

Akciğer



Bu Sayıda

- ▶ **Önsöz**
Prof. Dr. Akın KAYA, Prof. Dr. Nurhan KÖKSAL
- ▶ **SGK Bu Uygulamayı Değiştirmelidir...**
Prof. Dr. Tevfik ÖZLÜ
- ▶ **İPF Tedavisinde Yeni İlaçlar**
Prof. Dr. Erdoğan ÇETİNKAYA, Yrd. Doç. Dr. Zehra YAŞAR
- ▶ **Astım KOAH Birlikteliği Sendromu (ACOS)**
Prof. Dr. Tevfik ÖZLÜ
- ▶ **Malign Plevral Efüzyon**
Prof. Dr. Muzaffer METİN
- ▶ **ARDS' de Mekanik Ventilasyon ve Yeni Modlar**
Prof. Dr. İrfan UÇGUN, Uzm. Dr. Taha GÜLLÜ
- ▶ **Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Oksijen Tedavisi**
Uzm. Dr. Fatma ÇİFTÇİ, Prof. Dr. Akın KAYA
- ▶ **Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)**
Prof. Dr. Özlem KÜÇÜK, Uzm. Dr. Çiğdem SOYDAL
- ▶ **Nargile**
Uzm. Dr. Fatmanur KARAKÖSE
- ▶ **Nefes Darlığı ve Akciğerde Kavitesi Olan Hasta**
Prof. Dr. Akın KAYA, Prof. Dr. Çetin ATASOY
- ▶ **Akut Toksik İnhalasyona Bağlı Akciğer Hasarı**
Doç. Dr. Mehmet BAYRAM
- ▶ **Güncel Literatür**
Prof. Dr. Kürşat UZUN
- ▶ **Kliniklerimizi Tanıyalım**
Uzm. Dr. Enver YALNIZ, Uzm. Dr. Onur Fevzi ERER
- ▶ **Fotoğrafçının Gördükleri**
Uzm. Dr. Abdullah KANSU



Prof. Dr. Akın KAYA

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara
E-mail: kayaakin@gmail.com



Prof. Dr. Nurhan KÖKSAL

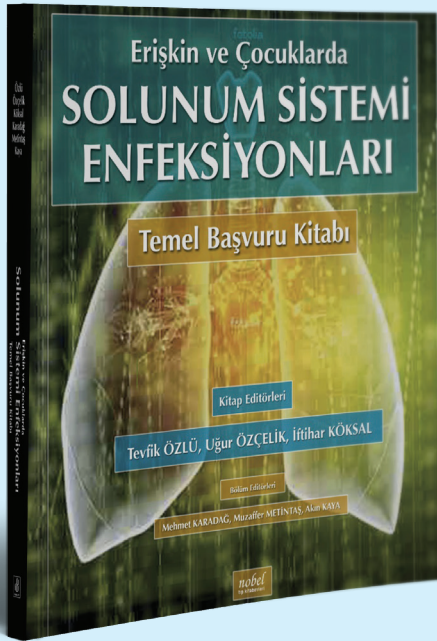
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Samsun
E-mail: knurhan@gmail.com

Değerli Meslektaşlarımız;

Akciğer Bülten 2015 ilk sayısını sizlere sunmaktan mutluluk duyuyoruz. Bu sayıda; İPF Tedavisinde Yeni İlaçlar, Astım KOAH Birlik-teliği Sendromu (ACOS), Malign Plevral Effüzyon ARDS'de Mekanik Ventilasyon ve Yeni Modlar ilgiyle okuyacağınız güncel konular olarak hazırlandı. SGK Bu Uygulamayı Değiştirmelidir konusunda Tevfik Özlü hocamın görüşlerini ve birikimlerini paylaştık. Klinik ve Radyolojik Olgular yine ilgi çekici... Kliniklerimizi Tanıyalım Köşesinde bu sayıda İzmir Dr. Suat Seren Hastanesi tanıtıldı.. Balkanlarda neşeli bir tur fotoğrafçı köşesinde...

Yeni sayılarda buluşmak üzere sizlerinde katkılarını bekliyoruz.

Erişkin ve Çocuklarda Solunum Sistemi Enfeksiyonları: Temel Başvuru Kitabı



Prof. Dr. Tevfik Özlü, Prof. Dr. Uğur Özçelik ve Prof. Dr. İftihar Köksal'ın editörlüğünü üstlendiği ve Prof. Dr. Mehmet Karadağ, Prof. Dr. Muzaffer Metintaş ve Prof. Dr. Akın Kaya'nın bölüm editörü olarak katkıda buldukları ve 91 Bilim İnsanının yazar olarak yer aldığı eser Nobel Tıp Kitapevi tarafından yayınlandı. Kitap A4 boyutunda, karton sıvama kapak ve 90 gr kuşe kağıda, 860 sayfa, tam renkli baskı. Kitapta 12 Bölüm, 72 konu var.

Ülkemizde Solunumsal enfeksiyonların tanı ve tedavisiyle uğraşan erişkin veya çocuk yaş grubuna hizmet veren bütün hekimlerin gereksinim duydukları her türlü bilgiyi içinde bulabilecekleri; Solunumsal Enfeksiyonlarla ilgili tüm konuları ayrıntılı olarak içeren bu Temel Başvuru Eseri, Türkiye'de yapılmış çalışmaların ve kendi deneyimlerimizin sonuçlarını da içerecek şekilde güncel kaynaklar ışığında ve Türkçe olarak ülkemiz hekimlerinin hizmetine sunulmuş. Ülkemizde farklı eğitim kurumlarında solunum sistemi enfeksiyonları alanında çalışan erişkin ve çocuk göğüs hastalıkları, enfeksiyon hastalıkları, mikrobiyoloji, halk sağlığı, radyoloji, kulak burun boğaz, immünoloji uzmanlarından oluşan çok sayıda bilim insanının yazar olarak katkıda bulunduğu bu eserin, bu alanda çalışan öğretim üyesi, asistan, uzman, eğitimci ve araştırmacı her hekimin elinde temel başvuru kaynağı olarak kısa zamanda hak ettiği yeri alacağına inanıyoruz.



Prof. Dr. Tevfik ÖZLÜ

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Trabzon
E-mail: ozlutevfik@yahoo.com



SGK Bu Uygulamayı Değiştirmelidir...

Sağlık hizmeti bir haktır ve hakkaniyetle, sosyal adalet düşüncesiyle ve insan onurunu koruyarak sunulmalıdır. Çağdaş Dünyada her hastanın, ihtiyacı olan sağlık hizmetine kolayca ulaşabilmesi, toplumun güvencesi altında olmalıdır. Bu bağlamda Türkiye’de sağlığın ana finansörü olan **SGK’nın temel misyonu: vatandaşın sağlığını güvence altına almak, herkesin, zamanında, nitelikli, onurlu ve hakkaniyet içinde sağlık hizmeti almasını sağlamak, hastaların ihtiyaç, talep ve beklentilerinin en iyi şekilde karşılanmasını sağlamaktır.**

Ne var ki SGK, salt finansman sağlayan bir kurum olmakla kalmamış fiilen sağlığa erişimin sınırlarını belirleyen bir güç haline gelmiştir. SGK, geri ödeme politikalarıyla (SUT: Sağlık Uygulama Tebliği ile) artık: “Bir hekim kaç hasta bakmalı? Hangi uzman hangi hastaya bakmalı? Hangi işlemi hangi uzman yapmalı? Hangi tanıda hangi ilaç kullanılmalı? Hangi ilacı hangi uzman yazmalı? Hangi tetkik hangi hastada istenmeli? Hangi ameli-

yat, hangi hastaya yapılmalı? Hangi işlem hangi kurumda yapılmalı?” gibi kararlar vermektedir.

Hasta karşısında uyguladığı tanı ve tedaviden etik ve hukuki olarak sorumlu olan hekimin, mesleğini icra ederken kullanması gereken bazı yetkileri SGK tarafından kısıtlanmaktadır. Örneğin; yoğun bakımda mortalitesi yüksek pnömoni ve solunum yetmezlikli hastasının tedavisinde göğüs uzmanı endikasyonu olan bir antibiyotiği hastasına reçete edememektedir. Enfeksiyon hastalıkları uzmanından konsültasyon (EHU) istenmekte, ancak EHU onayı alırsa, bu ilaç hastaya kullanılabilir.

Hasta güvenliği, tedavide gecikme, hastanın müdavi hekimini ile konsültan enfeksiyon uzmanı arasındaki yaklaşım farklılığı ve bundan kaynaklanan çatışmalar, sorumluluğun müdavi hekimde olmasına rağmen, bu kişinin ilaç belirleme yetkisinin olmaması, uzman hekimin yasal olarak var olan tedaviyi belirleme yetkisininin

bu şekilde elinden alınmış olması, hukuki bir dava durumunda müdavi hekimin sorumlu tutulacak olması, deontolojik ve hukuki olarak konsültan hekimin tıbbi karar veremeyeceği ve görevinin sadece görüş belirtmek ve öneride bulunmakla sınırlı olduğu gibi konular da göz önüne alındığında SGK’nın bu uygulamasının tıp etiğiyle ve hukukla çatıştığı açıktır.

Esas olan ilacı kimin yazdığı değil; doğru ilacın, doğru endikasyonda reçete edilmesidir. Nitekim EHU uygulamasının bu sınıfa giren antibiyotiklerin kullanılmasındaki irrasyonel artışı önleyemediği, aksine bu uygulamaya rağmen artışın devam ettiği geçen 11 yıllık içinde açıkça görülmüştür.

SGK’dan talebimiz bu yanlış ve yarar sağlamayan politikayı değiştirmesi ve **antibiyotik seçiminde enfeksiyon hastalıkları uzmanının onayı yerine; ulusal veya uluslararası tanı tedavi rehberlerine uygunluğu esas alan bir uygulamaya geçmesidir.**





Prof. Dr. Erdoğan ÇETİNKAYA

Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul
E-mail: ecetinkaya34@yahoo.com



Yrd. Doç. Dr. Zehra YAŞAR

Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Bolu
E-mail: zehraasuk@hotmail.com

İPF Tedavisinde Yeni İlaçlar

İdiopatik intersitisyel fibrozis (İPF), sebebi bilinmeyen ilerleyici, geri dönüşümsüz, histolojik ve radyolojik olarak olağan interstisyel pnömoni ile uyumlu, akciğerlerle sınırlı kronik interstisyel pnömonilerin bir formudur. Amerika Birleşik Devletleri'nde prevalansı 14-63/100.000 arasında değişirken, Avrupa'da 11.5-26/100.000 olarak bildirilmiştir. Hastaların ortalama yaşı 65 olup, erkeklerde kadınlardan daha sık görülmektedir. Hastalığın prognozu pek çok kanserden daha kötüdür. Median sağkalım ortalama tanıdan sonra üç yıldır ve beş yıllık sağ kalım oranı %20-30 olduğu bildirilmektedir. Etiyoloji tam olarak aydınlatılmamasına rağmen hastalığın gelişmesinde rol oynayan risk faktörleri sigara, ilerlemiş yaş, çevresel faktörler, viral enfeksiyonlar, gastroözefagial reflü, ilaç maruziyeti ve genetik faktörlerdir. Etiyolojide rol oynayabileceği düşünülen saptanmış gen mutasyonları ve polimorfizmler mevcuttur. TERT, TERC, SFTPC, SFTPA mutasyonları ailesel pulmoner fibrozisli olguların %20'sinde saptanmıştır.

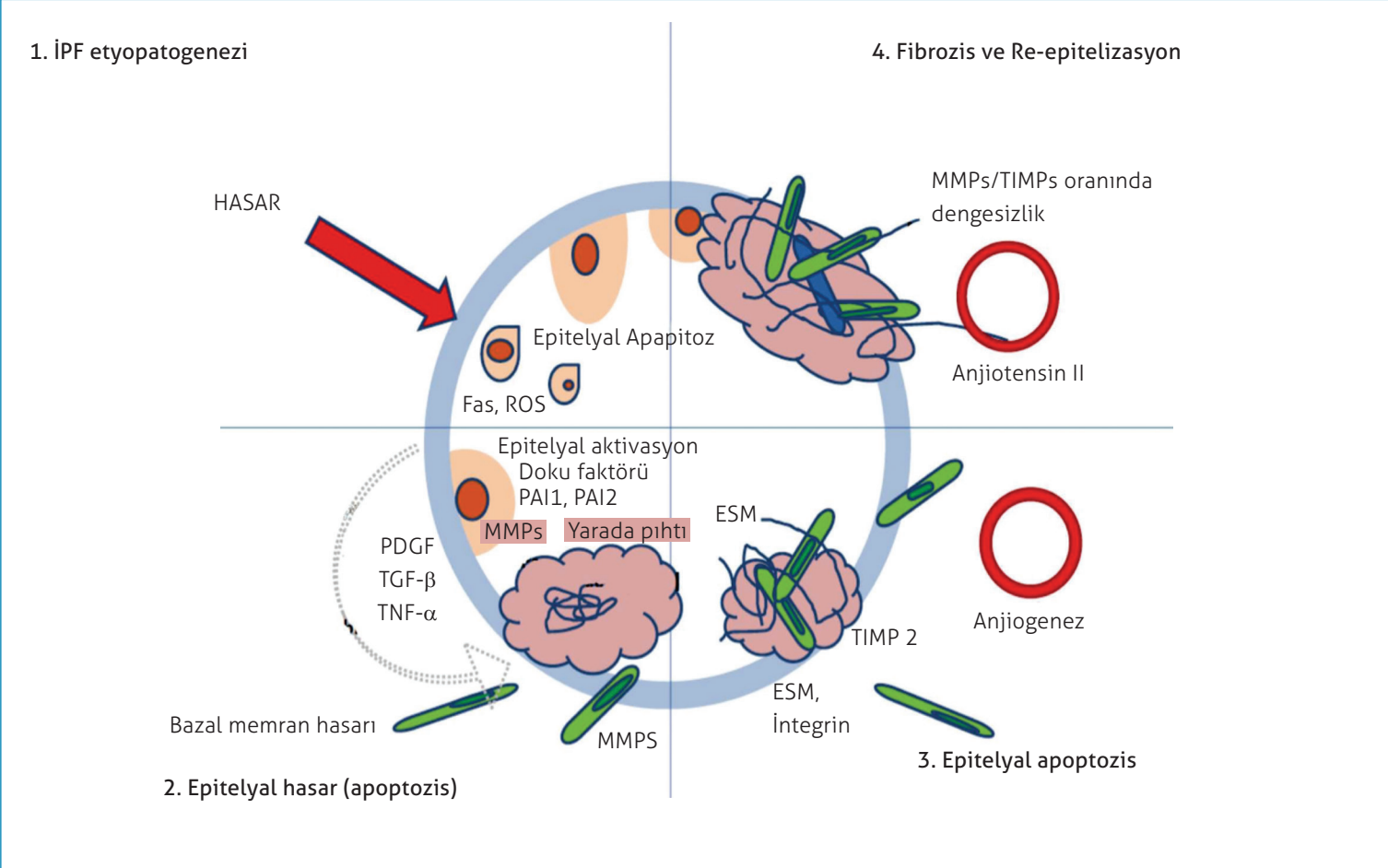
Etiyopatogenezinde daha önceleri ön planda kabul edilen inflamasyon teori-

si son yıllarda yerini fibrozisle sonuçlanan yara iyileşmesi teorisine bırakmıştır. Tekrarlayan epitelyal hasar alveoler epitel hücrelerini uyarır. Bu hücrelerde fibroblastları aktive ederek proliferasyonlarının ve myofibroblastlara dönüşümlerinin artmasına neden olur. Fibroblastlar ve miyofibroblastlar ekstrasellüler matris (ESM) salgırlar. ESM içinde fibroblastlar, myelofibroblastlar, makrofajlar ve diğer hücreler proliferasyon olarak granülasyon dokusunu oluşturur. Süreç normal yara iyileşmesinden çıkarak alveoler kollaps ve reepitelizasyon ile fibrozise gider (Şekil 1). Daha önce yapılan çalışmalarda antiinflamatuvar tedavi ile fibrozisin önlenmesi yada sınırlandırılması beklenirken bu yanıtın alınmaması da bu teoriyi güçlendirmektedir. Sonuç olarak havayolu inflamasyonunun bir neden değil fibrozisin bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Araştırmacılar İPF'nin yeni dönem tedavisinde, antiinflamatuvar ve immunsupresif tedavilerden ziyade fibroproliferatif cevabı sınırlandıran ve normal alveoler re-epitelizasyonu düzenleyen ilaçlara yönelmesi gerekliliği üzerinde durmaktadır.

Genel Yaklaşım

İPF tanılı hastaya uygun yaklaşımın planlanabilmesi için öncelikle tanının doğruluğundan emin olmak gerekmektedir. Tanının erken konması, gereksiz ve hastaya zarar verebilecek tedavilerden kaçınılması için İPF şüphesi olan hastalar, multidisipliner yaklaşımın yapılabileceği tecrübeli merkezlere yönlendirilmelidir. Multidisipliner yaklaşımla kılavuzlar doğrultusunda hasta değerlendirilmelidir. İPF'de tedavi seçenekleri sınırlıdır ve tamamen kür şansı yoktur. Hastalığın şiddeti ve hasta tercihi İPF'de tedavi yaklaşımının temelini oluşturur. Hastalığın saptanmasından itibaren klinik gidişi ve hızlı progrese olan hastaları belirlemek, hastalığın şiddeti hakkında bilgi sahibi olmak için semptomları, zorlu vital kapasiteyi (FVC), total akciğer kapasitesini (TLC), difüzyon kapasitesini (DLCO) ve oksijenizasyonu düzenli olarak değerlendirmek gerekir. Tedavi başlangıcında daha sık olmak üzere tedavi cevabının değerlendirilmesinde üç-altı ay aralarla bu değerlerin takibi önerilmektedir. Destek tedavi (O₂ desteği, pulmoner rehabilitasyon, aşıllama, palyatif bakım), medi-

Şekil 1. İPF etiyopatogenezi.



kal tedavi, akciğer transpantasyonu için değerlendirme, komplikasyonlar (hipoksemi, pulmoner hipertansiyon, pulmoner emboli) ve komorbiditelerin (KOAHA, kalp yetmezliği, OSAS, anksiyete depresyon) tespiti ve tedavisi tüm İPF tanılı hastalarda planlanmalı ve multidisipliner olarak yönetilmelidir. Hasta uluslararası güvenli klinik çalışmalara katılmak isterse yönlendirilmelidir.

Medikal Tedavi

İPF'de medikal tedavi seçenekleri sınırlıdır. Son yıllara kadar İPF'nin inflamatuvar ve otoimmün bir hastalık olduğu düşünüldüğü için kortikosteroidler, immunosupresifler ve sitotoksik ilaçlar yeterli kanıtlanmış veriler olmamasına rağmen kullanılmaktaydı. Tedavide kullanılan birçok bileşiğin Faz 2 ve 3 çalışmalarla etkinliğinin olmadığı bildirilmiştir. Son yıllarda İPF patogenezi öne sürülen

mekanizmalara yönelik olarak Faz 2 ve 3 çalışmaları epitel hücre hasarı ve ölümü, immün sistem degranülasyonu, fibroblast birikimi ve myelofibroblast dönüşümü, ESM birikimini gibi anormal yara iyileşmesi komponentlerini hedef alan ajanlar üzerinde yapılmaktadır (Şekil 1). Özellikle bu patolojik yolakta fibroblast birikimi ve myelofibroblastlara dönüşüm basamağını hedef alan Pirfenidon ve Nintedanib'in Faz 2 ve 3 çalışmalarında umut vadeden başarılı sonuçlar bildirilmiştir.

Hafif ve orta şiddette İPF olarak değerlendirilen hastalar altta yatan karaciğer hastalığı yoksa ve bu ajanlara ulaşılabiliriyorsa ilk tedavi olarak gecikmeden başlanması önerilmektedir. İki ajan arasında hangisinin tercih edilmesi gerektiği hakkında yeterli veri bulunmamaktadır. Hasta tercihi yada yan etkilere tolere

edilebilirlik göz önüne alınarak karar verilebilir. Nintedanib ile diare ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma daha sık izlenirken pirfenidonda bulantı ve döküntü daha sık izlenir.

PIRFENİDON

Pirfenidon veya 5-Methyl-1-phenyl-2-(1H) ağızdan alınabilen antifibrotik, antiinflamatuvar ve antioksidan özellikleri hayvan deneyleri ile invitro ve invivo gösterilmiş piridon bileşiğidir. Antifibrotik aktivitesinin TGF-β ve fibroblast büyüme faktörü (bFGF) gibi profibrotik sitokinlerin üretimini azaltarak kollajen sunumu, sentezi ve birikimini, ekstrasellüler matris üreten hücrelerin inhibisyonunu ve myofibroblastlara dönüşümün azaltılmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, pirfenidonun antiinflamatuvar özelliğinin TNF-α gibi birçok proinflamatuvar sitokinleri azalt-

masına, antioksidan özelliğinin ise oksidatif stresin modülasyonuna bağlı olduğu üzerinde durulmaktadır.

Doz ve Uygulama

Pirfenidon, oral alımı, hızlı absorpsiyon, yüksek biyoyararlanım ve geniş bir dağılıma sahiptir. Yemeklerle birlikte alındığında yavaş absorbe olur maksimum plazma konsantrasyonuna 2.5-4 saatte ulaşır. Sağlıklı erişkinde yarılanma ömrü 2.4 saattir. Genel olarak CYP1A2 ile metabolize olur. Oral alınan pirfenidonun %80'i 5-karboksipirfenidon şeklinde, %20'si ise değişmeden 24 saat içinde atılır. Pirfenidon 40 mg/kg/gün (günde maksimum doz 2403 mg) üç bölünmüş doz şeklinde, doz titrasyonu yapılarak verilir. İlk hafta günde üç kez 267 mg (1 kapsül) olarak başlanır, ikinci hafta günde üç kez 2 kapsül verilir ve üçüncü hafta 801 mg (3 kapsül) verilerek tam doza çıkılır. Mutlaka ilaç yan etkilerini azaltmak için yemeklerle beraber alınmalıdır.

Pirfenidon şiddetli ve son dönem karaciğer yetmezliklerinde kontrendikedir. Hafif ve orta karaciğer hastalıklarında %60 oranında ilaç konsantrasyonu artacağı için dikkatli olunmalıdır. Hafif ve orta düzeyde renal hastalıklarda doz ayarlanmasına gerek yok iken, kreatin klirensinin 30 mL/dakikanın altında olduğu renal yetmezliklerde kontrendikedir. Ayrıca, CYP1A2 inhibitörü kullanan hastalar toksisite açısından yakın takip edilmelidir. Fluvoksamin gibi kuvvetli inhibitör ajanlarla birlikte kullanımı kontrendikedir. CYP1A2 inhibitörü ile birlikte kullanımı zorunlu ise pirfenidon dozu 801 mg/gün'e düşülebilir ve hasta yakın takibe alınır. Ciprofloksasin günde 2 doz şeklinde 750 mg verilmesi zorunlu ise, doz 1602 mg/gün'e düşülür. Amiodon, propafenon gibi ajanlar kullanıyorsa mutlaka dikkatli olunmalıdır. Rifampisin gibi hem CYP1A2 hem diğer CYP izoenzimleri ile metabolize olan ilaçlardan da mümkün olduğunca kaçınmak gerekmektedir. Sigaranın CYP1A2 indükleyici etkisi olduğu için tedavi başlamadan ve tedavi süresince sigara bırakılmalıdır.

Yan Etki ve Güvenlik

Pirfenidonun klinik güvenliği geniş, çift-kör, plasebo kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir. En sık izlenen yan etkiler gastrointestinal yan etkiler ve deri reaksiyonlarıdır. Gastrointestinal yan etkileri bulantı (%36), diare (%29), dispepsi (%19) ve kusma (%14) ve cilt reaksiyonları döküntü (%30) ve fotosensitivite (%9)'dir. Bu yan etkiler hafif ve orta şiddette ve tolere edilebilir nitelikte olup tedavinin erken döneminde ortaya çıktığı ve zamanla gerileme eğiliminde olduğu bildirilmiştir. Hiçbir hasta ciddi yan etkiler ile hastaneye yatarak tedavi almak zorunda kalmadığı belirtilmiştir. Karaciğer fonksiyon testleri tedavi başlangıcında, altı ay boyunca her ay ve sonrasında üç ayda bir kontrol edilmelidir.

GİS YAN ETKİLERİ VE YÖNETİMİ

Hayvan çalışmalarında pirfenidonun GİS yan etkilerinin gastrik boşalma ve intestinal geçiş oranını azaltmasına bağlı ol-

duğu gösterilmiştir. Farelerde yapılan deneylerde bu etkinin prokinetik ajanlarla birlikte alındığında azaldığı bildirilmiştir. Sağlıklı erişkinlerde yapılan çalışmalarda pirfenidonun yemeklerle birlikte alınmasının GİS yan etkilerini azalttığı ve tolere edilebilirliği arttırdığı gösterilmiştir. Yan etki yönetimi Tablo 1'de özetlenmektedir.

