobiyolojik değerlendirmeler, yaş ve radyolojik yaygınlıktır. Her ne kadar hafif ve orta şiddetteki fenotip ayrımını yapamasa da mortalite tahmininde uygun bulunmuştur. BSI'nın hastane mortalitesini ve yıllık mortalite riskini tahmin olanağı verir (3,6).

Holistik yaklaşımın bir parçası olarak hastaya ve gereksinimlerine özgü tedavi planlanması ve kronik hastalık kavramının hasta ve aile ile görüşülmesi. Kısa ve uzun vadeli tedavi ve bakım planlaması yapmaktır.

Destek Tedaviler

Sigara bırakma ve pasif maruziyetin önlenmesi

Gereksinim durumuna göre takviye edici ürünler ancak tüm hastalar için temel olan yeterli ve dengeli beslenme rejimidir.

İnfluenza ve pnömokok aşısı yaptırılması (7,8)

Kızamık, kızamıkçık ve boğmaca aşılarının yapılmış olduğuna emin olmak gerekir

Oksijen tedavisi, hipoksemi oluşturan ağır fonksiyonel kayıp söz konusu olduğunda ve korpulmonale gelişmişse düşünülmelidir.

Kistik fibrozisli hastalar, beslenme ve psikolojik yönler dahil olmak üzere hastalığın tüm yönlerinin ele alındığı uzmanlaşmış KF tedavi merkezlerinde bakılmalıdır.

Standart tedavi yaklaşımları, aşılanma, hava yolu klirens teknikleri ve pulmoner rehabilitasyon başlıklarında incelenmiştir.

Aşılanma:

Kronik solunum hastalıkları olan kişilerde ve diğer kronik hastalıkları olan kişiler için influenza ve pnömokok aşılarının yararı gösterilmiştir (7,8). Ancak bu öneri zayıf olup düşük kaliteli kanıtlara dayanmaktadır. Bronşektaziye özgü çalışmalar ve ilişkili kanıtlar yoktur.

Hava Yolu Klirens Teknikleri Ve Pulmoner Rehabilitasyon:

Bronşektazide havayolu klirensine yönelik egzersizler tedavinin başlıca dayanağıdır, çünkü bronşektazide doğal mukosilyer klirensin bozulmuş olduğuna inanılmaktadır. Mukosilyer fonksiyonları düzelter ve mukusu sulandırarak mukusun kıvamını azaltan ve bu yolla semptomları azaltan yeni tedavilerin klinik önemi büyüktür (2,9). Göğüs fizyoterapisi hastaların şiddetine ve semptomlarına bakılmaksızın hastaya özel tedavinin temelini oluşturur. Bronş hijyeni olarak adlandırılan ve bronş sekresyonlarının farmakolojik olmayan yöntemlerle uzaklaştırılmasına yardımcı olan bu teknikler hasta merkezli ve gereksinime göre değişkendir. Ek olarak birçok kronik hastalığın tedavisinde uygulanan multimodal yaklaşımın bir parçası olan ve Pulmoner Rehabilitasyon olarak da adlandırılan multidisipliner

egzersiz girişimleri de uygulanabilir. Bu uygulamalar ile ilgili bilgi birikiminin büyük çoğunluğu kistik fibrozisli ya da diğer kronik solunum yolu hastalıklarından elde edilen verilere dayanır.

Bronşektazi tedavisinde, hastalarda mevcut olan inatçı balgam ve mukusun temizlenmesindeki sorunlar nedeniyle iyi bronş hijyeni her şeyden önemlidir. Sekresyonları yapıştığı yerden serbestleştirerek mobilize edebilmek için perküsyonla yapılacak postüral direnaj uygulanır. Mukusun klirensine yardımcı cihazlar olarak flutter, intrapulmoner perküsyif ventilasyon cihazları ve insentif spirometri kullanılır. Bu tekniklerden sağlanan yarar her zaman tutarlı bir şekilde olmasa da ve ek olarak hasta motivasyonu ile sağlanan yarar değişebilmesine rağmen bir değerlendirmede hastanın öksürük ilişkili yaşam kalitesi skorlarında iyileşmeler rapor edilmiştir (10)

Göğüs kafesine basınç uygulayarak titreşim sağlayan görece yeni olan pnömatik kompresyon cihazı Vest sistem olarak adlandırılmaktadır. Bu cihazı hasta gün boyunca belli aralıklarla giyerek kullanabilmektedir. Bu cihaz esasen tekniktir bağımsızdır ve özellikle KF>li hastalarda değişken başarıya sahiptir. NKFB hastalarında kontrollü çalışmalarla önemliliği test edilmemiştir (11).

FARMAKOLOJİK TEDAVİLER:

Farmakolojik tedaviler bu hastalarda sıkça görülebilen bronşit benzeri tablodaki enfeksiyöz alevlenmelere yönelik verilmektedir. Bronşektazide akut enfeksiyon tablosunda en sıklıkla kullanılan ve yaygın kabul gören tedaviler antibiyotikler, beta agonistler, inhaler kortikosteroidler, ve ekspektoranlardır.

Antibiyotik Tedavisi:

40 yılı aşkın süredir tedavinin temel yapı taşı olan antibiyotikler, klinik tabloya göre oral, parenteral ya da aerosol halinde kullanılırlar. Akut alevlenmelerde genel olarak geniş spektrumlu antibakteriyel ajanlar tercih edilir. Bununla beraber zaman sorunu yok ve klinik tablo izin veriyorsa alevlenme sırasında solunum sekresyonlarının örneklenmesi, saptanan etkene uygun antibiyotik verilmesi iyi bir seçenek olabilir.

Hafif -orta şiddette hastalık tablosunda olup ayakta tedavi gören hastalar için uygun seçenekler şunlardır: Amoksisilin, Tetrasiklin, Trimetoprim-Sülfametoksazol, Azitromycin ya da Klaritromisin gibi makrolidler, 2.kuşak sefalosporinler, Florokinolon olabilir. Genel olarak hafif-orta hastalıkta antibiyotik tedavi süresi 7-10 gündür. Orta-ağır semptomlu hastalar için parenteral antibiyotiklerden bir aminoglikozid (gentamicin, tobramycin gibi) ve bir antipsödomonal sentetik penicillin, 3.kuşak sefalosporin ya da bir fluorokinolon gerekli olabilir. Kistik fibrozise bağlı bronşektazi gelişmiş hastalar mukoid *Pseudomonas* türleri ile enfekte olmaları nedeniyle böyle enfeksiyonların akut alevlenmesinde sıklıkla tobramisin gibi bir antibiyotik seçilir.

Bronşektazi akut alevlenmesi için ERS kılavuzunda çok düşük kanıt düzeyi ile zayıf öneri olarak 14 günlük antibiyotik tedavisi önerilmektedir(2). Alevlenme ise akciğere özgü öksürük, balgam miktarında artma ya da kıvamında değişiklik, hırıltı olup olmamasından bağımsız olarak artmış balgam pürülansı, dispne ve hemoptizi gibi semptomların varlığı ya da sistemik bozulma varlığına göre tanımlanmıştır. Oral antibiyotikler tedavide yetersiz kalırsa ya da hastaneye yatış gereksinimi olursa ya da invitro dirençli patojen ile enfeksiyon varlığı saptanmışsa intravenöz antibiyotik uygulanması önerilmektedir.

Eradikasyon tedavisi:

Pseudomonas aeruginosa ile enfekte hastaların artmış alevlenme oranları olan ağır fenotipte hastalar olduğu ve mortalite riskinin 3 kat fazla olduğu bildirilmiştir. Bu organizmanın virülansının ve biofilm oluşturabilmesinin bir sonucu olabilir. Biyofilmler standart antimikrobiyal tedavilerin etkinliğini azaltırlar. Bu nedenle ilk izolasyonda eradikasyon tedavisini düşünmek makul bir yaklaşımdır. ERS Kılavuzunda çok düşük kanıt düzeyi ile zayıf öneri olarak verilmiştir. Bronşektazide eradikasyon tedavisinin gerekliliğine ilişkin ve optimal tedavi rejimini belirlemeye ilişkin daha fazla çalışma gereklidir(2).

Düzenli uzun süreli antibiyotik rejimleri

ERS tarafından yayımlanmış bronşektazi kılavuzunda yılda 3 ve üzerinde alevlenme olan hastalarda uzun süreli antibiyotik tedavisi önerilmiştir. Tedavi süresi 3 ay ve üzerinde olup orta kalitede kanıta dayandırılmış zayıf öneridir. Özellikle kronik *Pseudomonas aeruginosa*'nın etken olduğu bronşektazi hastalarında inhaler yolla uzun süreli antibiyotik kullanımı şeklinde önerilmiştir(2,9). Inhaler antibiyotiklerin tolere edilemediği, kontrendike olduğu ya da bulunmadığı durumda ise azitromisin ve eritromisin gibi makrolidler önerilmektedir (düşük kaliteli kanıta dayalı zayıf öneri) (2).

Sık atak geçiren kronik *Pseudomonas aeruginosa*'nın etken olduğu bronşektazi hastalarına inhaler antibiyotik tedaviye ek olarak makrolid antibiyotik ile destek olunabilir(düşük kaliteli kanıta dayalı zayıf öneri) (2). *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonu olmayan bronşektazili hastalarda da makrolid ile uzun süreli antibiyotik önerisi ERS kılavuzlarında mevcuttur. Seçilecek antibiyotik daha önce bahsedilen kapsamda olup her ay 7-14 gün süresince günlük antibiyotik uygulamasını içermektedir. Bazı hastalar her ay 1 haftalık antibiyotik tedavi rejiminden bile yarar görebilirler. Eğer makrolid tolere edilemiyorsa hastalık etkeni olarak en yaygın görülen gram-pozitif ve gram-negatif organizmaları kapsayacak başka bir oral antibiyotik seçilmelidir. Şiddetli KF ve bronşektazili hastalar için bazen aralıklı intravenöz antibiyotik kürleri kullanılır (2).

Antibiyotikler ve mukoaktif ilaçları içeren birçok ilaç bronşektazili hastalarda yararlı oluyor gibi görünse de

hiçbiri klinik sonuçlar üzerine kesin bir iyileşme göstermemiştir. Alevlenme sıklığındaki % 20-40'lık azalmalar bile bronşektazinin klinik sonuçlarını olumlu yönde etkileyebilir (9). Son 5 yılda makrolidlerin bronşektazide başarılı olduğu gösterilmiştir. Eritromisin ve azitromisin ile ilgili çalışmalarda plasebo ile karşılaştırıldığında alevlenme sıklığında yaklaşık %50'lik anlamlı azalma gösterilmiştir. Ancak bir bölgedeki sınırlı merkezden alınan ve homojen popülasyonların değerlendirildiği küçük ölçekli çalışmalar olması başarı oranını arttırdığı düşünüyor. Büyük ölçekli çalışmalar olmaması, yan etki riskleri, ilaç direnci ile ilgili kaygılar ERS kılavuzunda makrolid kullanımı ile ilgili koşullu öneriye neden olmuştur(2,9).

Inhaler Antibiyotikler

Geçtiğimiz yıllarda antibiyotiklerin nebülizer yolla kullanımı, daha yüksek lokal konsantrasyon ve daha az sistemik yan etki olanağı nedeniyle daha fazla ilgi görmeye başladı. Bu özellikle *Pseudomonas aeruginosa*'nın etken olduğu kronik enfeksiyonu olan hastalarda yararlıdır. Günümüzde inhaler tobramisin, gerek KF gerekse non KF bronşektazisi (NKFB) olan hastalarda en yaygın kullanılan nebülizer antibiyotik tedavidir. Gentamisin ve kolistin de kullanılabilir. KF dışı hastalarda inhaler antibiyotiklerin uzun süreli kullanımını araştıran 2748 NKFB hastasının dahil edildiği 16 çalışmanın metaanalizinde, inhaler antibiyotik tedavinin, balgamda bakteri yükünü anlamlı şekilde azalttığı ve median süreyi uzattığı, alevlenme sıklığını azalttığı ve de iyi tolere edildiği gösterilmiştir. Bakteriye yükü azaltmada siprofloksasinin diğer ilaçlara göre daha etkili olduğu gösterildi. Bu tedavi *Pseudomonas aeruginosa* eradikasyonunu sağlayamadığı, yaşam kalitesini iyileştirmediği ve FEV1 değerlerini iyileştirmediği gibi dirençli suşların gelişmesine de neden olmuştur (12). Govan ve ark.nın çalışmasında NKFB'de inhaler gentamisinin 12 ay süreyle uygulamasının kabul edilebilir bir yan etki profili ile uzun süreli yarar sağladığı saptanmıştır. Yine de optimal doz ve rejim konusu hala belirsizdir (13).

Bronkodilatör Tedaviler:

ERS kılavuzunda bronkodilatörlerin rutin kullanımı düşük kanıt düzeyi ve zayıf öneri düzeyi ile önerilmemektedir. Ancak nefes darlığı olan hastalarda beta agonist ilaçların kullanımı siktir. Hastanın yararlanması durumunda bu tedaviye devam edilmesi mantıklı görünmektedir. Bronşektazi tablosunda bronkodilatöre yanıt verebilen havayolu obstrüksiyonu görülebileceği gibi birçok yaşlı hastada kronik obstrüktif akciğer hastalığı mevcut bronşektaziye eşlik edebilir (2). Bronkodilatörlerin inhaler yolla kullanılan diğer ajanların tolere edilebilmesini ya da hastalıklı akciğerde depozisyonunu arttırmak için fizyoterapi öncesi, inhaler muokaktif ajanlardan önce ya da inhaler antibiyotik öncesi kullanımı önerilmiştir (iyi klinik uygulama, indirekt kanıt)(2).

Kısa ve uzun etkili bronkodilatör tedaviler mevcuttur. Beta agonist ve antikolinergik bronkodilatörler, muhtemelen havayolu aşırı duyarlılığı ile ilişkili bronkospazmı geri döndürerek ve mukosilyer klirensi iyileştirerek bazı bronşektazi hastalarına yardımcı olabilirler. Beta 2 agonist ilaçlar astım ve KOAH hastalarında klinik çalışmalarda değerlendirilmiş olmasına rağmen bronşektazide araştırılmamışlardır. Inhaler antikolinergiklerin etkinliğini değerlendiren RKÇ da mevcut değildir.

Anti inflamatuvar Ajanlar:

Anti inflamatuvar tedavinin mantığı, bronşektazi ile ilişkili mikroorganizmaların neden olduğu inflamatuvar yanıtı düzenlemek ve böylece doku hasarlanma miktarını azaltmaktır. Bu grupta oral ve inhaler steroidler, non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar, lökotrien reseptör antagonistleri gibi ilaçlar yer alır.

İbuprofen başta olmak üzere non-steroid ajanların kistik fibrozise bağlı bronşektazide kullanılmasına ilişkin bazı kanıtlar bulunmasına rağmen NKFB'de bu ajanların kullanımını destekleyen çalışma yoktur. Inhaler kortikosteroid ± uzun etkili beta 2 agonist kombinasyonu (IKS-LABA) ile ilgili Cochrane değerlendirmesi yeterli kaliteli kanıt olmadığını ortaya koydu(14). IKS-LABA kombinasyonunun yüksek doz steroid tedaviden üstünlüğü gösterilememiştir. Ancak IKS yi içeren inhaler tedaviler ile ilgili olarak olası pnömoni riski, adrenal supresyon riski, ciltte incelme, ve hemoptizi gibi komplikasyonlar akılda tutulmalı ve kar-zarar dengesi gözetilmelidir .

Azitromisinin antiinflamatuvar özellikleri bilinmektedir ve hem KF hem de NKFB hastalarında uzun süreli kullanımı çalışılmıştır. NKFB'de azitromisinin alevlenmeleri azalttığı ve spirometrik değerleri düzelttiği ve mikrobiyolojik değerlendirmeleri iyileştirdiği gösterilmiştir (15).

Pratik yaklaşım akut alevlenmeler için oral kortikosteroidleri ve antibiyotikleri azaltarak kullanmak ve inhaler steroidleri solunum fonksiyon testlerinde obstrüktif bozukluğu olan ve havayolu aşırı duyarlılığı ile uyumlu reverzibilite testi saptanan hastalarda kullanmaktır. Bununla beraber Kapur ve ark., stabil bronşektazisi olan yetişkin hastalarda inhaler kortikosteroidlerin kullanımını destekleyen kanıtın yetersiz olduğunu rapor etmişlerdir (16).

Yeni antiinflamatuvar tedaviler

İnflamasyonu kontrol eden nötrofil serin proteazı hedefleyen inhibitör bir molekül olan Brensocatib, faz 2 çalışması tamamlanarak eylül 2020 de yayınlanmıştır. Brensocatib bronşektazili hastalarda alevlenmeleri önlemek için kullanılan antibiyotik olmayan yeni bir seçenektir. 256 hasta ile yapılan ve 24 hafta takipli faz 2 çalışmada oral uygulanan farklı dozlarda plasebo ile karşılaştırıldığında alevlenme oranlarında anlamlı bir azalma sağlanmıştır. Bu çalışmada, balgamda nötrofil elastaz düzeylerindeki azalmanın ilacın etki mekanizmasını destekleyecek şekilde doz bağımlı olduğu gözlenmiştir (17). İmmünomodülatör tedaviler

İnflamasyonun kontrolünde nötrofil hedefleyen ilaçların tek başına yeterli olmaması nedeniyle antiinflamatuvar etkileri olan Vitamin D, granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF), Fosfodiesteraz 4 inhibitörlerinden

roflumilast ve Statinlerin de bronşektazi tedavisinde kullanılabilecekleri fikrine neden olmuştur. Seçilmiş hasta gruplarında spesifik özellikleri nedeniyle kullanımlarına ilişkin az sayıda çalışma vardır ve sonuçlar tutarsızdır. Bu grup moleküllerin rutin tedavide kullanımına ilişkin daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (9,15).

Mukoaktif Tedaviler

Mukoaktif tedaviler hem alevlenmelerde hem de kronik tedavilerde kullanılabilir. Balgam kıvamını azaltarak ekspektorasyonu kolaylaştırır, böylece alevlenme süresini ve sıklığını azaltır; oral, inhaler ya da nebulizer ajanlar olarak piyasada mevcuttur. %7'lik sodyum klorür solüsyonunun nebulizasyonu, özellikle KFB'de yararlı bulunmuştur. Son yıllarda hipertonic NaCl'ün, %0,9'luk formuna göre, kistik fibrozis dışı bronşektazide de kistik fibroziste olduğu gibi etkinliği kanıtlanmıştır. Inhaler mannitol ile ilgili 12 ay süreli çift kör randomize plasebo kontrollü çalışmada, primer sonlanım noktası olan yıllık alevlenme oranları gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiş. Ancak ilk alevlenmeye kadar geçen süre ve yaşam kalitesi verileri mannitol kolunda daha iyi bulunmuş (15,18).

Karbosistein ve asetilsistein gibi oral ajanlar dünyada olduğu gibi ülkemizde de bronşektazi tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Bununla birlikte günümüze kadar RKÇ ile etkinliği kanıtlanmamıştır. Bununla beraber salgıların viskozitesini artırabilen genel hidrasyonun uygun şekilde sürdürülmesi önemlidir.

Aerosol formulu rekombinant DNaz (dornase alfa)'ın, KF'li hastalarda yararı gösterilmiştir. Bu enzim, kronik bakteriyel enfeksiyona yanıt olarak havayollarında biriken nötrofillerden salınan DNA'yı parçalayarak işlev görür. Bununla beraber, Dornase alfa NKFB'de alevlenme oranlarını arttırabilmektedir. ERS kılavuzunda bronşektazi tedavisinde rekombinant DNaz orta kanıt düzeyi ile güçlü bir şekilde önerilmemektedir (2,9).

Adjuvan Cerrahi Rezeksiyon ve akciğer transplantasyonu

İleri hastalığı ya da komplike hastalığı olan bazı hastalarda cerrahi tedavi önemli bir yardımcı tedavidir. Bronşektazide cerrahi rezeksiyon, her yaştaki hastada kabul edilebilir morbidite ve mortalite ile her yaştaki hastada uygulanabilir. Genel olarak cerrahi tedavi fokal hastalığı olan ve antibiyotiklerle hastalığı kontrol altına alınamamış hastalar için saklanmalıdır. Optimal semptom kontrolü için etkilenmiş olan bölgeler tümüyle alınmalıdır. Cerrahi işlem gerektiren diğer endikasyonlar ise aşağıdaki gibidir: Akut enfektif atakların azaltılması, aşırı balgam üretiminin azaltılması, massif hemoptizi (bronşiyal arter embolizasyonu ile kontrol altına almak diğer bir seçenek olabilir), yabancı cisim ya da tümör çıkartılması, MAC ya da Aspergillus türleri ile enfeksiyonlarının tedavisi için göz önüne bulundurulabilir. Cerrahi girişim de masum bir tedavi değil, ampiyem, hemoraji, uzamış hava kaçağı ve persistan ateletaziler gibi komplikasyonlar gelişebilir. Hasta seçimi perioperatif mortalite oranlarında önemli bir rol oynar; segmental ya da hatta multisegmental bronşektazilerin cerrahi tedavisinde %1 kadar düşük oranlarda olabilir.

Akciğer Transplantasyonu, tek ya da çift olarak, KF ilişkili ciddi bronşektazilerin tedavisinde kullanılmaktadır. Genel olarak, FEV1 beklenen değerinin %30'dan azsa KF'li hastanın bronşektazisi için akciğer transplantasyonu göz önünde bulundurulmalıdır. Kadın hastaların ve daha genç hastaların daha erken değerlendirilmesi gerekebilir.

Kaynaklar:

Cole PJ: Inflammation: a two-edged sword--the model of bronchiectasis. *Eur J Respir Dis Suppl.* 1986; 147: 6-15.

Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J* 2017; 50: 1700629.

Martinez-García MA, Olveira C, Máz L, et al. Las bronquiectasias: una enfermedad compleja y heterogénea. *Arch Bronconeumol.* 2019;55:427-433.

Chalmers JD, Goeminne P, Aliberti S, et al.: The bronchiectasis severity index. An international derivation and validation study. *Am J Respir Crit Care Med.*2014; 189(5): 576-85.

Martinez-García MA, de Gracia J, Vendrell Relat M, et al.: Multidimensional approach to non-cystic fibrosis bronchiectasis: the FACED score. *Eur Respir J.*2014; 43(5): 1357-67.

Koser U, Hill A. What's new in the management of adult bronchiectasis? [version 1; referees: 2 approved] *F1000Research* 2017, 6 (F1000 Faculty Rev):527 (doi: 10.12688/f1000research.10613.1).

Chang C, Singleton R, Morris P and et al. Pneumococcal vaccines for children and adults with bronchiectasis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2008. 3:

Chang CC, Morris PS, Chang AB. Influenza vaccine for children and adults with bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jul 18. CD006218. [Medline].

Chalmers JD, Chotirmall SH. Bronchiectasis: new therapies and new perspectives. *Lancet Respir Med* 2018; Published online February 22, 2018. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30053-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30053-5)

Mutalithas K, Watkin G, Willig B, Wardlaw A, Pavord ID, Biring SS. Improvement in health status following bronchopulmonary hygiene physical therapy in patients with bronchiectasis. *Respir Med.* 2008; 102(8):1140-4.

Lee AL, Burge AT, Holland AE. Airway clearance techniques for bronchiectasis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 11. Art. No.: CD008351. DOI: 10.1002/14651858.CD008351.pub3.

Meng-Jiao Xu, Bing Dai. Inhaled antibiotics therapy for stable noncystic fibrosis bronchiectasis: a meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis.*2020, Vol. 14: 1-14

Murray MP, Govan JR, Doherty CJ, Simpson AJ, Wilkinson TS, et al. A randomized controlled trial of nebulized gentamicin in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:491-499.

Goyal V, Chung AB. Combination inhaled corticosteroids and longacting beta2agonists for children and adults with

bronchiectasis. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Jun; 2014(6): CD010327.doi: [10.1002/14651858.CD010327](https://doi.org/10.1002/14651858.CD010327).
Crichton ML, Aliberti S, Chalmers JD. A systematic review of pharmacotherapeutic clinical trial end-points for bronchiectasis in adults Eur Respir Rev 2019; 28: 180108.
Kapur N, Bell S, Kolbe J, Chang AB. Inhaled steroids for bronchiectasis. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jan 21. CD000996. [Medline].
Chalmers JD, Haworth CS, Metersky ML, et al. Phase 2 Trial of the DPP-1 Inhibitor Brensocatib in Bronchiectasis. NEJM September 07, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2021713.
Bilton D, Tino G, Barker AF, et al.: Inhaled mannitol for non-cystic fibrosis bronchiectasis: a randomised, controlled trial. Thorax. 2014; 69(12): 1073–9.)

RESPIRATUVAR BRONŞİOLİTİS-İTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIĞI (RB-ILD) OLGUSU

Dr. Özlem Sönmez

GİRİŞ: Tütün ve tütün ürünlerinin içinde nikotin ile beraber 7000 den fazla kimyasal madde bulunur. Bunlardan en az 250'sinin zararlı olduğu ve en az 69'unun kansere neden olduğu bilinmektedir(1).Tütün ve tütün ürünleri kullanımı başta kanser olmak üzere hava yolu hastalıkları, enfeksiyonlara yatkınlık ve daha az görülen bir dizi hastalıklara yolaçmaktadır (2).

Respiratuvar Bronşiolitis-İnterstisyel Akciğer Hastalığı (RB-ILD) Amerikan Toraks Derneği 2013 yılı idiopatik interstisyel pnömoniler kılavuzuna göre majör idiopatik interstisyel pnömonilerin bir alt başlığı olarak sınıflanmıştır(3). Yine bu kılavuza göre, deskuamatif interstisyel pnömoni ve Langerhans Hücreli Histiyoitozis ile birlikte sigara ile ilişkili interstisyel akciğer hastalıkları şeklinde de gruplanmıştır (3,4).

Respiratuvar bronşiolitis ilk kez 1974 de Dr Dennis Niewoehner ve arkadaşları tarafından sigara içenlerde distal hava yolları ve peribronşiyoller alanda biriken hafif pigmente makrofajlar ve fibrozisle karakterize bir lezyon olarak tanımlanmıştır(5,6).

Hastaların çoğunluğunda semptomlar hafif olup öksürük ve egzersiz dispnesi şeklinde görülür(7).Sigaranın bırakılması ana tedavi yöntemidir.

Respiratuvar Bronşiolitis-İnterstisyel Akciğer Hastalığı (RB-ILD)olgusunu literatür eşliğinde sizlerle paylaşmak istedik.

OLGU: 39 yaşında erkek hasta nefes darlığı öksürük ve göğüs ağrısı yakınması ile başvurdu. Yaklaşık 3 aydır yakınmaları vardı . Göğüs ağrısı nedeniyle dış merkezde tomografi çekilmişti. 20 paket/yıl sigara öyküsü vardı. 25 yıl pazarcılık yapmış son 5 yıldır ticari taksi şoförlüğü yapmaktaydı. Ek hastalık tanımlamıyordu. Maruziyet öyküsü vermedi. Meslek hastalıkları konsültasyonu sonucu meslek ilintisi bulunmadı. Fizik muayenesinde bilateral scapula altında ralleri vardı. Solunum fonksiyon testinde obstrüksiyonu yoktu. Toraks bilgisayarlı tomografisinde bilateral alt loplarda yamasal buzlu cam alanları, interstisyel belirginleşmeler ve her iki akciğerde yaygın sentriasiner milimetrik buzlu cam ödülleri izlendi. Bronkolalveolar lavaş örneğinde lenfosit oranı %15 idi. Hasta transbronşyal biyopsiyi kabul etmedi. İnterstisyel konseyde görüşülen hastaya öncelikle sigarayı bırakması önerildi. Takibe alındı. 6. Ay takibinde hala sigarayı bırakmamıştı. Radyolojik regresyon yoktu. Konseyde görüşülerek tanısal cerrahi işleme karar verildi. Hastaya VATS ve wedge rezeksiyon yapılarak alınan örneklerde respiratuvar bronşiyollerde ve komşuluğundaki alveollerde kahverengi pigment (smokers makrofaj) içeren alveolar makrofaj birikimi izlendi. Ayrıca hafifi derecede mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu ve interstisyel kalınlaşma ve fibrosis bulguları dikkati çekti. Olgu patolojik olarak Respiratuvar Bronşiolitis-İnterstisyel Akciğer Hastalığı (RB-ILD) olarak raporlandı. Hasta halen radyolojik takipte olup sigara içmemektedir ve radyolojik olarak regresyonu mevcuttur.

TARTIŞMA: Respiratuvar bronşiolitis 1974 de ilk kez tanımlanmasından sonra Respiratuvar Bronşiolitis-İnterstisyel Akciğer Hastalığı (RB-ILD) olguları ve sigara kullanımı ile ilişkisi de 1987 de Myers ve arkadaşları tarafından tanımlandı(8).

Respiratuvar Bronşiolitis-İnterstisyel Akciğer Hastalığı (RB-ILD) olguları önceleri Deskuamatif İnterstisyel Pnömoni olgularının öncüsü yada eşlikçisi olarak algılanmıştı.(9).2002 Amerika Toraks Derneği İnterstisyel pnömoni kılavuzunda ayrı olarak sınıflandı(10).

İnsidansı bazı serilerde 0.07-0.04/100.000 ve bazı serilerde %5.5 ve %9.5 olarak da bildirilmiştir(11,12,13). Kliniği genellikle sinsi başlangıçlı olup eforda nefes darlığı ve kuru öksürük ile seyredir. Ayrıca göğüs ağrısı , kilo kaybı ve. Hemoptizi de görülebilir(14).Fizik muayenelerinde bibaziller ralleri duyulur.Çomak parmak genellikle görülmez(7). Bizim olgumuzda da literatürle benzer semptom ve fizik muayene bulguları tespit ettik.

Bu olguların solunum fonksiyon testleri ve difüzyon kapasiteleri hafif ve orta düzeyde bozuk olabilir. Bizim olgumuzun da difüzyon testi hafif düzeyde bozuktur. Radyolojik olarak akciğer grafleri %20-28 oranında normal olabilir(8). Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi(YRBT) kesitlerinde bilateral buzlu cam ve sentrilobüler ödüller izlenir. Bronkolalveolar lavaj (BAL) sıvısında nötrofil hakimiyeti vardır(3).Bizim olgumuzda YRBT bulguları uyumlu olmasına rağmen BAL bulguları tanı için uyumlu değildi.

Patolojik olarak bronkiolosentrik birikmiş sarı- kahverengi pigmentli makrofajlar izlenir ve bunlara "smokers makrofaj" adı verilir. Ayrıca hücrel ve fibrotic bir enflamasyon da eşlik eder(14,15).Bizim olgumuz patolojik olarak uyumlu bulgular taşıyordu.

Respiratuvar Bronşiolitis-İnterstisyel Akciğer Hastalığı (RB-ILD) tanısında; sigara içen bir olguda tipik YRBT bulguları varlığında ve BAL sıvısında lenfosit hakimiyetinin de görülmemesi halinde cerrahi yöntemlere gerek duyulmadan tanı konabilir. Bu koşullar sağlanmazsa cerrahi biyopsi gereklidir(3,10). Bizim olgumuzun da BAL sıvısı lenfosit

hakimiyeti taşımakta idi bu nedenle RB-ILD dışı tanılar olasılığı için cerrahi yönetime başvuruldu.

Hastalığın temel tedavisi sigaranın bırakılması olup iyi prognoza sahiptir.

Sonuç olarak aslında maskeli bir kliniğe sahip olup kronik bronşit yakınmaları ile karıştırılabilir. Akciğer grafiği de normal ise tanı da gecikmele de yaşanabilir. Öksürük , efor dispnesi olan sigara içen olgularda RB-ILD bin akılda tutulması bu anlamda doğru tanı için önemlidir.

Kaynaklar:

1-WHO Tobacco.2020.

2- Sousa C, Rodrigues M, Carvalho A et al. Diffuse smoking-related lung diseases: insights from a radiologic-pathologic correlation. Insights into Imaging (2019) 10:73.

3-An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias . Am J Respir Crit Care Med Vol 188, Iss. 6, pp 733-748, Sep 15, 2013 .

4-Hidalgo A, Franquet T, Giménez A, Bordes R, Pineda R, Madrid M. Smoking-related interstitial lung diseases: radiologic-pathologic correlation. Eur Radiol 2006;16:2463-2470.

5-Niewoehner DE, Kleinerman J, Rice DB. Pathologic changes in the peripheral airways of young cigarette smokers. N Engl J Med. 1974;291(15):755- 758.

6- Konopka KE, Myers JL. Review of Smoking-Related Interstitial Fibrosis, Respiratory Bronchiolitis, and Desquamative Interstitial Pneumonia. Overlapping Histology and Confusing Terminology. Arch Pathol Lab Med. 2018;142:1177-1181.

7-Sieminska A and Kuziemski K. Respiratory bronchiolitis-interstitial lung disease .Orphanet Journal of Rare Diseases 2014, 9:106.

8-Myers JL, Veal CF Jr, Shin MS, Katzenstein AL: Respiratory bronchiolitis causing interstitial lung disease: a clinicopathological study of six cases. Am Rev Respir Dis 1987, 135:880-4.

9-Lazarus SC. Disorder of the intrathoracic airways.In:Murray M, Nadel B (Eds)..Textbook of Respiratory Medicine . 3 rd ed Philadelphia W. B. Saunders Company. 2000 ;1363-68

10-Travis WD, King TE Jr, Bateman ED et al.American thoracic society/European respiratory society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. Am J Respir Crit Care Med 2002, 165:277-304.

11- Karakatsani A, Papakosta D, Rapti A, Antoniou KM, Dimadi M, Markopoulou A, Latsi P, Polychronopoulos V, Birba G, Ch L, Bouros D, Hellenic Interstitial Lung Diseases Group: Epidemiology of interstitial lung diseases in Greece. Respir Med 2009, 103:1122-9.

12- Alhamad EH: Interstitial lung diseases in Saudi Arabia: a single-center study. Ann Thorac Med 2013, 8:33-7.

13- Theegarten D, Müller HM, Bonella F, Wohlschlaeger J, Costabel U: Diagnostic approach to interstitial pneumonias in a single centre: report on 88 cases. Diagn Pathol 2012, 7:160-171.

14-Moon J, du Bois RM, Colby TV, Hansell DM, Nicholson AG: Clinical significance of respiratory bronchiolitis on open lung biopsy and its relationship to smoking related interstitial lung disease. Thorax 1999, 54:1009-14.

15-Park JS, Brown KK, Tuder RM, Hale VA, King TE Jr, Lynch DA: Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease: radiologic features with clinical and pathologic correlation. J Comput Assist Tomogr 2002, 26:13-20.

BRONŞEKTAZİ VE NTM

Dr. Dursun Tatar

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

TANIMLAR

Bronşektazi; İlk olarak 1819 yılında Fransız doktor Rene Laennec tarafından tanımlanan, bronş veya bronşiolaların fokal veya diffüz şekilde kalıcı destrüktif dilatasyonu ile oluşan ve obstrüktif akciğer hastalıkları içinde yer alan süperatif bir hastalıktır. Kronik balgam üretimiyle birlikte, alt havayollarında bakteriyel kolonizasyon, inflamasyon ve sık alevlenme ile karakterizedir. Tekrarlayan alevlenmeler progresif olarak akciğer fonksiyon kaybına neden olur. Antibiyotiklerin yaygın kullanımı ve aşılama ile sıklığında azalma olmakla birlikte, genellikle tekrarlayan ve/veya ağır seyirli enfeksiyonlara bağlı bronş duvarında elastik doku harabiyeti ve kas yıkımı nedeniyle oluşur. Bronşektazinin yaygınlığı, fokal hastalık ile bilateral yaygın hastalık arasında değişim gösterebilir. ABD'de 350 000-500 000 bronşektazi hastası vardır. Prevalansı yaşla artar (60 yaşta 300-500/100 000, <40-50 yaşta 40-50/100 000, ≥65 yaşta 701/100 000). Çocuklarda prevalansı 0,2-735/100 000'dir. Gelişmiş ülkelerde boğmaca ve kabakulak için etkin aşılama programları, akciğer tüberkülozu prevalansında azalma ve gelişmiş antibiotik tedavisi sayesinde bronşektazi insidansı azalmıştır. Bu nedenle daha önceleri gelişmiş ülkelerde 'öksüz hastalık' (*orphans disease*) olarak tanımlanmasına karşın son 10 yılda insidansı %40 artmıştır ve ülkemizde de hala sık görülen bir hastalıktır. Bronşektazi, edinsel veya konjenital, enfeksiyon veya enfeksiyon dışı nedenlerle oluşabilmesine karşın, %50'sinde etyolojide rol oynayan etken saptanamamaktadır. Edinsel bronşektaziler lokal kalma eğiliminde iken, konjenital bronşektaziler daha çok diffüz hastalık oluşturmaktadır. Bronşektazi tek bir hastalık değil, değişik nedenler sonucunda ortaya çıkan anatomik bir bozukluktur ve bu nedenle de değişik klinik fenotiplere sahiptir (Tablo 1).

Tablo 1: Bronşektazinin klinik fenotipleri

Klinik fenotipler	Özellikleri
İdyopatik	60 yaş kadınlarda, alt lob predominansı, iyi prognoz
ABPA	Santral hastalık, astım öyküsü, <i>Stafylokokkus aureus</i> kolonizasyonu
Kistik fibrozis	Üst lob hastalığı, <i>S. aureus</i> / <i>P.aeruginosa</i> kolonizasyonu
Erken başlangıç	İnflamatuvar barsak hastalıklarında, agresif/sık alevlenme, cerrahi sonrası kötüleşebilir, steroide iyi yanıt
NTM*	Orta yaş kadınlarda, orta lob hastalığı, olası genetik/morfolojik ilişki
KOAH	Bilateral alt loblarda silindirik bronşektazi, kronik bronşit, şiddetli hastalık ve kötü prognoz

*NTM: Nontüberküloz mikobakteri

Görüldüğü üzere; NTM hem bronşektazinin etyolojisinde hem de klinik bozulmalarına neden olan enfeksiyon ajanları arasında yer alan bir mikroorganizmadır. Bronşektazili hastaların %10'dan fazlasında NTM etkili olur.

Nontüberküloz Mikobakteri (NTM) enfeksiyonu; Geçtiğimiz 30 yıldan fazla sürede dünyada NTM'ye bağlı akciğer hastalığının insidansı ve prevalansında artış izlenmektedir. En sık görülen tipi *Mycobacterium avium complex* (MAC) olmasına karşın, coğrafi farklılıklar gözlenen yaklaşık 200 civarında NTM suşu vardır. NTM akciğer hastalığı prevalansı 1-20/100.000 arasında tahmin edilmektedir. Bazı seçilmiş hasta gruplarında bu oran >100/100.000 düzeylerinde saptanmaktadır. NTM akciğer hastalığının kronikleşmesi nedeniyle NTM enfeksiyonunun prevalansı insidansına nazaran görece daha fazla artış göstermektedir. Yeni ve daha hassas laboratuvar yöntemleri NTM'nin artan izolasyonuna katkıda bulunmuştur. Çevresel faktörler, yaşlı nüfus ve immünsüpresif ilaç kullanımında artış da NTM enfeksiyonu sıklığında artışa neden olan diğer faktörlerdir. Uygun çevresel koşullarda immünsüprese kişilerde NTM gelişimi yaygın kabul gören görüştür.

NTM akciğer hastalığı, immünsürese konakta (yaygın HIV enfeksiyonu, IL-12 ve gamma interferon defektleri vb) hipersensitivite pnömonisi, nazokomiyal enfeksiyon, kaviter veya değil altta yatan kronik akciğer hastalıkları (KOAH, bronşektazi vb) ve /veya nodüler bronşektazi zemininde gelişebilir. Kaviter bronşektazi zemininde NTM enfeksiyonu daha fazla görülür.

NTM akciğer hastalığına yatkınlığı artıran immünsüpresyon durumları

-Biyolojik ajan kullanımı

-İnhale kortikosteroid kullanımı

-Dissemine NTM akciğer hastalığı ağır immünsüpresyon durumlarında (yaygın HIV enfeksiyonu, IL-12 ve gamma interferon defektleri vb) gelişir

-Lady Windermere sendromu: Peri veya postmenapozal kadınlarda izlenen nodüler bronşektatik NTM akciğer hastalığı, kendi yaş grubundan daha zayıf ve uzun kadınlarda izlenen bronşektazi fenotipidir. Altta yatan immünsüpresyon durumları, kas iskelet sistemi anomalisi (pectus excavatum gibi) ve mitral valv prolapsusu yanısıra

artmış alfa 1 antitripsin ve CFTR mutasyonu da sıklıkla raporlanmaktadır.

-Alttı yatan KOAH, bronşektazi gibi kronik yapısal hastalık zemininde gelişen NTM akciğer hastalığı

-Kistik fibrozis, primer silier diskinezi ve nonkistik fibrozis bronşektazi hastalarında NTM akciğer hastalığı %2-30 oranlarında görülür.

-Musluk suyu vasıtasıyla nasokomiyal bulaş yanısıra kistik fibrozisli hastalar arasında insandan insana mycobacterium massiliense bulaş da tanımlanmıştır.

TANI

NTM tanısında klinik ve mikrobiyolojik kriterler

Klinik: Pulmoner ve sistemik semptomlar

Radyolojik: Bronşektazi ve multipl küçük nodüller içeren akciğer radyogramı ve YRBT'de nodüler ve kaviter opasiteler saptanması

Olası başka tanıların dışlanması

Mikrobiyolojik bulgular

En az iki balgam örneğinde NTM üremesi ya da

En az bir bronşiyal yıkama veya lavajda üreme saptanması ya da

Transbronşiyal veya diğer akciğer biyopsisinde mikobakteriyel histolojik bulgular (granülomatöz inflamasyon ya da ARB) ve NTM pozitif kültürü ya da

Biyopside histolojik mikobakteri bulguları ve bir veya daha fazla balgam ya da bronşiyal yıkama örneğinden pozitif NTM kültürü

Göğüs radyografilerinde nodüler infiltratların yanısıra, başka enfeksiyöz ve non enfeksiyöz hastalıklarda da görülebilen budanmış ağaç görünümü (tree in bud) infiltratlar da izlenebilir.

Kimi tedavi edelim?

NTM enfeksiyonu neden artıyor sorusundan daha belirsiz olanı kimi tedavi edelim sorusudur. Bu sorunun yanıtı geniş anlamda bronşektazinin klinik fenotipi ve ilerleyici NTM akciğer hastalığı özellikleri taşıyan hastaları kapsamaktadır. NTM akciğer hastalığında tedavinin amaçları; akciğer fonksiyon azalmasını minimize etmek, yaşam kalitesini korumak, morbidite ve mortaliteyi azaltmaktır. Kaviter NTM akciğer hastalığı ve daha ağır hastalık yüküne sahip yayma pozitif hastalık sıklıkla ilerleyicidir. Aksine, ılımlı nodüler bronşektatik hastalık tedavisiz uzun süreli izlemde ya hiç ilerlemez ya da minimal ilerleme gösterir.

NTM akciğer hastalığı tedavisi oral, parenteral ve bazen inhaler ilaçlarla, çoklu ilaç kombinasyonu kullanarak uzun süreli tedavi gerektirir. Hastalığın tanısı kadar tedavi edip etmeme kararı da önemlidir. Tedavi kararı hasta bazlı risk-yarar oranı gözönünde bulundurularak dikkatle değerlendirilmelidir. Tedavi ile balgam konversiyonu, semptomların ve radyolojik değişikliklerin stabilizasyonu ve akciğer fonksiyon kaybının geciktirilmesi hedeflenir. Eğer tedavi etmeme kararı alınırsa hasta uzun süre yakın izleme alınmalı gereğinde tedavi kararı yeniden gözden geçirilmelidir. M. gordonae nadiren klinik hastalığa neden olur ve tedavi gerektirir. M. Kansasi ise sıklıkla tedavi gerektiren hastalığa neden olur. M. avium intracellulare (MAC) bu iki uç arasında yer alır. NTM tanısı alan hasta, hastalık varlığının her zaman tedavi gerektirmediği, tedavi edilmesi durumunda da hastalık tekrarının olabileceği konusunda bilgilendirilmelidir. Bazı hasta serilerinde %50' den fazla yeniden enfeksiyon oranları bildirilmektedir. Zamanlaması yerinde seçilmiş tedavi kararı ile kalıcı balgam konversiyonu sağlanan, klinik ve radyolojik tam düzelme nadiren sağlanır. Tedavi başarısı, tekrarlanan tedavi dönemlerine nazaran ilk tedavide daha olasıdır. Semptom düzelmesine, eşlik eden diğer hastalıkların (KOAH, bronşektazi, gastro-özefageal reflü, sinüzit vb) tedavisi de katkı sağlar. Ancak NTM'ye yönelik tedavi olmaksızın balgam kültürü konversiyonu olası değildir.

NTM tedavisi tüberküloz tedavisinden daha fazla uzmanlık gerektirir. Önerilen tedavi rejimlerine uyumun %13 düzeyinde olduğu bildirilmektedir. 'Kimi tedavi edelim' sorusu kadar tedavide 'hangi ilaç rejimini uygulayalım' sorusu da önemlidir.