CİLT YAN ETKİLERİ

Cilt yan etkileri döküntü ve fotosensitivite olarak vücudun güneş gören yerlerinde ortaya çıkar ve bu özelliği ile alerjik reaksiyonlardan ayrılır. İlaça bağlı fotosensitivite reaksiyonları ilacın UVA ve UVB olmak üzere UV ışınlarını absorbe etmesine bağlıdır. In vitro çalışmalar UV ışınların absorpsiyonu ile reaktif oksijen radikallerinin ve lipid peroksidasyonunun ortaya çıktığını göstermiştir. Bu yan etkiler UV maruziyeti ve ilaç dozu ile orantılı ve geçicidir. Yan etki yönetimi Tablo 1'de özetlenmektedir. Tüm alınan önlemlere rağmen fotosensitivite oluşuyorsa vit D eksikliğide göz önünde

Tablo 1. Pirfenidon ilişkili yan etkilere genel yaklaşım.

Tablo 1. Pirfenidon ilişkili yan etkilere genel yaklaşım.	
GİS yan etkileri:	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tedavi yemeklerle birlikte alınmalı 2. Tedavi dozu 1 yada 2 kapsül olarak azaltılabilir. 3. Tedavi maksimum doza daha uzun sürede (4 haf.) çıkılabilir. 4. Bulantı zamana bağlı ise (örn:sabah bulantısı) o doz atlanabilir. 5. Doz azaltılması ile semptom düzelmez ise tedavi kesilir. 6. Semptomlar kaybolunca tekrar başlanır ve kademeli olarak arttırılır. 7. Prokinetik ajanlar denenebilir.
Cilt yan etkileri:	<ol style="list-style-type: none"> 1. Fotosensitiviteden korunmak UV ışınlara daha fazla maruz kalınan zamanlarda güneşten korunma Yemekle birlikte alınan tedavi dozundan sonra 1 kaç saat güneşten korunma Güneş ışınlarından yüksek koruma faktörlü güneş koruyucular kullanmak Güneşten korunmak için gözlük, şapka, uzun kollu kıyafetler ve eldiven kullanmak 2. Deri döküntülere yaklaşım Pirfenidon dozu azaltılır. Döküntü 7 günde düzelmez ise tedavi 15 gün kesilir. Semptomlar düzelince başlanır kademeli olarak arttırılır. Döküntüler alerjik reaksiyona bağlı ise tedavi tamamen kesilir. Fotosensitivite şiddetli ise tedavi kesilir. 7-10 gün 25 mg/gün prednison başlanır. Döküntü kaybolunca kademeli olarak düşük dozdan başlayarak arttırılır.

bulundurulmalı ve uygun hastalarda oral vitamin D takviyesi yapılmalıdır.

Hasta eğitimi ve takibi yan etkilerle başa çıkılmasını kolaylaştırır ve hastanın tedavi uyumunu ve devamlılığı artırır. Tüm bu kapsamlı çalışmalar yanında öksürük ve diğer yaşam kalitesi ölçütleri üzerinde pirfenidon'un etkisinin araştırıldığı çalışmalar da devam etmektedir. Dozu ve doz sıklığını azaltabilecek yeni pirfenidon formülleri hastaların tedavi uyumunu artırabilir. Pirfenidon nonopartiküllerinin intratrakeal uygulanmasının direkt olarak akciğere ilaç verilmesini sağladığı ve pirfenidonun etki ve güvenlik profilini arttırdığı bildirilmiştir. Diğer bir prelinik çalışmada fareler üzerinde inhaler olarak uygulanan pirfenidonun azalmış yan etkilerle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Tabii ki bu bulguların doğrulanabilmesi için geniş çapta klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

NİNTEDANİB (Tirozin kinaz inhibitörü)

Tirozin kinaz ve reseptörlerinin fibrinogenezde rol oynadıkları bilinmektedir. Kanser tedavisinde değişik tirozin kinaz inhibitörleri kullanılmıştır. Aynı mekanizma ile İPF de fibroblast proliferasyonunu engelleyerek etkili olabileceği düşünülerek imatinib mesilat ile yapılan Faz 3 klinik çalışmada FVC azalması üzerine ve survi üzerine yararlı etkisi gösterilememiştir. Daha sonra yapılan TOMORROW çalışmasında, platelet kökenli büyüme faktörü reseptörü (PDGFR), vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü (VEGFR) ve fibroblast büyüme faktörü reseptörü (FGFR) üzerine etkili potent bir tirozin kinaz inhibitörü olan Nintedanib (BIBF 1120)'in İPF tedavisi üzerindeki yararlı etkileri bildirilmiştir. Günde 150 mg olarak iki doz halinde verilmesinin pla-

sebo alan gruba göre FVC'deki azalmayı düşürdüğü ve akut atak oranını anlamlı olarak azalttığı bulunmuştur. Ayrıca, nintedanib'in antifibrotik ve antiinflamatuar etkisi hayvan modellerinde gösterilmiş ve in vitro olarak fibroblastların proliferasyonu, miyelo-fibroblastlara dönüşümünün inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu olumlu sonuçların doğrulanması için planlanan INPULSIS 1 ve INPULSIS iki çalışmasında 52 hafta sonunda 150 mg günde iki doz nintedanib ve plasebo grubu karşılaştırılmıştır. Bu iki çalışmada FVC'deki kaybın plaseboya göre daha az olduğu gösterilmiştir. INPULSIS iki çalışmasında akut atağa kadar olan sürenin uzadığı bildirilmiştir.

Nintedanib oral olarak günde iki kez 150 mg olarak alınır. Karaciğerde hızla metabolize olur maksimum konsantrasyona 2.5 saatte ulaşır. Büyük bölümü karaciğerde metabolize olurken, idrarla çok az bir miktarı atılır. CYP 450'den bağımsız olarak metabolize edildiği için ilaç etkileşimi bildirilmemiştir. P-glikoprotein ve CYP 3A4 inhibitör ve indükleyicileri ile etkileşebilir ve antikoagulanlara bağlı kanama riski artabilir. Karaciğer fonksiyon testleri başlangıçta, üç ay boyunca her ay, daha sonra üç ayda bir veya klinik şüphe olduğunda istenmelidir. Karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik saptandığında ilaç kesilebilir yada doz azaltılarak tolerasyon sağlanır.

En sık gözlenen yan etkiler ishal (%62), bulantı (%24), kusma (%12) ve karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme (%14)'dir. Klinik çalışmalarda diare hidrasyon ve antidiaretik ilaçlar ile tedavi edilmiş ve bazı hastalarda günde iki kez 100 mg olarak doz ayarı yapılmıştır. Bunlara rağmen yan etkiler de-

vam ediyorsa tedavinin sonlandırılması gerekebilir.

İPF patogenezinde ortaya konulan yeniliklerden sonra bu farklı yolları etkileyen antifibrotik ilaç çalışmaları devam etmektedir. Bu çalışmalar sonunda tedavi sonuçlarını daha da iyiye götüren Pirfenidon ve Nintedanib'e yeni tedavilerin ekleneceği beklenmektedir. İPF tanısının heterojenitesi göz önüne alındığında tek bir ajanın tedavide yetersiz kalabileceği düşünülebilir. Patogeneze rol oynayan inflamatuvar ve fibrojenik mekanizmaları hedefleyen kombinasyon tedavileri de yakın gelecekte gündeme gelecektir. Onkolojik ilaçlarda olduğu gibi patogeneze, tanı ve tedavideki gelişmeler sonunda, İPF'de kişiselleştirilmiş tedavilerin gündeme geleceği hem tedavi cevabını arttıracacağı hemde yan etki ve maliyeti azaltacağı beklenmektedir.

Sonuç olarak, İPF düşündüğümüz hastalarda tanı tam olarak netleştirildikten sonra hasta güvenli klinik çalışmalara katılmak isterse yönlendirilmelidir. Fonksiyonel parametrelerde kayıp artmadan FEV₁ kaybını azaltan ve progresyonsuz sağkalımı arttıran ulaşılabileceğimiz kanıtlanmış tedavilerden birini seçerek tedavi başlanmalıdır. Hastayı transplantasyona yönlendirmek için geç kalınmamalıdır. Komplikasyonlar ve ek hastalıklar multidisipliner bir ekiple değerlendirilmeli, tedaviler düzenlenmelidir. Pulmoner rehabilitasyon ve hastanın eğitimi İPF tanılı hasta yönetiminin ayrılmaz bir parçasıdır. Gelecekte İPF'de bulunacak olan genetik farklılıklar, hasta subgrupları, etkili olan patofizyolojinin netleşmesi ile uygulanacak kişiselleştirilmiş tedaviler ile kür sağlanması umut edilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Selman M, King TE, Pardo A. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann Intern Med.* 2001;134(2):136-51.
2. Costabel U, Albera C, Bradford WZ, Hormel P, King TE, Jr., Noble PW, et al. Analysis of lung function and survival in RECAP: An open-label extension study of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2014;31(3):198-205.
3. Chaudhuri N, Duck A, Frank R, Holme J, Leonard C. Real world experiences: pirfenidone is well tolerated in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2014;108(1):224-6.
4. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014; 370(22): 2071-82.



Prof. Dr. Tevfik ÖZLÜ

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Trabzon
E-mail: ozlutevfik@yahoo.com

Astım KOAH Birlikteliği Sendromu (ACOS)

Her ne kadar ACOS (The Asthma-COPD Overlap Syndrome) yeni bir terim olarak son yıllarda telaffuz ediliyor olsa da; ACOS'la kastedilen fenotipik durum, biz göğüs hastalıkları uzmanları tarafından astmatiform bronşit olarak tanımlanmaktaydı. Meşhur Venn diyagramında astım ve KOAH arasında kesişen hastaları hep görürdük. Astım, KOAH, kronik bronşit ve amfizemin, tek havayolu hastalığının farklı yansımaları olduğunu iddia eden Dutch Hipotezini bildirdik (1). Astımda fenotipik yaklaşımın popüler hale gelmesinden sonra, anlaşılıyor ki, belki yakın gelecekte KOAH'da da fenotipleri konuşacağız. Yakın zamanda Blue Bloater ve Pink Puffer gibi unuttuğumuz tanımlar, belki de farklı isimlendirmelerle yeniden gündemimize girebilir.

Zeki AA ve arkadaşları 2011'de ACOS'u: "parsiyel reversibl havayolu obstrüksiyonlu astımla birlikte amfizem varlığı ve/veya hastanın ölçülen DLCO değerinin < %80 predikted olması ya da çevresel alerjiler veya azalmış DLCO ile birlikte veya değil reversibl veya kısmen reversibl havayolu obstrüksiyonlu KOAH" şeklinde tanımladılar (2).

Ardından 2012'de İspanyol KOAH Rehberi "artmış havayolu obstrüksiyonu reversibilitesiyle uyumlu semptomlarla birlikte tam reversibl olmayan havayolu obstrüksiyonu"nu, KOAH-Astım karışık fenotipi olarak tanımladılar (3).

Soler-Cataluna ve ark., 2012'de KOAH-Astım Overlap Fenotipini aşağıda sıralanan major ve minör kriterlerden en az ikisinin varlığı olarak tanımladılar. Buna göre major kriterler: çok yüksek reversibilite testi ($FEV_1 \geq \%15$; ≥ 400 mL), balgam eozinofilisi, astım öyküsü; minör Kriterler ise: pozitif reversibilite testi ($FEV_1 \geq \%12$; ≥ 200 mL), yüksek IgE, atopi öyküsüydü (4).

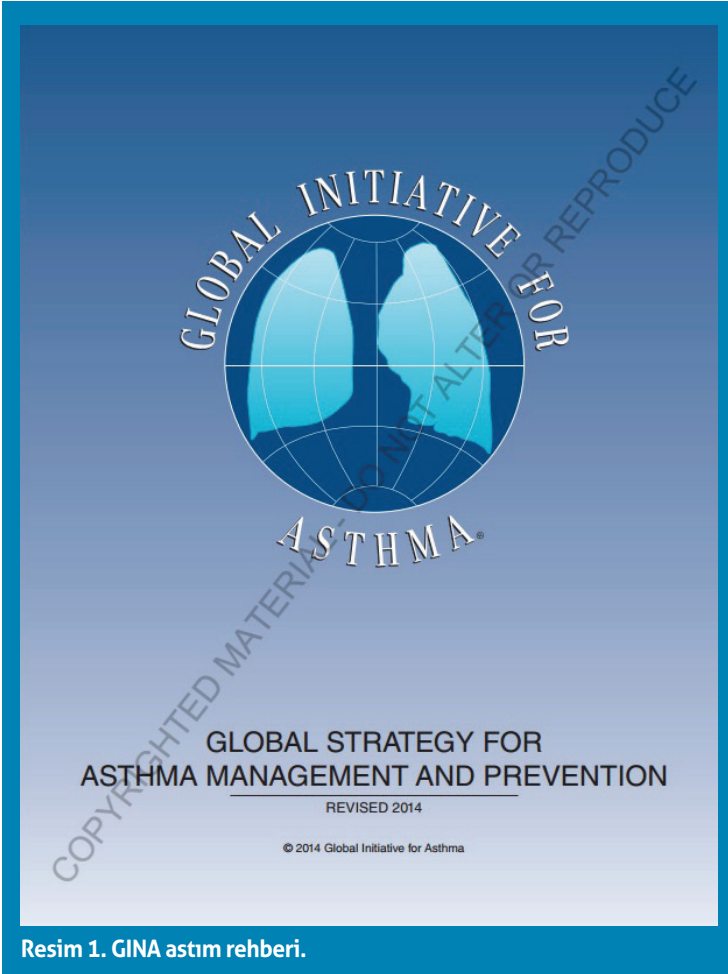
Louie S ve ark., 2013'te ACOS'un major kriterlerini: "aynı hastaya doktor tarafından astım ve KOAH tanısı konması, atopi varlığı veya öyküsü (alerjik nezle gibi), yüksek IgE, yaş ≥ 40 , sigara içimi > 10 paket yılı, postbronkodilatör $FEV_1 < \%80$ pred. ve $FEV_1/FVC < \%70$; minör kriterleri ise: bronkodilatör sonrası FEV_1 'de $\geq \%15$ artış; $\geq \%12$ ve > 200 mL artış" olarak tanımladılar (5).

ACOS'u popüler hale getiren GINA rehberinin 2014 versiyonunda (Resim 1,2)

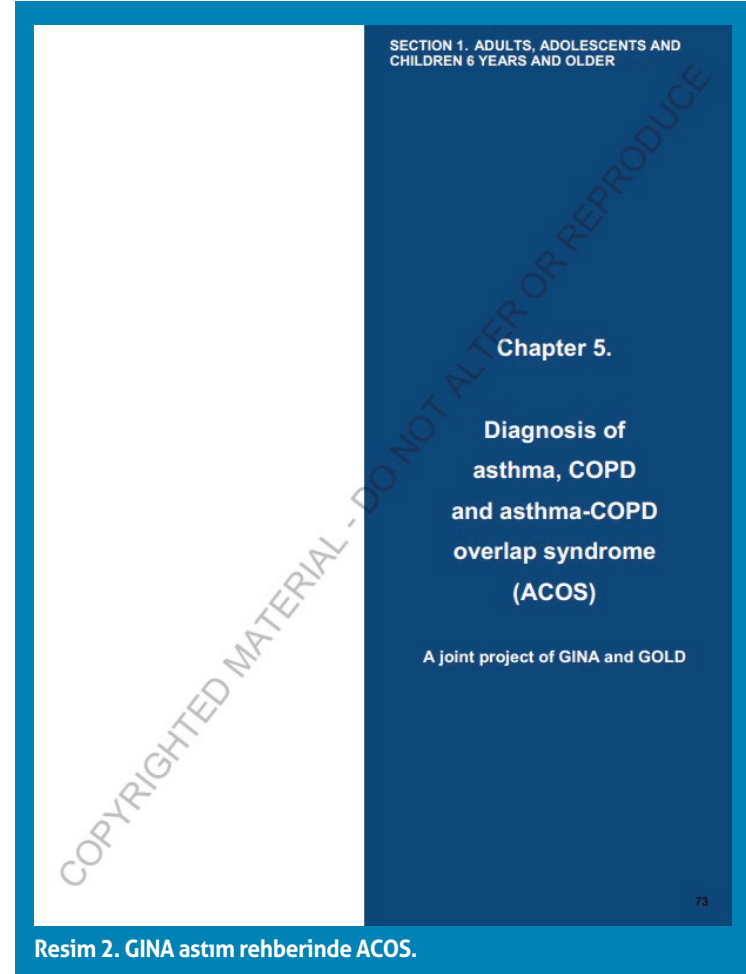
(6) ise ACOS'lu hastalar şöyle tanımlandı. Genellikle 40 yaş üstünde olup, semptomları çocukluk ya da ergenlikten itibaren başlamıştır. Öyküde sigara, biyomass maruziyeti, alerji öyküsü, astım veya KOAH tanısı vardır. Aile bireylerinde astım ve/veya alerji öyküsü vardır. Egzersiz dispnesini de içeren semptomlar, kalıcı (persistent) olmakla birlikte, önemli ölçüde değişkenlik söz konusudur. Semptomlar tedaviyle kısmen azaltılabilir ve zamanla ilerleyici olup, tedavi ihtiyacı artar. Semptomların belirgin olmadığı dönemde de akciğer fonksiyonlarında persisten hava akımı sınırlaması vardır. Obstrüksiyon tam reversibl değil, ama şimdi veya geçmişte önemli ölçüde değişkenlidir. Bronkodilatör sonrası FEV_1 'deki artış, genellikle %12 (200 mL) veya üzerindedir. Alevlenmeler daha siktir, ancak tedaviyle azaltılabilir. Komorbiditeler klinik kötüleşmeye katkıda bulunur. Balgamda eozinofil ve/veya nötrofiller vardır. Radyolojik bulgular KOAH'a benzerdir.

NE ZAMAN AKLA GELMELİ?

Size astımı düşündüren klinikle başvuran bir hasta yaşlı ise, sigara içiyor veya önceden içmiş ise, biyomas maruziyeti



Resim 1. GINA astım rehberi.



Resim 2. GINA astım rehberinde ACOS.

varsa, klinik tablo ağır ise ve hastanın yaşam kalitesi kötü ise, amfizem bulguları varsa, persistan havayolu obstrüksiyonuna sahipse, DLCO değeri düşükse, kötü ve ilerleyici seyrediyorsa bu hastada ACOS'u düşünmeniz gerekir.

Eğer size KOAH kliniğiyle başvuran hastanızın yaşı nispeten genç ise, semptomları erken yaşlardan itibaren başlamışsa, alerji öyküsü varsa, kliniği ağır ve yaşam kalitesi kötü ise, sık atak geçiriyor, ancak tedaviye cevap veriyorsa, havayolu obstrüksiyonu parsiyel reversibilite gösteriyorsa, hastalığı kötü seyrediyor ve SFT'de hızlı ilerleyici kayıp varsa, bu hastada da ACOS'u düşünmelisiniz. ACOS'lu hastalarda diğer KOAH'lılara göre yaş nispeten daha geçtir; sigara paket yılı daha az-

dır; alevlenmeler ve ağır alevlenmeler daha fazladır ve yaşam kalitesi daha düşüktür (7).

ACOS'lu hastaların diğer KOAH veya astımlı hastalara kıyasla mortaliteleri daha yüksek ve kaynak kullanımını da çok daha fazladır.

SIKLIK ve HASTALIK YÜKÜ

Astım ve KOAH bulguları olan hastaların %15-55'i; doktor tanımlı eş zamanlı astım ve KOAH hastalarının %15-20'si ACOS olgusudur (6). Soriano JB ve arkadaşları ACOS prevalansının yaşla birlikte arttığını yayınladılar. Buna göre: yaş < 50 ise ACOS prevalansı < %10 iken; yaş > 80 ise ACOS prevalansı > %50 idi (8). Çocuk astımlıların %16'sında, 21-33 yılda parsiyel reversibilite geliştiği gösterilmiştir.

ACOS'ta hospitalizasyon KOAH'lılara göre çok daha fazladır (PR 4,11; %95 CI: 1,45-11,67). Finlandiya nüfusunun tamamında (5,35 milyon) 1972-2009 arasında ortalama tedavi periyodu (hospitalizasyon) sayıları: astımda 2,1 (939.900 gün), KOAH'ta 3,4 (1.517.308 gün) iken ACOS'ta 6,0 (1.000.724 gün) olarak verilmiştir (9).

PATOGENEZ

Astımda CD4 üzerinden eozinofilik enflamasyon söz konusu iken; KOAH'ta ise CD8 üzerinden nötrofilik enflamasyon dikkati çeker. Sigara kullanan astımlıların havayollarında KOAH'takine benzer nötrofilik enflamasyon gelişir ve bu kortikosteroidlere rezistansla ilişkilidir. Yine bazı KOAH'lılarda gözlenen eozinofilik enflamasyon, steroid tedavisiyle

havayolu obstrüksiyonunda daha yüksek reversibilitéyle koreleredir (10-12). ACOS'lu hastalarda alerjik rinit öyküsü ve balgam ve periferik eozinofili olanların oranı, diğer KOAH'lılara göre belirgin şekilde fazladır (13).

Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) ile ACOS arasında bir ilişki rapor edilmiştir. Balgam NGAL düzeyi, ACOS grubunda, KOAH grubuna göre anlamlı olarak yüksektir (p= 0,00016). Bu durum artmış nötrofilik havayolu enfeksiyonu yansıtır. Surfactant protein

a (SP-A), soluble receptor for advanced glycation end-products (sRAGE), myeloperoxidase (MPO) gibi diğer biyomarkerler ile ACOS arasındaki ilişki anlamsız bulunmuştur (14).

GÖRÜNTÜLEME

ACOS'lu hastaların görüntülemelerinde amfizem varlığı dikkati çeken başlıca bulgudur. Bumbacea D ve arkadaşları ACOS olgularındaki görüntüleme bulgularını: bronş duvarı kalınlaşması, bronş dilatasyonu ve hava hapsi olarak bildirdiler (15).

ACOS OLGULARININ YÖNETİMİ: GINA 2014 YAKLAŞIMI

Öncelikle kronik havayolu hastalığı var mı diye hasta, öykü, muayene, radyoloji, anket-taramalarla araştırılmalıdır. Erişkin bir hastada astım, KOAH ve ACOS ayrımı yapılmalıdır. Spirometrik değerlendirme, reversibilité yapılmalıdır. Başlangıç tedavisi düzenlenmeli ve gereken olgular ileri inceleme için sevk edilmelidir. GINA'da ACOS olgularını ayırt edebilmek için bir skorlama sistemi önerilmiştir (Resim 3) (6).

Box 5-2a. Usual features of asthma, COPD and ACOS

Feature	Asthma	COPD	ACOS	Favors asthma	Favors COPD
Age of onset	Usually childhood onset but can commence at any age.	Usually > 40 years of age	Usually age ≥40 years, but may have had symptoms in childhood or early adulthood	<input type="checkbox"/> Onset before age 20 years	<input type="checkbox"/> Onset after age 40 years
Pattern of respiratory symptoms	Symptoms may vary over time (day to day, or over longer periods), often limiting activity. Often triggered by exercise, emotions including laughter, dust or exposure to allergens	Chronic usually continuous symptoms, particularly during exercise, with 'better' and 'worse' days	Respiratory symptoms including exertional dyspnea are persistent but variability may be prominent	<input type="checkbox"/> Variation in symptoms over minutes, hours or days <input type="checkbox"/> Symptoms worse during the night or early morning <input type="checkbox"/> Symptoms triggered by exercise, emotions including laughter, dust or exposure to allergens	<input type="checkbox"/> Persistence of symptoms despite treatment <input type="checkbox"/> Good and bad days but always daily symptoms and exertional dyspnea <input type="checkbox"/> Chronic cough and sputum preceded onset of dyspnea, unrelated to triggers
Lung function	Current and/or historical variable airflow limitation, e.g. BD reversibility, AHR	FEV ₁ may be improved by therapy, but post-BD FEV ₁ /FVC < 0.7 persists	Airflow limitation not fully reversible, but often with current or historical variability	<input type="checkbox"/> Record of variable airflow limitation (spirometry, peak flow)	<input type="checkbox"/> Record of persistent airflow limitation (post-bronchodilator FEV ₁ /FVC < 0.7)
Lung function between symptoms	May be normal between symptoms	Persistent airflow limitation	Persistent airflow limitation	<input type="checkbox"/> Lung function normal between symptoms	<input type="checkbox"/> Lung function abnormal between symptoms
Past history or family history	Many patients have allergies and a personal history of asthma in childhood, and/or family history of asthma	History of exposure to noxious particles and gases (mainly tobacco smoking and biomass fuels)	Frequently a history of doctor-diagnosed asthma (current or previous), allergies and a family history of asthma, and/or a history of noxious exposures	<input type="checkbox"/> Previous doctor diagnosis of asthma <input type="checkbox"/> Family history of asthma, and other allergic conditions (allergic rhinitis or eczema)	<input type="checkbox"/> Previous doctor diagnosis of COPD, chronic bronchitis or emphysema <input type="checkbox"/> Heavy exposure to a risk factor: tobacco smoke, biomass fuels
Time course	Often improves spontaneously or with treatment, but may result in fixed airflow limitation	Generally, slowly progressive over years despite treatment	Symptoms are partly but significantly reduced by treatment. Progression is usual and treatment needs are high	<input type="checkbox"/> No worsening of symptoms over time. Symptoms vary either seasonally, or from year to year <input type="checkbox"/> May improve spontaneously or have an immediate response to BD or to ICS over weeks	<input type="checkbox"/> Symptoms slowly worsening over time (progressive course over years) <input type="checkbox"/> Rapid-acting bronchodilator treatment provides only limited relief.
Chest X-ray	Usually normal	Severe hyperinflation & other changes of COPD	Similar to COPD	<input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> Severe hyperinflation
Exacerbations	Exacerbations occur, but the risk of exacerbations can be considerably reduced by treatment	Exacerbations can be reduced by treatment. If present, comorbidities contribute to impairment	Exacerbations may be more common than in COPD but are reduced by treatment. Comorbidities can contribute to impairment	<p>*Syndromic diagnosis of airways disease: how to use Box 5-2b</p> <p>Shaded columns list features that, when present, best distinguish between asthma and COPD. For a patient, count the number of check boxes in each column. If three or more boxes are checked for either asthma or COPD, that diagnosis is suggested. If there are similar numbers of checked boxes in each column, the diagnosis of ACOS should be considered. See Step 2 for more details.</p>	
Typical airway inflammation	Eosinophils and/or neutrophils	Neutrophils in sputum, lymphocytes in airways, may have systemic inflammation	Eosinophils and/or neutrophils in sputum.		

5. Diagnosis of asthma, COPD and Asthma-COPD overlap syndrome

77

Resim 3.

Henüz ACOS olgularında tedavi önerilerimizi dayandıracığımız randomize klinik araştırma yoktur. Klinik deneyimlere dayalı uzman önerileri söz konusudur.

Hasta sendromik yaklaşımla ağırlıklı olarak astım veya ACOS'u destekliyorsa IKS kullanılmalı, LABA ilave edilmeli, ancak bu olgularda tek başına LABA kullanılmamalıdır.

Sendromik yaklaşım ağırlıklı olarak hastanın KOAH olduğu yönünde ise bronkodilatörler veya kombinasyon tedavisi başlanmalı ve tek başına IKS kullanılmamalıdır.

Non-farmakolojik tedavi olarak sigarayla bırakma, pulmoner rehabilitasyon, aşılarla komorbiditelerin tedavisi önerilmektedir.

Tedaviye rağmen inatçı semptom ve alevlenmeleri olan; tanıda belirsizlik (bronşektazi, post-TB skarlar, pulmoner fibrozis, PH, KVH vb.) olanlar; atipik veya ilave semptomları (hemoptizi, kilo kaybı, terleme, ateş vb.) olanlar; kronik havayolu hastalığı kuşkusu var, ama sendromik ayırımın net yapılamadığı olgular; komorbiditeler nedeniyle havayolu hastalığının değerlendirilmesi ve yönetimi yapılamayan olgular ile GINA ve GOLD Kılavuzuna göre yürütülmekte olan tedaviden kaynaklanan sorunları olan hastalar ileri merkeze değerlendirilmek üzere gönderilmelidir. Bu olgularda DLCO, arter kan gazları, Fractional exhaled nitric oxide (FeNO), havayolu aşırı duyarlılığının ölçülmesi, HRCT görüntüleme, alerjik prikt deri testleri, kan eozinofil oranı,

balgamda enflamatuvar hücre analizi gibi incelemeler yapılmalıdır.

SÖZÜN ÖZÜ

Kronik havayolu hastalığının farklı klinik görünüşleri vardır. ACOS, astım ve KOAH bulgularının birlikte görüldüğü ve kısmen reversibl persistan havayolu obstrüksiyonuyla ve düşük DLCO ile karakterize bir durumdur. Smoker veya ex-smoker, biyomass maruziyeti olan, yaşlı, atopi öyküsü veren kronik havayolu hastalığı bulguları olan hastalarda düşünülmelidir. ACOS'lu hastalarda yaşam kalitesi daha düşük, alevlenmeler daha sık ve ağır, sağkalım daha az, maliyet daha yüksektir.

KAYNAKLAR

1. Orie NG. The dutch hypothesis. *Chest* 2000; 117(5 Suppl 1): 299.
2. Zeki AA, Schivo M, Chan A, Albertson TE, Louie S. The Asthma-COPD Overlap Syndrome: A Common Clinical Problem in the Elderly. *J Allergy (Cairo)* 2011; 2011: 861-926.
3. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, Riesco JA, Trigueros JA, Piñera P, Simón A, López-Campos JL, Soriano JB, Ancochea J; Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC): pharmacological treatment of stable COPD. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. *Arch Bronconeumol.* 2012 Jul;48(7):247-57.
4. Soler-Cataluña JJ, Cosío B, Izquierdo JL, López-Campos JL, Marín JM, Agüero R, Balloira A, Carrizo S, Esteban C, Galdiz JB, González MC, Miravittles M, Monsó E, Montemayor T, Morera J, Ortega F, Peces-Barba G, Puente L, Rodríguez JM, Sala E, Sauleda J, Soriano JB, Viejo JL. Consensus document on the overlap phenotype COPD-asthma in COPD. *Arch Bronconeumol.* 2012 Sep;48(9):331-7. Epub 2012 Feb 15.
5. Louie S, Zeki AA, Schivo M, Chan AL, Yoneda KY, Avdalovic M, Morrissey BM, Albertson TE. The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome: pharmacotherapeutic considerations. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2013 Mar;6(2):197-219. doi: 10.1586/ecp.13.2.
6. Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention.* Revised 2014.
7. Hardin M, Silverman EK, Barr RG, Hansel NN, Schroeder JD, Make BJ, Crapo JD, Hersh CP; COPDGene Investigators. The clinical features of the overlap between COPD and asthma. *Respir Res.* 2011 Sep 27;12:127. doi: 10.1186/1465-9921-12-127.
8. Soriano JB, Davis KJ, Coleman B, Visick G, Mannino D, Pride NB. The proportional Venn diagram of obstructive lung disease: two approximations from the United States and the United Kingdom. *Chest.* 2003 Aug;124(2):474-81.
9. Murray CJ, Richards MA, Newton JN, Fenton KA, Anderson HR, Atkinson C, Bennett D, Bernabé E, Blencowe H, Bourne R, Braithwaite T, Brayne C, Bruce NG, Brugha TS, Burney P, Dherani M, Dolk H, Edmond K, Ezzati M, Flaxman AD, Fleming TD, Freedman G, Gunnell D, Hay RJ, Hutchings SJ, Ohno SL, Lozano R, Lyons RA, Marcenés W, Naghavi M, Newton CR, Pearce N, Pope D, Rushton L, Salomon JA, Shibuya K, Vos T, Wang H, Williams HC, Woolf AD, Lopez AD, Davis A. UK health performance: findings of the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2013 Mar 23;381(9871):997-1020.
10. Chalmers GW, Macleod KJ, Little SA, Thomson LJ, McSharry CP, Thomson NC. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax.* 2002 Mar;57(3):226-30.
11. Chaudhuri R1, Livingston E, McMahon AD, Thomson L, Borland W, Thomson NC. Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003 Dec 1;168(11):1308-11.
12. Chanez P, Vignola AM, O'Shaughnessy T, Enander I, Li D, Jeffery PK, Bousquet J. Corticosteroid reversibility in COPD is related to features of asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997 May;155(5):1529-34.
13. Kitaguchi Y1, Komatsu Y, Fujimoto K, Hanaoka M, Kubo K. Sputum eosinophilia can predict responsiveness to inhaled corticosteroid treatment in patients with overlap syndrome of COPD and asthma. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2012;7:283-9.
14. Iwamoto H1, Gao J, Koskela J, Kinnula V, Kobayashi H, Laitinen T, Mazur W. Differences in plasma and sputum biomarkers between COPD and COPD-asthma overlap. *Eur Respir J.* 2014 Feb;43(2):421-9.
15. Bumbacea D1, Campbell D, Nguyen L, Carr D, Barnes PJ, Robinson D, Chung KF. Parameters associated with persistent airflow obstruction in chronic severe asthma. *Eur Respir J.* 2004 Jul;24(1):122-8.



Prof. Dr. Muzaffer METİN

Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul
E-mail: muzaffermetin@gmail.com

Malign Plevral Efüzyon

Malign hastalıkların seyri sırasında toraksta tek taraflı veya çift taraflı sıvı birikebilir. Bu sıvılar iki şekilde adlandırılır;

1. Malign plevral efüzyon (MPE): Plevra sıvısının sitolojik değerlendirilmesinde veya paryetal plevra biyopsisinde malign hücreler saptanır.

2. Paramalign plevral efüzyon: Sıvı, genellikle bronş tıkanması, lenfatiklerin obstrüksiyonu veya pulmoner emboli gibi sekonder nedenlere bağlı gelişir. Bunlarda sitolojik değerlendirmede malign hücrelere rastlanmaz.

ETİYOLOJİ

Akciğer kanseri (%30), meme kanseri (%25) ve lenfomalar (%20) malign plevral efüzyonların yaklaşık %75'ini oluştururlar. Erkek hastalarda akciğer kanseri, kadınlarda meme kanseri en sık sebeptir. Over karsinomu (%6) sarkomlar (%4) da malign plevral efüzyonlara sebep olabilirler. Hastaların %6-7'sinde ise primer tümör saptanamaz.

Akciğer ve meme kanserli hastaların yaklaşık %20-40'ında hastalıklarının seyri sırasında MPE gelişir. İlk drenajdan sonra ise ne zaman nüks edeceğini tahmin etmek zordur.

MPE mevcudiyeti ileri evre hastalık anlamına gelir. Dolayısıyla sağkalım kısalmıştır. MPE teşhisini takiben ortalama yaşam

süresi primer tümörün orijin aldığı organa, histolojik tipe ve hastalığın evresine bağlı olarak değişse de 3-12 ay arasında olduğu söylenebilir. Akciğer kanserinde en kısa, over kanserinde en uzun sağkalım mevcuttur.

PATOFİZYOLOJİ

Kanser plevraya lenfatik ve hematojen yolla veya direk invazyon ile metastaz yapabilir. Ancak kanser hücrelerinin plevrada sıvı oluşumuna hangi mekanizma ile neden olduğu çok net değildir. En sık olarak metastatik hastalığın plevrada yol açtığı permeabilite artışı ve bozulmuş drenaj olarak kabul edilmektedir. Permeabilite artışı tümör tarafından salgılanan vasküler endotelial growth faktöre (VEGF) bağlıdır. Lenfatik obstrüksiyon ise malign efüzyon gelişiminde rol oynayan ikinci önemli mekanizma olarak kabul edilir.

KLİNİK

MPE hastalarında en sık görülen bulgu nefes darlığı ve öksürüktür. Hastaların %50'sinden fazlasında ortaya çıkar. Dispnenin ciddiyeti efüzyonun miktarına bağlıdır. Plevral metastaz genellikle ileri hastalık göstergesi olduğundan hastalarda halsizlik, iştahsızlık ve belirgin kilo kaybı görülebilir. Parietal plevra, kosta, veya göğüs duvarının metastatik tutulumuna bağlı olarak göğüs ağrısı ortaya çıkabilir. Hastaların yaklaşık %25'i ise asemptomatiktir.

Fizik muayenelerinde plevral efüzyon nedeniyle solunum seslerinin azalması sıktır.

Yapılacak ilk işlem PA akciğer grafisidir. Göğüs radyografisi plevral sıvının miktarı ve lokalizasyonunu gösterir. 500-4000 mL sıvı olabilir. Olguların %10'unda sıvı 500 mL altında iken diğer %10'unda ise masif plevral efüzyon vardır.

Malign plevral efüzyonlarda toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) yararlı olabilir. BT, MPE'un loküle olup olmadığı, primer hastalığın durumu ve toraks içindeki diğer organların anatomisi hakkında bilgi sağlar. Plevral kalınlaşma parenkimde atelettazi, soliter veya multiple nodüller, hiler veya mediastinal lenfadenopati, lenfanjitis karsinomatoza, kostalarda litik veya sklerotik lezyonlar ve perikardial efüzyon ayrıntılı görülebilir.

Özellikle diğer organlara ait metastatik bulguların saptanmasında PET-BT uygulanabilir.

MPE'lar hemen daima eksudadır. Genellikle lenfosit hakimiyeti mevcuttur. Protein konsantrasyonu yaklaşık 4 g/dL civarında olup, 1.5 ile 8.0 g/dL arasında değişebilir. Malign efüzyonlar seröz, serosanjinöz veya hemorajik olabilir. Eritrosit sayısı ortalama 40.000/mm³ civarındadır. Aşırı hemorajik (> 100.000 mm³) bir efüzyon malignite lehine yorumlanmalıdır. Hastaların yaklaşık üçte birinde pH 7.3'ün altındadır.

Tanı

Malignite hikayesi olan bir hastada hemorajik sıvılar ön planda metastatik olarak kabul edilmelidirler. Malign plevral efüzyon tanısı sadece sıvıda ya da plevra dokusunda malign hücrelerin gösterilmesi ile konabilir. Torasentez hem tanısal hem de terapötik amaç ile yapılabilir. Sitolojik tanı oranı %40 ile %85 arasında değişmektedir. Üç kez sıvı örneğinin tecrübeli bir sitolog tarafından incelenmesi ile tanı değeri %80'e yaklaşmaktadır. En yüksek tanı oranı metastatik adenokarsinomdadır. Fakat tümörün primer odağı genellikle saptanamaz.

Kapalı plevra biyopsisinin tanı değeri malign plevral efüzyonda %60'dan daha düşüktür ve plevral sıvı sitolojisine ilave katkısı %7-27 arasındadır.

Eğer ilk sitolojik inceleme negatif ise ikinci torasentezle birlikte plevra biyopsisi de yapılmalıdır. Görüntüleme eşliğinde yapılan plevral biyopsilerinin ise (BT ve USG eşliğinde) hem tanı değerleri daha yüksek hem de komplikasyon oranları daha düşüktür (%83-88). İkinci torasentez ile birlikte görüntüleme eşliğinde yapılan plevral biyopsi ile tanı elde edilemeyen olgularda invaziv yöntemler olan VATS, torakoskopi veya açık plevra biyopsisi yapılabilir.

Bazen ilk sitolojik inceleme negatif olduğunda hastada aşırı miktarda plevral efüzyon mevcutsa hem tanı hem de sonrasında talk ile plöredesis için direkt olarak torakoskopi uygulanabilir.

Malign plevral efüzyonların tanısında bronkoskopinin tanı değeri oldukça sınırlıdır. Endobronşial bir lezyonu ekarte etmek amacıyla bronkoskopi yapılabilir.

Plevral sıvı ve serum tümör belirteçlerinin günümüzde plevral efüzyonların rutin incelemesinde bir rolü yoktur. Plevral karsinomlu hastalarda plevral sıvı genellikle eksuda karakterinde olmakla birlikte malign plevral efüzyonların yaklaşık %5'i transudadır. Tanı sırasında malign plevral efüzyonlu hastaların yaklaşık

üçte birinde plevral mayi pH'sı 6.95-7.29 arasında değişir ve glukoz konsantrasyonu da düşüktür.

Tedavi

MPE varlığı genellikle tümör yaygınlığının bir göstergesidir. Hastanın genel durumu, semptomları ve beklenen sağkalım süresi göz önüne alınarak palyatif bir tedavi yapılmalıdır.

Tedavide amaç; semptomların rahatlatılması ve yaşam kalitesinin düzeltilmesidir. Böyle hastalarda sadece sistemik kemoterapinin küratif ya da uzun süreli palyasyon sağlama şansı olabilmektedir.

Asemptomatik hastalarda acil tedavi gereksinimi yoktur. Fakat hastaların çoğunda plevra sıvısı giderek artacağı için bir süre sonra tedavi gereksinimi doğacaktır.

Semptomların ciddiyeti her zaman efüzyon miktarı ile ilişkili değildir. Alternatif nedensel faktörler; anemi, lenfanjitis karsinomatosa, pulmoneremboli, atelektazi vb. unutulmamalıdır. Akciğere bası dispeninin tek nedeni değildir. Her 1000 ml sıvının drene edilmesi akciğerin total kapasitesinde ortalama 400 ml'lik bir artışa neden olur.

Tedavi Modaliteleri

Torasentez: Daha çok tanısal amaçlar için kullanılır. Bazı hastalarda ise semptomatik rahatlama sağlamak için tekrarlanan torasentezler ile sıvı boşaltılır. Fakat bu uygulamanın bazı dezavantajları mevcuttur. Öncelikle torasentez ile semptomatik düzelme sağlansa bile hastaların %98-100'ünde sıvı yeniden toplanır (1-3 gün). Sık tekrarlanan torasentezler hastada iatrojenik pnömotoraks, plevral sıvının lokülasyonu ve daha ileri dönemde de kontaminasyon ve ampiyem gelişimine neden olabilir. Genel durumu kötü ve sürvisi kısa olduğu düşünülen hastalarda periyodik torasentez uygulaması tercih edilmelidir.

Tüp torakostomi: Geniş çaplı 28F veya 32 F gibi, göğüs tüpleri güvenilir bir drenaj imkanı sağlar. Torakostomi tüpü infeksi-

yon, ampiyem gibi komplikasyonların gelişmemesi açısından uzun tutulmamalıdır.

Tüpün çıkarılmasını takiben olguların %80'inde bir ay içinde plevral sıvı nüks eder. Bu nedenle tüp torakostomi < 3 ay sürvi beklentisi olan hastalar için uygun bir tedavi seçeneği olabilir.

Plöredesis: Malign efüzyonların kontrolünde en etkin yöntemlerden birisi tüp torakostomi ile sıvının drenajı ve kimyasal bir ajanın intraplevral uygulanmasıdır. Bu yöntem aynı zamanda en ekonomik yaklaşımdır. Günümüzde en sık kullanılan ajanlar talk, tetrasiklin türevleri ve bleomisinidir.

Plöredesis, iatrojenik olarak plevra boşluğunun plevral fibrosis yolu ile kapatılması ve bu suretle de sıvı toplanmasının engellenmesidir. İster bir kimyasal ajan kullanılsın isterse de cerrahi olarak abrasyon veya plörektomi yapılsın, her ikisinde de mekanizma plevranın hasara uğratılmasıdır.

Hastanın akciğer grafisinde ekspansiyon iyi, beklenen sürvisi > 3 ay ve drenaj miktarı < 100 mL/gün ise hasta plöredesis için uygun bir adaydır. Plevral sıvı pH'ı ne kadar düşük ise plöredesisin başarılı olma şansı o kadar azdır. pH 7.30'un üzerinde ise başarı olasılığı %90'dan fazla iken, pH 7.15'in altında olduğunda başarı olasılığı %50'nin altındadır. Trapped lung nedeniyle akciğerin tam olarak genişleyemediği durumlarda, endobronşial tümör ve obstrüktif atelektazi varlığında, multipl plevral lokülasyonlarda ve yaygın intraplevral tümör metastazları var ise plöredesisin başarı beklentisi düşüktür.

Talk kolayca bulunabilen ucuz bir ajandır. Uygun dozlarda kullanıldığında yan etkileri minimaldir. Talk 5 ile 10 g dozunda uygulanmalıdır. En önemli etkileri ağrı ve ateştir. Aritmi, ARDS ve pnömonitis gelişebilir. Partikül büyüklüğü de yan etkilerin gelişiminde önemli rol oynar. Talk ile başarı oranı %81-90 arasında değişmektedir. Tetrasiklin ve bleomisin ile karşılaştırıldığında talk daha etkilidir. Plöredeside başarı sadece uygulanan

ajana değil hasta seçimine ve hastanın takip süresine de bağlıdır. Plevra sıvısının boşaltılması en iyi tüp torakostomi (28F veya 32F) ile sağlanır. Eğer effüzyon masif ise akciğer ödeminin önlenmesi için drenaj yavaş yapılmalıdır (< 1000-1500 mL/gün). Radyolojik olarak sıvı tamamen boşaldığında ve akciğer tam ekspansiyon olduğunda veya tüpten gelen sıvı miktarı 50-100 mL/gün altına düştüğünde sıvının yeniden toplanmasını önleyici yöntem uygulanmalıdır. Kimyasal ajan tüp yoluyla toraksa verilir. Tüp klemplenir veya askıya alınır. İki saat içinde ilacın tüm plevral yüzeylere eşit olarak dağılımı için hastaya yüzükoyun, sırtüstü, sağ lateral, sol lateral, pozisyonları verilerek hasta her pozisyonda 15 dakika süre ile tutulmalıdır. Torakoskopik talk uygulanması ile yatak başı sulandırılarak verilmesi arasında literatürde fark yoktur. Başarı genelde 20-30 gün sonra çekilen grafilerle belirlenir.

Plörodesis ile MPE kontrolü %100 değildir. Sağkalım uzadıkça sıvının nüks olasılığı artar. Hastaların yaklaşık %50'sinde tedaviden sonraki altıncı ayda sıvı kontrolünün optimal olduğu bildirilmektedir. Torakostomi tüpünden drenaj miktarı < 100-150 mL/gün olduğunda tüp çıkarılır ki bu genellikle 24 ile 48 saat içinde ortaya çıkar.

Video yardımcı torakoskopik cerrahi (VATS): Kimyasal plöredesise cevap vermemiş ve uzun sürvi beklenen hastalarda plevral abrazyon veya plörektomi uygulanabilir. Plörektomi belirgin mortalite ve morbiditesi olan majör bir cerrahi girişimdir. Plörektomi uygulanacak olguların genel durumlarının uygun olmasına dikkat edilmelidir. Genel anestezi altında, tek akciğer ventilasyonu yapılır. Sıvı aspire edilir, lokülasyonlar var ise kaldırılıp plev-

ral boşluk uniform hale getirilir, gerekiyor ise biyopsi alınır ve akciğer ekspansiyonu kontrol edilir. İster talk plevral yüzey üzerine püskürtülür, istenirse plevral abrazyon veya plörektomi yapılır. Meme kanseri nedeni ile MPE tedavisi olan 87 hastalık bir seride talk plörodesis ve genel anestezi altında yapılan torakoskopik mekanik plörodesis karşılaştırılmış ve her iki yöntemin de eşit etkinlikte olduğu gösterilmiştir.

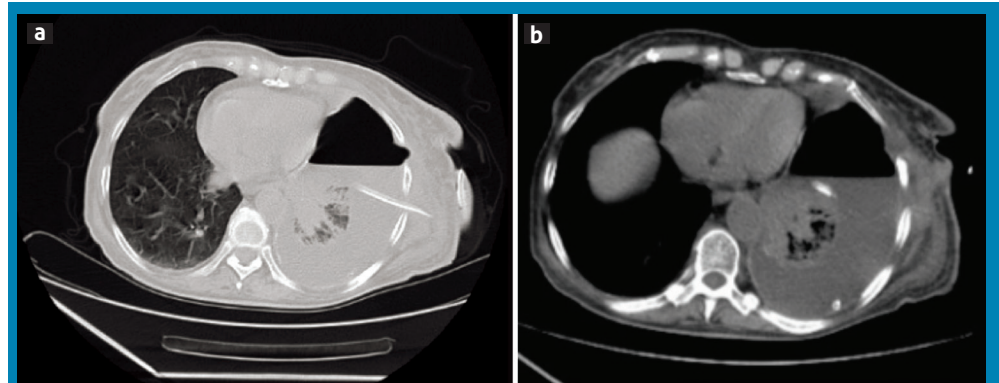
Kalıcı plevral kateter: Daha sıklıkla akciğerin ekspansiyon olmadığı trapped lung durumunda veya plöredesinin başarısız olduğu inatçı sıvı birikiminde kalıcı plevral kateterler (KPK) seçilmelidir (Resim 1A,B,C). Bu yöntem herhangi bir plörodesis gerekliliği olmaksızın sıvının sürekli olarak drenajını sağlar. Birçok çalışma KPK ile MPE tedavisinde ilk seçenek tedavi olarak en az plörodesis kadar etkili sonuç alındığını göstermiştir. KPK lokal anestezi eşliğinde uygulanır, hastaların kendilerinin semptom kontrolüne imkan verir, komplikasyon oranı düşüktür. Poliklinik şartlarında steril şartlar altında kısa sürede uygulanır. Tıkanma, yerinden oynama, lokulasyon, plevral infeksiyon ortaya çıkabilir, ancak bu komplikasyonlar önemli bir mortalite veya morbiditeye yol açmaksızın kolaylıkla tedavi edilebilir. Akciğerin



Resim 1A: PA Akciğer grafisinde kalıcı plevral kateter.

tam olarak ekspansiyon olduğu hastalarda spontan olarak plörodesis oluşabilir.

KT-RT: Genelde sistemik kemoterapi malign plevral efüzyonlarda pek yüz güldürücü değildir. Buna karşılık, lenfoma, meme kanseri ve small cell akciğer kanserinde kemoterapi başarılı olabilir. Akciğer kanserinde radyasyon pnömotisinin olumsuz etkileri yararından daha fazla olduğu için bu hastalarda hemitoraksa radyoterapi yapılması kontrendikedir. Lenfomalı hastalarda mediastinal lenf düğümleri tutulmuş ise radyoterapi yarar sağlayabilir.