TEDAVİ

NTM akciğer hastalığının tedavisi zordur. Tedavi rejimleri genellikle çoklu antibiyotiklerden oluşur ve tedavi süresi balgam konversiyonundan sonra 1 yıldır. Genellikle 18 ay ila 2 yıl arasında tedavi gerekir. Ama balgam konversiyonunu baz alan bu sonuca (genellikle üç ardışık negatiflik kümesindeki ilk negatif kültürle tanımlanan) asla ulaşılmaz. Çoğunlukla en yaygın türler benzer ilaçlarla tedavi edilse de aşağıdaki bölümlerde vurgulanan türler arasında önemli farklılıklar vardır.

MAC: Bronşektazili hastalarda en sık görülen NTM'dir. En fazla tedavi deneyimi olan tiptir. Tedavi rejimi rifamisin ve etambutola eklenen bir makrolidten oluşur. Sıklıkla önerilen rejim rifampisin, etambutol ve klaritromisin kombinasyonudur. Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda günlük ve haftada 3 gün ilaç kullanımı benzer sonuçlar vermiş, yan etkiler günlük uygulamada daha fazla gözlenmiştir. Kaviter bronşektazi zemininde gelişen NTM akciğer hastalığında intermitan uygulama çok düşük başarı oranları vermiş ve bu hastalarda günlük uygulama yanısıra, başlangıç tedavisinde parenteral aminoglikozid tedavisi düşünülmüş önerilmiştir.

M. abscessus: Kistik fibrozisli hastalarda sıklıkla ancak non-kistik fibrozis bronşektazili hastalarda da görülme sıklığı artmaktadır. Tedavisinde çoklu enjektabl ilaçla başlangıç fazını takiben oral ve nebülize antibiyotiklerle idame fazı önerilmektedir. NTM'li 65 hastanın incelendiği bir seride, 4 hafta sefoksitin ve amikasin tedavisinden sonra

oral klaritromisin, siprofloksasin ve doksisiklin ile idame tedavisi uygulanarak %58 hastada kültür konversiyonu sağlanmıştır. Ancak hastaların çoğunda *M. Abscessus*'un bir alt tipi olan *M. masiliense* dönüşümü (%88) gerçekleşmiştir. İndüklenmiş veya mutasyonel makrolid direnci olanlarda kültür konversiyonu oldukça düşük oranlarda gerçekleşir (%25).

M. abscessus tedavisinde makrolid direnci olsa da, immünmodülatör etkisinden faydalanmak için makrolid kullanılması önerilir. Dirençli olgularda makrolid aktif ilaç olarak gözönünde bulundurulmaz. *M. abscessus* akciğer hastalığı olan hastalarda, tedavinin ilk aşamasında en az 3 aktif ilacı içeren bir çoklu ilaç rejimi önerilmektedir. Tedavi süresinin belirlenmesinde bazı hasta alt gruplarının ayrı ayrı ele alınması gerekir. Bunlar; nodüler / bronşektatik veya kaviter hastalığı olan hastalar, farklı *M. abscessus* alt türlerinin neden olduğu akciğer hastalığından etkilenen hastalar ve en önemlisi, makrolidlere ve amikasine duyarlılık durumlarıdır.

En az 4 hafta süreyle 2-3 intravenöz ilaç (amikasin, tigesiklin, imipenem ve sefoksitin) ve bir oral makrolid ile başlangıç tedavisini takiben, duyarlılık sonuçları gözönünde bulundurularak inhale amikasin ve 2-4 oral ilaç (makrolid, clofazimin, linezolid, minosiklin, moksifloksasin ve kotrimoksazol) ile idame tedavisi uygulanır.

M. Kansasi: Bronşektazili hastalarda daha az sıklıkta görülür ve *M. tuberculosis* gibi akut bir klinik tablo sergiler. Tedavi önerisi 173 hastalık bir serinin deneyimine dayanır. Rifampisin ve etambutol ile 9 ay tedavi sonucu 1 olguda başarısızlık ve 15 olguda relaps saptanan çalışmadan sonra, daha küçük serilerde makrolid veya izoniyazid eklenerek üçlü ilaç rejimi ile daha iyi sonuçlar alınmış ve üçlü tedavi rejiminin kullanılması önerilmiştir.

M. malmoense ve M. xenopi: Bronşektazili hastalarda çok daha az görülen NTM türleridir. *M. xenopi* KOAH'lı hastalarda daha sık hastalık yapar. Tedavi önerisi MAC'a benzer. Rifampisin, etambutol ve makrolid ile üçlü tedavi önerilir. *M. xenopi* tedavisinde dördü ilaç rejimi önerilmektedir. Izoniyazid veya kinolon 4. ilaç olarak eklenir.

Sonuç olarak; NTM akciğer hastalığının tedavi başarısı, altta yatan hastalıklara bağlı olarak farklılık gösterir. Danimarka'da yapılan bir çalışmada tüm nedenlere bağlı 5 yıllık mortalite oranı MAC için %38.8, *M. malmoense* için % 48.5, *M. xenopi* için % 38.2 bulunmuştur. Hastalık çeşitlilik gösterdiği için genelleme yapmak zordur. Tedaviye refrakter hastalık ve makrolid direnci artmış mortalite ile ilişkilidir.

KAYNAKLAR

Barker AF, King TE, Hollingsworth H. Clinical manifestations and diagnosis of bronchiectasis in adults. https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-bronchiectasis-in-adults?search=bronchiectasis&source=search_result&selectedTitle=1-150&usage_type=default&display_rank=1

Tatar D. Bronşektazi. İçinde: Karadağ M, Kaya A, Özlü T. Göğüs hastalıkları tanı ve tedavi el kitabı. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara 2020 (Baskıda)

Loebinger MR, Aksamit T. NTM in Bronchiectasis. In: J. Chalmers et al. (eds.), Bronchiectasis, © Springer International Publishing AG 2018.

Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. Eur Respir J 2020; 56: 2000535 [https://doi.org/10.1183/13993003.00535-2020].

Adam T Hill, Anita L Sullivan, 2 James D Chalmers et al. British Thoracic Society Guideline for bronchiectasis in adults. Thorax 2019; 74(Suppl 1):1-69. doi:10.1136/thoraxjnl-2018-212463

Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. Eur Respir J 2017; 50: 1700629 [https://doi.org/10.1183/13993003.00629-2017].

AKILCI İNHALER VE NEBÜL SEÇİMİ

Doç. Dr. Ayşe Bahadır

Dünyada kronik solunum yolu hastalıkları insidansının ve buna paralel inhaler cihazlar sayısının gün geçtikçe artması akılcı inhaler ve nebül kullanımının önemini ön plana çıkarmıştır. Başta astım ve KOAH hastalıkları olmak üzere hastalar oldukça etkin inhaler tedavilere global boyutta ulaşabilmelerine rağmen cihazları usulüne uygun kullanamamaktadırlar. Bu sorun hastaların ataklarının ve hastalıklarının kontrol altına alınmamasının yanı sıra tedavi harcamalarının da boşa gitmesine de neden olmaktadır. Tedavilerin maliyet etkin olarak uygulanabilmesi için etkin yaklaşım tedaviyi veren ve uygulayan tarafların bilinçlendirilmesi, bilgilendirilmesi ve eğitimi olmalıdır. En az hata oranları bir hekim gözetiminde inhaler eğitimi alan hastalarda gözlemlenmektedir. Tüm ilaç uygulamalarında olduğu gibi aerosol tedavileri için de **beş doğru** yaklaşımı ile hastalar değerlendirilmelidir.

Doğru hasta
Doğru ilaç
Doğru zaman
Doğru uygulama yol
Doğru doz

Cihazın etkinliği, güvenilirliği, hastanın klinik durumu, yaşı, tercihi, inhaler cihazı kullanabilme yeteneği, cihaza ulaşılabilirlik, maliyet ve akciğerlerde birikim durumu gibi faktörler uygun cihaz seçimini etkilemektedir.

İlaçların inhalasyon yolu ile uygulanması amacı ile genellikle küçük hacimli nebülizer(KHN), basınçlı ölçülü doz inhaler(ÖDİ) ve kuru toz inhaler (KTİ) olarak adlandırılan üç tip aerosol cihazı kullanılmaktadır. Klinikte kullanılan aerosol sistemlerinde ilacın akciğerlerde birikim oranı %1-50 arasında değişmektedir. Akciğerlerde birikim cihaza, hastaya, ilaç ve hastalığa bağlı faktörlerden etkilenmektedir. Gerek ÖDİ, gerekse KTİ cihazların etkin kullanımı için ilacın bronşlara ulaşmasını sağlayacak düzeyde inhalasyon oluşturulması gerekmektedir. İnhal edilen volüm, doğru inspiratuar akış hızı ve ekspiryum sonunda 6-8 sn kadar nefesin tutulması ile sağlanan etkin inhalasyon tedavi başarısını artırmaktadır. ÖDİ kullanımında basarak cihazı çalıştırma ve koordineli nefes alma aşaması ilaç etkinliği için önemlidir. KTİ için gereken pik inspiratuar akım hız ise en az 30 L/dk olmalıdır. Hastaların inspiryum başında oluşturması gereken maksimum akım hızı hastanın kas gücü ve cihazın iç direncinden etkilenmektedir. İç direnç yüksek olan bir cihazdan aerosol oluşturmak için hastanın daha yüksek bir başlangıç inhalasyon akım hızına ihtiyacı varken iç direnci düşük olan bir cihazda düşük akım hızı yeterli olacaktır. Tersine bir durumda ya ilaç partikülleri büyük olup orofarinkste kalacak ya da etkin ilaç dozuna ulaşamayacaktır. Çoklu ilaç gereksinimi olan hastalarda benzer kullanımı olan cihazların tercih edilmesi de uyumu ve tedavi başarısını artıracaktır. Özellikle yaşlı hastalarda en az basamak sayısı ile kullanıma hazırlanabilen pratik cihazlar seçilmesine özen gösterilmelidir. Hafif ve taşınabilir özellikte olan ÖDİ'lerde koordinasyon sorunu için hava odacığı veya hazne kullanılmakla beraber, birlikte kullanıldığından ara ürünler için taşıma problemi ortaya çıkmaktadır. ÖDİ veya KTİ seçiminde avantaj ve dezavantajlar göz önünde bulundurulmalıdır.

Nebülizerler özellikle akut ve yoğun tedavi isteyen durumlarda, bebekler, küçük çocuklar ve diğer inhaler cihazları kullanma ve uygulamada koordinasyon zorluğu yaşayan yaşlı hastalarda tercih edilmektedir. Havayolu hastalıklarının akut alevlenmelerinde nebülizerlerin ÖDİ uygulamasına göre daha etkin olduğu düşünülmekle beraber klinik çalışmalar hastanın cihazını uygun kullanması bağlı olarak ÖDİ, KTİ ve nebülizerlerin eşit derecede etkin olduğunu göstermektedir. Klinikte daha çok sıvı şeklindeki ilacı aerosol haline getiren sıkıştırılmış hava veya oksijen ile çalışan jet tipi veya ses dalgaları titreşimi ile çalışan ultrasonik tipte nebülizerler kullanılmaktadır. İlaç dağılımları değişik nebülizer tipleri arasında farklılık göstereceğinden ilacın ürün bilgisinde belirtilen nebülizerin kullanılmasına dikkat edilmelidir. Her iki sistemde de yavaş hızda tidal volümlerde arada yapılan derin inhalasyonlar ile nebülizerler kullanılmalıdır. Havayollarına ulaşan ilaç miktarı %7-10 oranında olup sık nebülizer kullanımı daha fazla sistemik yan etki oluşumuna neden olacaktır. Hastanın koordinasyonu ve inspiratuar akım hızına göre cihaz tercihi tablo 1 de görülmektedir. Tedaviye uyumsuzluk durumunda cihazın değiştirilmesinden önce veya cihaz seçimini etkileyen faktörleri içeren algoritma önerilmektedir (şekil1).

Tablo 1 .Hastanın Koordinasyon Durumuna Doğru Aerosol Cihaz Seçimi

Koordinasyonu iyi		Koordinasyonu kötü	
İnspiratuar akım >30L/dk	İnspiratuar akım <30L/dk	İnspiratuar akım >30L/dk	İnspiratuar akım <30 L/dk
ÖDİ	ÖDİ	ÖDİ+hava haznesi	ÖDİ+hava haznesi
SA-ÖDİ		SA-ÖDİ	
KTİ		KTİ	
Nebülizer	nebülizer	nebülizer	nebülizer

*SA-ÖDİ : solunumla aktive olan ölçülü doz inhaler

Şekil 1.Uygun cihaz seçiminde önerilen algoritma

Eğitim durumu

Terapötik değerlendirme

Maliyet ve geri ödeme

Hastanın tercihi

Hastaya ait faktörler

kullanımı için gereken zaman,

Bilişsel fonksiyonları,

temizlenme,

el becerisi

taşınabilirlik

el kuvveti

Aerosol cihazların nerede ve ne zaman kullanacağı da cihaz seçimini etkileyecektir. Bu nedenle hastanın klinik durumunun ağırlığı ve çevresel faktörlerde göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca hastalar yeni bir yaklaşım olan (green inhaler) çevre dostu inhaler karbon salınımı az olan cihazlar kullanımı konusunda bilgilendirilmeli ve teşvik edilmelidir.

EV İZOLASYONU DÖNEMİNDE BESLENME

Doç. Dr. Ayşe Bahadır

Mart 2020'den beri, ülkemizi, hayatımızı etkileyen, değiştiren virüs salgını günlük konuşma dilimize yeni kavramlar ekledi. Karantina, izolasyon, filyasyon, entübe hasta gibi kavramlar sadece tıp dünyasında değil günlük hayatın yeni normalleri içinde yerini aldı. Karantina ve izolasyon birbiri ile örtüşmekle beraber karantina sağlıklı insanların, izolasyon ise hasta kişilerin tecrit edilmesini ifade etmektedir. İzolasyon durumuna aslında ileri evre KOAH, akciğer kanseri, tüberküloz gibi kronik veya bulaşıcı solunum sistemi hastalıklarına sahip olan hastaların aşına olduğu bilinmektedir. İleri yaş ve komorbid hastalıkların birlikteliği, nefes darlığı nedeni ile fiziksel aktivitelerin kısıtlanması hastaların dış dünya ile temasının azalmasına ve sosyal izolasyona neden olmaktadır. İzole olan hastalarda fiziksel aktivitenin azaldığı, anksiyete ve depresyonunun arttığı, beslenme alışkanlıklarının değiştiği bildirilmektedir. Sosyal izolasyonun sağlık üzerine olan etkilerini değerlendiren bir çalışmada her iki cinste sosyal izolasyon ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Yaşla birlikte sosyal izolasyonunun arttığı bilinmekle beraber, tüm yaş gruplarında izolasyonun istenmeyen davranış değişikliği ve kötü sağlık durumu ile kuvvetli ilişkili olduğu bildirilmektedir. Özellikle ileri yaşlarda yalnızlık ve izole olma beraberinde kötü ve yetersiz beslenme ve malnutrisyona neden olmaktadır. Yalnızlık ve kötü beslenme arasındaki ilişkiyi açıklayan psikolojik ve biyolojik olmak üzere iki teori öneri sürülmektedir. Damağa uygun ve yüksek kalorili gıdaların alınmasının beyini stresten uzaklaştıran, ödüllendiren sinyaller göndermesi psikolojik yönünü açıklamaktadır. Biyolojik mekanizmada ise sosyal izolasyonda olan kişilerde yüksek kortizol ve leptin düzeyleri açlık ve doyumluğun düzenlenmesine etki ederek duygu durumuna bağlı yeme davranışlarını değiştirmektedir. Çalışmada yalnızlık algısı yüksek olan bireylerin stress düzeylerinin yüksek olduğu ve besin değeri düşük işlenmiş gıdaların tüketildiği beslenme düzenini seçtikleri bildirilmektedir. Bu tür beslenme alışkanlığı aşırı kilo ve obezite başta olmak üzere kardiyovasküler hastalıkların ve sistemik inflamasyonun artışına, sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinin bozulmasına yol açmaktadır. Ayrıca izole olan bireylerde pro-inflamatuar sitokin sinyalleri ve prostoglandin sentezini düzenleyen genlerin aşırı salındığı, antiviral direncin, antikor üretimi ve lenfosit fonksiyonlarını düzenleyen genlerin ise daha az salındığı bildirilmektedir. COVID-19 hastalığı nedeni ile evde izolasyonda olan hastalarda hastalığa bağlı bulantı, kusma, ishal ve iştah kaybı nedeni ile besin tüketimi ve absorpsiyonun bozulması malnutrisyona neden olabilir. İnfluenza salgınında yapılan çalışmalarda belirtildiği gibi viral enfeksiyonlarda malnutrisyon mortalite açısından risk faktörü olarak bildirilmektedir.

İzole olan hastalarda olduğu gibi karantinada olan sağlıklı bireylerde de beslenme alışkanlıkları değişmektedir. İtalyada Covid-19 hastalığına bağlı karantina günlerinde yeme içme ve fiziksel aktivite üzerine yapılan çalışmada katılımcıların %48.6 'sında kilo aldığı algısı olduğu, %15 'nin ise besin alışverişinde organik gıdalara döndüğü taze sebze ve meyve tükettiği bildirilmiştir. COVID-19 hastalığına bağlı mortaliteyi etkileyen faktörlerden biri de obezite olup evde izolasyonda kalan hastalarda dengeli beslenme sağlanamazsa fiziksel aktivitenin azalması ile birlikte obezite riski de artacaktır. Obezite ve diabet gelişiminin Batı tipi sağlıksız beslenme ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Batı tipi beslenme, T ve B lenfosit fonksiyonlarını, hücrelerin proliferasyon ve maturasyonunu bozarak doğal ve kazanılmış immun yanıtı etkilemektedir. Obezitede metabolik sendroma bağlı gelişen inflamasyon metaflamasyon olarak adlandırılmaktadır. Batı tarzı diyetin ise metaflamasyon için bir risk faktörü olduğu kabul edilmektedir. Diyette alınan uzun zincirli PUFA omega 3 yağ asitlerinin ise inflamatuvar sinyalleri düzenleme de etkin olduğu bildirilmektedir. Obez hastalar için ideal kilosuna göre kalori ihtiyacı hesaplanmalı ve mümkünse fiziksel aktivite önerilmelidir.

Virüs pandemilerinde zayıf veya aşırı kilolu olmak yani kötü beslenme hastalığın ciddiyetini belirlemektedir. Özellikle yaşlı ve komorbid hastalığı olan hastalar enerji kalori protein açığı açısından değerlendirilmelidir. Enerji ihtiyacı 25-30kcal/kg, hedef protein içeriği 1.2-2.0 g/kg olacak şekilde beslenme desteği sağlanmalıdır. **Türkiye'ye Özgü Beslenme Rehberi'nde önerilen Sağlıklı Yemek Tabağı'na** göre her ana öğünde tabağın bir çeyreği sebzelerden, bir çeyreği tam tahıl ürünlerinden ve kalan yarısının üç eşit parça halinde meyvelerden, yüksek proteinli gıdalardan ve süt ürünlerinden gelmesi önerilmektedir.

Vitaminler ile özellikle viral enfeksiyonlar arasında ilişkiyi inceleyen çalışmalarda influenza, hepatit ve HIV gibi viral enfeksiyonlar ile D vitamini eksikliği arasında ilişki olduğu bildirilmektedir. D vitamini antimikrobiyal proteinlerin ve immun hücrelerden sitokinlerin üretimini etkilemektedir. COVID-19 hastalığının kış mevsiminde başlaması D vitamini eksikliği ile birlikte olabileceğini düşündürmekle birlikte bu konuda çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Anti-infektif olarak adlandırılan vitamin A'nın konak savunma sisteminde önemli rol oynadığı ve sıtma, kızamık, kızamık ile ilişkili pnömoni, AIDS gibi hastalıklarda yapılan çalışmalarda vitamin A eksikliğinin mortalite ve morbiditede artışa neden olduğu bildirilmektedir. A ve D vitaminlerinin yanı sıra B ve C vitaminleri, omega 3 PUFA, selenyum, çinko ve demir gibi mikro besin ve elementlerin eksikliği viral enfeksiyonların klinik seyriyi etkilemektedir. Çinko ve selenyum immun sistem için gerekli olan mikrobisindir. ESPEN tarafından hazırlanan kılavuzda malnutrisyonu olan bireylere A ve D vitamini ve diğer mikro besinlerle destek verilmesi önerilmektedir.

Bugüne kadar COVID-19 hastalığını önleyecek veya klinik durumunu iyileştirecek herhangi bir gıda olmasa

da sağlıklı ve dengeli beslenmenin fiziksel aktivite ve düzenli uyku ile beraber bağışıklık sistemini güçlendirdiği bilinmektedir. Sonuç olarak

Ev İzolasyonu Döneminde Sağlıklı Beslenme İçin Öneriler:

Dengeli beslenme sağlayacak diyet oluşturulmalı

Günlük hidrasyonu sağlayacak şekilde sıvı tüketilmeli

Yemek yerken TV, bilgisayar ,cep telefonu gibi ekran görüntüsü olan her şeyden uzak durulmalı

Yemeğe başlamadan önce el hijyenine dikkat edilmeli

Düzenli fiziksel aktivite yapılmalı

Uyku düzenine dikkat edilmelidir.

METASTATİK HASTALARDA HEDEFE YÖNELİK TEDAVİLER SONRASI REZEKSİYON ENDİKE Mİ?

Akif Turna
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı
İstanbul

Dünya sağlık teşkilatı verilerine göre her yıl dünyada akciğer kanserinden 1.590.000 kişi ölmektedir ve bu ölümlerin %71'i sigaraya bağlı akciğer kanserinden gerçekleşmektedir(1). Bununla birlikte her yıl 500.000 kişi de sigara içmemesine karşın akciğer kanseri nedeni ile hayatını kaybetmektedir(1). Ailesel kaynaklı akciğer kanserleri bir dizi gendeki polimorfizm ya da mutasyonlara bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir(2,3). CHRNA3, CHRNA5, TERT, BRCA2, CHECK2 ve HLA genlerindeki polimorfizmler akciğer kanseri ile ilişkili bulunmuştur(2-4). Toplamda 29266 akciğer kanserli ve 56450 kontrol olgusu ile yapılan bir çalışmada, 18 ayrı akciğer kanserine yatkınlık gen bölgesi (lokus) saptanmıştır ve bunlardan 6'sı adenokarsinom ile ilişkilidir(5).

Bütün bu çalışmalar, bize akciğer kanserinde genetik yatkınlığın olduğunu, bu kanserde birden fazla genin rol oynadığını göstermektedir. Bu yatkınlık genlerinden başka olarak, akciğer kanseri hücrelerinde saptanmış ve kişiden kişiye farklılık gösteren, hatta aynı tümör kitlesi içinde de ifadeleri ya da varlıkları değişen ya mutasyon ile, ya delesyon ya da tekrar-düzenlenim ile aktiflenen onkogen ya da anti-onkogen bulunmaktadır(6-13). Bu genler başlıca EGFR, ALK1, ROS1, BRAF, HER2, MET, RET, NTRK1 genleridir(6-13). Son yıllarda kemoterapi konusundaki çalışmalar, bu moleküllere karşıt olarak oluşturulan ve bu aktiflendiğinde tümör oluşumunu sağlayan ya da tümörün proliferasyon ya da diferensiyasyon gibi ana özelliklerine etki eden genleri engelleyerek tümör karşıt etki elde etme üzerine yoğunlaşmıştır(7-12). Böylece, özellikle metastatik akciğer kanserinden alınan örneklerde yapılan tetkikler ile ortaya çıkarılan mutasyon ya da tekrar düzenlenimlere karşıt etki gösteren bir dizi ajan kullanıma girmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanserinde(KHDAK) kullanılan hedefe yönelik tedaviler

Belirteç	Kullanım	Kanıt düzeyi/Öneri derecesi
EGFR mutasyonu	EGFR mutasyonu saptanan hastalarda kullanılan EGFR'ye ve/veya EGFR'nin etkinleştirdiği tirozin kinazlara karşıt tedavi ajanları	I,A
ALK/EML4 tekrar düzenlenimi	ALK/EML4 tekrar düzenlenimi saptanan hastalarda ALK tirozin kinaz inhibitörü tedavisi	I, A
BRAF mutasyonu	BRAF V600 hassaslaştırıcı mutasyonu olan tümürlü olgular MEK inhibitörü ile birlikte ya da tek başına BRAF inhibitörü tedavisinden yarar görür	II,A
PD-L1 ifadesi	PD-L1 ifadesi olan tümürlü olgularda anti-PD-1 veya anti-PDL1 tedavisi	I,A

Yukarıda da görüldüğü gibi, belirgin mutasyon ya da tekrar düzenlenimi saptanan ya da belli bir düzeyde PD-L1 ifadesi bulunan hastalarda bu moleküllere yönelik tedavilerin kullanımı onaylanmıştır ve günümüzde bu tedaviler bir çok merkezde kullanılmaktadır.

Bilindiği gibi, cerrahi rezeksiyon evre IA1-evre IIIA(T3N1) hastalarda, sistemik tedaviden daha iyi sağ kalım sağladığından önerilmektedir(14). Ancak, bazı durumlarda metastatik hastalarda sistemik hedefe yönelik tedaviler sonrası da cerrahi faydalı olabilmektedir(15,16). Ancak, bu çalışmaların çoğunun retrospektif olgu serileri veya anekdotal sunumlardan ibaret olduğu unutulmamalıdır(15-20).

Hedefe yönelik tedavi almış metastatik (M1B veya M1C) hastalarda cerrahi tedavi tanıya, yapılan tedaviye olan yanıtı değerlendirmeye, palyasyona ya da bazı çok seçilmiş olgularda ise, tedavi ya da 'kurtarma cerrahisi' amaçlı olarak cerrahi tedaviye yönelik olabilir(20,21). Özellikle tedavi edici ya da 'kurtarma' amaçlı cerrahi yapılacak hastalarda cerrahi mortalite %2'den küçüktür ve 5 yıllık sağ kalım ise %11 ila %30 arasında değişebilmektedir(20,21).

Son evreleme sisteminde bilindiği gibi, tek toraks dışı metastaz M1b olarak belirlenir iken, birden fazla metastaz ya da bir organda birden fazla odakta metastaz olması ise M1c olarak ifade edilmektedir(22). Bilindiği gibi, mediastinal lenf nodu tutulumu olmayan oligometastatik T1-3 KHDAK olgularında oligometastazın rezeksiyonu ya da tam ablasyonu mümkün ise akciğer rezeksiyonu da önerilmektedir(23). Ancak, bu durum, küçük bir hasta grubunda gerçekleşmektedir.

İşte bu prensiplere uygun olarak hedefe yönelik tedavi alan, lezyonlarının çoğu regrese olmuş ancak, bir ya da birkaç lezyonda radyolojik progresyon izlenmiş olgularda, hem tedavi hem de kalan lezyon(lar)un moleküler yapısını aydınlatmak amacı ile cerrahi tedavi uygulanabilir(19-22). Ayrıca, nekrotik kavite ya da abse gibi oluşumların kurtarıcı cerrahisi olarak ta akciğer rezeksiyonu planlanabilir(23).

Aşağıdaki tabloda metastatik KHDAK olgularında hedefe yönelik tedavi ardından akciğer rezeksiyonu düşünülebilecek durumlar özetlenmektedir.

Cerrahi düşünülebilecek durumlar	Kanıt düzeyi/Öneri derecesi
Sürücü mutasyonları olan evre IV hastalarda hedefe yönelik tedavi kullanır iken oligoprogresyon saptandı ise radikal yüksek doz radyoterapi ya da cerrahi tedavi uzun süreli hastalısız sağ kalım sağlayabilir	IV/C
Hedefe yönelik tedavi kullanırken kontralateral akciğerde saptanan lezyonlar senkron sekonder primer tümör ya da tümörün metastazı olarak değerlendirilip cerrahi olarak çıkarılabilir	IV/B

Tablo 2. Metastatik KHDAK(M1b ve M1c) Hastalarında Cerrahi Rezeksiyon Düşünülebilecek Durumlar ve bu önerilerin kanıt düzeyi ve dereceleri

Hedefe yönelik tedaviler ve hedeflenebilir mutasyonlar ve moleküller, giderek artmaktadır ve klinik çalışmaları henüz süren bir çok çalışma bulunmaktadır. Bu hastalarda yapılabilecek cerrahiye ilişkin çalışmalar henüz çok yenidir ve henüz bu konuda herhangi bir randomize klinik çalışma bulunmamaktadır. Seçilmiş hastalarda cerrahi uygulanmasını tam olarak önerebilmek için randomize çalışmalardan elde edilecek verilere gerek bulunmaktadır. Bu çalışmaların yayınlanmasına kadar ise, her hasta multidisipliner kanser toplantılarında ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir.

Kaynaklar.

- 1.IARC. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide GLOBOCAN 2012. <http://gco.iarc.fr/>
2. Lorenzo Bermejo J, Hemminki K. Familial lung cancer and aggregation of smoking habits: a simulation of the effect of shared environmental factors on the familial risk of cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 1738-1740.
3. Mucci LA, Hjelmborg JB, Harris JR et al. Familial risk and heritability of cancer among twins in Nordic Countries. *JAMA* 2016; 315: 68-76.
4. Timofeeva MN, Hung RJ, Rafnar T et al. Influence of common genetic variation on lung cancer risk: meta-analysis of 14 900 cases and 29 485 controls. *Hum Mol Genet* 2012; 21: 4980-4995.
5. McKay JD, Hung RJ, Han Y et al. Large-scale association analysis identifies new lung cancer susceptibility loci and heterogeneity in genetic susceptibility across histological subtypes. *Nat Genet* 2017; 49: 1126-1132.
6. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *J Thorac Oncol* 2013; 8: 823-859.
7. Kerr KM, Bubendorf L, Edelman MJ et al. Second ESMO consensus conference on lung cancer: pathology and molecular biomarkers for non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2014; 25: 1681-1690.
8. Lindeman N, Cagle P, Aisner D et al. Updated molecular testing guideline for the selection of lung cancer patients for treatment with targeted tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. *Arch Pathol Lab Med* 2018; 142: 321-346.
9. Kalemkerian GP, Narula N, Kennedy EB et al. Molecular testing guideline for the selection of patients with lung cancer for treatment with targeted tyrosine kinase inhibitors: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the College of American Pathologists/International Association for the Study of Lung Cancer/Association for Molecular Pathology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2018; 36: 911-919.
10. Mok T, Carbone D, Hirsch F. IASLC Atlas of EGFR testing in Lung cancer. IASLC 2017. <http://wclc2017.iaslc.org/>.
11. Oxnard GR, Miller VA, Robson ME et al. Screening for germline EGFR T790M mutations through lung cancer genotyping. *J Thorac Oncol* 2012; 7: 1049-1052.
12. Mok T, Wu YL, Lee JS et al. Detection and dynamic changes of EGFR mutations from circulating tumor DNA as a

- predictor of survival out- comes in NSCLC patients treated with first-line intercalated erlotinib and chemotherapy. Clin Cancer Res 2015; 21: 3196–3203.
13. Tsao M, Hirsch F, Yatabe Y. IASLC Atlas of ALK and ROS1 Testing in Lung Cancer, Second Edition. Aurora, CO: International Association for the Study of Lung Cancer 2016.
14. Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013; 143: e142S–e165S.
15. Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2018;29: iv192-iv237.
16. Bott MJ, Cools-Lartigue J, Tan KS, et al. Safety and feasibility of lung resections after immunotherapy for metastatic or unresectable tumors. Ann Thorac Surg 2018;106(1):178-183.
17. Kempf E, Planchard D, Le Chevalier T, Soria JC. 10-year long-term survival of a metastatic EGFR-mutated nonsmall cell lung cancer patient. Eur Respir J 2015;46:280-282.
18. Gui Q, Liu J, Xu C. Prolonged survival of patients with EGFR- mutated non-small cell lung cancer with solitary brain metastases treated with surgical resection of brain and lung lesions followed by EGFR TKIs. World J Surg Oncol 2017;15:184.
19. Yamamoto Y, Kodama K, Maniwa T, Takeda M. Surgical resection of advanced non-small cell lung cancer after a response to EGFR- TKI: presentation of two cases and a literature review. J Cardiothorac Surg 2017(12):98.
20. Lanuti M. Surgical management of oligometastatic non-small cell lung cancer. Thorac Surg Clin 2016; 26: 287–294.
21. Novoa NM, Varela G, JimenezMF. Surgical management of oligometastatic non-small cell lung cancer. J Thorac Dis 2016; 8(Suppl 11): S895–S900.
22. Eberhardt WE, Mitchell A, Crowley J et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the M descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification of lung cancer. J Thorac Oncol 2015; 10: 1515–1522.
23. De Ruyscher D, Wanders R, van Baardwijk A et al. Radical treatment of non-small-cell lung cancer patients with synchronous oligometastases: long-term results of a prospective phase II trial (Nct01282450). J Thorac Oncol 2012; 7: 1547–1555.

BİRİNCİ BASMAKTA PNÖMONİ KONTROL

Dr. Jülide Çeldir Emre

Toplum kökenli pnömoni ; önceden sağlıklı olan, yakınmalarının başlangıcından 14 gün öncesine kadar hastanede yatışı olmayan bir kişide, toplumda günlük yaşam sırasında ortaya çıkan pnömonidir.

Solunum sistemi enfeksiyonları ile pnömoniler sık rastlanan hastalıklar arasında yer almakta ve önemli oranda morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Yıllık pnömoni insidansı %0.28-1.16 arasında değişen oranlarda rapor edilmekte ve özellikle ileri yaşlarda insidansı ve mortalitesi artmaktadır. Birinci basamağa başvuran hastalarda %2.8 alt solunum yolu, %22.9' üst solunum yolu enfeksiyonu saptanmış Toplum kökenli pnömoni olgularının yaklaşık 1/3'ü yatarak, 2/3'ü ise ayaktan tedavi edilmektedir.

ETKEN

Toplum kökenli pnömonide bakteri, atipik bakteri ve virüsler etkindir.En sık görülen bakteriyel etkenler S. pneumoniae, H. Influenzae ve Moraxella catarrhalis'dir. En sık görülen atipik etkenler ise M. pneumoniae, C. Pneumoniae dir. Viral etkenler olarak RSV, İnflunzea, Parainfluenza, Adenovirüs ve rinovirus sık görülür. Özellikle uzun süre düzelmeyen pnömonilerde ülkemizde tüberküloz mutlaka akla gelmelidir..(2020 de en yeni ve en sık atipik pnömoni nedeni covid 19 pnömonisi)

KORUNMA(MASKE VE MESAFE)

Aşılama pnömoni etkenlerini görülme sıklığını önemli ölçüde etkiler,H. influenzae tip b aşısı bu etkene bağlı pnömonileri neredeyse tamamen önler,Konjuge pnömokok aşısı pnömokok pnömonilerini enaz %50 oranında azaltır. Aşılama pnömoni etkenlerini görülme sıklığını önemli ölçüde etkiler, İnfluenza aşısı da bu etkene bağlı gelecek pnömonileri azaltır.

SEMPTOM

Pnömoni olan hastanın temel yakınmaları öksürük ve ateştir.Bakteriyel pnömönilerde ateş hemen tüm hastalarda varken atipik ve viral pnömoniler ateşsiz seyredebilirAteşin yükseklik derecesi ve sıklığı pnömoni etkeni belirlemede çok yol gösterici bir bulgu değildir. Öksürük başlangıçta kurudur, ancak birkaç gün içindeproduktif hale gelir.

Akciğerdeki konsolidasyon alanı plevrayı etkilediği durumda yan ağrısına neden olur. Bu durumda derin nefes almakla ve öksürmekle ağrı şiddetlenir. Alt lob pnömonilerinde aynı mekanizma ile karın ağrısı görülebilir.

Fizik incelemede eğer pnömoni hafif seyirli ise hastada solunum sıkıntısı bulguları olmaz. Ancak orta ve ağır pnömonilerde pnömoninin ağırlık derecesine bağlı olarak solunum sıkıntısı bulguları saptanır. Solunum sıkıntısının ilk bulgusu takipnedir.

Toplum kökenli pnömonide hastaneye yatış endikasyonları

Solunum sıkıntısı bulguları veya hipoksemi (oda havası: O₂ SAT ≤%92)

2. 3 aydan küçük bebekler

3-6 ay arasında bakteriyel pnömoni olasılığı (veya malnütrisyonu) varsa.

Beslenememe, dehidratasyon ve ciddi kusma

Ayaktan tedavide durumunda düzelmeme/kötüleşme olması

.İzlem sorunu veya tedaviye uyum sorunu olan durumlar

Virülansı yüksek bakteri pnömonisi: CA-MRSA 8. Komplike pnömoni: efüzyon, apse, nekrotizan pnömoni, multilober tutulum.

TEDAVİ.

Pnömonide antimikrobial tedavi hastalık başlangıcında hemen daima ampiriktir. Ampirik ilaç (Amoksisilin+Klavulanik asit ,Sefuroksim, Klaritromisin) hastanın yaşı, klinik, radyolojik ve laboratuvar özellikleri, aşılanma durumu ve hastalık şiddeti dikkate alınarak belirlenmelidir. Tedaviye iyi yanıt veren komplike olmayan hastalarda 7- 10 günlük tedavi süresi yeterlidir, hafif vakalarda daha kısa süreli tedavi kullanılabilir. İnfluenza pnömonisinde antiviral ilaç 5 gün kullanılır. Atipik pnömonilerde tedavi süresi azitromisin kullanılıyorsa rejime göre 3 veya 5 gün diğer ilaçlarla tedavi ediliyorsa 10-14 gündür. Uygun tedavi ile 48-72 saat içinde klinik ve laboratuvar bulguların genelde düzelmeye başlaması gerekir. n Düzelme yoksa veya kötüleşme varsa mutlaka ileri değerlendirme yapılmalıdır.

....

ÜLKEMİZDEKİ GELİNER DURUM: NEREDEN NEREYE

GİRİŞİMSSEL PULMONOLOJİ

3 Ekim 2020 Cumartesi - Oturum 12

Doç. Dr. Ayperi ÖZTÜRK

SBÜ Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi EAH, Ankara

Bu sunumda; öncelikle dünyada girişimsel pulmonoloji ne zaman başlamış? neler yapılmış? günümüzde neler yapılıyor ve gelecekte ne yapılması planlanıyor? konularına değineceğim. Devam eden bölümde konuşmamın asıl konusu olan ülkemizde girişimsel pulmonoloji ne zaman başlamış? neler yapılmış? günümüzde neler yapılıyor? hangi merkezler aktif olarak girişimsel işlemler yapıyor? girişimsel pulmonoloji yan dal olmalı mı? sorularını cevaplayarak gelecekte beklenenimizi paylaşarak sunumumu sonlandıracağım.

Havayollarının ilk endoskopik incelenmesi 1897 yılında Almaya'da Otorinolaringoloji profesörü Gustav Killian tarafından yapıldığı kabul edilir: Mikulicz-Rosenheim rijit özefagoskop ve bir uzun forceps yardımıyla 11x3 mm kemik parçası çıkarmıştır. Kullandığı bu tekniği 1898 yılında direk bronkoskopi olarak sunmuştur. Amerika'da ise ilk kez 1898 yılında Dr. Chevalier Jackson tarafından kullanılmış, 1904 yılında ise aynı hekim gerçek anlamda ilk rijit bronkoskop prototipini ortaya çıkarmıştır: içi boş rijit bir tüpün alt ucuna ışık kaynağı yerleştirerek net görüntü elde etmiştir. Takip eden yıllarda teleskop kullanımı ile ve geliştirilen forcepslerle kullanım alanı genişletilmiş, 1960 yılların sonuna kadar hava yollarının değerlendirilmesinde tek enstrüman özelliğini korumuştur. 1907 yılından itibaren Japonya'da Dr. Inokichi Kubo'da kendi geliştirdiği benzer yöntemlerle hava yolu endoskopisine başlamıştır. 1964 yılında İspanya'da Dr. Shigeto Ikeda tarafından ilk fleksibl fiberoptik bronkoskop önerisi geliştirilmiş, Olympus ve Machida firmalarının 1968'de ürettikleri ilk prototipler kullanılmaya başlanmıştır. 1972 yılında transbronşiyal akciğer biyopsisi yapılmış, 1978 'de Wang tarafından adıyla anılan transbronşiyal iğneler ile fleksibl skop içinden paratrakeal tümör örneklemesi yapılmıştır. 1981'de Nd-YAG lazer kullanılmış, 1982'de ilk akciğer transplantasyonu gerçekleştirilmiş ve 1990 'da Dumon tarafından endobronşiyal stentler geliştirilmiştir. 1992 'de ise H. Becker ile radyal probe endobronşiyal ultrasonografi eşliğinde mediastinal lenf nodu örneklemesi geliştirilmiş, 2004 yılında ise Yasufuku tarafından konveks prop endobronşiyal ultrasonografi kullanılmaya başlanmıştır. 2003 yılında elektromanyetik navigasyon 2006 yılında ilk kez bronşiyal termoplasti uygulamaları yapılmıştır.

Günümüzde ise fleksibl bronkoskop ile pek çok akciğer hastalığının tanısı konulmakta tedavi ve/veya palyasyon sağlanmaktadır. (Astm, KOAH, ... gibi). Yine girişimsel bronkoskopini bir başka kullanım alanı akciğer operasyonu sonrası gelişen fistül komplikasyonlarının tedavisidir. Akciğer transplantasyonunun fleksibl bronkoskopi olmaksızın yapılması düşünülmez yine günümüzde yabancı cisim çıkarılması yaa da akciğer kanseri evrelemesinde girişimsel bronkoskopi önemli role sahiptir.

Ülkemizde ise dünyadaki gelişmelere koşut olarak benzer tarihlerde ,1900'lü yılların başında Dr. Ziya Nuri (Birgi) Paşa tarafından kısmen cerrahi uygulamayla genel anestezi altında, hava yollarından yabancı cisim çıkarılması amacıyla endoskop kullanılmaya başlanmıştır. Ulaşılan kaynaklara göre Etfal Hastanesi'nde 1903 yılında bir çocukta Dr. Cemil Topuzlu tarafından trakeostomi açılıp özefagoskop ile girilerek iğne çıkarılmıştır. Ülkemizde, ilk rijit bronkoskop uygulamaları 1950 yılında Heybeliada Sanatoryum Hastanesinde başlatılmış ve asistan eğitimi içine dahil edilmiştir. Rijit bronkoskopi AÜTF Göğüs Hastalıkları Kliniği'nde Dr.Selahattin Akkaynak, Cerrahpaşa Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Kliniği'nde 1952 yılında Dr. Rauf Saygın tarafından kullanılmaya başlanır. Zamanla ekipler genişler. 1960 yılında Haydarpaşa Göğüs Hastalıkları Kliniği'nde Dr. Siyami Ersek, 1966 yılında ise Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Hastanesi'nde Dr. Adnan Ekmekçioğlu tarafından rijit bronkop kullanılmaya devam edilir. Fleksibl bronkop kullanımı ise ülkemizde ilk kez 1978 yılında Dr. Sumru Beder tarafından AÜTF Göğüs Hastalıkları Kliniği'nde başlatılır. Aynı yıl Dr. Kemal Sözer tarafından rijit bronkoskop içinden çalışma kanalı olmayan bir fiberoptik bronkoskop kullanılır;1980'li yıllardan itibaren diğer üniversitelerde de kullanımı yaygınlaşmıştır. Endobronşiyal ultrasonografi (EBUS) ve elektromanyetik navigasyon kullanımı 2006 yıllarında ülkemizde başlamıştır. Endobronşiyal tedavi ve tanı uygulamaları ise benzer yıllarda ülkemizde kullanıma başlanmıştır. Takip eden yıllarda uygulayan merkez sayısı artmış bugün stent uygulayan merkez sayısı 44'e kadar çıkmıştır. Göğüs Hastalıkları Uzmanlık derneklerinin ve başta Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi EAH ile Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi EAH olmak üzere girişimsel bronkoskopi üniteleri kurucu hocaları ve ekip içinde yer alan diğer hocaların gayretiyle ülke çapında düzenlenen kurslarla EBUS kullanımı yaygınlaşmıştır. Ancak hala girişimsel bronkoskopi tanı ve tedavi yöntemlerinin kullanımı istenilen düzeyde değildir.ülkemizde yılda 20'den fazla stent uygulayan merkez sayısı üçtür. Oysaki ortalama 30 bin kişi yeni akciğer kanseri tanısı almakta ve akciğer kanserli hastaların takiplerinde %30 'unda santral hava yolu darlığı geliştiği düşünüldüğünde bu merkezlerin yeterli olmadığı açıktır. Sadece malign olgular için değil entübasyon sonrası gelişen darlıkların tedavisinde de yine girişimsel bronkoskopi kullanılmaktadır. Ancak benzer şekilde bu uygulamalar da beklenenden oldukça düşüktür. Aslında merkezlerde çalışabilecek hekimler var ancak yeterli donanımda merkezler çok az bulunmaktadır. O halde sorun, ülke genelinde dengeli bir şekilde girişimsel pulmonoloji merkezlerinin ve burada görev yapacak hekim

sayılarının arttırılmasıyla çözülebilir. Gelecekte girişimsel pulmonolojinin yan dal olması sağlanarak bu alanda eğitim standartize edilmiş olur böylece istekli hekimlerin önü açılır.

Günümüzde kullanılan bu tekniklerin yanısıra gelecekte ülkemizde ve dünyada hastaya göre Endobronşiyal Hacim Azaltma, Sanal Bronkoskopik Navigasyon, Biyo-emilebilir Stentler, 3-D Baskı stentler, Trakeal Transplantasyon, Kök hücre tedavisi ve Konfokal Bronkoscopi yer alabilir.