Resim 1B ve 1C: Toraks bilgisayarlı tomografisinde kalıcı plevral kateter.

KAYNAKLAR

1. Thomas R, Francis R, Davies HE, Lee YC. Interventional therapies for malignant pleural effusions: the present and the future. *Respirology* 2014;19(6):809-822.
2. Mager HJ, Maesen B, Verzijlbergen F, Schramel F. Distribution of talc suspension during treatment of malignant pleural effusion with talc pleurodesis. *Lung Cancer* 2002;36(1):77-81.
3. Sahn S, Heffner J. Pleural fluid analysis. In: Light RW, Lee YCG, eds. *Textbook of Pleural Diseases*, 2nd ed. CRC Press; 2008:209-226.
4. Hooper C, Lee YC, Maskell N; BTS Pleural Guideline Group. Investigation of a unilateral pleural effusion in adults: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax* 2010; 65(Suppl 2):ii4-ii17.
5. Maree Azzopardi, José M. Porcel, Coenraad F. At al. Current Controversies in the Management of Malignant Pleural Effusions *Semin Respir Crit Care Med* 2014;35:723-73.



Prof. Dr. İrfan UÇGUN

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir
E-mail: irfanucgun@hotmail.com



Uzm. Dr. Taha GÜLLÜ

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir

ARDS'de Mekanik Ventilasyon ve Yeni Modlar

Ventilasyon, yaşam için en gerekli fonksiyonlardan biridir ve solunum yetmezliği gelişen hastalarda ventilasyonun yapay solunum cihazları ile desteklenmesi (MV) yoğun bakımların vazgeçilmez uygulamalarındandır. Sepsis, travma, toksik gaz inhalasyonu ve gastrik içerik aspirasyonu gibi birçok nedenle gelişebilen erişkinlerin akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS)'nda invaziv ventilasyon desteği, hastalığın ağırlığına bağlı olarak %60-80 hastada uygulanmak zorunda kalınan bir işlemdir. 2012 Berlin tanımlamasına göre ARDS hastalığının tanımlanması ve sınıflandırılması Tablo 1'de verilmiştir.

Ventilatörle İlişkili Akciğer Hasarı

ARDS'li hastaların bilgisayarlı toraks tomografisinde üstte normal havalanan bölüm, ortada yeterli basınç uygulandığı takdirde açılabilen atelektatik bölüm ve en altta da konsolide akciğer bölümü olmak üzere üç farklı radyolojik görünüm vardır. Gaz değişimine katkısı olan alan, akciğerlerin üst kısımlarındaki çok küçük

bölümdür. Geleneksel mekanik ventilasyon uygulamasında 10-15 mL/kg gibi yüksek tidal volüm verildiğinde plato basıncı (P_{plato})'nda aşırı artış ile alveoler distansiyon gelişir. ARDS'li hastalarda ise hasarlı ve sağlam alveoller bir arada olduğu için verilen yüksek VT sağlıklı akciğer alanlarına dolarak buralarda gerilme ile transalveoler basıncı arttırarak barotravmaya yolaçar. Bu bölgelerde doku inflamasyonu, ödem, hyalen membranlar oluşur ve dolaşıma infalamatuar mediyatörler salınır (biyotravma). Salgılanan sitokinler hem lokal hem de kan yoluyla uzak organlara ulaşarak organ yetmezliklerine sebep olabilirler. Depandan

bölgelerde ise atelektatik alanların her solukta tekrar açılıp kapanması ile atelektotravma gelişir.

Akciğer Koruyucu Mekanik Ventilasyon

Düşük tidal volüm ve yüksek PEEP, ARDS'deki akciğer koruyucu ventilasyonun temelini oluşturur. Düşük tidal volümün (6-8 mL/kg) esas amacı alveollerin aşırı distansiyonu ve hasarın artmasını engellemektir. ARDS'li hastaların mekanik ventilasyonunda yeterli oksijenizasyonu sağlamak, atelektatik akciğer alanlarını açmak (recruitment) ve bu alanların ekspiryumda tekrar kapanmalarını engellemek (decrutment) için

Tablo 1. ARDS'de 2012 Berlin tanımlaması.

Zamanlama	Bir hafta veya daha kısa süre içinde yeni gelişen ya da kötüleşen pulmoner semptomlar		
Akciğer grafisi	Plevra sıvısı, atelektazi, pulmoner nodül gibi patolojilerle net olarak açıklanamayan iki taraflı yoğunluk artışı		
Ödemin nedeni	Kalp yetmezliği ya da yüklenmeye bağlı olmayan		
Oksijenasyon	Hafif	Orta	Ağır
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$	300-200	200-100	< 100

yeterli düzeyde PEEP uygulanmalıdır. Çok merkezli ARMA çalışmasında ARDS'li 861 hastanın bir bölümüne geleneksel mekanik ventilasyon (12 mL/kg) geri kulanlara ise düşük tidal volümlü mekanik ventilasyon (6 mL/kg) uygulanmıştır. Çalışmanın sonucunda düşük tidal volümlü ventilasyon uygulanan grupta mortalite %31 iken, diğer grupta %40 olarak tespit edilmiştir. Altı randomize klinik araştırmanın olduğu bir meta-analizde de (1297 hasta) düşük tidal volümlü ventilasyon uygulanan grupta 28 günlük mortalite %27.4, hastane mortalitesi %34.5 iken geleneksel mekanik ventilasyon uygulanan grupta 28 günlük mortalite %37, hastane mortalitesi %43.2 olarak bulunmuştur. Bu çalışmaların sonuçlarına göre ARDS hastalarına 5-7 mL/kg tidal volümle, yeterli PEEP düzeyi ve plato basıncı (P_{plato}) 30 cmH₂O'yu geçmeyecek şekilde mekanik ventilasyon uygulamasının mortaliteyi azalttığı söylenebilir. Ancak ARDS hastalarında akciğer hasarına neden olan en önemli faktör P_{plato} değil, alveoler gerilme basıncı (transalveoler basınç: PTA: $P_{\text{plato}} - P_{\text{plevral}}$) olduğu unutulmamalıdır. Örneğin; göğüs duvarının çok sert olduğu durumlarda PTA abartılı bir şekilde olduğundan yüksek çıkabilir veya solunum eforu olan basınç kontrollü modlarda inspiriyum çabası nedeniyle PTA, P_{plato} 'nı geçebilir ve güvenli aralıkta zannedilen bu uygulama akciğerlerdeki hasarı artırabilir.

Ventilatör Ayarları

Ağır ARDS'li hastalarda ilk 48 saat sedasyon ve paralizisi ile birlikte tam bir ventilasyon desteği uygulanmalıdır. Fakat daha hafif hastalarda paralizisi oluşturmadan parsiyel modlar kullanılabilir. Önerilebilecek başlangıç ayarları Tablo 2'de özetlenmiştir. Her ne kadar bazı klinisyenler hastanın tetikleyebileceği bir modun, dorsal akciğer alanlarında rekrutment'i sağlayabileceğini, venöz geri dönüşü artıracığını ve sedasyon ihtiyacını azaltacağını bildirmişse de erken dönem ARDS hastalarında kullanımını destekleyecek yeterli çalışma yoktur, geç dönemde veya ayırma aşamasında bunlar kullanılabilir. Solunum modunu ayarladıktan sonra tidal volüm (VT) ve solunum sayısı ayarlanmalıdır, bunu ayarlarken de hastanın PaCO₂ ve P_{plato} dikkate alınmalıdır. Daha sonra PEEP ve FiO₂ hedef PaO₂ ve satürasyona göre titre edilerek ayarlanmalıdır (Tablo 2).

Permisif Hiperkapni

ARDS'li hastalarda uygulanan düşük tidal volümlü mekanik ventilasyon genelde beraberinde hiperkapniyi de getirir. Permisif hiperkapni denilen bu uygulama CO₂: 60-70 mmHg, pH:7.1 oluncaya kadar sürdürülebilir. Hiperkapniyi önlemek için solunum eforunun kontrol altına alınması adına sedasyon ve paralizisi yapılması, oksijenasyonu sağlayacak en düşük PEEP uygulanması, P_{plato} 'nin

30 cmH₂O'yu geçmeyecek şekilde tidal volümün artırılması, solunum sayısının oto-PEEP'e neden olmayacak şekilde 20-40/dakika olarak ayarlanması gibi değişiklikler yapılabilir. Şokta olan hastalarda asidoz varlığında vazopressör ajanlara yanıt azalması, kafa içi basınç artışı ve kardiyak iskemide artma gibi hiperkapninin daha da belirginleştireceği riskleri göz önünde bulundurmak gerekir.

Optimum PEEP

ARDS'de gelişen şiddetli hipoksemi düzeltmek için başlangıçta FiO₂ %100 (1.0) verilebilir. FiO₂'nin 48 saatten fazla %60 (0.6) ve üzerinde kalması serbest oksijen radikalleri oluşumuna sebep olarak doku hasarını artırabilir. Bu sebeple mekanik ventilasyon uygulanırken en kısa zamanda FiO₂ değeri %60'ın altına indirilmelidir. Yüksek PEEP uygulaması alveollerin ekspiryumda da açık kalmasını sağlayarak oksijenasyonu ve CO₂ atılımını kolaylaştırabilir. Bu hastalarda uygulanacak PEEP seviyesi çok önemlidir. Amaç maksimum alveol açılması (recruitment) sağlanırken, minimum distansiyona sebep olacak en düşük PEEP değerini bulmaktır. Bunun için de ARDS Network çalışmasındaki tablodan yararlanabiliriz (Tablo 3). PaO₂/FiO₂ ≤ 200 mmHg olduğunda yüksek PEEP önerilirken, PaO₂/FiO₂ ≥ 200 mmHg olduğunda daha düşük PEEP seviyeleri uygulanabilir. İdeal PEEP seviyesinin bulunması için ayrıca

Tablo 2. ARDS hastalarında MV ayarları ve hedefler.

Ayarlar	Öneri	Açıklama
Mod	A/C (veya CMV)	Hafif olgularda veya weaning'de PSV olabilir
Solunum Sayısı	20-40/dakika	otoPEEP oluşturmadan, PaCO ₂ 'ye göre
V _T	4-8 mL/kg	İdeal vücut ağırlığına göre ve $P_{\text{plato}} < 30$ cmH ₂ O olacak şekilde
PEEP	10-20 cmH ₂ O	Alveoler recruitment'ı sağlayacak ve PaO ₂ : 55-80 mmHg veya SpO ₂ : 88-95 olacak şekilde
FiO ₂	Başlangıçta 1.0; sonra < 0.6	PaO ₂ : 55-80 mmHg veya SpO ₂ : 88-95 olacak şekilde
Basınç/volüm kontrol	Basınç veya volüm kontrollü	Kliniğin tecrübesi ve cihazlara göre seçilebilir.
P_{plato}	≤ 30 cmH ₂ O	Normal göğüs duvar kompliansını sağlayacak şekilde

Tablo 3. ARDS Network çalışması PEEP ve FiO₂ önerileri.

Düşük PEEP / Yüksek FiO ₂								
FiO ₂	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1.0
PEEP	5	5-8	8-10	10	10-12	12-14	14-18	18-24
Yüksek PEEP / Düşük FiO ₂								
FiO ₂	0.3	0.4	0.5-0.6	0.7-0.8	0.9	1.0		
PEEP	12-14	14-16	16-18	18-22	22-24	24		

Not: Hedef değerler SpO₂ %88-95; PaO₂ 55-80 mmHg

en yüksek PEEP seviyesinden başlayarak kademeli olarak azaltma, düşük PEEP seviyesinden başlayarak kademeli olarak yükseltme veya basınç/volüm eğrisinde alt kırılma noktasını belirleyip 2 cmH₂O üstünde PEEP uygulama gibi değişik yöntemler de vardır.

Açma (Recruitment) Manevraları

ARDS hastalarında akciğerlerin alt kısımlarında yoğun konsolide alanlar vardır. Uygulanan akciğer koruyucu ventilasyon bu atelektazileri arttırabilir. Bunu önleme adına ARDS hastalarına recruitment manevraları uygulanabilir. Bu manevralar birkaç farklı yöntemle yapılabilir, en sık kullanılan yöntem, akciğerleri 40 saniye süreyle yüksek PEEP değerleri (35-40 cmH₂O) ile açma işlemidir. Bu konuda yapılan birçok çalışmada recruitment manevralarının oksijenasyonu düzelttiği gösterilmiştir. Entübasyon sonrası hasta hemodinamik olarak stabilize edildiğinde yeterli sedasyon uygulanarak recruitment manevraları denenebilir. Manevraların uygulanması sırasında klinisyen çok dikkatli olmalı ve hastayı aritmi ve barotrauma açısından iyi gözlemelidir.

Mekanik ventilasyon uygulamasında oksijenizasyonu arttırmak için recruitment manevraları dışında akım hızını azaltmak, basınç kontrollü mod kullanılıyorsa basıncın maksimuma çıkış süresini (rise time) arttırmak veya inspirasyon süresini uzatmak gibi farklı ayarlar da yapılabilir. Bütün bu ayarlara rağmen düşük kompliyans ve gaz değişimi problemi devam eden ARDS hastalarında recruitment ma-

nevraları, kollabe alveollerin bir kısmını daha açabilir ve devamında uygulanacak ideal PEEP ile de açılan alveollerin açık kalması sağlanarak oksijenasyon iyileştirilebilir. Fakat unutulmamalıdır ki ARDS'de hasarlanmış akciğer alanları dışında kalan sağlam akciğer üniteleri de yüksek basınca maruz kalarak ventilasyon ile ilişkili hasar (VILI) gelişebilir.

Prone Pozisyonu

Sırtüstü pozisyonda yatan (supin) ARDS'li hastalarda altta kalan akciğer alanlarında havalanma azdır ve atelektaziler vardır. Klinik çalışmalar, yüzüstü (prone) pozisyonda ventilasyon uygulanan ağır ARDS hastalarında oksijenizasyonun daha iyi olduğunu ve FiO₂'yi azaltmanın daha kolay olduğunu göstermiştir. Prone pozisyonun etki mekanizmaları tam olarak bilinmese de, sekresyonların daha kolay drenajı, venöz stazın azalması ve fonksiyonel rezidüel kapasitenin artması en önemli etki mekanizmaları olarak düşünülmektedir. Gattinoni ve arkadaşları ARDS'li hastalarda prone pozisyonda ventilasyon perfüzyon dağılımının iyileştiğini, ventilatör ilişkili akciğer hasarının azaldığını göstermişlerdir. Albert ve ark. çalışmalarında supin pozisyonda sol akciğerin %7-42'sinin, sağ akciğerin ise %11-13'lük kısmının kalbin basısı altında kaldığını; prone pozisyona geçildiğinde bu oranın sol akciğer için %1, sağ akciğer için %4'e gerilediğini gösterdiler. ARDS hastalarının prone pozisyonu ile kalbin basısının ve atelektazilerin azalacağını ileri sürdüler.

Yakın zamanda yayınlanmış olan 11 randomize kontrollü klinik çalışmanın metaanalizinde şiddetli ARDS'li hastalarda (PaO₂/FiO₂ < 150 mmHg) prone pozisyonda ventilasyonun 28 ve 90 günlük mortalitede anlamlı azalmaya neden olduğu belirtilmiştir.

Sedasyon

ARDS'li hastalarda sedasyon hasta ventilatör uyumunu sağlaması açısından önemlidir. Sedasyon verilen hastalarda solunum kaslarının oksijen tüketimi azalır. Sedasyon amacıyla midazolam 10-15 mg/h, dexmedetomidin veya morfin 10-15 mg/h verilebilir. Nöromusküler blokerlerle tam paralizisi oluşturularak oksijen tüketimi en aza indirilebilir, fakat spontan solunum eforu olmayacağı için yeni atelektazi alanları gelişebilir. Eğer ciddi ARDS değilse hastanın spontan solunumuna da izin veren modların kullanılması ve kas gevşeticilerin uzun süre kullanımından kaçınılması önerilir.

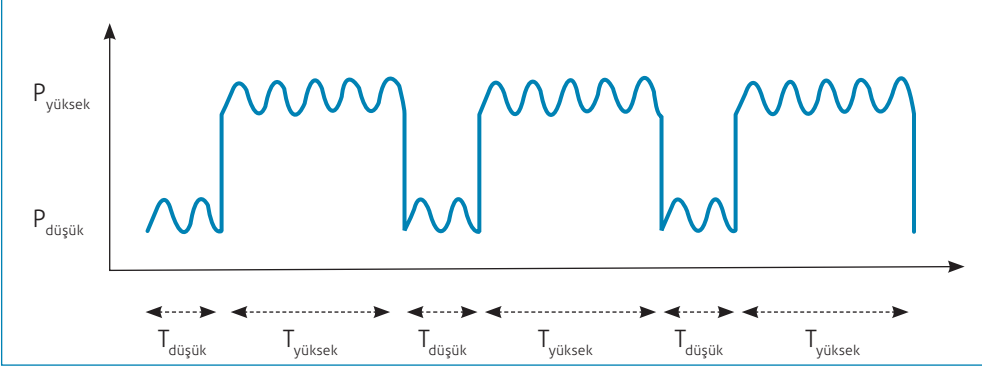
ARDS Ventilasyonunda Yeni Modlar

ARDS hastalarında akciğer koruyucu ventilasyon stratejisi standart yöntem olarak kabul edilmesine karşın bu yöntemin hangi ventilasyon modu ile sağlanacağı konusunda tartışmalar hala devam etmektedir. Biz bu yazıda ARDS hastalarında yeni modların kullanımı ile ilgili bilgileri özetlemeye çalıştık. Özellikle APRV, HFO, ASV ve NAVA modlarının ARDS'de kullanımları konusuna bu yazıda yer verilmeye çalışıldı.

APRV (Havayolu Basıncını Salıverme Ventilasyonu: Airway Pressure Release Ventilation)

Bu mod, yüksek havayolu basıncı ile solunum desteği verilen ARDS hastalarında spontan solunuma izin verilerek aralıklı olarak havayolu basıncının düşürülmesi şeklinde özetlenebilecek olan basınç kontrollü ventilasyon ve spontan solunum modlarının birleşmesinden oluşmuş karma bir mekanik solunum şeklidir (Şekil 1). Konvansiyonel ventilasyon

Şekil 1. APRV modu basınç-zaman grafiğinin şematik görünümü.



yöntemlerine göre alveoler rekrutment'i sağlaması, spontan solunumu koruması, oksijenasyonu ve hemodinamiği düzeltmesi gibi bazı avantajları olduğu ifade edilmiştir. Genel olarak hipoksemik ARDS hastalarında, diğer yöntemlerin başarısız olduğu durumlarda kurtarıcı ventilasyon yöntemi olarak kullanılabilir.

Bifazik pozitif basınçlı ventilasyon (BiPAP), BiLevel (Covidien), BiVent (Maquet), BiPhasic (CareFusion), DuoPAP (Hamilton), APRV (Drager) ve PCV+ gibi farklı adlarla kullanım alanına girmiş olan birçok mod bu solunum şeklini tanımlamaktadır. Yüksek basınç ve FiO_2 , oksijenasyon ve alveoler rekrutment'i sağlarken, hastanın spontan solunması ve düşük basınçlı ventilasyon süresi alveoler ventilasyonu belirler. Bu modda tidal volüm akciğer kompliansı, havayolu rezistansı ve basıncın salıverilme süresine bağlıdır. Yüksek basınç ile uygulanan ventilasyon süresi, düşük basınç ventilasyon süresinden çok daha fazladır, bu nedenle de spontan solunumu olmayan hastalarda basınç kontrollü ters orantılı ventilasyona benzer.

Çalışmalarda APRV modunun daha düşük havayolu basıncı sağladığı, daha az sedasyon gerektirdiği ve daha iyi bir oksijenasyon sağladığı belirtilmiş olmasına karşılık daha yüksek bir tidal volüm oluşması ve transpulmoner basıncın yüksekliği önemli dezavantajlarıdır. Örneğin; Neumann ve arkadaşlarının çalışmasında APRV modu ile ortalama tidal volümün 1

L olduğu ve plevral basınç dalgalanmalarının da çok yüksek olduğu vurgulanmıştır. APRV ile konvansiyonel modları karşılaştıran pek çok çalışma olmasına karşın bunların çoğu kısa süreli ve az sayıda hasta ile yapılan gözlem çalışmalarıdır. Bunların çoğunda oksijenasyonun düzeldiği ifade edilmesine karşılık, hiçbirinde mortalite avantajı elde edildiğine dair kanıt yoktur.

Yüksek frekanslı osilasyon: (HFOV: High-Frequency Oscillatory Ventilation)

HFOV, havayollarına çok küçük tidal volümlerin titreşim (osilasyon, salınım) şeklinde verilmesi yöntemidir. Özel ventilatörlerle uygulanan bu yöntemde, gaz ortalama havayolu basıncının üstünde ve altında basınç dalgalanmaları şeklinde hastaya verilir. Oksijenlenme ortalama havayolu basıncı ve FiO_2 ile karbondioksit atılımı ise basınç dalgalanmasının amplitüdü ve sayısı ile belirlenir. Akciğerlerin aşırı havalanması engellendiği için alveoler rekrutment'in daha iyi sağlanacağı ve ortalama basıncın daha düşük olacağı düşünülmektedir. Bu özelliklerinden dolayı da bazı klinisyenler tarafından ARDS hastalarında HFOV'nun ideal bir mod olabileceği öne sürülmüştür. Ancak çalışmaların sonuçları çelişkili olduğu için bu konuda yorum yapmak zordur. HFOV'da 2-3 mL/kg gibi anatomik ölü boşluktan daha düşük tidal volümler, havayolu ortalama ba-

sıncını sabit tutacak 3-10 Hz aralığındaki solunum sayısı ile hastaya verilerek gaz değişimi sağlanmaya çalışılır.

2005 yılında Ferguson ve arkadaşlarının ARDS hastalarında yaptıkları randomize kontrollü çalışmalarında, HFO grubunda hastane mortalitesi daha yüksek olduğu için çalışma erken sonlandırılmıştır. 2010 yılındaki Sud ve arkadaşlarının ARDS'de konvansiyonel ventilasyon ile HFO'yu karşılaştıran sekiz randomize kontrollü çalışmayı özetledikleri bir meta-analizlerinde, HFO uygulanan hastalarda PaO_2/FiO_2 oranının daha yüksek, mortalitenin anlamlı bir şekilde düşük ve dirençli hipoksemi - hiperkapni gibi tedavi başarısızlıklarının daha az olduğu belirtilmiştir. Ancak 2013 yılında NEJM'de yayınlanan Young ve arkadaşlarının çok merkezli OSCAR çalışmasında orta-ağır ARDS hastaları HFO ve geleneksel ventilasyon yöntemi olarak iki gruba randomize edildiğinde, HFO grubunda (398 hasta) mortalite %41.7 bulunurken, kontrol grubunda (397 hasta) %41.1 bulunmuş, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış, HFO'nun 30 günlük mortalite üzerine etkisinin olmadığı bildirilmiştir.

HFO'ya başlamadan önce hastanın int-ravasküler volüm açığı karşılanmalı ve hastalar hipovolemik olmamalıdır. Klinik tecrübelerine göre HFO sırasında uygulanan yüksek alveoler basıncın oluşturacağı sekonder pulmoner hipertansiyon önemli sorun oluşturmaz. Üstelik HFO uygulaması ile birlikte NO kullanılıyorsa, inhale NO'nun etkisi artar. Uygulanan havayolu basıncı arttıkça kardiyak output azalır. HFO'nun yukarıda sayılan avantajlarının yanında bazı dezavantajları da vardır. Örneğin; derin sedasyon ve paralizasyonu gerektirmesi, aerosol ilaç kullanımındaki sorunlar, HFO uygulanırken hastanın transportunun zor olması, hastanın monitörizasyonundaki güçlükler, personelin cihaza yabancılığı ve değişik hasta gruplarında HFO uygulaması ile ilgili standartlaşmış protokoller

lerin olmaması gibi önemli dezavantajları vardır.

Ekstrakorporeal Membran Oksijenasyonu (ECMO)

Geleneksel mekanik ventilasyon yöntemiyle yeterli oksijenasyon sağlanamayan akut solunum yetmezlikli hastalarda akla gelmesi gereken bir tekniktir. Yetişkinlerde ECMO uygulaması veno-venöz veya veno-arteriyel sistemler ile yapılabilir, ancak günümüzdeki uygulamaların çoğunluğu veno-venöz uygulama şeklindedir. Veno-venöz ECMO'da sadece solunum desteği yapılabilirken, veno-arteriyel sistemde ayrıca hemodinamik destek de sağlanır. Damar yolu girişleri femoral, safen veya juguler ven yolları ile olabilir. Özellikle genç erişkinlerin tek organ yetmezliği olan geri dönüşlü hastalıklarında (örneğin; viral pnömoni salgınları sırasında gelişen ARDS'lerde) kullanımı daha yaygındır. Ancak spesifik bir cihazın gerekli olması ve bu konuda tecrübe eksikliği gibi nedenlerle ECMO uygulayan merkezlerin sayısı kısıtlı kalmıştır.