YAŞAMI TEHDİT EDEN PNÖMONİLERE YAKLAŞIM (VİRAL PNÖMONİ)

Dr. Şule Taş Gülen

COVID-19 virüs pandemisinin yaşandığı bu günlerde yaşamı tehdit eden pnömonilere örnek olarak 2 viral pnömoni olgusu aşağıda tartışılmıştır.

Olgu 1; 19 yaşında, kadın hastanın (Tıp Fakültesi 1. Sınıf öğrencisi) 4-5 gün öncesine kadar herhangi bir yakınması yokken, soğuk algınlığı sonrası halsizlik, vücut ağrısı ve öksürük yakınması olmaya başlamış. Sonrasında göğüste sıkışma hissi, dispne yakınması olması üzerine başvurduğu dış merkezde akciğerde enfeksiyon olduğu söylenerek yatış veriliyor. Olgunun yatışının 1. Gününde solunum yetmezliği gelişmesi üzerine tarafımıza sevk ediliyor. 38,5 °C ateş, taşikardi (115/dk), oda havasında %80 oksijen saturasyonu ile akciğer muayenesinde önde yanda ve sırtta yaygın ralleri saptanan olguya Sefalosporin+klaritromisin+oseltamivir tedavisi ampirik olarak başlandı. Ayrıca hipoksemik solunum yetmezliği ile NIMV (%40 FiO₂, 10/5 cmH₂o) başlandı.

Laboratuvarında lökositoz (11.300µ/l beyaz küre), CRP yüksekliği (245 g/dl), Akciğer grafisinde her iki akciğerde orta ve alt zonları tama yakın dolduran santralden periferik uzanan buzlu cam konsolidasyon saptandı. Solunum yolu viral panel, Solunum yolu atipik bakteriyel panel, Balgam direkt bakı gram ve kx ve Kan kültürü istendi. Tedavinin 3. Gününde Ateşi sürekli >38,1°C olan ve takipne ve taşikardisi devam eden olgunun saturasyonları NIMV ile %90-92 civarında seyretti. Fizik muayenesinde inspiratuvar rallerine ek olarak ronküsleri gelişti. Inhaler bronkodilatör ve steroid eklendi. Seftiriakson 5, Oseltamivir 5, Moksifloksasin 2.gününde hastanın kliniğinde düzelme olmaması nedeniyle Toraks BT çekildi. Sağ hemitoraksta en kalın yerinde 33 mm , solda ise 18 mm 'ye ulaşan bilateral plevrale efüzyon ile her iki akciğer üst lob ve sağda belirgin alt lob superior segmentleri tutan , sol akciğer üst lobda daha yaygınlıkla hava bronkogramları içeren kollaps-konsolidasyon şeklinde izlenen yaygın yamasal buzlu cam infiltrasyonları saptandı. Atipik (viral) pnömoni?, PCP? Düşünüldü. PCP PCR istendi. Trimetoprim sülfametaksazol ile metilprednizolon 40 mg/gün dozunda başlanıyor. Seftiriakson 7. Moksifloksasin 4. Bactrim ve prednol tedavisinin 2. Gününde ateş yanıtı alınıyor. Hastanın solunum yetmezliği tablosunda düzelme saptanıyor. CRP düzeyi 24 g/dl'ye kadar geriliyor. Akciğer grafisinde infiltrasyonda azalma saptanıyor. Olgunun PCP PCR negatif saptanırken, Viral PCR panelinde Rhinovirüs pozitif olarak bulunuyor. Tedavinin 9. Gününde olgunun tedavisi sonlandırılan olgunun oksijen ihtiyacı kayboldu. Genel durumu iyi olan olgu şifa ile taburcu edildi. 15.gün ve 30. Günde çekilen akciğer grafisinde tam düzelme saptandı.

Bu olgular ile Rhinovirüs enfeksiyonlarına bağlı ARDS'ye kadar gidebilen ciddi solunum yetmezliği ve bilateral yaygın infiltrasyonların gelişebileceği ve akılda tutulması gerektiği vurgulanmaktadır.

EYVAH 65 YAŞ ÜSTÜ HASTA!

OLGU 2: PNÖMONİ

Dr. Şule TAŞ GÜLEN

66 yaşında kadın hasta; Bilinen ac hastalığı olmayan hasta 5-6 gün önce başlayan nefes darlığı şikayeti ile dış merkeze başvurmuş. İnhaler tedavi ve antibiyotik tedavisi başlanan ve fayda görmeyen olgunun öksürük ve balgam yakınması da oluyormuş. Balgamı beyaz renkli ve günlük 1 fincan kadarmış. Ateş evdeyken 1 kez olmuş. Ancak ölçülmemiş. Özgeçmişinde çocukken pnömoni geçirme öyküsü var. Ayrıca 6 sene önce CVO öyküsü mevcut. Her iki dizinde protez öyküsü ve antidepresan ilaç kullanma öyküsü var. Alışkanlıklarında 72 paket/yıl sigara öyküsü var ve aktif smokerdi. Fizik muayenesinde ta:147/115, nbz:107, sat(o2'siz):89, ateş:38,1, sol.sayısı:22 ,sağ orta-bazalde raller yaygın sekretuar ronküs Laboratuvarında Kan gazında po2:57, pco2:33, hco3:25, sat:91 olup tip 1 solunum yetmezliği mevcuttu. Akut faz reaktanlarından crp:324 gr/dl idi. Radyolojisinde; pa ac grafisinde kto artmış. Her iki ac'de orta alt zonlarda opasite artışı izlenmekte idi. Kliniğimize pnömoni tanısı ile yatırılan olguya avelox 400 mg 1x1, tamiflu 75 mg 2x1 başlanması, sat>90 üzerinde tutacak şekilde oksijen tedavisi, ıpravent nbl 4x1, cortair nbl 2x1 başlandı. Solunum yolu bakteriel ve viral paneli gönderildi. Antibiyotiğin 3. Gününde nefes darlığı hissinde artma olması nedeniyle sulcid + prednol başlandı. Takiplerinde hastanın solunum sıkıntısı geriledi. Ateş yüksekliği olmadı. Alınan solunum yolu viral panelinde legionoella üremesi oldu. Hastanın anamnezi derinleştirildiğinde havuzlu bir evde yaşadığı öğrenildi. Moksifloksasin tedavisine devam edildi. Tedavinin 7. Gününde klinik olarak düzelen olgu şifa ile taburcu edildi. Bu olgu ile 65 yaş üzerinde atipik bakteriyel etken olan Legionella pnömonisinin akıld tutulması gerektiği vurgulanmaya çalışılmıştır.

ENGELLİLİK DEĞERLENDİRİLMESİ

Ceprail ŞİMŞEK

5378 sayılı Engelliler Hakkında Kanun'da **Engelli**; "Fiziksel, zihinsel, ruhsal ve duyuşsal yetilerinde çeşitli düzeyde kayıplarından dolayı topluma diğer bireyler ile birlikte eşit koşullarda tam ve etkin katılımını kısıtlayan tutum ve çevre koşullarından etkilenen birey" olarak ifade edilmektedir. Engellilere aylık bağlanması, vergi indirimleri, çeşitli kamu hizmetlerinden indirimli yararlanma, istihdam olanakları, evde bakım ücreti gibi pek çok hak sunulmaktadır. Sağlık kurullarımızın iş yükünün önemli bir bölümünü bu haklardan yararlanmak isteyen engellilerin talepleri oluşturmaktadır.

Bir yandan maluliyet ve engellilik kavramları arasındaki benzerlik ve farklılıklar, diğeryandan engellilik değerlendirme yönetmeliğinin özellikle göğüs hastalıkları ile ilgili bölümünün yeterince aydınlatıcı olmaması gibi nedenlerle, engellilik raporlarını düzenlerken tereddütler yaşamaktayız.

Engelli bireylere ilişkin değerlendirme çalışmalarında işlevsellik, Yetiyitimi ve Sağlığın Uluslararası Sınıflandırması (ICF) modeli kullanılmaktadır. Bu modelde bireyin vücut yapı ve fonksiyonlarındaki değişiklikler ile sağlığı ve bunun yansıması olarak günlük yaşam aktiviteleri ile sosyal yaşama katılımı arasındaki etkileşimler değerlendirilmektedir. Bireyin psikolojik, fizyolojik veya anatomik yapı veya fonksiyondaki herhangi bir kayıp veya anormallik, "Bozukluk(Impairment)" olarak nitelendirilmektedir. Bunun sonucunda kişinin normal aralıktaki günlük aktivitelerini gerçekleştirme yeterliliğinde kısıtlanma olması, kişisel, sosyal ya da mesleğiyle ilgili gereklilikleri yerine getirmesindeki yetersizlik kalması Maluliyet(Disability) olarak tanımlanır. Maluliyete, ilgili organın fonksiyonel durumunu değerlendiren testlerle karar verilir. Akciğer için bu testlerin başında solunum fonksiyon testleri gelir. Basit spirometri in karar vermeye yetmediği durumlarda arter kan gazları, egzersiz testleri, ekokardiyografi ve sağ kalp kateterizasyonu gündeme gelebilir.

Beden işlevlerindeki yitime bağlı olarak bireysel etkinliklerde sınırlandırma olması ve hepsinin sonucunda toplumsal katılımın kısıtlanması, engelliliktir(Handicap).

Engellilik değerlendirilmesi, maluliyet değerlendirilmesinde olduğu gibi, optimal tıbbi tedavi tamamlandıktan sonra yapılmalıdır. Tanı ve/veya tanıları doğrulanmalıdır. Uygun fonksiyonel tetkikler kabul edilebilirlik ve tekrarlanabilirlik ölçütleri içinde yapılmış olmalıdır. Sonra engelliliğin olup olmadığına ve varsa ne oranda olduğuna, bireyin bağımlılık düzeyinin ne olduğuna, raporun süreli ya da sürekli olup olmadığına, hastanın çalıştırılmayacağı işlerin niteliğinin neler olduğuna karar verilmelidir.

Erişkinler için Engellilik Değerlendirmesi Hakkında Yönetmelik'in ekinde yer alan Engel Oranları Alan Kılavuzu'nun Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi bölümünde, "Doğuştan veya kazanılmış akciğer, plevra ve göğüs kafesi hastalıkları veya akciğeri tutan diğer bütün hastalıklarda, solunum ve dolaşım fonksiyonunda bozukluk yapmışsa; solunum fonksiyon testlerine göre değerlendirme yapılır. Az etkilenme varsa %20, orta derecede etkilenme varsa %40 ve ağır derecede etkilenme varsa veya kronik kor pulmonale gelişmişse %80 engellilik oranı verilir. Engellilere çeşitli hak ve kolaylıklar sunan kurumlar için bu üç oran ve bağımlılık düzeyinin bilinmesi yeterlidir. Ancak daha objektif bir değerlendirme için daha detaylı bir rehber ihtiyacı vardır. Göğüs Hastalıklarında Maluliyetin değerlendirilmesinde 2014 yılından bu yana kullanmakta olduğumuz, TÜSAD ve TTD tarafından hazırlanmış olan rehberi engellilik değerlendirmesinde de referans olarak almak, uygulama birliğini sağlayacak akılcı bir yaklaşımdır. Bu rehber göre daimi tedaviye rağmen "hafif " kategorisinde klinik ve fonksiyonel bozukluk gösteren Evre-2 grubundaki olgular, engellilik açısından "Az etkilenme - %20" grubuna dahil edilebilirler. Daimi tedaviye rağmen sürekli orta dereceli dispne veya aralıklı şiddetli dispne ve bununla uyumlu muayene bulguları olan, fonksiyonel bozukluk düzeyi "Evre-3, Orta" grubundaki olgular, engellilik açısından "Orta derecede etkilenme - %40" grubuna yakın olgulardır. Rehberin Evre-4 grubunda yer alan ağır olgular, "Maluliyet Tespiti İşlemleri Yönetmeliği'nin Tam Maluliyet için aradığı %60 çalışma gücü veya meslekte kazanma gücü kaybına uygun düşen olgulardır. Uygulamada bu olgular engellilik açısından çoğu zaman "ağır derecede etkilenme" grubunda değerlendirilerek %80 engellilik oranı verilmektedir. Ancak bu, tamamen subjektif ve dayanağı olmayan bir yaklaşımdır. Engellilik mevzuatının göğüs hastalıkları açısından özellikle %60 maluliyet ve/veya engellilikten sonrası için açıklığa kavuşturulmasında yarar vardır. Bu konuda şimdilik hekimin karar vermesini kolaylaştıracak şu parametreler göz önünde bulundurulabilir; Kor pulmonale varlığı

Tip -2 solunum yetmezliği varlığı

Maluliyet Tespiti İşlemleri Yönetmeliğinde yer alan "Başka birinin sürekli bakımına muhtaç olma halleri"nin varlığı (Tedavisi olanaksız hastalığa bağlı ağır beslenme bozuklukları ve kaşeksiler, Solunum yetmezliği nedeniyle yardımcı solunum cihazlarının sürekli kullanılması, Giyinme, beslenme, fonksiyonel mobilite, bağırsak ve mesane bakımı, kişisel hijyen ve tuvalet ihtiyaçları gibi günlük yaşam aktivitelerinin sağlanamaması , ..tedavi edilemeyen, başka birinin sürekli bakımına muhtaç olan ağır hastalıklar)

Kişinin Erişkinler için Engellilik Değerlendirmesi Hakkında Yönetmelik'te yer alan "Kısmi Bağımlı" ya da "Tam Bağımlı"

(ağır engelli) tanımlarıyla uyumlu olması.

Özellikle ÖTV indiriminden yararlanmak gibi büyük bir katkı sağlayan %90 engellilik için, «Tam Bağımlılık» ölçütü mutlaka sağlanmış olmalıdır.

EVRE	Evre-0	Evre - 1	Evre - 2	Evre- 3	Evre - 4
Maluliyet(%)	0	% 2- 10	% 11-23	% 24-40	%45-65
	Normal	2 4 6 8 10 (A B C D E) Minimal	11 14 17 20 23 (A B C D E) Hafif	24 28 32 36 40 (A B C D E) Orta	45 50 55 60 65 (A B C D E) Ağır
Anamnez	semptom yok ve/veya tedavi gerektirmeyen aralıklı dispne	Tedavi ile kontrol altında dispne veya Tedaviye rağmen ara sıra hafif dispne	Daimi tedaviye rağmen hafif dispne veya Daimi tedaviye rağmen aralıklı orta dispne	Daimi tedavi rağmen orta dereceli dispne veya Daimi tedaviye rağmen aralıklı şiddetli dispne	Daimi tedaviye rağmen şiddetli dispne veya Daimi tedaviye rağmen aralıklı aşırı dispne
Fizik Muayene	Bulgu yok	Daimi tedavi ile muayene bulgusu yok veya Aralıklı hafif bulgular	Daimi tedavi ile hafif veya Aralıklı orta dereceli bulgular	Daimi tedavi ile orta dereceli veya Aralıklı şiddetli bulgular	Daimi tedaviye rağmen şiddetli veya Aralıklı çok ağır bulgular
FVC(%)	≥ 80	70-79	60-69	51-59	45-50
FEV1(%)	≥ 80	65-79	64-55	45-54	< 45
FEV1/FVC	> %75				
DLCO(%)	≥ 75	65-79	55-64	45-54	< 45
VO2max	>25 ml/kgdk > 7.1 METS	22-25	21-18	15-17	<15
		6.3-7.1	5.1-6.0	4.3-5.0	<4.3

Uyku ile ilişkili bozukluklar, Yönetmelikte Sinir sistemi başlığı altında yer almaktadır. Oysa Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OSAS) nedeniyle bransımızı fazlasıyla ilgilendirmektedir. OSAS'da engellilik oranları şöyle hesaplanır;

	AHI	Engellilik oranı
Basit horlama	<5	-
Hafif OSAS	5-14	5
Orta OSAS	15-29	10
Ağır OSAS	>30	35

(AHI: Apne-Hipopne İndeksi)

OSAS'a benzer şekilde, Pulmoner Hipertansiyon Kardiyoloji başlığı altında, kanserler Onkoloji başlığı altında yer almaktadır.

Birden fazla engelin birlikte bulunduğu durumlarda, Balthazard formülü uygulanarak toplam engellilik hesaplanır. 65 yaş ve üzeri bireylerde Balthazard formülü ile %10 eklenerek engel oranı belirlenir.

$$\text{Toplam Maluliyet} = \frac{(100-BM) \times KM}{100} + BM$$

Maluliyet ve Engellilik kavramları sıkça birbirinin yerine kullanılsalar da, aslında aynı şeyler değildir. Uygulamada engelliliği "maluliyet gibi" değerlendirmeye devam ediyoruz. Maluliyet değerlendirmesinde fonksiyonel bozukluklar öne çıkarken, engellilik değerlendirmesinde St George Solunum Anketi (SGRQ) gibi anketlerin mutlaka değerlendirmeye dahil edilmesi gerekmektedir.

NORMALLEŞME SÜRECİNDE TANISAL YÖNTEMLERDEN SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİ

Doç. Dr. Funda Coşkun

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Çin'in Hubei Eyaleti, Vuhan Şehrinde, Aralık 2019'da yeni koronavirüs (*Severe Acute Respiratory Syndrome-coronavirus-2* (SARS-CoV-2)) pnömonisi vakalarının bildirilmesinden sonra 11 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) salgınının "küresel bir salgın" olduğunu duyurdu.

COVID-19 pandemisi süresince bulaş riski nedeniyle solunum fonksiyon testi laboratuvarları çalışmalarına ara vermiştir. Pandeminin evrelerinin değiştiği bu günlerde yeni normal ve eski normale geçiş sürecinde solunum fonksiyon test laboratuvar işleyişi hakkında Sağlık Bakanlığı Rehberi, Avrupa Solunum Derneği (ERS), Amerika Solunum Derneği (ATS), İngiltere Solunum Derneği (BTS) ve Solunum Teknolojisi ve Fizyolojisi Topluluğu'nun (ARTP) yayınladığı rehberlere dayanarak bu bölüm hazırlanmıştır (1-4).

SARS-CoV-2'nin iki ana bulaş yolu vardır; solunum damlacıkları ve temas. Solunum semptomları olan biriyle yakın temasta olan herhangi bir kişinin öksürmesi ve hapsurması sonrasında enfektif solunum damlacıklarına maruz kalma riski vardır. Bulaşma ayrıca enfekte olmuş kişinin çevresindeki yüzeylerle veya enfekte olmuş kişide kullanılan nesnelere (test ekipmanları) temas etmesi gibi aletler yoluyla da meydana gelebilir. Solunum fonksiyon testleri aerosol oluşturan işlemler arasında sayılmamakla birlikte test sırasında hastanın öksürmesi, hapsurması ya da zorlu ekspirasyon manevrasının yapılması, hastanın ekipmanlar ve yüzeylere teması sonrasında ortamda risk oluşabilir (5).

ERS Pandemi sürecini 3 evreye ayırmıştır. İlk evre Pandemi evresidir. Bu evrede toplumda yüksek prevalansta vaka vardır. Öneriler 3 başlık altında toplanmıştır. Güvenlik, test ve ekipman, personelin korunması.

Güvenlik Önerileri: COVID-19 ya da grip benzeri semptomları olanlar için solunum fonksiyon testleri yapılmamalıdır. Rutin testlerin hepsi ertelenmelidir. COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastalarda minimum 30 gün sonrasında test yapılabilir. Bakanlığımız bu süreyi 28 gün olarak belirlemiştir. Tüm hastalar gereklilik ve önemlilik açısından gözden geçirilmelidir. Organizasyonel önlemler olarak güvenlik için COVID-19'a yönelik triaj yapılmalı, bekleme alanları yeniden organize edilmeli, hastalara maske takılmalı, test odası bulaşı minimuma indirecek düzeyde yeniden düzenlenmeli ve test zamanlamaları test sonrası temizlik süreçleri göz önüne alınarak yeniden planlanmalıdır.

Test ve ekipmanlar içinse öneriler şu şekildedir: Spirometri ve difüzyon kapasitesi ile testler sınırlandırılmalıdır. Vücut pletismografisi içinse ulusal rehberiniz destekliyorsa yapılabilir önerisini ERS getirmiştir. Ulusal rehberimiz vücut pletismografisini partikül oluşabileceği gerekçesi ile yapılmasını uygun bulmamaktadır. Bakteriyel ve viral filtre içerikli yüksek spesifikasyonlu tek kullanımlık filtre kullanılmalıdır. Tek kullanımlık burun klipsi kullanılmalı, video ile testin yapılışı gösterilmez. Negatif basınçlı oda varsa testler bu odalarda yapılmalıdır. Kullanılan ekipmanların temizliği için ayrılabilir parçalar her test sonrasında gözle görülür kirlenme için deterjanla mekanik temizleme yapıldıktan %70'lik alkole temas ettirilmeli ve kurumaya bırakılmalıdır. Alkol evopore olduktan sonra test yapılabilir. Bu süre yaklaşık 20 dakikadır. Yeterli oda havalandırması önemlidir. HEPA filtre viral kolonizasyon riski nedeniyle önerilmez. UV lamba veya ozon oda dekontaminasyonu için kullanılabilir. Yüksek düzey dezenfektan ise test gününde sonunda tüberküloz ve diğer enfeksiyonların bertarafı için uygulanmaya devam edilmelidir.

Personelin korunması için öneriler standarttır. Koruyucu kişisel ekipman, Önlük, gözlük, FFP2/2/N95/N99 maske, siperlik kullanılmalıdır. Tek kullanımlık eldiven, her hasta sonrasında temizliği takiben değiştirilmelidir. El hijyen protokolü standart olarak geçerlidir. Hastanın laboratuvara girişi ve çıkışı maske ile sağlanmalıdır. Mesafenin korunması ve dokunulan yerlerin yüzey temizliği ile ilişkin enfeksiyon kontrol önlemleri alınmalıdır. COVID-19 pandemisi süresince, %70'lik etanolün 20 dakika uygulanması yeterli dezenfeksiyonu sağlamaktadır. Yüzeylerin 0.1 ile 0.5 arası sodyum hipoklorit veya % 62-71 etanol ile temizlenmesi uygundur.

İkinci evre pik sonrası evre olarak tanımlanmıştır. Ülkemiz bu evrededir. Bu evrede düşük toplum prevalansı vardır. Güvenlik, organizasyonel önlemler, enfeksiyon kontrol önlemleri ilk evredeki gibi geçerlidir. Bu evrede egzersiz testleri, nebülizasyon işlemleri ve bronş provokasyon testi kısıtlı olarak uygulanabilir. Egzersiz testi sırasında filtre kullanımı test sonuçlarını etkileyebileceği için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Evre 3'te ise pandemi öncesi dönemdeki laboratuvar şartlarına dönüş gerçekleşecektir.