Şiddetli akut solunum yetmezliği olan hastalarda konvansiyonel ventilasyon yöntemi ile ekstrakorporeal membran oksijenasyonu kullanımını karşılaştıran çok merkezli kontrollü bir çalışmada (CESAR çalışması) şiddetli ARDS tanımlı 180 hastada (90 hasta ECMO ve 90 hasta konvansiyonel ventilasyon grubu) altı aylık mortalite ve şiddetli sakatlığın derecesi karşılaştırılmış. ECMO grubunda survival %63 iken, kontrol grubunda %47 (p= 0.03) bulunmuştur. Ancak bu çalışmanın protokolü ile ilgili önemli sorunlar vardır: Örneğin; ECMO'ların hepsi tek bir merkezde yapılmış ve ECMO grubundaki her hastaya ECMO yapılamamış (yeterli yatak ve cihaz olmaması nedeniyle); geleneksel ventilasyon grubunda ise standardize bir protokol uygulanmamış, hastaların bazılarında HFO kullanılmış ve hastaların %30'una akciğer koruyucu ventilasyon stratejisi uygulanmamıştır. Bu çalışma-

nın ECMO grubunda, fakat ECMO uygulanmayan hasta verileri diğer gruba alınır ve tekrar analizi yapılırsa mortalite farklı olmayacağı gibi, YB ve hastanede yatış süresi de kontrol grubuna göre daha fazla çıkacaktır.

ELSO (extracorporeal life support organization) rehberine göre akut şiddetli solunum sıkıntısı olan ve konvansiyonel yöntemlere cevap vermeyen hastalardaki ECMO uygulama endikasyonları aşağıda belirtilmiştir. ECMO'nun relatif kontrendikasyonları ise antikoagülan kullanımının kontrendike olması ve solunum veya kardiyak yetmezliğin geri dönüşsüz olmasıdır. Sonuç olarak, kurtarıcı tedavi olarak ECMO'nun ağır ARDS hastalarında rutin olarak kullanımını destekleyecek randomize kontrollü çalışmalarda kanıtlar yeterli değildir.

ECMO Endikasyonları

1. Hipoksemik solunum yetmezliğinde ventilatör desteği ve uygun ayarlara rağmen (PEEP, I:E, TV gibi) $PaO_2/FiO_2 < 100$ mmHg,
2. Hiperkapnik solunum yetmezliği olan hastada pH < 7.20,
3. Dirençli kardiyojenik şok veya kardiyak cerrahi sonrası cihazdan ayrılmama,
4. Kalp transplantasyonu öncesi hazırlık-geçiş amacıyla.

ASV (Adaptive Support Ventilation: Ayarlı Destek Ventilasyonu)

ASV ventilasyon modu, kapalı halka ventilasyon modlarından. ASV modunda hastanın eforuna ve solunum kapasitesine bağlı olarak basınç kontrollü SIMV modu ile basınç desteği modu arasında otomatik geçiş yapılır ve hastanın optimum solunum paternine göre dakika ventilasyonu cihaz üzerinde ayarlanarak garanti edilmiş olur. ASV modu ile hasta-ventilatör uyumu artırılarak ARDS hastalarında ventilatör ile ilişkili hasarı azaltabilir mi diye yapı-

lan çalışmalar vardır. Özellikle weaning aşamasında ASV modu kullanılarak tam ventilasyon desteğinden, kısmi desteğe kadar çok geniş bir aralıkta ventilasyon desteği sağlanabilir. ASV, basınç hedefli bir kapalı halka ventilasyon modu olduğu için ARDS hastalarında solunum mekaniklerine göre solunum sayısı ve tidal volümü otomatik gerçekleştirerek plato basıncının aşırı artmasına engel olabilir. Bu hipotez ile yapılmış birkaç çalışma vardır. Örneğin; 2013 yılındaki Agarwal ve ark.nın çalışmasında 48 ARDS hastası randomize edilerek 23 tanesine ASV modu, 25 tanesine ise VCV uygulanmış. Sonuçta iki grup arasında mekanik ventilasyon süresi, yoğun bakım günü ve mortaliteleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

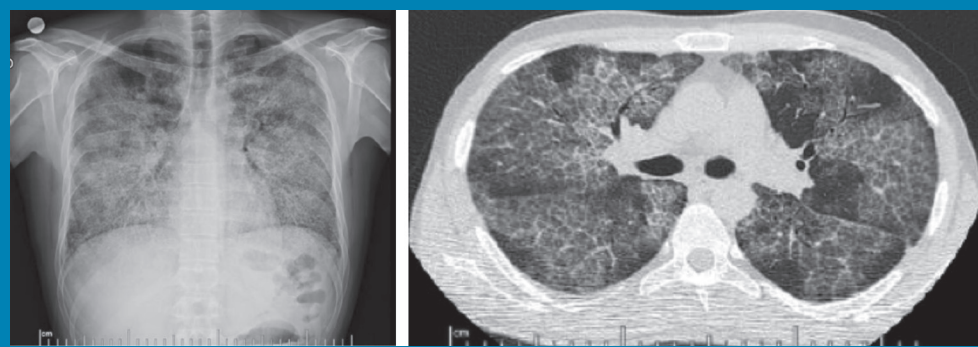
NAVA (Neurally Adjusted Ventilatory Assist: Nöral Olarak Ayarlanmış Solunum Desteği)

Bu modda özofagial bir elektrod aracılığı ile diyaframın elektriksel aktivitesi (EAdi) izlenir ve EAdi ile eşzamanlı olarak ventilatörün solunum desteği sağlanır. Solunumun başlamasında gecikme olmaması ve hasta-ventilatör uyumu önemli avantajları olmasına karşın, maliyet ve özofagial kateterin yerinin değişmesi dezavantajları olarak görülmektedir. ARDS'de NAVA modunun kullanımı ile ilgili çalışma çok azdır. Pediatrik yaş grubunda şiddetli ARDS hastalarında NAVA modu ile PSV'nin weaning'de karşılaştırıldığı bir çalışmada NAVA modunun güvenilir ve konforlu olduğu, ventilasyon süresinin daha az olduğu bildirilmiştir. Bazı hayvan deneylerinde de NAVA modunun diyafragmatik kontraksiyonları koruması ve hasta ventilatör uyumunu artırması nedeniyle ventilatörle ilişkili akciğer hasarını azaltabileceği belirtilmiştir. ARDS hastalarında kurtarıcı tedavi olarak pek çok ventilasyon modu kullanılmasına karşın, HFO da dahil olmak üzere kanıtlanmış etkinliği ve diğerlerine üstünlüğü olan bir mod yoktur.

KAYNAKLAR

1. Ferguson ND, Fan E, Camporota L, Antonelli M, Anzueto A, Beale R, et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med.* 2012;38:1573-82.
2. Petrucci N, De Feo C. Lung protective ventilation strategy for the acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2:CD003844.
3. Hess DR, Thompson BT, Slutsky AS. "Update in acute respiratory distress syndrome and mechanical ventilation 2012." *American journal of respiratory and critical care medicine* 2013; 188: 285-292.
4. Hess DR. Ventilatory strategies in severe acute respiratory failure. In: *Seminars in respiratory and critical care medicine.* 2014; 35: 418-430.
5. Lee JM, Bae W, Lee YJ, Cho YJ. The efficacy and safety of prone positional ventilation in acute respiratory distress syndrome: updated study-level meta-analysis of 11 randomized controlled trials. *Crit Care Med.* 2014;42:1252-62.
6. Gattinoni L, Taccone P, Carlesso E, Marini JJ. Prone position in acute respiratory distress syndrome. Rationale, indications, and limits. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188:1286-93.
7. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med.* 2013; 369: 2126-36.
8. Kallet RH. Patient-ventilator interaction during acute lung injury, and the role of spontaneous breathing: Part 2: Airway Pressure Release Ventilation. *Respir Care* 2011; 56: 190-203.
9. Daoud EG, Farag HL, et al. Airway pressure release ventilation: What do we know? 2012; 57: 282-92.
10. Agarwal R, Srinivasan A, et al. Adaptive support ventilation for complete ventilatory support in acute respiratory distress syndrome: A pilot, randomized controlled trial. *Respirology* 2013; 18: 1108-15.
11. Hess DR. Ventilatory strategies in severe acute respiratory failure. *Semin Respir Crit Care Med.* 2014; 35: 418-30.
12. Young D, Lamb SE. et al. (OSCAR Study Group). High-frequency oscillation for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368: 806-13.
13. Verbrugghe W, Jorens PG. Neurally adjusted ventilatory assist: A ventilation tool or a ventilation toy. *Respir Care* 2011; 56: 327-35.
14. Hess DR, Kacmarek RM, Ventilator Management: Acute respiratory distress syndrome. In *Essentials of Mechanical Ventilation.* Third Edition, 2014: 177-88.

Arnavut Kaldırımı Görüntüsü (Crazy-Paving)



Resim 1. PAP olgusunda akciğer grafisi ve toraks BT görüntüleri (Arşiv: Prof. Dr. Erdoğan ÇETİNKAYA).

Tablo 1. Arnavut kaldırımı oluşturan bazı hastalıklar.

Pulmoner alveoler proteinozis
Pnömosistis pnömonisi
ARDS
NSIP
Bronkoloalveoler kanser
Alveoler kanama
Lipoid pnömoni

Pulmoner alveoler proteinoziste akciğer grafisinde klasik bulgu iki taraflı simetrik konsolidasyon veya buzlu cam opasiteleridir. Opasiteler genellikle parahiler, veya parahiler-bazal dağılım gösterir. Akciğer grafisinde hava bronkogramı nadirdir. Bazı hastalarda konsolidasyonların veya buzlu cam opasitelerinin komşuluğunda, bu olguda da olduğu gibi, belirsiz kenarlı asiner nodüller görülebilir. Simetrik dağılım daha karakteristik olmakla beraber, bu hastada olduğu üzere, bazı hastalarda asimetrik bir tutulum da görülebilir.

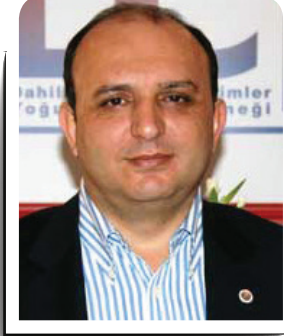
Pulmoner alveoler proteinozisin BT/YRBT bulguları bilateral yaygın veya multifokal buzlu cam opasiteleri, interlobüler septumlarda kalınlaşma, buzlu cam opasitelerinin içerisinde intralobüler interstisyumun belirginleşmesi sonucu gelişen ince retiküler desendir. Buzlu cam opasiteleri karakteristik olarak normal akciğerden keskin kenarlarla ayrılır; bu görünüm "coğrafi desen" olarak bilinir. Buzlu cam opasitelerinin yanı sıra bazen daha kesif konsolidasyonlar da vardır. Traksiyon bronşiektazisi ve yapısal distorsiyon gibi fibrozis bulguları yoktur.

Bu hastalıkta buzlu cam opasitesi zemininde kalınlaşmış septumlar ve intralobüler interstisyum "Arnavut kaldırımı" olarak bilinen bir görünüm oluşturur. Arnavut kaldırımı pulmoner alveoler proteinozis için karakteristik olmakla beraber özgül değildir ve Tablo 1'de sıralanan bir dizi hastalıkta görülebilir. Bu hastalıklardan ayırmda proteinozisin kliniğinin sinsi olması, radyolojik bulguların yaygın olmasına karşın kliniğin daha sessiz olması, BT'de yapısal distorsiyon ve traksiyon bronşiektazisi gibi fibrozis sonuçlarının görülmemesi, coğrafi desenin varlığı ve septal kalınlaşmanın belirgin olmasından yararlanılabilir.



Uzm. Dr. Fatma ÇİFTÇİ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara
E-mail: fatmaarslann@yahoo.com



Prof. Dr. Akın KAYA

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara
E-mail: kayaakin@gmail.com

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Oksijen Tedavisi

Oksijenin tedavideki yeri 70 yıl önce tanımlanmış ve dünya üzerinde milyolarca hasta uzun süreli oksijen tedavisi (USOT) almaya başlamıştır. Oksijen tedavisi alan hasta sayısının artması ve artan mali yük nedeniyle hekimler doğru endikasyonları ve bunun yanısıra da sağkalım, pulmoner hemodinami, uyku ve egzersiz kapasitesi üzerine olan etkilerini de bilerek bu tedaviyi önermelidir.

Bu bölümün amacı KOAH'da oksijen tedavisinin endikasyonlarının belirlenmesi, tedavinin fizyolojik etkileri ve potansiyel toksisitenin tanımlanması ve uzun dönem morbidite ve mortalite üzerine etkilerinin gözden geçirilmesidir.

Hipokseminin Etkileri

Parsiyel oksijen basıncı (PaO₂) 55 mmHg'nın altına düştüğü zaman dakika ventilasyonu (VE) artar ve parsiyel karbondioksit basıncı (PaCO₂) düşer. Hipoksemi sonucu periferik vasküler

yatak dilate olur ve kompanzatuvar mekanizmalar sonucunda oksijen taşınmasını arttırmak üzere taşikardi ile kardiyak out-put artar. Bölgesel pulmoner vazokonstrüksiyon alveolar hipoksiye cevap olarak ventilasyon-perfüzyon dengesini sağlar. Eritropoetin sekresyonu artarak eritrositozu artırır ve kanın oksijen taşıma kapasitesi artar. Kısa dönemde dakika ventilasyonunu uyararak dispneye sebep olurken, kompanzatuvar mekanizmaların etkisiyle uzun dönemde polisitemi, pulmoner hipertansiyon ve sağ ventrikül yetersizliği oluşur. Hücresel düzeyde mitokondriyal fonksiyonlar bozulur, anaerobik glikoliz başlar. Hafif hipoksemide yargılama gücü azalırken hipokseminin derecesi arttıkça motor fonksiyonlarda kayıp ve sonuçta ciddi hipoksemi ile bilinç kaybı gelişir. Hipokseminin diğer özgün olmayan semptomları baş ağrısı, nefes darlığı, çarpıntı, anjina, huzursuzluk ve titremedir.

Oksijen Uygulamasının Kısa Dönem Etkileri

Oksijen normal kişilerde ve KOAH hastalarında egzersiz sırasındaki nefes darlığını azaltır ve egzersiz toleransını artırır. KOAH'da nefes darlığında azalma ve egzersiz kapasitesinde artışın nedeni karotid cisimciğindeki hipoksik stimülasyonun azalması, azalmış ve azalmış dinamik hiperinflasyon, hipoksik pulmoner vazokonstrüksiyonun hafiflemesi, iyileşen hemodinami (örneğin; pulmoner vasküler rezistansın azalması ve kardiyak out-put artışı), artmış oksijen taşınması ve arteriyel oksijenin artışıdır. Alternatif olarak gelişen diğer mekanizma solunum kas fonksiyonlarının iyileşmesidir. Oksijen trigeminal sinirinin üst hava yolu ve fasiyal reseptörlerini uyararak santral solunum çabasını inhibe eder. Son olarak oksijen uygulamasının dispne algısının azalmasında doğrudan etkileri vardır. Oksijen uygulaması akut solunum yetmezliği süresince dakika ventilasyonunu ve solunum işini azaltır.

Uzun Süreli Oksijen Tedavisinin Mortalite Üzerine Etkileri

Kronik hipoksemi kor pulmonale gelişmesine sebep olarak mortaliteyi artırır. Araştırmalarda USOT'un ciddi hipoksemisi olan KOAH hastalarında, kor pulmonale gelişimini ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Bu konuda yapılan iki önemli çalışmada USOT'nin ciddi kronik bronşit ve amfizem olan hastalarda sağkalım ve fizyolojik fonksiyonlar üzerine etkileri incelenmiştir (Şekil 1,2). Farklılıklarına rağmen bu iki prospektif ve kontrollü araştırma ciddi hipoksemisi olan, hematokriti ve pulmoner arter basıncı artmış ve respiratuar asidozu olan hastalarda noktürnal oksijen tedavisinin hiç oksijen alınmamasından ve sürekli oksijen tedavisinin noktürnal oksijen tedavisinden daha iyi olduğu gösterilmiştir. Ancak orta derecede hipoksemisi olan hastalarda USOT'nin sağkalım üzerine katkısı gösterilememiştir.

KOAH'da Oksijenizasyon ve Uyku

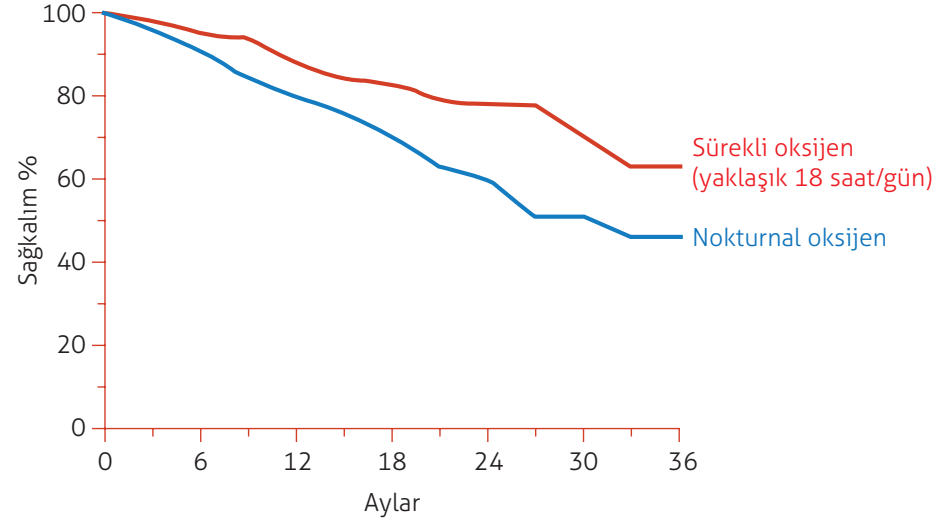
KOAH hastalarında uyku bozukluklarına sık rastlanır. Artmış uyku latansı, azalmış total uyku süresi, azalmış yavaş dalga uykusu ve azalmış REM uykusu izlenir. KOAH hastalarının yaklaşık %30-70'i insomni, sabah erken uyanmalar, sabah yorgunluğu ve gündüz uykululuğundan şikayetçidir. Bu şikayetlerin en sık sebepleri tedavinin yan etkileri, hava akım kısıtlanması, hiperkapni ve en önemlisi noktürnal oksijen desaturasyonudur (NOD). NOD pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale gelişimine sebep olabilir. Bu grupta uyku süresince oksijen tedavisi noktürnal hipoksemiye ve pulmoner hipertansiyon gelişme riskini önleyebilir. Noktürnal desaturasyonu olan normoksemik hastalarda USOT özellikle hiperkapni, eritrositöz veya pulmoner hipertansiyonu olan grupta tercih edilmelidir.

USOT Endikasyonları

USOT istirahatte hipoksemisi olan ($PaO_2 < 55$ mmHg veya $SpO_2 < \%88$) veya

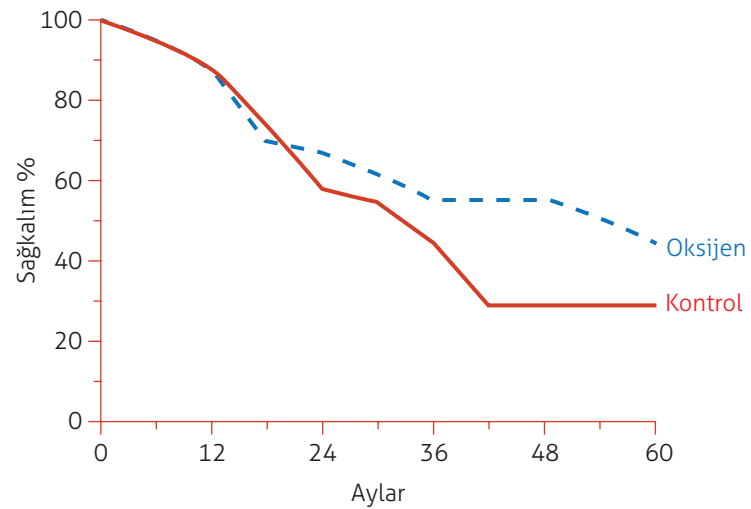
Şekil 1. KOAH'da sürekli uzun süreli oksijen tedavisinin sağkalım üzerine katkıları.

Noktürnal Oksijen Tedavisi Araştırması (The Nocturnal Oxygen Therapy Trial) hipoksemisi olan 203 KOAH hastası sürekli oksijen (kırmızı çizgi) veya noktürnal oksijen (mavi çizgi) tedavisi verilmiştir. Sürekli oksijen tedavisinin sağkalımda üstün olduğu görülmüştür ($p= 0.01$). 'Nocturnal Oxygen Trial Therapy Group, Ann Intern Med 1980; 93: 391'den alınmıştır.



Şekil 2. KOAH'da sürekli uzun süreli oksijen tedavisinin sağkalım üzerine katkıları.

Medikal Araştırma Konseyi araştırmasında (Medical Research Council Trial) ileri hipoksemisi ve hiperkapni olan 87 KOAH hastasının bir grubuna günde en az 15 saat oksijen verilir (mavi çizgi) ve bir grubuna hiç oksijen verilmemiştir (kırmızı çizgi). Sürekli oksijen tedavisi alan grupta sağkalım anlamlı yüksek bulunmuştur. Report of the Medical Research Council Working Party, Lancet 1981; 1:681'den alınmıştır.



sınırdaki hipoksemisi olan (PaO_2 56-59 mmHg veya $SaO_2 < \%89$) ve kor pulmonale, sağ kalp yetmezliği kliniği veya polisitemisi olan hastalarda çok açık

kanıtlarla önerilen uygun bir tedavidir. KOAH hastalarında yaşam süresini uzatan ilk tedavidir.

İstirahat hipoksemisi olan hastaların çoğunda egzersiz ve uyku sırasında artmış oksijen ihtiyacı olmaktadır. Uyku süresince eğer PaO_2 55 mmHg ve SpO_2 'in altındaysa veya PaO_2 'de 10 mmHg'den fazla düşme oluyorsa veya hipoksemi semptom ve bulgularıyla birlikte SpO_2 'de %5'den fazla düşüş varsa gece oksijen verilmesi onaylanmaktadır. Diğer bir endikasyon kognitif fonksiyonun bozulması, huzursuzluk veya insomnidir. Egzersiz sırasında PaO_2 55 mmHg'nin veya SpO_2 %88'in altına düşüyorsa egzersiz sırasında da oksijen verilebilir (Tablo 1).

USOT başlanmadan önce oksijen ihtiyacının belirlenmesi için optimal medikal tedavi koşullarında en az bir ay değerlendirme sonrası hastada persistan hipoksemi varlığı kanıtlanmalıdır. Arter kan gazı ölçümü hasta en az 20 dakika oda havasında soluduktan sonra yapılmalıdır. Alevlenme döneminde oksijen tedavisi başlanmışsa bir-üç ay sonra hasta yeniden değerlendirilmelidir.

USOT verilen hastaların uygun SpO_2 değerlerine göre istirahat, egzersiz ve uyku sırasında O_2 titrasyonu yapılmalıdır. Hastaya oksijen desteğini günde en az 15-18 saat alması için eğitim verilmelidir. Hasta ve ailesiyle ilgili riskler belirlenerek hasta ve yakınlarına anlatılmalıdır (örneğin; oksijen kullanırken sigara içilmesi hasta ve çevresine yıkıcı zarar verebilir).

Oksijen Sistemleri

Oksijen konsantratörleri evde USOT uygulaması için en uygun sistemdir. Aktif

ve mobil olan hastalara optimal USOT tedavisi için taşınabilir (portabl) ambulatuvar oksijen sistemleri verilmelidir. Bu taşınabilir sistemlerin ağırlığının 4.5 kg'ın altında (ideali 2.26-3.8 kg) olması ve bu cihazlar en az 2 L/dakika hızında ve en az dört-altı saat süreyle oksijen sağlayabilmelidir.

İki tekerlekli 9 kg ağırlığında E-silindirleri taşınması zordur. E-silindirler daha az mobil, evde daha çok vakit geçiren kişilere önerilebilir. Ayrıca, primer oksijen sisteminin çalışmadığı acil durumlar için E-silindir evde bulundurulabilir. Evde sabit bir oksijen sistemi olan hasta için nazal kanül ile 15 metre hortum yeterlidir. Portabl cihazlarda ise hortum uzunlukları üreticiler tarafından belirlenmiştir.

Oksijen Verme Cihazları

Oksijen verme cihazları düşük ve yüksek basınçlı cihazlar olmak üzere ikiye ayrılır. Düşük akımlı cihazlar nazal kanül, basit maskeler ve rezervuarlı maskelerdir. Yüksek akımlı cihazlar ise venturi maskesi ve rezervuarlı nebulizerlerdir. Uzun süreli oksijen tedavi araçları arasında nazal kanül, transtrakeal kateter ve oksijen tasarruf sistemleri sayılabilir. Nazal kanül basit kullanımı, emniyet ve rahatlığı nedeniyle iyi tolere edilir (Resim 1). Nazal kanülün akım hızı 1-6 L/dakikadır. FiO_2 %22-44 arasında değişir (Tablo 2).

Basit yüz maskelerin akım hızı 6-12 L/dakika arasında değişir. FiO_2 %35-55 arasındadır. Uzun süreli kullanıma uygun değildir (Resim 2).



Resim 1. Nazal oksijen kanülü.

Yüz çadırı, nazal veya maske ile oksijen tedavisi alamayan örneğin yüz cerrahisi geçiren hastalar için uygundur. FiO_2 ayarlaması güçtür ve hasta konforu düşüktür. Trakeostomi maskesi trakeostomisi olan hastalar için tasarlanmış oksijen verme cihazlarıdır. Rezervuarlı maskelerin kısmi geri solunumsuz olanlarında akım hızı 6-10 L/dakika arasında değişir. FiO_2 %60-85 arasında değişir. Uzun süreli kullanıma uygun değildir (Resim 3). Tam geri solunumsuz rezervuarlı maskelerin akım hızı 4-15 L/dakika ve FiO_2 %60-100 arasında değişir. Venturi maskesi yüksek akımlı bir cihazdır. Maskeye bağlı olan farklı renklere venturi tüpleri değiştirilerek akım hızı 2-12 L/dakika arasında ayarlanabilir. FiO_2 %24-50 arasında değişir (Resim 4).

Tablo 1. KOAH'da uzun süreli oksijen tedavisi endikasyonları.

Randomize kontrollü çalışmalara dayanarak	Daha az kanıta dayanarak
Sürekli oksijen kullanımı	İntermitant oksijen kullanımı
İstirahatte $PaO_2 \leq 55$ mmHg	Egzersiz ile desaturasyon ($SpO_2 \leq \%88$)
İstirahatte PaO_2 56-59 mmHg ve aşağıdaki durumlardan herhangi birinin eşlik etmesi: EKG'de p pulmonale (sağ atrial genişleme) Polisitemi (hematokrit $\geq \%56$) Sağ kalp yetmezliği klinik bulguları	Gece desaturasyon ($SpO_2 \leq \%88$)

Tablo 2. Parsiyel oksijen basıncını 60 mmHg üzerinde tutmak için tavsiye edilen oksijen başlangıç değerleri.

Oda havası solurken PaO ₂ (mmHg) değeri	FiO ₂ (%)	Uygun FiO ₂ 'yi (L/dakika) sağlayabilmek için gerekli nazal kanül akımı
50	24	1
45	28	2
40	32	3
35	35	4



Resim 4. Venturi maskesi.



Resim 2. Basit yüz maskesi.

Transtrakeal kateter ile 2 ve 3. trakeal kıvrımda halkalar arasında ince perkutan kateter yardımıyla oksijen tedavisi uygulanır. Akım hızı 0.25-4 L/dakika arasındadır. FiO₂ %22-45 arasında değişir.



Resim 3. Rezervuarlı maske.

KOAH ALEVLENME DÖNEMİNDE OKSİJEN TEDAVİSİ

Ventilasyon-perfüzyon dengesizliğine bağlı olarak KOAH hastalarında alevlenme döneminde hipoksemi görülebilir. Bu hastalara alevlenme döneminde gerekli oksijen tedavisi verilmeli ve stabil dönemde hasta yeniden değerlendirilmelidir. Oksijen tedavisi başladıktan 30 dakika sonra arter kan gazı ile pH ve PaCO₂ değerlendirilerek oksijen akım hızı ayar-

lanmalıdır. Hastanın pH ve PaCO₂ değerleri stabil izleniyorsa pulse oksimetre ile saturasyon takibi yapılabilir. Atak döneminde oksijen akım hızı ayarlanabilen venturi maskesiyle oksijen verilmesi tercih edilmelidir. KOAH alevlenmesi sırasında oksijen tedavisi uygulamasından amaç PaCO₂ düzeyini 10 mmHg'dan fazla artırmadan ve pH < 7.25 olmadan PaO₂'yi 60 mmHg veya SpO₂'u %90'ın üzerine çıkarmaktır.

KOAH ve akut solunum yetmezliği olan hastalara akut olarak normalin üzerinde oksijen verilmesi hiperkapniye sebep olabilir ve primer mekanizma iyi ventile olmayan akciğerde hipoksik vazokonstriksiyonun ortaya çıkarak ventilasyon-perfüzyon dengesizliği oluşturmasıdır. Ancak kontrollü olarak oksijen verilmesiyle arteriyel karbondioksit basıncında artış olmadan nefes darlığı önlenerek hipoksemi tedavi edilebilir.

KAYNAKLAR

1. Kim V, Benditt JO, Wise RA, Sharafkhaneh A. Oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease. Proc Am Thorac Soc 2008, 5(4): 513-518.
2. Somfay A, Porszasz J, Lee SM, Casaburi R. Dose-response effect of oxygen on hyperinflation and exercise endurance in nonhypoxemic COPD patients. Eur Respir J 2001;18:77-84.
3. Bellia V, Catalano F, Scichilone N, Incalzi RA, Spatafora M, Vergani C, Rengo F. Sleep disorders in the elderly with and without chronic airflow obstruction: The SARA study. Sleep 2003;26:318-323.
4. Petty TL, Casaburi R. Recommendations of the fifth Oxygen Consensus Conference. Writing and Organizing Committees. Respir Care 2000;45:957-961.
5. Croxton TL, Bailey WC. Long term oxygen treatment in COPD: recommendations for future research: an NHLBI workshop report. Am J Respir Crit Care Med 2006;174:373.



Prof. Dr. Özlem KÜÇÜK, Uzm. Dr. Çiğdem SOYDAL

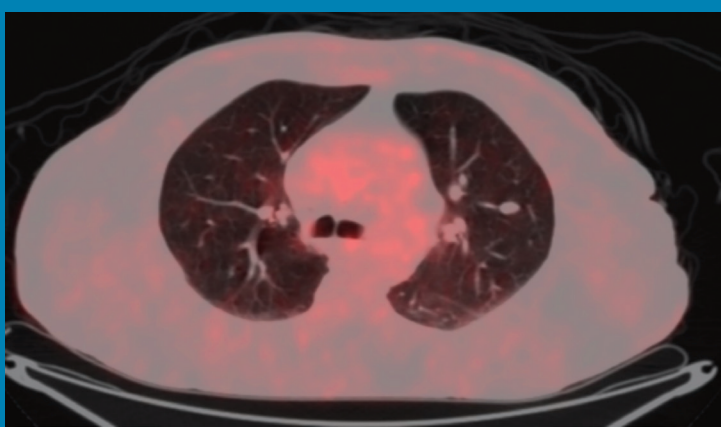
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara
E-mail: kucuk@medicine.ankara.edu.tr

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

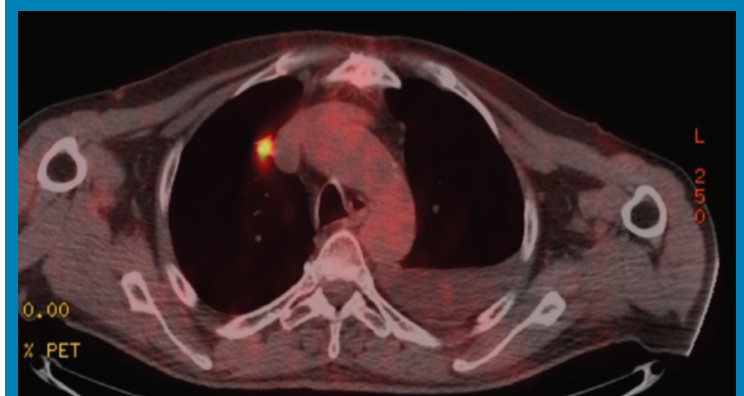
Pozitron emisyon tomografisi (PET), pozitron yayarak bozulan radyofarmasötiklerin hastaya intravenöz yolla uygulanmasından sonra, hastadan yayılan pozitronları detekte edilmesine dayanan bir metabolik görüntüleme yöntemidir. En yaygın kullanılan pozitron yayan radyofarmasötik 18F-FDG'dir. 18F-FDG bir glukoz analogudur ve hücre içine sodyum-glukoz transporter (GLUT 1+2) ile aktif transport veya glukoz taşıyan proteinler (GLUT 1-GLUT 7) ile kolaylaştırılmış diffüzyon yolu ile glukoz metabolizma hızı ile orantılı olarak alınır.

Hücre içine alındıktan sonra glukokinaz ya da heksokinaz tarafından fosforile edilir ve 18F-FDG-6 fosfata dönüşür. Ancak 18F-FDG-6 fosfat glukozdan farklı olarak glikolizin diğer basamaklarına katılmaz ve tamamıyla tümör hücresinde birikir. 18F-FDG-6P aktif glikoliz gösteren dokularda glikoliz hızı ile doğru orantılı olarak birikmeye devam eder.

Malign hücrelerin yüksek metabolik aktivitesi ve GLUT 1 membran glukoz taşıyıcı protein düzeyinin yüksek olması, glu-



Resim 1. Seksen yaşında erkek hastaya Toraks BT'de sol akciğer alt lobda 1 cm boyutlu nodül saptanması nedeni ile nodülün metabolik karakterizasyonu amacıyla 18F-FDG PET/BT yapıldı. Nodülde patolojik tutulum izlenmedi.



Resim 2. Altmış yaşında erkek hastaya Toraks BT'de sağ akciğerde nodül saptanması nedeniyle nodülün metabolik karakterizasyonu amacıyla 18F-FDG PET/BT uygulandı. Sağ akciğerde mevcut nodülde (SUVmax: 9.4) patolojik tutulum izlendi. PET/BT sonrasında yapılan biyopsi ile NSCLC tanısı aldı.

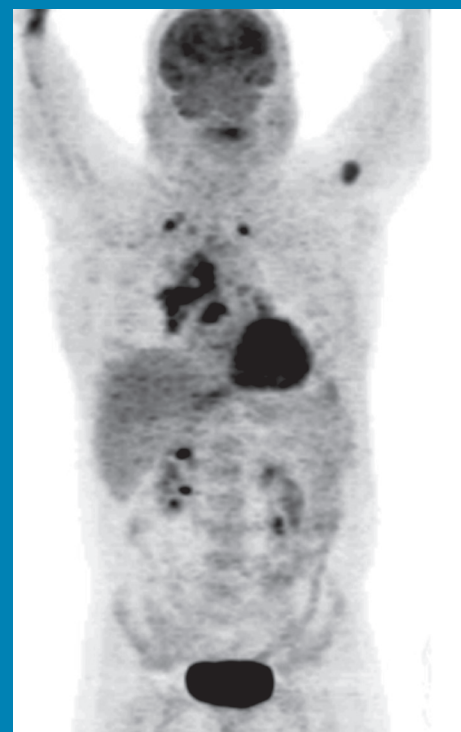
koz 6 fosfataz aktivitesinin daha düşük olması yüksek 18F-FDG tutulumunun temel mekanizmalarıdır. Ayrıca, canlı tümör hücresi miktarı ve tümör dokusunda artmış kan akımı da 18F-FDG tutulumunda önemli parametrelerdir.

18F-FDG PET/BT pekçok tümörde olduğu gibi akciğer tümörlerinde de evreleme, yeniden evreleme, tedavi yanıtının değerlendirilmesi amaçları ile yaygın olarak kullanılırken akciğerde özel bir diğer kullanım alanı ise soliter pulmoner nodüllerin değerlendirilmesidir.

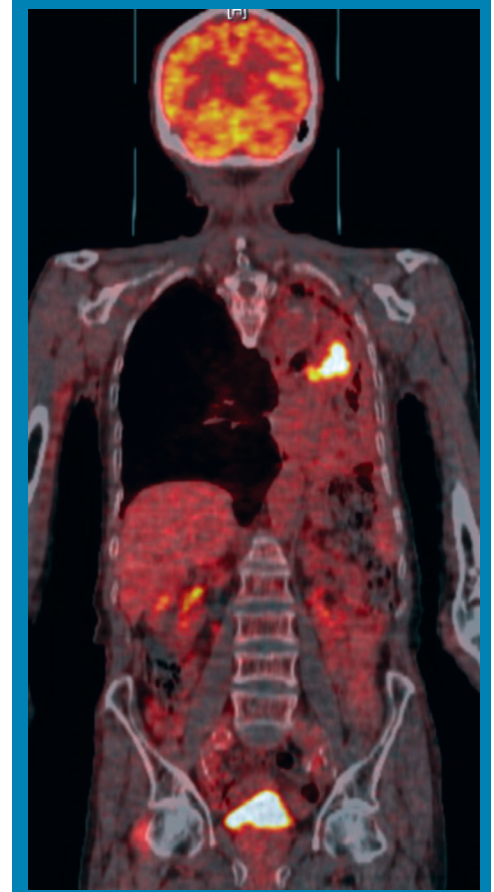
Soliter Pulmoner Nodül Değerlendirmesi

SPN tanımına uyan Evre-I akciğer kanserleri ile benign SPN nedenlerini ayırıcı tanısının yapılması cerrahi kararının verilmesi açısından oldukça önemlidir. SPNlerini benign-malign ayırımında hastanın yaşı, nodül boyutu, büyüme hızı, satellit nodüllerin varlığı gibi yön gösterici parametreler olmakla birlikte bu bilgiler yeterli güvenilirliğe sahip değildir. Balgam sitolojisi vakaların ancak %10-20'sinde yardımcı olabilmektedir. Transtorasik aspirasyon biyopsisi periferik yerleşimli nodüllerde denenebilir, ancak 2 cm'den küçük lezyonlarda yalancı negatiflik oranı yüksektir.

PET bu vakalarda non invaziv bir tanı testi olarak devreye girmektedir. 18F-FDG PET'in SPN ayırıcı tanısında duyarlılığı ve özgüllüğü, %96 ve %80 olarak bildirilmiştir. Benign-malign lezyonların ayırımında 2.5 SUV değeri kabul edilmektedir. Ancak görsel değerlendirmede kan havuzundan (karaciğer, mediasten) daha yüksek tutulum oranına sahip lezyonlarda malign olarak değerlendirilmelidir. Yanlış pozitif sonuca neden olabilecek lezyonlar arasında tüberküloz, histoplazmosi, aspergilloz, kriptokokus, psödötümör, sarkoidozis ve wegener hastalığı sayılabilir. Bazı düşük metabolik aktiviteli tümörler (bronkoalveolar karsinom, karsinoid tü-



Resim 3. Ellidokuz yaşında erkek hastaya subkarinal lenf nodundan yapılan biyopsi sonucunun NSCLC ile uyumlu gelmesi nedeni ile evreleme amacıyla 18F-FDG PET/BT yapıldı. Sağ supraklaviküler, sol inferior juguler lenf nodlarında (SUVmax: 9.0), anterior mediastinal, paratrakeal, aortikopulmoner ve karinal lenf nodlarında (SUVmax: 12.9), sol humerus proksimalinde (SUVmax: 8.0) ve sol akciğer alt lob lateral bazal segmentte (SUVmax: 3.4) patolojik tutulumlar izlendi.



Resim 4. Seksen yaşında erkek hastaya Toraks BT'de sol hiler bölgede kitle saptanması nedeni ile tanı ve evreleme amacı ile 18F-FDG PET/BT yapıldı. Sol hiler bölgede mevcut kitle lezyonunda (SUVmax:17.0) patolojik 18F-FDG tutulumu gözlemlendi. PET/BT sonrası yapılan biyopsi ile NSCLC tanısı aldı.

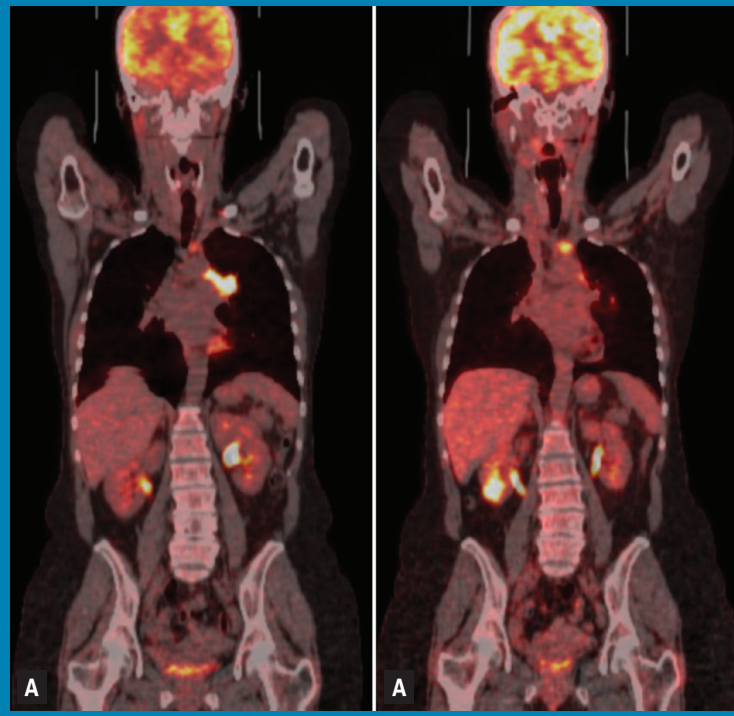
mör vb.), 1 cm'den küçük tümörler ve hiperglisemi durumunda ise yanlış negatif sonuçlar görülebilir. Aynı zamanda malign SPN'lerde daha yüksek SUV değerlerinin kötü prognozla ilişkili olduğu da gösterilmiştir.

Akciğer Ca'da PET/BT

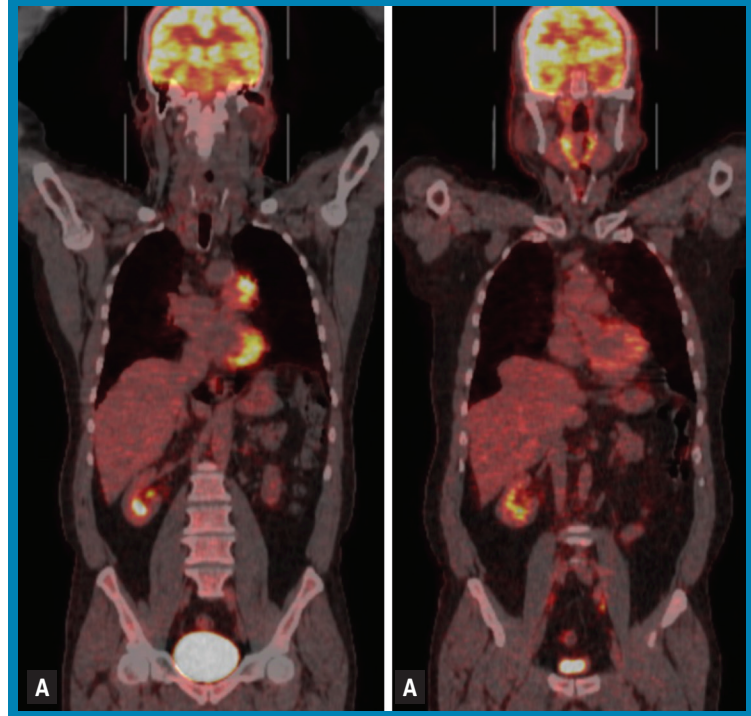
18F-FDG PET/BT Akciğer kanserli olgularda hastalığın evrelemesi, uygulanan tedavilere yanıtın değerlendirilmesi ve nüks şüphesi olan olgularda hastalığın yeniden evrelemesi amaçları ile yaygın olarak kullanılır. Evrelemede temel kullanım amacı hastaların cerrahi girişime uygun olup olmadığının belirlenmesidir. Yeni tanı akciğer kanserli vakaların yak-

laşık ¼'ünde mediastinal lenf nodlarına, yarısında ise uzak organlara metastaz saptanır. Evre I-II NSCLC vakaları operabl olarak kabul edilirler. Bu hastaların doğru evrelemesi gereksiz cerrahi operasyon oranını azaltır. 18F-FDG PET/BT'nin FDG PET uzak metastazları saptanmaktaki duyarlılığı %94, özgüllüğü %97 olarak bildirilmektedir. Akciğer kanserlerinin srenal ve kemik metastazlarının gösterilmesinde 18F-FDG PET/BT oldukça yüksek duyarlılığa sahiptir.

Kemoterapi yada radyoterapi uygulanan hastalarda tedavi yanıtının değerlendirilmesi 18F-FDG PET/BT'nin bir diğer sık kullanım alanıdır. Tedaviden tümöral lezyonların SUV değerlerinin azlaması



Resim 5. Ellidört yaşında bayan hastaya sol hiler bölgede yerleşimli NSCLC tanısı ile evreleme amacıyla 18F-FDG PET/BT yapıldı (a). Sol hiler yerleşimli kitlerde (SUVmax: 15.6), sol paratrakeal (SUVmax: 6.3) ve sol subklaviküler lenf nodunda (SUVmax:4.9) patolojik tutulumlar izlendi. 3 kür kemoterapi sonrası tedavi yanıtını değerlendirmek amacıyla PET/BT çalışması tekrarlandı (b). sol hiler kitlerde (SUVmax:4.4) ve sol subklaviküler lenf nodunda (SUVmax:2.8) tanımlanan tutulumların yoğunluğu azalırken sol paratrakeal lenf nodunda (SUVmax:7.6) mevcut tutulum yoğunluğunda artış gözlemlendi.



Resim 6. Ellidokuz yaşında erkek hastaya sol hiler bölgede yerleşimli kitle nedeni ile tanı ve evreleme amacıyla 18F-FDG PET/BT yapıldı (a). Sol hiler yerleşimli kitlerde (SUVmax: 10.1) patolojik tutulum izlendi. Ayrıca aortikopulmoner lenf nodunda (SUVmax: 6.2) ve lumbal 4. vertebrada (SUVmax:4.2) da patolojik tutulumlar saptandı. PET/BT sonrasında yapılan bronkoskopik biyopsi ile NSCLC tanısı aldı. Hastaya 3 kür kemoterapi uygulandıktan sonra tedavi yanıtını değerlendirmek amacıyla PET/BT tekrarlandı (b). Sol hiler bölgede bölgede mevcut lezyonda, aortikopulmoner lenf nodunda ve L4 vertebrada patolojik tutulum izlenmedi.

tedavi yanıtının göstergesi iken, SUV değerlerinin artması ya da yeni lezyonlar izlenmesi tedavi altında progresyonun göstergesidir.

Tedavi uygulanan hastalarda bir diğer sık karşılaşılan sorun ise takipleri sırasında

konvansiyonel görüntüleme yöntemleri ile saptanan lezyonların nüks/fibrozis ayrımının yapılmasıdır. Özellikle radyoterapi uygulanan hastalarda radyoterapiye sekonder değişikliklerin nüksten ayrımı oldukça önemli bir sorun teşkil

etmektedir. Bu hastalarda 18F-FDG PET/BT'nin duyarlılığı %100, özgüllüğü ise %72 olarak bildirilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Reske SN, Kotzerke J. FDG PET for clinical use. Results of the 3rd German Interdisciplinary Consensus Conference, "Onko-PET III", 21 July and 19 September 2000. Eur J Nucl Med;28:1707-1723, 2001.
2. Lowe VJ, Fletcher JW, Gobar L, Lawson M, Kirchner P, Valk P, Karis J, Hubner K, Delbeke D, Heiberg EV, Patz EF, Coleman RE. Prospective investigation of positron emission tomography in lung nodules. J Clin Oncol;16:1075-1784, 1998.
3. Kostakoglu L, Goldsmith SJ. 18F-FDG PET evaluation of the response to therapy for lymphoma and for breast, lung, and colorectal carcinoma. J Nucl Med; 44:224-239, 2003.
4. Bury T, Corhay JL, Duysinx B, Daenen F, Ghaye B, Barthelemy N, Rigo P, Bartsch P. Value of FDG PET in detecting residual or recurrent nonsmall cell lung cancer. Eur Respir J;14:1376-1380, 1999.



Uzm. Dr. Fatmanur KARAKÖSE
Bezmialem Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul.
E-mail: fatmanurkarakose@yahoo.com

Nargile

Nargile, tütünün Ortadoğu ve Güney Asya'ya özgü bir içim şeklidir. Bilinen ilk yolculuğunu Christopher Columbus ve arkadaşlarına ait gemilerle Amerika'dan Avrupa'ya doğru yapan tütünün , orjinal olarak Asya mı Avrupalı mı olduğu tartışılabilir da hemen her kıtada farklı etnik gruplarda farklı kullanım şekilleri ile karşımıza çıkmaktadır. İstanbul'a ise ilk defa İngiliz, İtalyan, İspanyol gemici ve tacirleri vasıtasıyla getirildiği ve hayatımıza girdiği bilinmektedir.

Tütün, patlıcangiller (solanaceae) familyasından genellikle bir yıllık, bazı türler itibariyle çok yıllık bitkidir. Bitki sistematğinde solanaceae familyasının "nicotiana" cinsi içerisinde yer alır. Bu cinse dahil yaklaşık 65 türün sadece "Nicotiana tabacum" ve "Nicotiana rustica" sigara, puro, pipo vb. tutun mamullerinin yapımında kullanılır. Yapraklarında bulunan organik azotlu bir madde olan nikotin tütünü diğer bitkilerden ayırır. Kökte sentezlenen nikotin yapraklarda birikir, keyif verici ve alışkanlık yapıcı güçlü bir alkaloiddir.