BTS ve ARTP pandemi süresince oksijen tedavisi ihtiyacını belirlemek ve sessiz hipoksemiye göstermek için fizyolojik test ihtiyacının önemine dikkati çekmişlerdir. Akciğer hasarını belirlemek ve hastalığın doğasının anlamak için daha fazla test ihtiyacı doğacaktır. NIV kullanımının devam etmesi nedeniyle hastalığın yönetimi solunum ekiplerinde

olmaya devam edecektir. Araştırmalar için solunum fonksiyon testlerinin kullanımı devam edecektir. Test sırasında öksürüğü azaltmak için zorlu manevralardan kaçınmak ve hastaların daha önceki ölçümlerinden faydalanmak bir çözüm olabilir.

Sağlık Bakanlığı'nın son rehberindeki öneriler ise şu şekildedir (4):

Solunum fonksiyon testinde çapraz bulaş olabileceği düşüncesiyle testleri mümkün olduğu kadar basit spirometri ve difüzyon kapasitesi ölçümü ile sınırlandırmak gerekmektedir. Pletismografi uygulaması ERS rehberinde ülkenin sağlık otoritesinin görüşüne bırakılmıştır. Ülkemiz pletismografi kabininin temizlenmesi konusunda sorun olabileceği için pletismografi yapılmasını önermemektedir. Aynı şekilde kardiyopulmoner egzersiz testleri ve bronkoprovakasyon testleri de ancak hastaya ait COVID-19 riski yoksa ve çok gerekli ise yapılabilir. COVID-19 geçiren hastalarda testleri iyileşmeden sonra en erken 28 gün sonra yapılabilir. Teknisyenler ateş ölçümü ve hastalık bulguları konusunda eğitilmeli ve hastalar COVID-19 enfeksiyonu ve temas yönünden sorgulanmalıdır. COVID-19 riski varsa, teknisyen hastanın doktoru ile görüşerek, randevuyu ileri bir tarihe vermelidir. COVID-19 test sonucu pozitif olan hastalarda SFT yapılmaz. Her olguda COVID-19 PCR testi istenmesine gerek yoktur. Eğer pcr istenmişse ve negatifse hastaya 48-72 saat içinde solunum fonksiyon testlerinin yapılması önerilmektedir. SFT planlanan hastaya laboratuvara girmeden önce test manevrasına ait video gösterilerek, test odasında geçireceği süre kısaltılabilir. Burun mandalı, ağızlık gibi malzemelerin her hasta için tek kullanımlık olması önerilir. Bakteri/ virüs filtresi ve ağızlık/sensörünün birleştirildiği tek kullanımlık aparatların kullanımı önerilir. Hasta ile teknisyen arasındaki yeterli mesafe sağlanmalıdır. Test sırasında laboratuvar kapısı kapalı ve pencere açık tutulmalıdır. Test yapılması gereken yüksek riskli hastalarda, mümkünse SFT negatif basınçlı bir odada yapılmalıdır. Negatif basınçlı oda olmayan merkezlerde yeterli havalandırılan hasta odasında ve kişisel koruyucu ekipman kullanılarak yapılması gereklidir.

Sonuç olarak tüm rehberler özetlenecek olursa, test öncesi endikasyonlar çok iyi belirlenmelidir. Test laboratuvarları randevu ile çalışmalı ve randevu süreleri ekipman temizliği ve test süreleri göz önüne alınarak planlanmalıdır. SFT tekniği kişisel koruyucu ekipmanlarını eksiksiz kullanmalıdır. Test sonrasında yüzey temizliği ve cihaz parçaları uygun yöntemlerle dezenfekte edilmelidir. Herşeyden önce çalışan personelin korunması sonrasında ise çapraz bulaşın engellenmesi için enfeksiyon kontrol önerilerine tam uyulmalıdır.

Kaynaklar:

Association of Respiratory Technology and Physiology Recommendations. COVID 19 Infection Control Issues for Lung Function. Prepared by ARTP COVID19 Group. <https://www.artp.org.uk/COVID19> (Date of access 26.05.2020)
American Thoracic Society Recommendations. Pulmonary Function Laboratories: Advice Regarding COVID-19. <https://www.thoracic.org/professionals/clinical-resources/disease-related-resources/pulmonary-function-laboratories.php> (Date of access 26.05.2020).

European Respiratory Society Recommendations. Recommendation from ERS Group 9.1 (Respiratory function technologists /Scientists) Lung function testing during COVID-19 pandemic and beyond. <https://ers.app.box.com/s/zs1uu88wy51monroewd990itoz4tsn2h> (Date of access 26.05.2020)

T.C Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü COVID-19 Pandemisinde Normalleşme Döneminde Sağlık Kurumlarında Çalışma Rehberi. <https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/tr/covid-19-pandemisinde-normallesme-doneminde-saglik-kurumlarinda-calisma-rehberi.html>. (Erişim tarihi: 01.06.2020).

Drummond M. Sleep labs, lung function tests and COVID-19 pandemic- only emergencies allowed. Pulmonology 2020: <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.04.002>

KOAH VE OSAS BİRLİKTELİĞİ

Prof. Dr. Duygu Özol

Yüksek İhtisas Üniversitesi Medicalpark Hastanesi, Ankara

KOAH; zararlı gaz ve partiküllerin neden olduğu akciğerlerin kronik, inflamatuvar, genellikle ilerleyici, öksürük ve nefes darlığı ile giden hava akımı kısıtlaması ile karakterize yaygın, önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıdır. Uyku sırasında solunum yollarında direnç artmakta, solunum hızı ve ritmi bozulmakta, santral sinir sisteminin kimyasal ve mekanik reseptörlere yanıtı azalmaktadır (1). Bu değişimlerin etkisi sonucu alveolar hipoventilasyon meydana gelir. Alveolar hipoventilasyon özellikle uykunun hızlı göz hareketlerinin- REM (Rapid Eye Movement) olarak tanımlanan dönemde belirginleşen kas atonisi sonucu solunum kaslarında etkilenmesi ile daha belirgin olarak izlenir (2). Sağlıklı insanlarda klinik olarak önemli olmayan bu durum solunum rezervi kısıtlı olan KOAH hastalarında gece oksijen desatürasyonunun oluşmasına ve karbondioksit seviyesinde artışa neden olur.

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OSAS) ise uykuda üst solunum yolunun tekrarlayıcı tam yada tama yakın daralmaları sonucu oksijen desatürasyonu ve arousal sonucu uyku kalitesinde bozukluk, günlük yaşam aktiviteleri sırasında aşırı uyku hali ve yorgunlukla seyreden bir hastalıdır. Horlama, tanıklı apne ve gündüz aşırı uyku halinin olması en belirgin bulgularıdır. Obstrüktif uyku apne sendromu %1-5 oranında görülür ve sıklığı yaşla beraber artarak 40-60 yaş arasında prevalansı %4-8 ulaşmaktadır (3). KOAH hastalarında akciğerlerdeki havalanma fazlalığı - hiperinflamasyona bağlı olarak oluşan diyafragma fonksiyonlarındaki azalma uyku sırasında oluşan hipoventilasyonun daha da derinleşmesine neden olmaktadır. KOAH ve OSAS birlikteliğinde; hipokseminin daha belirgin olduğu, ikincil kardiyak aritmilerin sık izlendiği ve var olan kardiyopulmoner fonksiyon bozukluğunda artışa yol açabileceği bilinmektedir. Nokturnal oksijen desatürasyon artmış aritmi, polisitemi, sağ ventrikül hipertrofisi ve artmış ölüm oranları ile ilişkili bulunmuştur. OSAS ve KOAH' ın birlikte görülmesine 'Overlap Sendromu' adı verilir (4). Astım ve KOAH beraber dahil ederek obstrüktif akciğer hastalıkları (Obstructive Lung Diseases) ve OSAS beraberliğine "OLDOSA" denmiştir (5). Karakoç ve ark. yaptığı 213 hastayı kapsayan bir çalışmada basit horlayanların %1,5'inde KOAH saptanırken, orta ve ağır dereceli OSAS olan olgularda KOAH sıklığı %19,5 bulunmuştur (6). Chaout ve arkadaşları ise OSAS olan 265 hastada KOAH prevalansını % 11 bulmuşlardır (7). Uyku Kalp Sağlığı Çalışmasında (Sleep Heart Health Study) ağırlıklı olarak hafif KOAH'lı hastadan oluşan 1132 katılımcıda, uyku ilişkili solunumsal semptomların daha sık izlenmediği saptanmıştır (8). Bizim çalışmamızda KOAH tanısı ile takip ettiğimiz 70 stabil dönemde olan hasta ile solunumsal hastalığı olmayan 45 hasta kontrol grubu olarak alındı. Tüm hastalara solunum fonksiyon testi, ayrıntılı olarak uyku apne sendromu semptom sorgulaması yapıldı ve Epworth Uykululuk skalası uygulandı. Hastaların boy, kilo ölçümleri, hastalık şiddeti ile uyku apne sendromu semptomları arasındaki ilişki araştırıldı. Yaş ortalaması, boy, kilo, beden kitle indeksi ve boyun çevresi açısından gruplar arasında fark izlenmedi. Epworth uykululuk skalası ortalaması KOAH ve kontrol grubu için sırası ile 7.4 ± 3.9 , 5.4 ± 2.5 ($p:0.003$) idi. Gündüz aşırı uykululuk hali ve horlama sıklığı KOAH' lı hastalarda anlamlı olarak fazla bulundu ancak hastalık şiddeti ile bu bulgular arasında bir ilişki saptanmadı (9).

Bu iki hastalığın birlikteliğinin KOAH mortalitesi üzerine etkisini araştıran, 4,980 hastanın dahil edildiği, 10 yıllık süreyi kapsayan çalışma sonunda; genel mortalite %52.8, OSA-KOAH-Astım birlikteliğinde ise mortalite %67.8 yükseldiği bulunmuştur. Pozitif havayolu basıncı tedavisi alan grupta sağ kalımın anlamlı olarak iyi olduğu gösterilmiştir (10). KOAH'lı hastalarda uyku apne sendromu ile ilgili semptomlar, hastalığın şiddetinden bağımsız olarak sık görülmektedir. Bu hastaların bu açıdan değerlendirilmeleri önemlidir.

Kaynaklar:

1. Kent BD, Ryan S, McNicholas WT. Obstructive sleep apnea and inflammation: relationship to cardiovascular comorbidity. *Respiratory physiology & neurobiology* 2011;178:475-81.
2. Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, Ifoudza T, Oswald M, Kessler R. Association of chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1995;151:82-86.
3. Garvey J, Pengo M, Drakatos P, Kent B. Epidemiological aspects of obstructive sleep apnea. *J Thorac Dis.* 2015; 7: 920-929. doi: [10.3978/j.issn.2072-1439.2015.04.52](https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2015.04.52)
4. Kent BD, Ryan S, McNicholas WT. Obstructive sleep apnea and inflammation: relationship to cardiovascular comorbidity. *Respiratory physiology & neurobiology* 2011;178:475-81.
5. Ioachimescu OC, Teodorescu M. Integrating the overlap of obstructive lung disease and obstructive sleep apnoea: OLDOSA syndrome. *Respirology.* 2013;18:421-31. doi: 10.1111/resp.12062.
6. Karakoç Ö, Akçam T, Gerek M, Birkent H. Obstrüktif uyku apnesi ve kronik hastalıklar. *KBB Forum* 2008;7:15-207.
7. Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, Ifoudza T, Oswald M, Kessler R. Association of chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:82-86.
9. Quan SF, Howard BV, Iber C, Kiley JP ET AL. The Sleep Heart Health Study: design, rationale, and methods. *Sleep* 1997;20:1077-1085.
10. Er AB, Özol D, Bozkurt B, Yıldırım Z. Solunum 2010 Bildiri Kitapçığı, EP-145 (<http://www.solunum.org.tr/solunum2010/poster/html/EP-145.htm>)
11. Ioachimescu OC, Janocko NJ, Ciavatta MM, Howard M, Warnock MV. Obstructive lung disease and obstructive sleep apnea (OLDOSA), ten year assesment. *J Clin Sleep Med.* 2020, 15;16:267-277. doi: 10.5664/jcsm.8180. Epub 2020 Jan 13.

1. BASAMAKTA COVID 19 YÖNETİMİNDE YAŞANAN SORUNLAR

Doç. Dr. Yusuf Aydemir
Sakarya Üni. Tıp Fak. Göğüs Hastalıkları ABD

GİRİŞ: Covid 19 yönetiminde 1. basamakta yaşanan sorunlar, ülkemizin hemen her ilinden aile hekimlerinin yer aldığı dijital platformdaki paylaşımlardan derlenerek oluşturulmuş ve maddeler halinde aşağıda sunulmuştur.

1- Covid-19 pandemisinde 1. Basamağın görev ve sorumluluk alanının net olarak belirlenmemesi:

Dünya Sağlık Örgütü'nün Şubat ayında pandemi ilan etmesi sonrasında, Ülkemizde ilk vakalar Mart ayı ortalarında görülmeye başladı. İlk vakalar görülmeden önce pandemi hastanelerinde planlamalar yapıldı. İlk vakaların nasıl karşılanacağı, testi kimin nasıl yapacağı, hastanın nereye yatırılacağı, tedavisinde neler verileceği, takibin hangi parametreler ile yapılacağı, hangi hastaların yoğun bakıma transfer edileceği, yoğun bakımda yapılacak işlemler ve tedaviler önceden belirlendi. Rehberler/algoritmalar oluşturuldu. Ancak bu süreçte salgın yönetiminde 1. Basamak hekimlerinin görev ve sorumluluklarının belirlenmedi. Uzunca bir süre ASM'lerin pandemi yönetiminde nerede duracağı belli değildi.

'Sağlık Bakanlığı durmadan birtakım emirler gönderiyor. Motivasyon için bu emir ne için gönderilmiş, arka planı nedir ne ise yarar? Bunun muhakkak bize izah edilmesi gerekir. Asker savaşa gidiyor ama ne yapacak bilmiyor!!'

'Yetersiz iletişim en büyük sorunlarından başında geliyor. Misal vermek gerekirse tedavi protokolleri değişiyor, rapor prosedürü değişiyor. Bu konuda bize kuru bir yazı geliyor. Bize o kadar çok yazı geliyor ki artık hangisi mühim hangisi gereksiz bir duyarsızlık oluşuyor. Günlük pratik içerisinde bütün yazıları okumak nerede ise imkânsız. Tamam bazen devlet dili uzun yazılarla gerektirebilir ama kısa notlar şekline özetlemeler yapılabilir.'

'ASM ve aile hekimleri ile alakalı net bir planlama yapılmadı. Hem günlük tüm rutinlere devam edin (ama aslında edilmeyebilir de!) ama kovid le alakalı şunları şunları da yapın, esnek olabilirsiniz ama çok ta esnek olmayın, tabii ki bu dönemde hayati olmayan işleri geri plana atabilirsiniz, ama vatandaşı da üzmemeyin!!'

2 - Yaklaşık altı aydır ASM'lerde hasta sayısındaki artış:

Bu süreçte hastanelere erişemeyen, randevu bulamayan, bulaş riski nedeniyle gitmekten çekinen birçok hasta ASM'lerde ciddi yoğunluk oluşturdu.

'Covid ASM de olmaz inancı, hazır her yer boş iken iş yok iken ehliyeti değiştireyim kolaylığı, devam eden enjeksiyonlar, aşıya gelen çocuklar ve aileleri ile covid testim ne çıkmış diye gelenlerin aynı ortamda buluşmaları maalesef hem bizi hem de bize gelenleri riske atmaktadır..'

3- Kişisel koruyucu ekipman kısıtlılığı/maliyeti:

Bu süreçte dezenfektan, maske eldiven ihtiyaçları had safhaya ulaştı.

'Halen dahi 2-3 haftada bir birim başına 1 kutu cerrahi maske veriliyor, Eldiven harcaması miktar ve fiyatların artması ile 5 katına çıktı.'

4- Yoğun iş yükü altında hasta ve temaslıları arama görevinin zorlukları:

Pozitif veya vaka temaslı olup evde izolasyonda olanlara yönelik aile hekimleri tarafından izolasyonun 1,4,7,11,14. günlerinde yapılan "Özellikli Hasta İzlemleri" aile hekimlerinin iş yükünü ciddi manada arttırıyor.

'Hastaları günlük arama işi mesela. Evet kulağa mantıklı geliyor olabilir ama düşünün 100 hasta arayacaksınız. Hasta başı 3 dakika ayırsan 300 dk. Eder. Yani 5 saat. 8 saatlik bir mesainin 5 saatini bu işe ayıran bir aile hekimi başka hangi işi yapabilir acaba?'

'Örneğin benim bugün aramam gereken kişi sayısı 48 idi. İlk aramada Ulaşılamayanların tekrar aranması veya onların geri dönüş aramalarını düşündüğümüzde ciddi vakit alıyor.'

'Bugün hastamı ihbar ettim 15 dk sonra beni telefon ile tehdit etti. Gel de bu hastayı her gün ara..'

5- Yanlış/hatalı evde izolasyon kararları:

Pozitif kişi ile aynı mernis adresindeki herkes otomatik olarak vaka temaslı diye izolasyon/izlem listesine düşüyor. Ama hastanın oğlu/kızı başka ilde yaşıyor, adresi değiştirmemiş oluyor. Şüpheli hasta hastaneye yatış veriliyor, aynı evde yaşayanlar izolasyon/izlem listesinde. Hastada 2 PCR negatif çıkıyor, değerlendirme sonucu covid ekarte ile taburcu ediliyor, ancak temaslıları hala izlemde kalıyor.

6- Filyasyon ile ilgili sorunlar:

Gerek pozitif gerekse vaka temaslı kişilerin bilgilerinin aile hekimlerinin kullandığı yazılım sistemlerine geç yansımaları neticesinde, hastalar ile erken iletişim kurulamaması ciddi bir sorun. Bunun sonucu olarak tedavi ve rapor işlerinde sıkıntılar yaşanıyor. Filyasyona birinci basamak hekimleri çıkıyor, pozitif çıkan vakaları değerlendirerek tedavisini düzenliyor, ama bunu yaparken sadece hastanın verdiği bilgiler doğrultusunda bir karar vererek tedavi planlanıyor herhangi bir test tahlil yapılmıyor, bu durum sıkıntılı bir durum olarak karşımıza çıkıyor.

Filyasyon ekip sayısının yetersizliği ve iyi organizasyon yapılmaması sorunlar doğuruyor.

7- İstirahat raporu sorunları:

'Birinci basamakta bizim en fazla zorlandığımız durumlardan biri vaka temaslı, veya pozitif evde izlenecek hastalar için bu karar verildikten sonra hastalara "istirahat raporunu aile hekimi düzenleyecek" denip bize yönlendirilmesi. Bunda da bir ortak hareket yok, kimine idari izin belgesi kimine rapor. Merak ettiğim şu: Bu hastaların teşhisleri hastanede konuyor, istirahat raporları da o sırada düzenlenemiyor mu? Bu kişilerin rapor talepleri için ettiği telefonlar ciddi manada poliklinik hizmetlerine sekte vuruyor..'

'Sürekli gayri resmi işler yapıyoruz. Şüpheli, işe gitmemiş, negatif çıkmış, Geçmişe dönük rapor? Verin. İşyerinde temaslı hasta var? Listeye düşmemiş hasta ama işveren rapor alın demiş.. Hocam sen rapor vermezsen işveren kovacak. Adam şehir dışında nasıl rapor vereceğim? Ver gitsin korona dönemindeyiz. Vs vs vs' .

'Hocam işyerinden gönderdiler, rapor al dediler'..

'Hocam covid testim negatif çıktı, işyerinden rapor al dediler'

'Hocam hastane rapor vermedi, aile hekiminden alabilirsin dedi'

'Hocam testim negatif çıktı, işyerinden git çalışabilir diye kağıt al dediler'

'İşyeri hekimi testin negatifmiş ama tomografin pozitifmiş, aile hekiminden yazı getir dedi'

"İşe gitmezsem (rapor verebileceğimi söylediğim halde) işimi kaybederim" diyen negatif vakayı ikna edemeyeceğimi düşündüm maalesef...(semptomu olup test sonucu negatif çıksa bile listede oluyorlar)

8- İzlemede ve sonrasında Tedavi ve takip sorunları:

Evde 5 günlük tedavi sonrası devam eden şikayetlerde tedavinin nasıl devam edeceği belirsizliği, İzolasyonun sonlandırılmasındaki belirsizlik ve hastaların bu konudaki endişeleri..

Düşük molekül ağırlıklı heparin uygulaması için hastanın ASM-Evde bakım-112 arasında kalması. Taburculukta eğitimi veriliyor deniyor, ancak sorunlar var, yalnız yaşayan, yaşlılarda sıkıntı yaşıyor.

9- Medyada yanlış bilgilendirme, Aşı sorunu:

Yetkililerin ve bazı hocaların TV ekranlardaki yönlendirmeleri sonucu toplumda oluşan yanlış kanaat sonucunda bugünlerde ve önümüzdeki 2-3 ay devam edecek olan Pnömonik ve Grip aşısı talebinin ASM lerde oluşturduğu yoğunluk..

'Aşı meselesi; Yaklaşık 1000 adet 65 yaş üstü ve kronik hastalığı olan hastam var. Şu ana kadar gelen aşı sayısı 20. Her gün gelip soran yaklaşık 30 kadar hasta var. Yani zaten riskli grubu daha da riske atıyoruz. Daha da kötüsü sanki bu aşı Covid aşısı gibi bir imaj oluşmuş. 60 yaşında beyamcaya aşı yok deyince sanki onu ölüme terk etmiş doktor gibi bir psikolojiye sokuyor bizi. Bunlar sadece söylenen kesim. Hele çocuklarına canhıraş bu aşığı yaptırmaya gelen ebeveynler kavga sebebi oluyor.'

'Aşı gecikirse hayatı tehlikeye girecekmiş tarzında bir inanç var maalesef..'

10- Birinci basamakta düzenli test yapılmaması sorunu:

Aile Hekimleri ve Aile Sağlığı Çalışanlarına belli periyodlarla Covid-19 PCR ve Antikor testi yapılmaması, Cezaevi personeline her ay yapılıyor, Futbolculara yapılıyor, Bilmediğimiz başka meslek gruplarına da belki yapılıyor??

11- Maddi konular, maaş kesintisi özlük hakları sorunları:

Sağlık çalışanlarını motive edebilecek para meselesi bile öyle bir sunuldu ki. Evet çok çalıştınız, risk aldınız ama işte al sana 3 bin TL. gibi bir şey ortaya çıktı. Karşıdaki kitle bu kadar naif ve o verilecek paraya çok ta muhtaç olmayınca olay çok kaba kaçıyor. Olayın başındaki ilk şevkle insanlar zaten para talep etmedi ki.

Hastalığa yakalanan sağlıkçıların para kesintisi yaşaması.. Hele ki ölenlerin en azından geride kalacaklar için bir güvence olmaması motivasyon kırıcı. 3 bin TL den evvel bunun vurgulanması gerekirdi.

80 yaşında amca bu hafta içinde (iyi niyetle); "Size de bişeyler (para) verecekler, o da verirlerse..." tarzında konuştu... Şimdiye kadar yapılan tüm izlem takip vs.nin maddi karşılık için yapıldığı şeklinde bir intiba oluşturacak, saygınlık ve empati zarar görecektir...

Tek birimli ASM'lerde çalışan hekim ve aile sağlığı çalışanlarından covid hastalığı ya da karantina sürecinde maaş kesintisi yapılması..

.. tükenmişlik sendromuna doğru gidiyoruz...

Sonuç:

Sonuç olarak COVID-19 savaşında, hem ön hazırlık, hem tanı desteği, hem hasta takibi, hem temaslı takibi, hem de uzun dönem komplikasyonların yönetiminde birinci basamak sağlık çalışanları ön saflarda mücadele etmiş ve etmeye devam edecektir.

Yukarıda kısmen belirleyebildiğimiz sorunların çözümü için yetkili otoritelerin çaba göstereceğini umuyor, bu savaşın başarıyla sürdürülmesi için birinci basamağın güçlendirilmesi gerektiğine inanıyoruz.

Bu süreçte hastalığa yakalanan ekip arkadaşlarımızı, bu savaşta başarılarımızı belgeleyen omzumuzdaki rütbeler olarak görüyor, vefat eden meslektaşlarımızın ruhlarının şad olmasını diliyoruz.

RESTRIKTİF HASTALIKLARDA TELEMEDİCİNE

Doç. Dr. Gökşen Kuran Aslan
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Sağlık Bilimleri Fakültesi
Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü

Restriktif akciğer hastalıkları spirometride restriktif patern ile karakterize heterojen bir hastalık grubudur. İntrinsik grup akciğer parankiminin tutulumuyla seyreden hastalıkları ve ekstrinsik grup nöromusküler hastalıklar, obezite ve kifoskolyoz, plevral hastalıklar gibi ekstraparenkimal bozuklukları içerir. Her iki durumda da pulmoner mekaniklerdeki restriksiyona bağlı olarak akciğer hacimleri azalır. Çoğu zaman periferik kas zayıflığı, efor dispnesi ve egzersiz kapasitesinde azalma gibi bulgular hastalığa eşlik eder. Bu nedenle farmakolojik tedavi, izlem ve uzun dönem tedavilerinde rehabilitasyon önemlidir.

Tele-medicine, sağlık hizmetlerinin elektronik iletişim sistemlerini kullanarak uzak mesafelere taşınmasıdır. Bilgi ve iletişim teknolojisindeki gelişmeler tele-medicine uygulamalarının kullanımının artmasına ve sağlıkta pek çok alanda yaygınlaşmasına neden olmuştur. Özellikle kronik hastalığa sahip bireylerin tedaviye ulaşmadaki engellerinden biri olan sağlık merkezlerine ulaşım, transfer vb sorunlara güncel olarak COVID-19 pandemisi eklenmiştir. Bulaş ihtimali nedeniyle kronik hastalığı olan bireylerin genel olarak sağlık hizmetlerine ve erişimi son derece kısıtlanmıştır. Telemedicine uygulamalarının, sağlık hizmetlerine erişimi sağlamak, aynı zamanda sağlık harcamalarını azaltmak ve geleneksel yöntemlere benzer sonuçlar elde etmek açısından umut verici olduğu düşünülmektedir.

Tele-rehabilitasyon; tele-medicine kavramının bir dalıdır, bilgi ve iletişim teknolojilerinin kullanılmasıyla rehabilitasyon hizmetine uzaktan erişim sağlanmasıdır. Günümüzde bilgi ve iletişim teknolojilerinde görülen hızlı gelişim, rehabilitasyonun etkin ve uygun maliyetli olarak ihtiyacı olan bireylere ulaştırılmasına imkan sağlayabilmektedir.

Tele medicine uygulamalarında, dinlenme ve aktiviteler sırasında farklı ortamlarda fiziksel, fizyolojik ve biyokimyasal parametreleri değerlendirmek için giyilebilir sensörler ve akıllı telefon uygulamaları, minyatür işlemciler, vücut alanı ağları ve kablosuz veri aktarım teknolojileri gibi pek çok cihaz kullanılmaktadır. Telerehabilitasyon, evde video konferans, merkezden uydu merkezine video konferans, cep telefonu tabanlı egzersiz programları, video konferans ve telefon desteğinin kombinasyonu ve web tabanlı kendini izlem şeklinde uygulanabilmektedir. Sağlık ekibi ve hasta arasındaki iletişim ayrıca e-günlükler, egzersiz boyunca nabız ve oksijen saturasyonu takibi, pedometre, akselerometre ile takip ve çevrimiçi anketler ve semptom takibi şeklinde sağlanabilmektedir.

Literatür incelendiğinde, solunum sistemi hastalıklarında tele-medicine ve tele-rehabilitasyon çoğunlukla KOAH'lı hastalarda uygulanmıştır. Restriktif hastalarda bu uygulamalar sınırlıdır.

İdiopatik pulmoner fibrozisli hastalarda tele-medicine şeklinde uygulanan evde bakım platformunun hastaların yaşam kalitesini iyileştirme potansiyeline sahip olduğu, hasta-doktor iletişimini kolaylaştırdığı ve acil durumlarda zamanında destek sağladığı gösterilmiştir.

Ağır nöromusküler hastalığı olan üç olgunun uzun dönem telemedicine ile takip edildiği bir çalışmada telemedicine sisteminin ev tedavisinde etkin olduğu ve hastaneye başvuru ihtiyacında azalma sağladığı gösterilmiştir.

Trucco ve ark. ları evde mekanik ventilatöre bağlı pediatrik ve genç nöromusküler hastalığı olan olgularda tele izlemin fizibilite, solunum alevlenmelerinin evde yönetimi ve hasta ile bakım verenlerin uyum ve memnuniyetlerinin iyileştirilmesi açısından cesaret verici sonuçlar gösterdiğini belirtmişlerdir.

Amiyotrofik lateral sklerozu (ALS) olan bireylerin bakımı için bireysel sağlık hizmeti sağlayıcıları veya multidisipliner bir ekip tarafından kullanıldığında, senkronize tele-sağlığın uygulanabilir, kabul edilebilir, yüz yüze bakımla karşılaştırılabilir sonuçlar üretebilir ve uygun maliyetli olabileceği bildirilmiştir. Asenkron tele-sağlığın, tam multidisipliner ziyaretlerin yerine veya akciğer fonksiyonunun, yürüyüşün / düşmelerin ve konuşmanın uzaktan izlenmesi için kullanılabilirliği sonucuna varılmıştır.

Güncel durumda dünyada ve ülkemizde COVID-19 pandemisi, kronik hastalığa sahip bireylerin sağlık hizmetlerine ulaşımını engelleyen önemli bir sorundur. COVID-19 bulaşı ve seyri açısından yüksek risk grubunda yer alan restriktif akciğer hastalığı olan bireylerin sosyal izolasyonu, takip ve tedavi gereksinimlerinin yeterince karşılanamamasına neden olmaktadır. Takip ve tedavinin devamlılığının sağlanabilmesi için alternatif ve tamamlayıcı yöntemlere olan ihtiyaç arttırmıştır. Tele-medicine uygulamaları bu gibi durumların varlığında önemli bir seçenek olarak düşünülebilir.

KAYNAKLAR

Ambrosino N, Makhabah DN, Sutanto YS. Tele-medicine in respiratory diseases. Multidisciplinary Respiratory Medicine 2017; 12:9.

Ambrosino N, Fracchia C. The role of tele-medicine in patients with respiratory diseases. Expert Rev Respir Med. 2017 Nov;11(11):893-900

Kahraman T. Koronavirüs Hastalığı (COVID-19) Pandemisi ve Telerehabilitasyon. İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi 2020; 5(2): 87-92.

Akıncı B, Zenginler Y. Tele Rehabilitasyon. Türkiye Klinikleri J Physiother Rehab-Special Topics, 2015; 1(1), 14-21.

Çavuşoğlu I, Yazgan YZ (2020). Pulmoner Rehabilitasyonda Teknoloji Kullanımı. İçinde Pulmoner Rehabilitasyon (Ed.: Hülya Harutoğlu), Hipokrat Yayınevi, 1. Basım, 675-683.

Baştürk P, Takinacı ZD. Pulmoner Rehabilitasyonda Mobil Uygulamalar ve İnternet Temelli Yaklaşımlar. İçinde

Pulmoner Rehabilitasyon (Ed.:Hülya Harutoğlu), Hipokrat Yayınevi, 1. Basım, 669-673.

Holland A., Ambrosino N. (2018) Pulmonary Rehabilitation in Restrictive Thoracic Disorders. In: Clini E., Holland A., Pitta F., Troosters T. (eds) Textbook of Pulmonary Rehabilitation. Springer, Cham.

Panagopoulos C , Malli F, Menychtas A, Smyrli EP, Georgountzou A, Daniil Z, Gourgoulisanis K, Tsanakas P , Maglogiannis I. Utilizing a Homecare Platform for Remote Monitoring of Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis.

Adv Exp Med Biol. 2017;989:177-187

Zamarrón C, Morete E, González F. Telemedicine system for the care of patients with neuromuscular disease and chronic respiratory failure. Arch Med Sci 2014; 10, 5: 1047-1051.

Trucco F, Pedemonte M, Racca F, Falsaperla R, Romano C, Wenzel A, D'Agostino A, Pistorio A, Tacchetti P, Bella C, Bruno C, Minetti C. Tele-monitoring in paediatric and young home-ventilated neuromuscular patients: A multicentre case-control trial. J Telemed Telecare 2019 Aug;25(7):414-424.

Haulman A, Geronimo A, Chahwala A, Simmons Z. The Use of Telehealth to Enhance Care in ALS and other Neuromuscular Disorders. Muscle Nerve 2020 Jun;61(6):682-691.

BİRİNCİ BASAMAK SAĞLIK KURULUŞLARINDA BRONŞİEKTAZİ TAKİBİ

Dr. Selda Kaynaş

Bronşiektazi ; Kronik öksürük , balgam, havayollarında anormal genişleme ,bronş duvar kalınlaşması karakterize bir hastalıktır.

Epidemiyolojisi kesin verilerle belli değildir ancak ülkelerin sağlık sistemlerinin gelişmişliği , çocukluk çağı enfeksiyon sıklığı ve yönetimi, aşılama programları ve tüberküloz yaygınlığı ile doğrudan ilişkilidir.

Patogenezi; enfeksiyon, bozulmuş drenaj, havayolu obstrüksiyonu veya savunma sisteminde defektler rol oynar. Patolojide ; Genişlemiş deforme bronşlar ,bronş duvarında destrüktif ve inflamatuvar değişiklikler, lümeninde koyu pürülan sekresyon , periferik bronşlar sekresyonla tıkalı fibroz doku gelişimi ile oblitere izlenir.

Etyoloji ; %40 hala idiopatikdir. Enfeksiyon sonrası bronş hasarı,anormal immün defans mekanizmaları, konjenital hastalıklar,mekanik obstrüksiyonu,inflamasyona bağlı pnömonitis,Fibrozise bağlı traksiyon,Kollajen vasküler hastalıklar,inflamatuvar barsak hastalıkları,Çöliak hastalığı,Sarı tırnak hastalığı ,Endometriozis,Amiloidoz bilinen sebeplerindedir.

1.Basamakta bronşiektazi takibinde öncelik hastalığı öngörüp önlemek ,önlenemediyse mortalite ve morbiditeyi azaltmaya çalışmaktır.

Öngöründe anamnezde; çocukluk çağında sık geçirilen sinopulmoner enfeksiyonlar ,kızamık ve boğmacaya ,adenovirüs,influenza ve herpes simplex ,tekrarlayan aspirasyonlar ve aspirasyon riskinde artış olan olgular,tüberküloz ,anozmi, kronik otitis media, sinüzit, işitme kaybı, steatore (yağlı dışkı), dirençli öksürük ve /veya dirençli astım kliniği, koroziv madde aspirasyonu , amonyak gibi maddelerin inhalasyonu , ağız kuruluğu , göz kuruluğu ,çomak parmak, romatizmal yakınlamalar(RA), SLE varlığı varlığı yol göstericidir.

Klinikte ; Ana semptom öksürük ve pürülan balgam, dispne , hemoptizi, göğüs ağrısı (genellikle non-plöretik) eşlik eden diğer semptomlardır.8 haftadan fazla aralıksız öksüren çocuk, persistan pürülan balgama ek olarak semptomları yıllardır olan ,sigara hikayesi olmayan, günlük balgam çıkaran , hemoptizi tarifleyen erişkin ,persistan lokalize öksürükle karakter değiştiren ral varlığı, hava yolu darlığı eşlik ediyorsa ronküs + wheezing varlığı uyarıcı niteliktedir.

Öngörü ve gidişata müdahale her zaman hastalığı önleyemeyebilir. Önlenemeyen hastalık varlığında radyolojik olarak hastalığın varlığının gösterilmesi, tedavi edilebilecek spesifik sebeplerin saptanması, fonksiyonel değerlendirme, ileri tedavi seçenekleri hasta hayat kalitesinin yükseltilmesi , mortalite ve morbiditeyi en aza indirmeye çalışmanın vazgeçilmez bileşenleridir.

Direk akciğer grafisi genellikle anormaldir ancak bulgular çoğu zaman nonspesifiktir, tram line bulgusu (kalınlaşmış bronş duvarını gösteren paralel çizgi), halka şeklinde veya kistik bazen içi hava sıvı seviyesi veren opasiteler görülebilir.

Yüksek rezolüsyonlu toraks bt bronşiektazi tanısında kullanılan en iyi yöntemdir. Bronşun iç çapı>eşlik eden arterin çapı ,en az 2cm lik bir segment boyunca bronş çapının azalmadan aynı kalması, kostal plevraya 1 cm lik mesafede bronş görülmesi, mediastinal plevraya komşu bronş görülmesi bronşiektazi tanısı için önemli bulgulardır.

Diğer tanısal yöntemler ; Bronkografi , Paranasal sinüs grafisi ve BT'si, mikrobiyolojik inceleme yöntemleri, solunum fonksiyon testleri ,6 dakika yürüme testi , bronkoskopidir.

Ek özellikleri olan hastalar dışında birinci basamak hekimleri tarafından takip edilebilir.Stabil hastalarda yılda 1, primer siliyer diskinezi ve immün yetmezliği olanlar yılda 4 kez kontrol edilebilir.Tüm çocuk hastalar, p. Aureginosa, atipik mikrobakteri ve MRSA kolonizasyonu olanlar,solunum fonksiyonları kötüleşen,senede 3'ten fazla atak geçiren , profilaktik antibiyotik tedavisi alan, immün yetmezliği olan, romatoid artrit ,inflamatuvar barsak hastalığı, ABPA 'sı olanlar , transplantasyon adayı olan hastalar uzman merkezlerde izlenmelidir.

Tedavide önemli basamaklar ;Akut atakların tedavisi ,bakteriyel yükün azaltılması , altta yatan hastalıkların tedavisi , aşırı inflamatuvar yanıtın azaltılması, bronşial hijyenin sağlanması, bronşial kanamaların kontrolü, aşırı hasarlı lob ve segmentlerin cerrahi olarak çıkarılmasıdır.

Atak : semptomların 1 veya daha fazlasında değişme (balgam miktarı, pürülansında artış,dispnede artış , solunum fonksiyonlarında düşme , halsizlik) veya yeni gelişen semptom (ateş, plörezi, hemoptizi). Ampirik oral antibiyotik ilk seçenek,önceden yapılmış balgam kültürü ve antibiyogram sonucu varsa seçim buna göre yapılır. Kolonize olmayan hastada amoksisilin 3x500 mg veya klaritromisin 2x500 mg ilk tercihtir.

H. Influenza kolonizasyonu veya yaygın bronşiektazi varlığında 3x1 gr amoksisilin ilk tercih, Psödomonas kolonizasyonu varlığında siprofloksasin ,inhale gentamisin/ tobramisin tercih edilebilir.Tedavi en az 14 gündür.

Profilatik antibiyotik tedavisi ; günlük oral antibiyotik siprofloksasin 500-1500 mg 2 veya 3 doza bölünmüş ya da her ayın 7 veya 14 günü, günlük veya haftada 3 gün makrolid: eritromisin 2x500 veya azitromisin 250 mg haftada 3 gün , aerosolize antibiyotik: tobramisin 300 2x1 ,gentamisin (bronkospazma dikkat),İntermittan intravenöz antibiyotik tedavisinden oluşmaktadır.

Altta yatan Hipo veya agamaglobulinemi ,yabancı cisim aspirasyonu ve ABPA gibi hastalıkların ve durumların tedavisi hastalığın önlenmesinde önemli rol oynar.

Bronşial hijyen; Solunum fizyoterapisi, postural drenaj , toraks perküsyonu , öksürme egzersizleri , solunum kontrolü manevraları, yeterli sistemik hidrasyon , nemlendirme ,serum fizyolojik nebülizasyonu, hiperozmolar sıvı nebülizasyonu , asetil sistein nebülizasyonu, kuru toz 350 mg Mannitol , aerosolize insan rekombinant Dnase

kullanımı gibi yöntemlerle tedavide çok yüksek etkinlik sağlayabilir.

Az miktarda hemoptizi , hemopteik kraşalar bu hastalıkta olağandır. Günlük 600 cc nin üzerindeki kanamalar hayatı tehdit eder. Kanayan alan hangi tarafta biliniyorsa hasta o taraf aşağıda kalacak şekilde yan yatırılır. Damar yolu açılır. Vital bulgular stabillemeye çalışılır. İleri merkeze sevk edilir.

1. basamak hekimleri bronşiektazi adayı olan hastalar öngörerek gerekli incelemenin yapılmasını sağlayarak, bronşiektazi varlığında atak sıklığını ,fonksiyonel kaybı azaltmaya yönelik takip ve tedaviyi yaparak ,gerekli hallerde ileri merkeze sevk ederek, hayatı tehdit edecek enfeksiyon , kanama ,solunum yetmezliği gibi durumlarda hastaların doğru yönlendirilmesini sağlayarak bu hastalıklar mücadeleye ciddi katkılar sağlayabilirler.

Parapnömonik Olgularda Cerrahi Yaklaşım

Op. Dr. Volkan ERDOĞU

Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Cerrahi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Eski Yunancada "pleuron" yan, kanat anlamına gelmekte ve sıklıkla mitoloji, zooloji, geometri gibi diğer alanlarda kullanılmaktaydı. Plevra Aristo'nun (MÖ.384-322) "Hayvanların Tarihi" (History of Animals) adlı eserinde yer almaktadır. Rönesans döneminde yapılan otopsiler ile plevra daha isabetli bir tanıma kavuşmuş. 1902 Plevral kavite ilk kez George Kelling tarafından yılında köpeklerde bir sistoskop ile incelenmiştir.

Parapnömonik efüzyon, akciğer enfeksiyonlarına sekonder olarak plevral boşlukta sıvı birikmesidir. Komplike parapnömonik sıvılar ise, antibiyotiklerle rezorbe olmayan ve drenajın gerekli olduğu sıvılardır. Bakteriyel pnömoni hastaların %57'sinde plevral efüzyon vardır ve bunlarında %10 kadarı komplike olarak ampiyeme dönüşür

•Colice GL, Curtis A, Deslauriers J, Heffner J, Light R, Littenberg B, et al. Medical and surgical treatment of parapneumonic effusions: an evidence-based guideline. Chest 2000; 118: 1158-71.

Plevral kavitede pü toplanması olarak tanımlanan ampiyem, plevral kaviteyi yaygın olarak tutabileceği gibi, septalarla bölünerek lokalize de olabilir. Ampiyem gelişen pnömoni olgularında hastanede yatış süresi uzamakta, mortalite artmaktadır. Bu yüzden parapnömonik sıvılar, erken dönemde tespit edilmeli, uygun antibiyotikler verilmeli ve gerekirse drene edilerek, ampiyeme dönüşmesi engellenmelidir.

Parapnömonik ampiyemde 1/3 olguda cerrahi gerekir. Hastanede kalış süresi 12-15 gün arasında değişir ve bu bir maliyet yaratır. Yıllık ABD' de bu nedenden dolayı 320 milyon dolar maliyet oluşmaktadır.

TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Antibiyoterapi
Tekrarlayan torasentez
Tüp torakostomi
İntraplevral fibrinolitik tedavi
Video-yardımlı torakoskopik cerrahi
Torakotomi dekortikasyon
Stoma, myoplasti, torakomyoplasti

Hipokrat ampiyemi ilk kez 2400 yıl önce tanımlamış ve interkostal insizyon ile drenaj sağlanarak ampiyemin tedavi edilebileceğini bildirmiştir (apse=drenaj). Hewitt 1876 yılında, lastik dren ve su altı drenajının tedavideki yerini göstermiştir.

American Thoracic Society (1962) Parapnömonik efüzyon-ampiyem sınıflandırması

Faz 1: Eksudatif faz
Faz 2: Fibrinoprülan faz
Faz 3: Organizasyon fazı

Faz 1 Eksudatif Faz (Komplike olmamış parapnömonik efüzyon)

0-2 hafta

Viseral plevra geçirgenliği artar

Proteinden zengin sıvı

Bakteri yok

Ph>7.2 Glukoz > 60 mg/dl; LDH <3xSerum LDH

Antibiyotik

Tekrarlayan torasentez

Faz 1 olgularda; Light'ın bu tip hastalara yaklaşımdaki önerisi, tedavi amaçlı torasentezin, plörezinin ilk tespit edildiği zaman uygulanması ve ikinci torasenteze rağmen yeniden sıvı toplanıyorsa ve plevral sıvının biyokimyasal değerlerinde giderek kötüleşme söz konusuysa, tüp drenaj uygulanması gerektirir.

•Light RW, Girard WM, Jenkinson SG, George RB. Parapneumonic effusions. Am J Med 1980; 69: 507-12

•American Collage of Chest Physicans (2000)

Faz 1 paraprnömonik efüzyon 49 pediatrik olgunun değerlendirilmesinde VATS daha kısa hastanede kalış üsresi nedeniyle tüp torakostomiye göre birinci basamak tedavi olabileceği belirtilmiş.

•Abdulhammed A.et al. Comparative Analysis of Chest Tube Thoracostomy and Video-Assisted Thoracoscopic Surgery in Empyema and Parapneumonic Effusion Associated with Pneumonia in Children. Surgical Infections 2008.