Farklı kültürlerde çiğneme, sarma, sigara, puro, pipo, enfiye, çiğneme ve nargile

olarak kullanılabilir. Sözcüğün kökeni Farsça 'da Hindistan cevizi anlamına gelen nargil kelimesinde türetilmiştir. İlk ortaya çıkışı Hindistan cevizinin içini boşaltıp kabuğuna pipet sokarak hint keneviri içmekle olmuştur. İran ve Arap kültürlerinde ise cam, çini porselen nargileler kullanılmıştır. Türkler ise 16. yüzyıldan bu yana nargileyi kullanmaktadır.

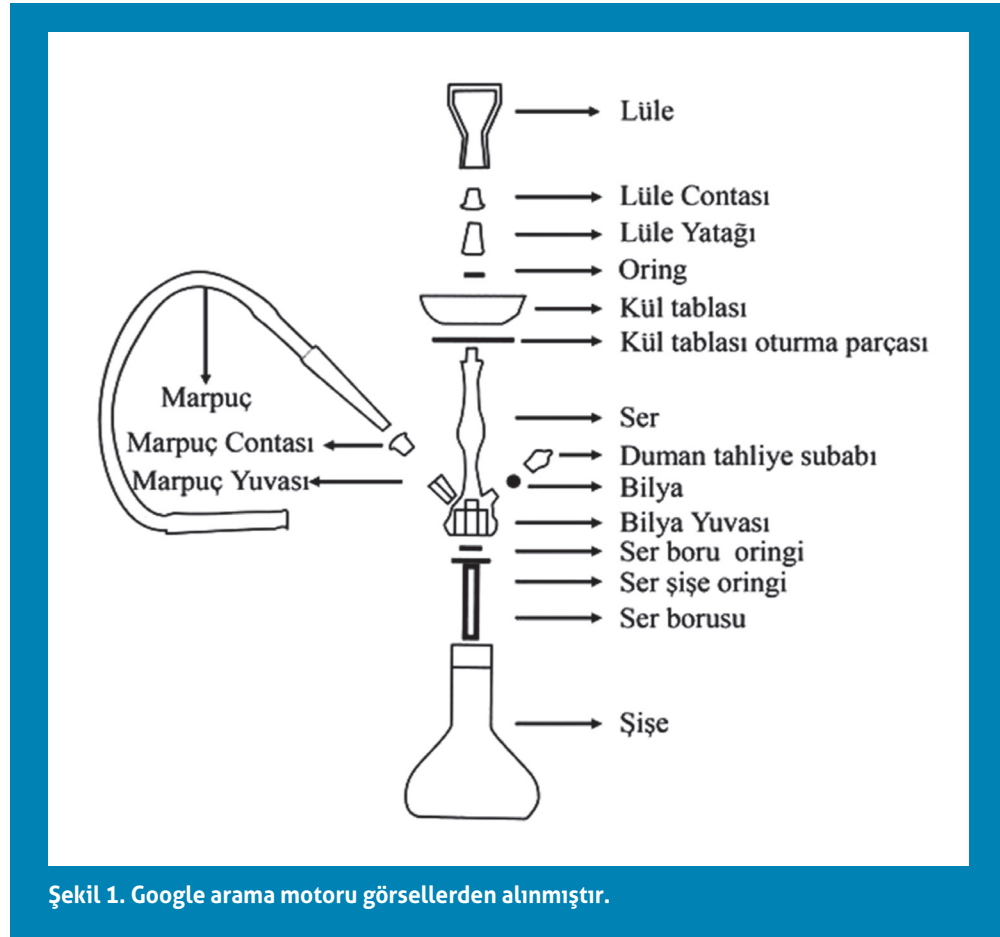
Nargile; lüle (tütünün konduğu kısım), ser (uzun gövde), şişe ve marpuç (ağza alınan hortumun ucu) olmak üzere dört ana parçadan oluşur (Şekil 1). "Natürel nargilelik tütün mamulü", üretiminde genellikle tömbekinin (kıyıldıktan sonra gecedan ıslanmaya bırakılan tütün) kullanıldığı klasik ürünü tanımlar. "Aromalı nargilelik tütün mamulü" ise üretiminde yüzde 20-30 tütün, yüzde 70-80 oranında aromatik maddelerle diğer kimyasalların katıldığı ürünleri ifade etmektedir. Algısal olarak kullanıcılar arasında daha masum olduğu kabul edilen nargilede, tek içim sonrası idrar, tükürük ve plazma kotinin değerleri oldukça yüksek saptanmıştı ki bu da olası zararlar açısından gözümüzün önündeki tehlikenin açık bir kanıtıdır.

Nargile dumanında 3 madde bulunur. Nikotin, katran ve ağır metaller (arsenik, berilyum, nikel, kobalt, krom, kurşun). 10 g tütünle hazırlanan nargileyle; 30 saniye aralıklarla üç saniyelik 100 nefes alma (0.3 L) ile standardize edilen içme protokolünde 2.25 mg nikotin, 242 mg katran ve ağır metaller solunum sistemine alınmaktadır. Aynı çalışmada nargile ile tütünde 450 derecelik ısınma saptanırken, sigarada bu ısının 950 derece olduğu belirtilmiştir. Nargilede oluşan katran ısıya değil devotilizasyona, sigarada ise direkt ısı etkisine bağlı oluşmaktadır ve sigara dumanının yapısı nargileden farklıdır. Çalışmalarda tütündeki bu ısının kanserojen ve mutajen özellikleri belirlendiği ifade edilmiştir.

Elie A Akl ve arkadaşlarının 2011'de derlediği makalede genel ve özel popülasyonlarda nargile kullanım prevalansını gözden geçirilmiştir. Bu çalışmaya göre; en yüksek kullanım prevalansı okul çağı çocuklarındadır. ABD'de özellikle Arap-Amerikan popülasyonunda (%12-15), Körfez Arap ülkelerinde (%9-16), Estonya (%21) Lübnan (%25) olarak saptanmıştır. Yine üniversite öğrencilerinde de kullanım oranı yüksek

olup; Körfez Arap ülkeleri (%6), İngiltere (%8), ABD (%10), Suriye (%15), Lübnan (%15) olarak bulunmuştur. Erişkinlerde ise oranlar Pakistan (%6), Körfez Arap ülkeleri (%4-12), Australya (%11, Arapça konuşanlarda), Suriye (%9-12), Lübnan (%15)'dir. Yine Lübnan ve Mısırdaki grup olarak nargile kullanım oranları sırasıyla, %5 ve %11-15 arasındadır ve Lübnan'da gebe kadınların %5-6'sı nargile kullanmaktadır. Dünyada oranlar böyleyken, 2003 yılında ülkemizde yapılan bir çalışmaya göre ise, içicilerin %54.6'sı 18-24 yaş grubundaydı, çalışmaya katılanların yaş ortalaması ise 23 idi. Çoğu son iki yılda başlamıştı ve yarısı nargilenin zararlarını biliyorken %18'i bu konuda bilgi sahibi değildi. Yarından fazla katılımcı bağımlılık yapma potansiyelini bilmiyordu ve %27,9 u sigara bağımlısı değildi.

Nargilenin sağlık üzerine etkilerini araştıran çok sayıda makalenin taranması ile elde edilen verilere göre; nargile kullanımını ve akciğer kanseri [OR= 2, 12, %95 CI 1, 32-3, 42]], solunumsal hastalık [OR= 2,3 %95 CI, 1, 1-5, 1], düşük doğum ağırlığı [OR= 2, 12 %95 CI, 1, 08-4, 18] ve peridontal hastalık (OR= 3-5) arasında önemli bir birliktelik vardır. Nazofarengeal kanserler, özefageal kanserler, oral displazi ve infertilite ile anlamlı birliktelik saptanmamakla birlikte,



Şekil 1. Google arama motoru görsellerden alınmıştır.

zararları etkileri göz ardı edilemez. Grup olarak nargile içme ve Hepatit-C infeksiyon gelişimi arasında anlamlı birliktelik saptanmamıştır. Ancak bu verilerin kanıt düzeyi düşük ve çok düşük olarak sınıflanmıştır. 2011'de yine nargilenin solunum fonksiyonlarına etkisinin araş-

tırıldığı bir meta-analizde de, sigara kadar zararlı olduğu ve KOAH nedeni olabileceği belirtilmiştir.

Özellikle genç nüfusun bilgilendirilmesi, etnik bir sempati aracı olarak kullanılan nargilenin olası zararlı etkilerinden koruma ve uzaklaştırma sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Toraks Derneği Tütün ve Tütün Kontrol Kitabı, 2010
2. Elie A Akl, Sameer K Gunukula, Sohaib Aleem et al. The prevalence of water pipe tobacco smoking among the general and specific populations: a systematic review. BMC Public Health 2011, 11:244.
3. Elie A Akl, Swarna Gaddam, Sameer K Gunukula, et al. The effects of water pipe tobacco smoking on health outcomes: a systematic review. International Journal of Epidemiology 2010;39:834-857.
4. Nüket Subaşı, Nazmi Bilir, Erkan İlhan ve ark. Nargile İçenlerin Nargile İçme Konusundaki Bilgi, Tutum ve Davranışları. Turkish Thoracic Journal 2005;t 6 (2): 137-143.



Prof. Dr. Akın KAYA

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara
E-mail: kayaakin@gmail.com



Prof. Dr. Çetin ATASOY

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara
E-mail: cetinatasoy@yahoo.com

Nefes Darlığı ve Akciğerde Kavitesi Olan Hasta

Kırksekiz yaşında erkek hasta nefes darlığı, öksürük ve halsizlik şikayetleri ile başvurdu. Olguda 20 yıl önce akciğer tüberküloz ve 20 paket/yıl sigara öyküsü mevcuttu. Hipertansiyon dışında ek hastalığı olmayan hastanın son iki-üç yıldır nefes darlığı şikayeti olduğu öğrenildi. Hemoptizi yoktu. Fizik muayenede vital bulgular stabil, siyanoz, pretibial ödem ve solunum sistemi muayenesinde ekspiriyum uzun, nadir ronküsler ve bilateral inspiratuvar raller mevcuttu. Laboratuvar incelemede, hemogram ve kan biyokimyası normaldi ve arter kan gazında pH: 7.35, PaO₂: 44.5 mmHg ve PaCO₂: 51.4 mmHg olarak bulundu. Solunum fonksiyon testinde FVC: %25 FEV₁: %22 oran: %69.7 ve MMF: %14 saptandı. Olguya ait PA akciğer grafisi Resim 1'de, toraks BT kesitleri Resim 2'de gösterildi.

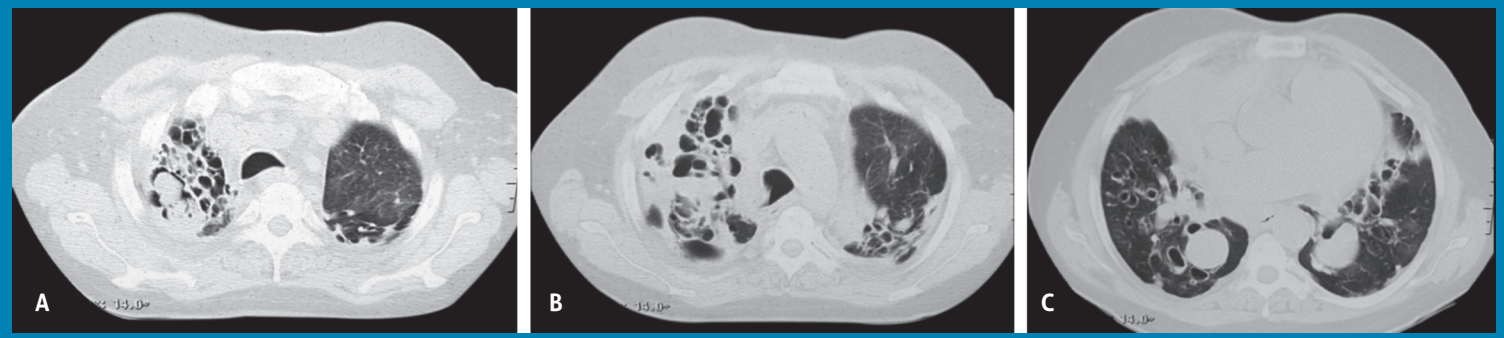
Bu olguda mantar topunun çok karakteristik iki özelliği bulunmaktadır: hava-hilal bulgusu ve sünger-benzeri görünüm.

Mantar topunun radyografik bulgusu kavite veya kistik bir boşluk içerisinde yuvarlak bir yumuşak doku dansitesi olmasıdır. Mantar topuna ait bu kitle kavite lümeninin genellikle bir kısmını doldurduğundan kavite duvarları ile mantar topu arasında hava hilali (air crescent) adı verilen hilal şeklinde bir hava dansitesi görülür. Mantar topları önceden var olan kaviteler, hava kistleri veya bronş lümenleri içerisinde gelişirler. Mantar topları en sık eski tüberküloz enfeksiyonu veya sarkoidoz sonucu gelişen hava boşlukları içerisinde geliştiğinden, bu lezyonlar en fazla üst zonlarda saptanır. Hava hilalinin en sık nedeni mantar topu olmakla beraber bu bulgunun akciğer kanseri ve kavite içi hematoma gibi başka durumlarda da ortaya çıkabileceği bilinmelidir.



Resim 1. PA akciğer grafisinde her iki akciğerin üst zonlarında hacim kaybı ve plevral kalınlaşma izleniyor. Sağ akciğerde üst ve orta zonda halkasal lüsenşiler görülüyor. Apikal yerleşimli halkasal lüsenşinin içerisinde yuvarlak bir opasite dikkati çekiyor; bu opasitenin üzerinde hilal şeklinde bir görünüm oluşmuş (hava-hilal bulgusu). Sol üst zonda 4. kostanın arka bölümü üzerine süperpoze iyi sınırlı bir nodül görülüyor. Her iki alt zonda bronşiektaziyle uyumlu tren yolu şeklinde kalın duvarlı tübüler opasiteler mevcut. Pulmoner konus ileri derecede geniş. Hiluslar üst loblardaki hacim kaybı nedeniyle yukarıya doğru yer değiştirmiş.

Hava hilali BT'de de görülebilir. BT'de hava hilalini oluşturan intrakaviter kitle (mantar topu) genellikle düzensiz hava boşlukları (bu olgudaki gibi noktasal veya çizgisel lüsenşiler) içe-



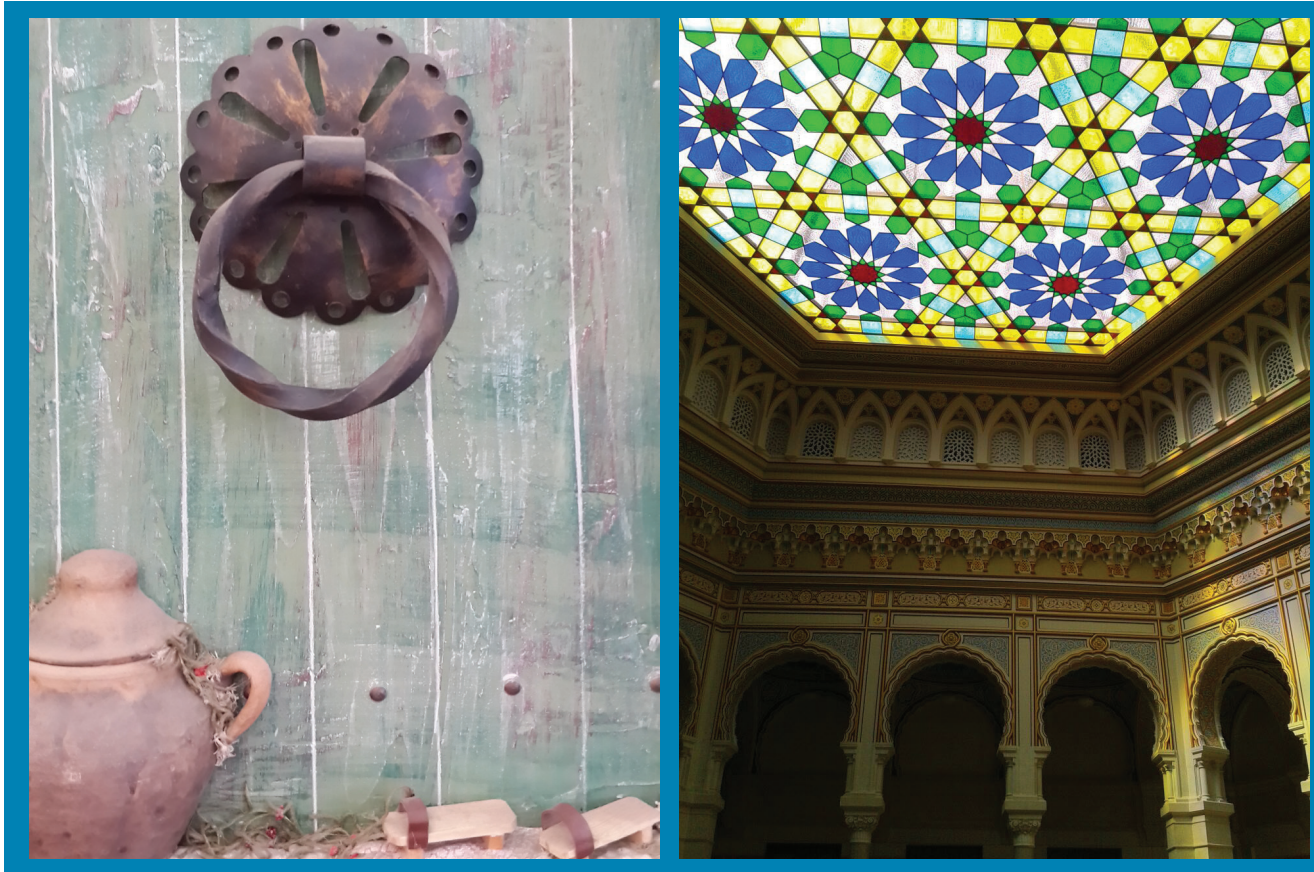
Resim 2A,B. Üst zondan geçen kesitlerde sağda daha fazla olmak üzere her iki üst zonda hacim kaybı ve kistik bronşiektazi görülüyor. Resim 2A'da kistik bronşiektazi lümeninde yuvarlak bir dolum defekti dikkati çekiyor. Bu dolum defektinin önündeki hava hilal bulgusuna dikkat ediniz. Yuvarlak dolum defektinin hemen arkasında, içerisinde nokta ve çizgi şeklinde lüseniler bulunan ve görünümü süngere benzetilebilecek ikinci bir dolum defekti var. C) Alt zonlarda da yaygın bronşiektazi izleniyor. Posterior segmental arterlerin (yıldızlar) ileri derecede geniş olduğu görülüyor (bu arterleri hemen önlerindeki segmental bronşlarla karşılaştırdığımızda bronşlara göre çok daha geniş oldukları anlaşılacaktır).

ren sünger-benzeri bir kitle şeklindedir. Mantar topu sıklıkla hareketlidir, hastanın pozisyonu değiştirilirse o da yer değiştirir. Süngerimsi görünüm mantar topu için o kadar karakteristiktir ki mantar topu kaviteyi tamamen doldursa ve bu yüzden belirgin bir hava hilali görülmesede dahi, mantar topu tanısı koyulabilir. Her mantar topunda radyolojik görünüm bu

örnekte olduğu kadar tipik değildir. Bazı erken olgularda beirgin bir "top" bulunmaz, bunlarda tek bulgu olarak kavite duvarında veya lümeninde mantar ipliklerini temsil eden buruşuk görünümlü düzensiz çizgisel opasiteler görülebilir.

Bu hastadaki diğer bulgular bronşiektazi ve pulmoner hipertansiyondur. Pul-

moner hipertansiyon nedeniyle santral pulmoner arterler genişlemiş, pulmoner konus bölgesi çok konveks bir görünüm kazanmıştır. Segmental pulmoner arterin komşuluğundaki segmental bronşa göre belirgin olarak geniş olması da bir başka pulmoner hipertansiyon bulgusudur ve Resim 2 C'de bu durum örneklenmiştir (yıldız: geniş segmental arter).



Fotoğraflar: Abdullah KANSU



Doç. Dr. Mehmet BAYRAM

Bezmialem Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul.
E-mail: drmehmetbayram@yahoo.com

Akut Toksik İnhalasyona Bağlı Akciğer Hasarı

Birçok gaz ve dumanın inhalasyonunun akciğere toksik etkilerinin olduğu bilinmektedir. İnhalasyon yoluyla oluşan hasarlar arasında asfiksi, lokal irritasyon, reaktif hava yolu disfonksiyonu, toksik emilim ve allerji sayılabilir.

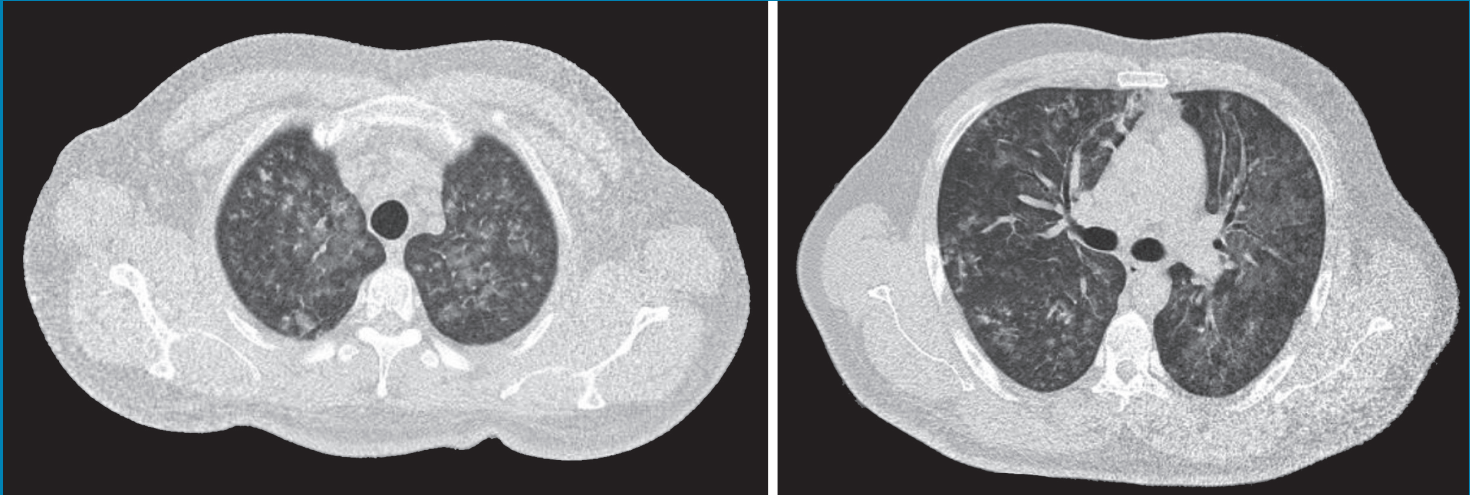
Halk dilinde adıyla kezzap olarak bilinen Nitrik asid (HNO_3) en güçlü asitlerden ve oksidan bileşiklerden biridir. Sanayide altın, bakır, platin, alüminyum gibi metallere diğer metallerden ayrıştırılmasında oldukça yaygın kullanılır. Ayrıca, nitrat bileşikler gübre ve askeri sanayide patlayıcı yapılarında kullanılmaktadır. Bu yazımızda yüksek konsantrasyonda nitrik asit maruz kalan olgumuzu sunuyoruz.

Otuzbeş yaşında erkek hasta acil servise 12 saat önce başlayan ve giderek artan solunum sıkıntısı ile başvurdu. Öyküsünde daha öncesinde bilinen bir hastalığı, sigara kullanım öyküsü yoktu. Mesleği sorgulandığında sanayide 12 yıldır nikelaj yapım ve söküm işinde çalıştığını belirtti. Bu işlemin prosedüründe metal malzemenin bir sepete konulup nitrik asitle dolu bir fıçının içine daldırıldığı ve nikel tamamen çözülene kadar bekletildiği öğrenildi. Acile başvurusundan 16 saat önce de üzeri nikkelle kaplı alüminyum hammaddesinden yapılmış olan eski kapı kollarında aynı işlemi uygulamak için nitrik asit dolu fıçının kapağı açtığında yoğun gaz dumanı salındığı ve bu dumana maruz kaldığını ifade etti. Fizik muayenesinde dispneik ve ajiteydi. Solunum sayısı dakikada 35 civarı idi. TA: 110/70 mmHg, oda havasında ok-



Resim 1. Hastanın acil başvuru anındaki PA akciğer grafisine tüm zonları tutan ve dağılım dominansı göstermeyen asiner opasiteler görülüyor.