Faz 2-Fibrinoprülan faz (Komplike paraprnömonik efüzyon)

Enfeksiyon kontrol edilemezse alveolar alandaki bakteriler plevrayı kontamine eder
Ph<7.2; Glukoz <40mg/dl; LDH>1000 U/L
Multilokule, septalı sıvı
Kültür pozitif
1-6 hf
Erken dönem TT, Fibrinolitik tedavi, VATS

İlk torakoskopi uygulaması Hans Christian Jacobaeus (Stokholm Ü.Tıp Fak.'den) o yıllarda tbc. tedavisinde kullanılan, 'yapay pnömotoraks' ile kollaps için intraplevral pnömoliz tekniğini geliştirmiştir. Dr. Anton Stattler (1936) torakoskopi ile talk pudraj yöntemi kullanılmıştır. 1950-1980'li kadar torakoskopi uygulamaları, bu dar çerçeve içerisinde devam etmiştir. 90'lı yılların başında VATS toraks cerrahisine bir devrim yaratmış ve yaygın kullanım alanı bulmuştur. 1876'da "Büyük Evrensel Sözlük"te 15. ciltte "thoracoscopie" kelimesi torasik kavitenin eksplorasyonu olarak tanımlanmıştır. 1878'de basılan aynı ansiklopedinin 16. cildinde "torakoskop" daha detaylı bir anlatımla verilmiştir: "Instrument pour observer les altérations des voies respiratoires et de la poitrine."

Görüntü çözünürlüğünün artması, endoskopik cerrahi aletlerin ve staplerların gelişimiyle tanı yöntemi olduğu kadar tedavi yöntemi olarak da torakoskopi gündeme geldi. 1990'ların başında VATS, tanısal ve tarapotik amaçlı plevral sıvı, plevral aralık delokulasyonu akciğer ve plevra biyopsisi, bül rezeksiyonu, mediastinal kist ve kitle eksizyonu gibi pek çok operasyonda standart hale geldi.

VATS kullanım alanları - Tanısal-Terapotik

Plevra, akciğer, perikard, mediasten biopsileri
Plörödezis, plörektomi
Periferik pulmoner nodüllerin 'wedge' rezeksiyonu
Pnömotoraksta bül rezeksiyonu,
Perikarda yönelik bazı girişimler,
Mediastinal kistlerin eksizyonu,
Mediastinal evreleme
Sempatektomi ve lobektomi

VATS Avantajları

Düşük morbidite ve mortalite
Minimal kan kaybı
Daha az postoperatif ağrı
Kısa hastane yatış süresi

VATS - fibrinolitik tedavinin karşılaştırılması

Intraplevral fibrinolitik tedavi uygulamasının mortalite, hastanede kalış süresi veya cerrahi uygulanma oranını azaltmadığı görülmüştür.

•Maskell NA, Davies CW, Nunn AJ, Hedley EL, Gleeson FV, Miller R, et al. U.K. Controlled trial of intrapleural streptokinase for pleural infection. N Engl J Med 2005; 352: 865-74

Randomize kontrollü 5 çalışmayı içeren meta-analizinde (575 hasta) intraplevral fibrinolitik tedaviyi rutin olarak önermemiştir. Plaseboya göre cerrahi ihtiyacı azaltmamıştır.

•Tokuda Y, Matsushima D, Stein GH, Miyagi S. Intrapleural fibrinolytic agents for empyema and complicated parapneumonic effusions: a meta-analysis. Chest 2006; 129: 783-9

Faz 2 komplike paraprnömonik efüzyon tedavisinde; VATS, 91% başarı, fibrinolitik tedavi,41% başarı. Ortalama hastanede kalış 8,7 vs 12,8 gün

•Wait MA, Sharma S, Hohn J, et al. A randomised trial of empyema therapy. Chest 1997;111:1548-1551

32 Hasta VATS: 2 gün vs Fibrinolitik tdv: 4 gün

•Fayez Kheir et al. Intrapleural Fibrinolytic Therapy versus Early Medical Thoracoscopy for Treatment of Pleural Infection. Randomized Controlled Clinical Trial. Annals of the American Thoracic Society 2020. Volume 17, Issue 8

Faz 2 Paraprnömonik efüzyonda başarısızlık oranları (2000 Olgu)

- 1- Medikal
- 2- Torasentez
- 3- Tüp Torakostomi (%40)
- 4- Fibrinolitik Tedavi (%15)
- 5- VATS (%0)
- 6- Torakotomi (%10)

•Colice GL, Curtis A, Deslauriers J, et al. Medical and surgical treatment of parapneumonic effusions. An evidence based guideline. Chest 2000;118:1158-1171

•The American College of Chest Physicians in 2000 reviewed stage II empyema patients treated with

Evre 5-7 ampiyemli 44 olguya VATS ile delokülasyon ve dekortikasyon ameliyatı uygulandı ve %100 klinik ve radyolojik düzelme sağlandı.

•Metin M, Yeginsu A, Sayar A, Alzafer S, Solak O, Ozgul A, et al. Treatment of multiloculated empyema thoracis using minimally invasive methods. Singapore Med J 2010; 51: 242-6

Faz 2 paraprnömonik efüzyonlarda; 30 Uniportal VATS; 34 Torakotomi

Daha az kanama: 118 ± 80ml vs 247 ± 140ml P<0.001

Kısa dren süresi: 5,6 ± 1,4 vs 10,6 ± 4,4 gün P<0.001

Kısa hastanede kalış süresi 6,7 ± 1,9 vs 12,2 ± 4,7 gün, P<0.001

Daha az komplikasyon 10% vs 16%, P<0.001

Daha kısa ameliyat süresi

•Stefano Bongiolatti, et al. Uniportal thoracoscopic decortication for pleural empyema and the role of ultrasonographic preoperative staging. Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery, Volume 24, Issue 4, April 2017

AWAKE (UYANIK) –NON İNTUBATED VATS

Non entübe
Anestezi seçimi (lokal Anestezi, Sedasyon, Sedoanaljezi)
Endikasyonlar
Riskli olgular
Basit ve kolay girişimler
Kontrendikasyonlar
Hemodinamik açıdan stabil olmayan hastalar
Beklenen zor hava yolu yönetimi
Obezite (BMI>30)
Beklenen yoğun/geniş plevral adezyonlar
Deneyimsiz cerrahi ekip
eniş /santral pulmoner lezyonlar (>6 cm)

Medikal Torakoskopi

Menzies ve ark. 102 olguluk serilerinde mortalite oluşmamış ve olguların %1,9 major komplikasyon, %5,5'inde ise minör komplikasyon gelişmiştir. Bu açıdan bakıldığında medikal torakoskopi, bronkoskopi kadar düşük mortalite ve morbiditeye sahip bir işlemdir.
•Menzies R, Charbonneau M. Ann Intern Med 1991;114:271-6

FAZ 3- Organizasyon Evresi

Son evre
Plevral korteks-viserral ve parietal
Multilokule-plevral peel
Azalmış ventilasyon, ventilasyon perfüzyonun bozulması (restriktif sendrom)
Fibrotoraks-interkostal mesafe daralır
Bakteri olabilir ancak bakteri eredike edilse bile durum geri dönüşsüzdür.
Tedavi VATS, Torakotomi dekortikasyon, Ertelenmiş dekortikasyon

Tedavi edilmeyen Organizasyon Fazı

Komplike efüzyon, ampiyem
Fibrotoraks
Ampiyema nesasiatis
Bronkoplevral fistül
Pericardit, medastinit, osteomyelit
İnfeksiyonun başka organlara metastazı (serabral abse)

Faz 3 Ampiyem; VATS vs Torakotomi

Minimal invaziv, güvenli, kısa yatış süresi, daha tolere edilebilir ve daha etkili

*Martin Reichert et al. Thoracotomy versus video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) in stage III empyema—an analysis of 217 consecutive patients. Surgical Endoscopy 2017. volume 32, pages 2664–2675

VATS torakotomiye geçiş

>2 hf gecikme

Gram negatif mikroorganizma

•Lardinois D, Gock M, Pezzetta E, Buchli C, Rousson V, Furrer M, Ris HB. Ann Thorac Surg. 2005 Jun; 79(6):1851-6

Kronik Ampiyem

Tüp drenaj

Açık drenaj (Eloesser metodu, stoma)

Dekortikasyon +/- rezeksiyon (haraplanmış akciğer mevcut ise)

Torako/myoplastik

Torakostomi

Genel durumu bozuk düşükün hastalarda uygulanır

*Basit tipte 1-2 kot parsiyel olarak, kavitenin en alt kısmına gelecek şekilde rezeke edilir ve buradan kalın bir dren yerleştirilir

*Daha komplike olan diğer yöntemde 2 veya daha fazla kot parsiyel olarak rezeke edilir (Eloesser flap). Cilt stoma ağzına sütüre edilir.

Günlük pansumanlar ve yıkamalarla takip edilir. Plevral boşlukta granülasyon dokusu daha kolay oluşur ve kademeli olarak obliterasyon gelişir. Avantajı drenajın daha kolay olması ve torba gerektirmemesidir

Elosser Flap

Ampiyem veya periferik akciğer abselerinde kronik drenajın sağlanması amacıyla kullanılır

Sebsis ile mücadele

Malnutrisyonu düzeltmek

COVID 19 YOĞUN BAKIMDA KARDİYOPULMONER RESÜSİTASYON

Prof. Dr. Nurcan Doruk

*Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD Öğretim Üyesi
Resüsitasyon Derneği Yönetim Kurulu Üyesi*

Kardiyopulmoner Resüsitasyon (KPR); kalbi ve solunumu durmuş kişiye yapılan müdahalelerin tümüdür. İnsanlar pek çok nedene bağlı olarak arrest olabilirler, erişkin hastalar sıklıkla kardiyak nedenlere bağlı arrest olmaktadır. Covid 19 tanılı hastalarda ise sıklıkla hipoksi ve tromboembolik nedenlere bağlı olarak arrest görülür.

Covid 19 başlıca aerosol yoluyla bulaştığı bilinen bir hastalıktır. KPR aerosol oluşturma açısından yüksek riskli olarak kabul edilmektedir(1, 2). Bu nedenle Covid 19 hastalarında KPR özelliğlidir.

KPR'de ileri hava yolu yönetimi için gerekli olan balon maske uygulaması ve entübasyon işlemleri aerosol oluşturma açısından yüksek riskli olarak kabul edilmektedir(1, 2). Göğüs kompresyonlarının ise küçük miktarda tidal hacim oluşturduğu ve ekspiryum esnasında aerosol yaydığı belirtilmiştir(3, 4, 5). Bu nedenle KPR sırasında aerosol yayılımını önleyici tedbirlerin alınması zorunlu hale gelmiştir. Bu durum ile ilgili olarak yapılan bir araştırmada entübe olmayan hastalar için aerosol yayılımını önleyici bariyer kullanılması ve entübe hastalarda da hastanın ventilatörden ayrılmadan resüsite edilmesinin ortama aerosol yayılımını önemli ölçüde azalttığı tespit edilmiştir(6).

KPR esnasında aerosol yayılımını azaltıcı önlemlerin yanısıra uygulayıcılarında üst seviye önlemler alması gerekmektedir. Resüsitasyon rehberlerinin hepsi önceliğin kurtarıcının güvenliği olduğunu vurgulamaktadır(3, 7). Hastaya müdahale etmeden önce kişisel koruyucu ekipman (KKE) giyinme ile harcanacak süre kardiyak arrest halindeki hastaya göğüs kompresyonları veya defibrilasyon uygulamasını geciktirebilir ve bu gecikme hastanın hayatta kalma şansını azaltabilir. Ancak; Covid-19'lu hastaya KKE olmadan müdahale eden ve enfekte olan bir sağlık çalışanı hem Covid-19 ile enfekte olmamış olan hastaları hem de diğer çalışma arkadaşlarını riske atmakta ve ayrıca zaten iş yükü fazla olan ekibinin sayısının daha da azalmasına yol açarak iş yoğunluğunun artmasına neden olmaktadır. Bu yüzden kurtarıcılarının kendilerini ve çalışma arkadaşlarını gereksiz temastan koruması kritik öneme sahiptir(1, 8).

COVID-19 Hastalarda İleri Yaşam Desteği Algoritması (Şekil1)

Arrest nedeni ne olursa olsun kritik durumdaki hastalarda klinik durum benzerdir. Solunumsal, kardiyovasküler ve nörolojik sistemlerde bozulma ile kendini gösterir. Covid 19 yoğun bakımda yatan hastalarda öncelikle arrest olma olasılığı yüksek olan hastaları arrest olmadan tespit ederek gerekli müdahaleleri yapmak hastanın hayatta kalma şansını arttırmaktadır. Bu amaçla erken uyarı skorları kullanılmaktadır. Fizyolojik parametrelerden oluşan bu skorlama sistemlerinin kullanılması akut hastaların erken saptanmasını sağlayacaktır.

Aşağıda Covid 19 tanılı hastaya yapılacak KPR girişimleri maddeler halinde sıralanmıştır(10).

Entübe olmayan hasta

- 1-Resüsitasyon girişimleri sırasında uygulayıcılar mutlaka KKE kullanmalıdır.
- 2-Kendiliğinden şişen balon ve hava yolu (maske, supraglottik airway, trakeal tüp) arasında ekspiryum ile atılan havayı filtreleyecek viral filtre (ısı ve nem değiştirici filtre) veya yüksek etkinlikli partikül tutucu filtre (HEPA) kullanılmalı
- 3-Hasta yanıt vermiyor ve normal solumuyorsa yardım çağırın.
- 4-Yaşam/nabız belirtilerini kontrol ediniz. Nefesleri dinlemeyiniz veya yanağınızı hastanın yüzüne yaklaştırmayınız.
- 5-Bir kişiyi defibrilatörü getirmesi için yönlendiriniz.
- 6-Eğer defibrilatöre hemen ulaşabiliyorsanız defibrilatörü açın, pedleri yerleştiriniz ve ritim ventriküler fibrilasyon/nabızsız ventriküler taşikardi (VF/nVT) ise şok veriniz. Hastada VF/nVT devam ediyorsa ve siz KKE giydyseniz göğüs kompresyonlarına başlayınız. Aksi takdirde, diğer sağlık çalışanları KKE" leri giyerken siz iki ek şok veriniz (eğer endikasyon varsa).
- 7-Eğer OED kullanıyorsanız yönergeleri takip edin ve endike ise şok veriniz; KKE" leri giyene kadar göğüs kompresyonlarına başlamayınız.
- 8-KKE" ler olmadan göğüs kompresyonu veya hava yolu girişimlerini uygulamayınız.
- 9-Odadaki veya yatak başındaki personel sayısını kısıtlayınız.
- 10-Yaşam belirtisi yoksa göğüs kompresyonlarını başlatınız (balon-maske gelene kadar devam ediniz)
- 11-Eğer hastanın üzerinde yoksa oksijen maskesi takın ve oksijen veriniz. Oksijen maskesini balon-maske gelene kadar hastanın yüzünde kalmasını sağlayınız.
- 12-Balon-maske geldiğinde kompresyon:ventilasyona 30:2 oranında devam ediniz. Kendiliğinden şişen balon ile hava yolu (maske, supraglottikairway, trakeal tüp) arasında ekspiryum havasını filtreleyecek viral bir filtre (HME veya HEPA filtre) olduğundan emin olunuz.
- 13-Balon-maske ile ventilasyon en aza indirilmeli ve deneyimli personel ile 2 kişi tekniği kullanılarak gerçekleştirilmelidir çünkü uyumsuz bir maske/yetersiz kapatma aerosol oluşumuna neden olacaktır. Kompresyonları yapan kişi balonu sıkamak için durabilir.
- 14-Hava yolunda deneyimli bir personel supraglottik hava yolu aracını yerleştirmeli veya balon maske ventilasyonunu en aza indirmek üzere erken entübe etmelidir. Endotrakeal entübasyon için videolaringoskop kullanın. Videolaringoskop kullanımı entübasyon yapan kişinin hastanın ağızından daha uzak durmasını sağlayacaktır.
- 15-Eğer supraglottik hava yolu aracı yerleştirilmişse, ventilasyonu sağlamak için kompresyonlara ara vererek 30:2 kompresyon:ventilasyon oranını uygulayınız. Bu supraglottik hava yolu aracı ve larinks arasından hava kaçığı nedeniyle oluşabilecek aerosol yayma riskini en aza indirecektir.
- 16-Eğer uzun süre KPR uygulamak gerekiyorsa, deneyimli olduğunuz bir mekanik göğüs kompresyon cihazını kullanınız.
- 17-Kendi kendinize bulaşı önlemek için KKE"nin güvenli bir şekilde çıkarılmasını sağlayınız.

Entübe hasta

- 1-Kurtarıcılar havadan bulaşı önleyecek KKE" ler giymelidirler.
- 2-Entübe ve mekanik ventilasyon uygulanan hastada kardiyak arrest gelişmesi durumunda aerosol oluşumundan kaçınmak için KPR" yi başlatırken ventilatör devresini ayırmayınız.
- 3-FiO2" yi % 100'e yükseltin ve ventilatörü 10/dk soluk olacak şekilde ayarlayınız.
- 4-Kardiyak arreste neden olabilecek tıkanmış filtre, yüksek oto-PEEP ile hava hapsi veya mekanik bir arıza gibi durumların olmadığından emin olmak için hızlı bir şekilde ventilatörü ve solunum devresini kontrol ediniz.
- 5-Aerosol yayılımını en aza indirmek için ventilatörün ayrılması ile ilgili tüpün ayrılmadan önce klempe edilmesi, viral filtrelerin kullanılması gibi kılavuzları takip ediniz.

Prone pozisyonundaki hastalarda resüsitasyon

Oksijenasyonu iyileştirebileceğinden Covid-19 hastaları sıklıkla prone pozisyonda tedavi edilmektedir. Bu hastaların çoğunluğu entübe edilmiş olacaktırlar ancak bazı durumlarda uyanık entübe olmayan Covid-19 hastaları da prone pozisyonda tedavi edilebilir.

Entübe olmayan prone pozisyonundaki hastada kardiyak arrest durumunda, KKE"leri giyerken göğüs kompresyonlarına başlamadan önce hastanın hızlı bir şekilde supine pozisyona dönmesini sağlayınız.

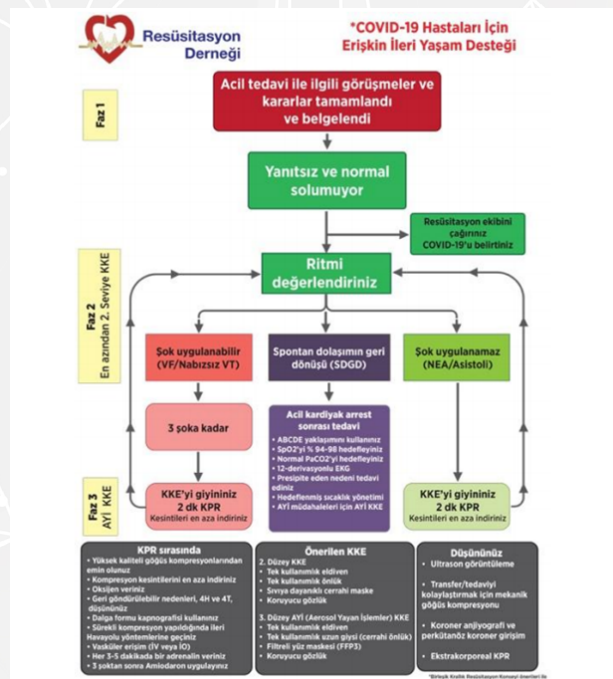
Prone pozisyonda entübe hastada kardiyak arrest durumunda hastanın sırtından basarak göğüs kompresyonları uygulanabilir. Bu, resüsitasyon ekibi hastayı aşağıdaki gibi supine pozisyona çevirmeye hazırlandığı sırada vital organlarda perfüzyonu sağlayabilir.

1. Kurtarıcılar havadan bulaşı önleyecek KKE" ler giymelidirler.
2. Skalpulalar (kürek kemiği) arasına genelde uygulanan derinlik ve hızda (5- 6 cm derinlikte ve saniyede 2 olacak şekilde) kompresyon uygulayınız.

3. Aşağıdaki durumlarda hastayı sırtüstü çeviriniz;
 - a. Kompresyonlar etkisizse arteriyel hatta bakınız ve diyastolik kan basıncının 25 mmHg'dan yüksek olmasını hedefleyiniz.
 - b. Müdahaleler hastanın sırt üstü dönmesini gerektiriyorsa örn.; hava yolu problemleri için
 - c. Hızlıca dolaşım geri döndürülemezse (dakikalar içinde)
4. Hastanın sırt üstü dönmesi ekstra yardım gerektirir bunu erkenden planlayınız.
5. Prone pozisyonda defibrilatör pedleri Anterior-posterior (ön ve arka) veya Biaksiller (her iki koltuk altı) yerleştirilebilir(g).

KAYNAKLAR

- 1-Cook TM. Personal protective equipment during the COVID-19 pandemic- a narrative review, Anaesthesia, 2020, 75(7), 920-927.
- 2-Gralton, J, Tovey, E, McLaws, ML, Rawlinson, WD, The role of particle size in aerosolised pathogen transmission: a review, Journal of Infection, 2011, 62, 1-13.
- 3-Perkins GD et al. International Liaison Committee on Resuscitation: COVID-19 Consensus on Science, Treatment Recommendations and Task Force Insights. Resuscitation 2020 in press
- 4-Deakin, CD, O'Neill, JF, Tabor, T, Does compression-only cardiopulmonary resuscitation generate adequate passive ventilation during cardiac arrest? Resuscitation, 2007, 75, 53-9
- 5-Couper, K, Taylor-Phillips, S, Grove, A et al, COVID-19 in cardiac arrest and infection risk to rescuers: a systematic review, Resuscitation, 2020, 151, 59-66.
- 6-Azzam A, Paroya, DO, Barrier Techniques to Reduce Aerosolization During Cardiopulmonary Resuscitation. Letter to editör. www.ccejournal.org DOI: 10.1097/CCE.000000000000161.
- 7-Perkins, GD, Handley, AJ et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 2, Adult basic life support and automated external defibrillation. Resuscitation, 2015, 95, 81- 99
- 8-Rational use of personal protective equipment (PPE) for coronavirus disease (COVID-19). Interim guidance 19 March 2020, World Health Organization <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331498>. (accessed 23.05.2020.)
- 9-Edelson DP, Sasson C, Chan PS, et al; American Heart Association ECC Interim COVID Guidance Authors: Interim guidance for basic and advanced life support in adults, children, and neonates with suspected or confirmed COVID-19: From the Emergency Cardiovascular Care Committee and Get With The Guidelines-Resuscitation Adult and Pediatric Task Forces of the American Heart Association. Circulation 2020; 141:e933-e943
- 10-Soar, J, Lott, C, BW et al Advanced Life Support in Adults, European Resuscitation Council Covid19 Guidelines section3. https://www.erc.edu/sites/5714e77d5e615861f0of7d18/pages/5e9ac62b4c84867335e4d1eb/files/ERC_covid19_pages.pdf?1591110476. (accessed 17.05.2020)



Şekil 1: Covid 19 tanılı hastada ileri yaşam desteği algoritması

50.yıl



TÜSAD

Türkiye
Solunum
Araştırmaları
Derneği