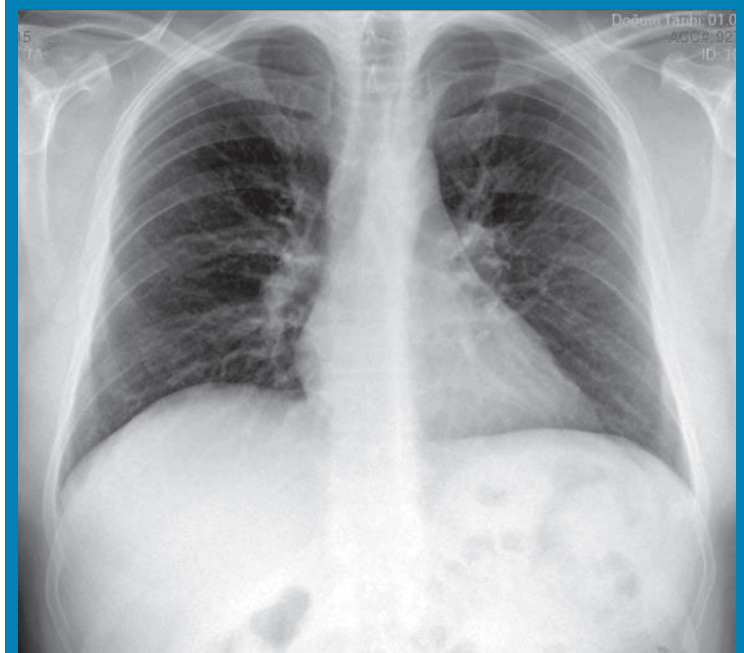
sijen saturasyonu pulse oksimetre ile %88 iken, 2 L nazal oksijen ile %93 idi. Solunum sistemi muayenesinde oksülasyonunda tüm alanlarda ince raller duyuluyordu. Oda havası



Resim 2. Hastanın acil başvuru anındaki toraks BT parankim kesitlerinde her iki akciğerde sentrilobüler buzlu cam opasiteleri, her iki akciğerde yaygın asiner tarzda infiltrasyon alanları tomurcuklanan ağaç manzaraları izlenmekte.



Resim 3. Hastanın tedavisinin beşinci günü akciğer grafisinde lezyonlarda gerileme izleniyor.



Resim 4. Hastanın tedavisinin 10. günü PA akciğer grafisinde tam düzelme izleniyor.

arter kan gazında pH: 7.55 pCO_2 : 33 pO_2 : 61 HCO_3 : 30, kan sayımında lökosit 20 bin/ mm^3 ve CRP 16 mg/dL saptandı. Hastanın başvuru PA akciğer grafisi Resim 1'de verilmiştir. Hastada ön planda akut toksik inhalasyona bağlı akciğer hasarı düşünüldü. pO_2/fiO_2 : 290 Hafif ARDS kabul edildi. Akciğer parankimini daha net değerlendirmek için toraks BT çekildi. Gerek hastanemiz gerekse dış hastanelerde YBÜ yatağı bulunmadı-

ğından servise alındı. Pnömoni olasılığı ekarte edilemeyeceği için tedaviye klaritromin 500 tb 2x1 eklendi. Ajite olması ve nazal oksijenle oksijenizasyonunun iyi olması nedeniyle NIMV uygulanmadı. İkinci gün kliniğinde belirgin düzelme oldu, solunum sıkıntısı azaldı.

Tedavinin beşinci gününde radyolojik olarak da iyileşme görüldü (Resim 3).

Klinik olarak belirgin rahatlayan oksijen ihtiyacı kalmayan ve üzerine hasta ayakta takibe alındı. Onuncu gün poliklinik kontrolünde hiç şikâyeti olmayan hastanın akciğer grafisinde tam düzelme görüldü. Solunum fonksiyon testlerinde FEV_1 , FVC, PEF değerleri beklenenin %100'ünün üstündeydi. (Resim 4). prednizolon 64 mg'a düşüldü. Tedricen azaltılarak birinci ayda tedavinin sonlandırılması planlandı.



Prof. Dr. Kürşat UZUN

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı ve Yoğun Bakım Bilim Dalı, Konya
E-mail: uzunkur@yahoo.com

Erişkinlerde Toplum Kökenli Pnömoniler için Antibiyotik Tedavi Stratejileri

Antibiotic Treatment Strategies for Community-Acquired Pneumonia in Adults. N Engl J Med 2015; 372: 1312-23.

Amaç: Servise kabul edilen toplumdan gelişen pnömonilerde antibiyotik seçimi sınırlı bulgulardan dolayı karmaşık bir olaydır. Bu çalışmada ampirik olarak başlanılan betalaktam, flurokinolon monoterapileri ile betalaktam-makrolid kombinasyonu tedavileri karşılaştırıldı.

Metod: Randomize bir küme çalışmasında dört aylık dönemler ile rotasyon uygulanan çapraz çalışma 90 günlük mortaliteye göre beta laktam tedavi stratejisinin betalaktam-makrolid kombinasyon ve flurokinolon tedavisinden daha aşağı bir tedavi olmadığı test edildi.

Sonuçlar: Betalaktam tedavi grubuna 656, betalaktam-makrolid kombinasyon tedavisine 739 ve flurokinolon grubuna ise 888 hasta alındı. Tedaviye uyum sırasıyla %93, %88 ve %92.7 idi. Hastaların yaş ortalaması 70 idi. Bu tedavi stratejilerinde 90 günlük mortalite sırasıyla %9 (59 hasta), %11.1 (82 hasta) ve %8.8 (78 hasta) idi. Tedavi amacına yönelik analizde ölüm riski betalaktam tedavi grubu ile karşılaştırıldığında göre %1.9 ile en yüksek betalaktam-makrolid kombinasyon tedavi grubunda olup, en düşük ölüm riski betalaktam grubu ile

karşılaştırıldığında %0.6 ile flurokinolon tedavi grubunda gözlemlendi. Ortalama hastanede yatış süresi tüm gruplarda 6 gün idi. Ortalama oral tedavi başlama zamanı flurokinolon grubunda 3 gün (0-4) diğer gruplarda ise 4 (3-5) gün idi.

Tartışma: Toplum kökenli pnömoni şüphesi ile servise yatırılan hastalarda 90 günlük mortaliteye göre betalaktam monoterapisinin betalaktam-makrolid kombinasyon ve fluronikon monoterapisinden daha aşağı bir tedavi seçeneği olmadığı gösterilmiştir.

Ağır Toplum Kökenli Pnömonili ve Yüksek İnflamatuvar Cevaplı Hastaneye Yatan Hastalarda Tedavi Yetersizliğinde Kortikosteroidin Etkisi

Effect of Corticosteroids on Treatment Failure Among Hospitalized Patients With Severe Community-Acquired Pneumonia and High Inflammatory Response (A Randomized Clinical Trial) JAMA 2015; 313: 677-86.

Amaç: Ağır pnömonili hastalarda tedavi yetersizliği aşırı inflamatuvar cevap ve kötü sonuçlar ile ilişkilidir. Kortikosteroidler bu hastalarda sitokin salınımını azaltabilir. Fakat bu tedavinin faydası tartışmalıdır. Bu nedenle çalışmada ağır

pnömonili ve yüksek inflamatuvar cevaplı hastalarda steroidin etkisi değerlendirilmiştir.

Metod: İspanya'da 3 eğitim hastanesinde çok merkezli, randomize, çift kör ve plasebo kontrollü olarak, çalışmaya

kabul esnasında CRP değeri 150'nin üstünde olan yüksek inflamatuvar cevaplı ve ağır pnömonili hastalar alınmıştır. Hastalar 2004-2012 yılları arasında takip edilmiştir.

Hastalar hastaneye kabulünden sonraki

36 saat içinde ya 12 saat ara ile bolus tarzında 0.5 mg/kg steroid tedavisine (n: 61) veya beş gün süre ile plasebo (n: 59) olarak randomize edilmiştir. Esas sonuç olarak tedavi yetersizliği (Erken tedavi yetersizliği:

1. Şok gelişimine bağlı olarak klinik bozulma,
 2. İnvaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı olması,
 3. Tedavinin ilk 72 saat içinde ölüm;
- Geç tedavi yetersizliği;
1. Radyolojik ilerleme,
 2. Ağır solunum yetmezliği,
 3. Şok gelişmesi,

4. İnvaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı,
5. Tedavi başladıktan sonra 72 saat ile 120 saat arasında ölüm gözlenmesi veya hem erken hemde geç yetersizliğin gözlenmesi alınmıştır. Hastanede ölüm sekonder sonuç idi. Ayrıca, yan etkilere değerlendirildi.

Bulgular: Plasebo grubu (18 hasta (%31) ile karşılaştırıldığında metil prednizolon grubunda (8 hasta (%13) ($p \leq 0.02$) daha az tedavi yetersizliği gözlemlendi. Gruplar arasındaki bu fark %18 (%95 CI, %3-%32) idi. Kortikosteroid tedavisi bu hasta grubunda tedavi yetersizliğini azalttı (odds ratio, 0.34 (%95 CI, 0.14-0.87) ($p \leq 0.02$). Hastanede ölüm oranı her iki grup

arasında farklı değildi (steroid grubunda 6 hasta (%10), plasebo grubunda 9 hasta (%15) ($p = 0.37$). Hiperglisemi metilprednisolon grubunda 11 hastada (%18) ve plasebo grubunda 7 hastada (%12) ($p = 0.34$) gözlemlendi.

Tartışma: Ağır pnömoni ve yüksek inflamatuvar cevaplı hastalarda plasebo ile karşılaştırıldığında metil prednizolonun akut kullanılması tedavi yetersizliğini azalttığı gözlemlendi. Bu bulgular çalışmadaki hasta grubunda bileşik tedavi olarak kortikosteroidlerin kullanımını desteklemektedir.

ASYOD Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi'ni İzliyor musunuz?



KOAH



NIMV



AKCİĞER KANSERİ



PNÖMONİLER



UYKUDA SOLUNUM BOZUKLUKLARI



İNTERSTİYEL AKCİĞER HASTALIKLARI

Sizin Renginiz Hangisi?

SON SAYI



PULMONER VASKÜLER HASTALIKLAR



Uzm. Dr. Enver YALNIZ

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

Uzm. Dr. Onur Fevzi ERER

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

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

Emraz-ı Sariye'den Eğitim Araştırma Hastanesi'ne; 105 yıldır halkımızın ve tıp biliminin hizmetinde...

Tarihçe

İzmir Kuzey Kamu Hastaneleri Birliği'nin ikinci büyük hastanesi olan İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi tüm Ege bölgesine hizmet veren 3. basamak bir eğitim ve araştırma dal hastanesidir.

İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin tarihi 20. yüzyılın başlarına dayanır. Bulaşıcı hastalığı olan hastaların tecridi ve tedavisi amacıyla ilk olarak hastane niteliği taşımayan yapılarda 1910 yılında hizmet vermeye başlanmıştır. 1916'da hastane bahçesine ilk 25 yataklı bir bina yaptırılmış ve 1924 yılında yatak sayısı 50'ye yükseltilerek hastane kimliği kazandırılmıştır. Bu dönemde Emraz-ı Sariye-i İstilaye (Bulaşıcı ve Salgın Hastalıklar) Hastanesi olarak ismi anılan hastane; 1946 yılında İzmir Bulaşıcı ve Salgın Hastalıklar Dev-





let Hastanesi, 1955 yılında İzmir Göğüs Hastalıkları Hastanesi ve 2000 yılında İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi isimlerini almıştır.

Hastanenin ilerleyen yıllardaki isim değişiklikleri işlevsel ve yapısal değişikliklerine de işaret eder. Emraz-ı Sariye-i İstilaiye döneminde hastanede intaniye ihtisası verilirken, 1951 yılında Fizyoloji uzmanlığı, 1963 yılında Göğüs Cerrahi uzmanlığı verilmeye başlanmıştır. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin kuruluşunda da önemli katkısı olan hastanede 1957-1976 yılları arasında tıp fakültesine bağlı Dahiliye, Göğüs Hastalıkları, Nöroloji, Psikiyatri klinikleri hizmet vermiştir.

Günümüzde yalnızca Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi dallarında uzmanlık eğitimi verilmekte olan hastanede yakla-

şık 80 dönüm geniş yeşil bir bahçe içerisinde, 21 farklı binada ve büyük çoğunluğu banyolu iki kişilik odalar şeklinde olan 408 hasta yatağı ile hizmet sürdürülmektedir.

Genel Veriler

Yılda yaklaşık olarak 550.000 poliklinik, 50.000 acil servis ve 15.000 yatan hastaya tıbbi bakım hizmeti verilmekte ve 16.000 ameliyat gerçekleştirilmektedir.

Hastaların yatarak aldığı hizmetler 6 göğüs hastalıkları kliniği (231 yatak), 1 tüberküloz kliniği (54 yatak), uyku bozuklukları merkezi (6 yatak), 2 göğüs cerrahisi kliniği (50 yatak), 1 göğüs cerrahisi yoğun bakım kliniği (7 yatak), göğüs hastalıkları yoğun bakım kliniği (29 yatak), 1 yan dallar kliniği (23 yatak), 1 mahkum koğuşu (8 yatak), 1 acil gözlem (31 yatak), ile verilmektedir.

Hastanenin 3 salonlu göğüs cerrahi ameliyathanesi, 3 salonlu yan dallar ameliyathanesi ve 2 salonlu göz ameliyathanesi bulunmaktadır.

Poliklinik hizmetleri ise 19 göğüs hastalıkları, 7 göğüs onkoloji, 3 radyasyon onkoloji, 1 astım, 1 KOAH, 1 interstisyel hastalıklar, 1 tüberküloz, 1 sigara bırakma, 2 uyku, 9 göğüs cerrahi, 1 ağrı polikliniği, 2 dahiliye, 2 fizik tedavi ve rehabilitasyon, 3 göz polikliniği, 2 KBB polikliniği, 2 diş ünitesi, 5 genel cerrahi, 3 dermatoloji, 1 kardiyoloji polikliniği, 1 kalp damar cerrahi, 2 nöroloji polikliniği, 1 beyin cerrahi polikliniği, 2 psikiyatri, 3 ortopedi, 4 üroloji, 1 kadın hastalıkları ve doğum polikliniği ile yürütülmektedir. Kemoterapi Ünitesi, Radyoterapi Ünitesi, Fizik Tedavi ve Pulmoner Rehabilitasyon Ünitelerinde de ayaktan tedavi hizmetleri verilmektedir.



Bronkoskopi ünitesi, solunum fonksiyon laboratuvarı, diyaliz ünitesi, röntgen ünitesi, bilgisayarlı tomografi ünitesi, ultrason ünitesi, nükleer tıp ünitesi, patoloji laboratuvarı, biyokimya laboratuvarı, mikrobiyoloji laboratuvarı da hastane içinde hizmet vermeye devam etmektedir.

13 göğüs hastalıkları eğitim görevlisi, 2 göğüs cerrahi eğitim görevlisi, 24 göğüs hastalıkları başasistanı, 21 göğüs hastalıkları uzmanı, 4 göğüs cerrahi başasistanı, 7 göğüs cerrahi uzmanı, 24 göğüs hastalıkları asistanı, 7 göğüs cerrahi asistanı, 63 diğer branş uzmanı, 289 hemşire olmak üzere toplam 708 kadrolu personel ve hizmet alınan personelle birlikte toplam 1129 kişiyle birlikte hizmet ve eğitim faaliyetleri verilmektedir.

Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Alanındaki Uygulamalar

Bronkoskopi ünitemizde yılda yaklaşık olarak 5500 fiberoptik bronkoskopi, 1000 EBUS, 100 endobronşiyal tedavi işlemleri uygulanmaktadır. Her yıl yaklaşık 2000 yeni akciğer kanseri tanısı konan hastanemizde bu hastaların tedavisine yönelik olarak 27 koltuklu kemoterapi ünitesi mevcuttur ve günde ortalama 50 hastaya kemoterapi uygulanmaktadır. Göğüs cerrahi klinikleri de yılda 900 civarında A grubu ameliyat yapmaktadır. Bu ameliyatlarda içerisinde VATS lobektomi gibi gelişmiş teknik ve teknolojilerin de kullanıldığı operasyonlar da giderek artmaktadır.

Hastanemiz Türkiye'deki çok ilaca dirençli tüberküloz hastalarının tedavi edilebileceği dört merkezden biridir. 54 ya-

şta tüberküloz servisinde 11 yataklı çok ilaca dirençli tüberküloz hastalarının yattığı bir bölüm bulunmaktadır. Yurıçi ve yurt dışından pekçok hasta bu merkezimizde tedavi olanağı bulmaktadır.

Solunumsal yoğun bakım biriminde yeni mekanik ventilasyon modlarının kullanılabildiği invaziv ve non invaziv mekanik ventilasyon cihazları mevcut olup son dönemde giderek artan bir şekilde ECMO uygulamaları da yapılmaktadır. Ayrıca yoğun bakım biriminde yoğun bakım yan dal uzmanlık eğitimi de yapılmaktadır.

Ege bölgesinin en büyük uyku laboratuvarlarından birine sahip olan Uyku bozuklukları merkezimizde yılda 1600 hastaya polisomnografi yapılabilmektedir.

Üç yıldır hastanemiz tarafından organize edilen göğüs hastalıkları hemşireliği sempozyumu da hemşirelik bakımı konusunda mesleğinin profesyonel gelişimine katkı sağlanmasında önemli rol oynamaktadır.

Konularında dünyaca kabul görmüş bilim insanlarının da yer aldığı 2012 ve 2013 yıllarında yapılan ve 2015 yılı içerisinde üçüncüsü de yapılacak olan İzmir Göğüs Hastanesi Günleri de ülkemizde göğüs hastalıkları ve cerrahisi bilimsel olarak katkı yapmaktadır.

Yukarıda özetle bahsedilen hastanemizin daha gelişerek hastalara ve tıp bilimine daha çok uzun yıllar kaliteli bir şekilde hizmet edeceğine inanıyoruz...

SOLUNUM PLATFORMU

solunum@googlegroups.com

SOLUNUM PLATFORMU'nda 2 yılı aşkın bir süredir birlikteyiz. Bu süre içinde bir büyük aile olduğumuzu hissettik.

Acılarımızı paylaştık. Kaybettiklerimiz için başsağlığı; hastalarımıza şifalar diledik.

Mutluluklarımızı paylaştık. Yeni atanan uzmanlarımızı, asistanlarımızı kutladık. Doçentlik sınavını geçenerleri, Profesörlük kadrosuna yükseltilemleri tebrik ettik. Bir kongrede ödül alan, iyi bir dergide makalesi yayınlanan, bir uluslararası organizasyonda görev üstlenen meslektaşlarımızın sevinçlerine ortak olduk, onlarla gurur duyduk.

Beğendiklerimizi paylaştık. Okuduğumuz şiirleri, romanları; izlediğimiz filmleri, kısa filmleri; dinlediğimiz müzikleri arkadaşlarımıza tavsiye ettik.

Duyduklarımızı paylaştık. Sağlıkta, meslek alanımızdaki gelişmeleri, haberleri; sektördeki önemli aktörlerin beyanatlarını; yeni yayınlanan ve hepimizi ilgilendiren yasaları, yönetmelikleri, tebliğleri, genelgeleri; yetkili makamlarca alınan ve bizleri ilgilendiren kararları hep ilk önce SOLUNUM PLATFORMU'nda okudunuz.

Tepkilerimizi paylaştık. Gelişen olaylar, alınan kararlar, yayınlanan mevzuat, ilgili kişiler ve kurumlarla ilgili eleştirilerimizi, tepkilerimizi dile getirdik. Küfretmeden, hakaret etmeden, aşışılamadan, ötekileştirmeden yaptık bunu.

Düşüncelerimizi paylaştık. Açtığımız grup tartışmalarında görüşlerimizi yazdık, önerilerde bulunduk, soruları cevapladık.

Duygularımızı paylaştık. Yazdığımız şiirleri, vefat eden arkadaşlarımızın, hocalarımızın ardından anılarımızı yazdık. "Henüz ilan-ı aşk eden veya evlilik teklif eden meslektaşımız çıkmadı nedense, bekliyoruz, eli kulağındadır!"

Yaşadıklarımızı paylaştık. Fotoğraflarımızı, gözlemlerimizi, gezi notlarımızı, kahvaltı dünyamızı yayınladık.

Bildiklerimizi paylaştık. Mesleki pratiğimizde işimize yarayacak çok değerli anahtar bilgileri dağıttık "Henüz iki anahtar dağıtamadık, ama neden olmasın belki bir gün onu da yaparız!".

Olgularımızı paylaştık. Poliklinikte, serviste gördüğümüz, tanı koyamadığımız veya ilginç bir tarafı olan olguları gruba yolladık. Anında cevaplar, öneriler aldık. Danışılan bazı olgular SOLUNUM PLATFORMU aracılığıyla transfer oldu, tedavisi yapıldı.

Literatürü paylaştık. Sadece dergi linkleri yayınlamakla yetinmedik. En yeni makaleleri, kılavuzları fırından çıkar çıkmaz sıcak ekmek gibi bölüştük. Etkinliklerimizi paylaştık. Kongreler, sempozyumlar, kursları SOLUNUM PLATFORMU'nda duyduk, başvurduk, katıldık.

Öğrendiklerimizi paylaştık. ATS'den, ERS'den canlı yayınlar yaptık. Anında kongrede sunulan en yeni, kritik, yararlı bilgileri meslektaşlarımıza ilettik.

Bilimi paylaştık. Çok merkezli 4 büyük Ulusal Bilimsel Projeyi (TUPEG, TUSPA, ASPECT ve RIMPACT) SOLUNUM PLATFORMU'nda realize ettik.

Fırsatları paylaştık. Meslektaşlarımıza kendi evinden, işyerinden ilgilendiği bir konuda en yetkin eğitimcileri ONLINE olarak dinleyebilmesinin, sorularını sorabilmesinin, sorulan soruları cevaplayabilmesinin önünü açtık. Online konferanslar, olgu tartışmaları, kurslar gerçekleştirdik.

Velhasıl iyiyi, kötüyü; kederi, sevinci paylaştık. Elimizde, dağarcığımızda ne varsa onları paylaştık. Birbirimizden bir şey esirgemedik. Çünkü biz ilk günden itibaren "paylaşmanın erdem olduğuna inanıyoruz" dedik. Bilimsel paylaşım, mesleki dayanışma ve özgür tartışmanın platformu olduk.

Henüz SOLUNUM PLATFORMU'nu duymamış, üye olmamış akciğer sağlığı alanında hizmet veren tüm meslektaşlarınıza bu mesajı iletin. Onları da üye olmaya davet edin. Bu platformu izlediğinizi, beğendiğinizi ve onunda üye olmasını arzu ettiğinizi yazın. **Üye olmaları için sadece solunum+subscribe@googlegroups.com adresine ad, soyad ve çalıştıkları merkezi bildiren bir mesaj atmaları yeterli.**

Bekliyoruz...

Paylaşmak erdemdir...

Sizi ASYOD'a Üye Olmaya Davet Ediyoruz...

Akciğer Sağlığı ve Yoğun Bakım Derneği (ASYOD), göğüs hastalıkları, göğüs cerrahisi ve yoğun bakım uzmanları ile asistanlarının ve akciğer sağlığı alanındaki diğer profesyonellerinin üye olabileceği bir uzmanlık derneğidir. Sizi, henüz daha çok genç olmasına rağmen pek çok orjinal ve başarılı projeye imza atan ASYOD'a üye olmaya çağırıyoruz.

ASYOD'a üye olmak için www.akcigersagligi.org adresinde ÜYELİK butonunu tıkladığınızda açılan Üyelik Bilgi Formundan bir çıktı alıp doldurup imzalamanız ve mümkünse bir fotoğrafınızla birlikte "Akciğer Sağlığı ve Yoğun Bakım Derneği, İlkiz Sokak No: 17/5 Sıhhiye, Çankaya/ANKARA, Tel: (0312) 232 01 26; Faks: 0312 232 01 26" adresine yollamanız yeterlidir.

Katılımınız bize güç katacaktır. Nice başarılı projeleri birlikte gerçekleştirebilmek umuduyla...



Uzm. Dr. Abdullah KANSU

Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul
E-mail: gevherpasa@hotmail.com



*Balkanlar; adıyla müsemma..
Tabiatı, insanları, hatırlattıkları ile: BAL
Acıları, tarihi, savaşları ile: KAN
Keşfetmek için değil,
hatırlamak için kendizi
unuttuklarınızı ve unutturulanları
bir kardeşinize gider gibi
sevdiğinize varacakmış gibi yola çıkın..
Kendinizi bulacaksınız...*



Akciğer Bülten

Cilt: 3 Sayı: 1 Yıl: 2015



**Akciğer Sağlığı ve Yoğun
Bakım Derneği Adına Sahibi**

Tevfik Özlü

Sorumlu Yazı İşleri Müdürü

Akın Kaya

Editörler

Akın Kaya

Nurhan Köksal

Sanat Yönetmeni

Cihat Özonal

Baskı

Renk Form Matbaacılık

Turgut Özal Bulv. No: 53/Z

İskitler/Ankara

Tel: 0312 384 30 36

Yayın Kurulu

Abdurrahman Şenyiğit

Ahmet Emin Erbaycu

Akın Kaya

Aydın Çiledağ

Erdoğan Çetinkaya

Erhan Tabakoğlu

İrfan Uçgun

Kürşat Uzun

Levent Kart

Mehmet Karadağ

Mehmet Ünlü

Muzaffer Metin

Tarkan Özdemir

Tevfik Özlü

Zeki Yıldırım

AKCİĞER SAĞLIĞI VE YOĞUN BAKIM DERNEĞİ

İlkiz Sokak No: 17/5 Sıhhiye, Çankaya/Ankara

Tel : +90 312 232 01 26 • Faks: +90 312 232 01 26

akcigersagligi@gmail.com